

Aus dem Pathologischen Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Frederick Klauschen

**Innovative histochemisch und immunhistochemisch bestimmbare
Biomarker im muskelinvasiven Harnblasenkarzinom und im
sinonasalen Schleimhautmelanom**

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

im Fach Experimentelle Pathologie

vorgelegt von

Dr. med. Stephan Ledderose

aus München

2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Zusammenfassung, Diskussion und Einordnung themenbezogener eigener Originalarbeiten	3
2.1. Histochemisch und immunhistochemisch bestimmbare Biomarker im muskelinvasiven Harnblasenkarzinom.....	3
2.1.1. Stromale tumorinfiltrierende Lymphozyten eignen sich als prognostischer Parameter im \geq pT2 Urothelkarzinom.....	3
2.1.2. Charakterisierung der tumorinfiltrierenden Lymphozyten im muskelinvasiven Plattenepithelkarzinom der Harnblase und deren Bedeutung als prognostischer Biomarker	5
2.1.3. Expression und prognostischer Wert von Nectin-4 in muskelinvasiven Sonderformen des Harnblasenkarzinoms.....	7
2.1.4. Die Überexpression von P2X1- und P2X7-Rezeptoren stellt einen negativen prognostischen Faktor für das muskelinvasive Harnblasenkarzinom dar	10
2.2. Histochemisch und immunhistochemisch bestimmbare Biomarker im sinonasalen Schleimhautmelanom	13
2.2.1. Tumorinfiltrierende Lymphozyten eignen sich als prognostischer Biomarker im sinonasalen Schleimhautmelanom	13
2.2.2. PD-L1-Expression und TIL-Subgruppen im sinonasalen Schleimhautmelanom und deren potentielle Bedeutung als prognostische Biomarker.....	15
3. Zusammenfassung	17
4. Ausblick	19
5. Abkürzungsverzeichnis.....	20
6. Literaturverzeichnis.....	22
7. Publikationsliste	30
7.1. Originalarbeiten aus der Habilitationsleistung.....	30
7.2. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	31
7.3. Originalarbeiten als Koautor	32

7.4. Case Reports/Kasuistiken	35
7.5. Übersichtsartikel	35
8. Danksagung	36
9. Abdrucke der Originalarbeiten	37

1. Einleitung

Das Harnblasenkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste Tumorentität im Urogenitaltrakt [18]. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt bei etwa 25 % der Patienten (jeweils w/m) ein muskelinvasives Harnblasenkarzinom ($\geq pT2$, MIBC) vor, in 15 % der Fälle zeigt sich bereits eine metastasierte Erkrankung [12]. Therapeutisch stehen operative, radiotherapeutische und medikamentöse Therapieansätze zur Verfügung. Bei Vorliegen von Fernmetastasen wird in der Regel eine systemische Chemotherapie notwendig. Als *first-line* Substanzen kommen hierbei platinhaltige Medikamente zum Einsatz. Bei Patienten, die nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie ansprechen oder die aufgrund von Komorbiditäten für diese aggressive Therapie nicht geeignet sind, werden sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) verwendet, die zum Ziel haben, eine Immunevasion des Tumors zu verhindern und die ein geringeres Nebenwirkungsspektrum als die klassische Chemotherapie aufweisen [49, 72].

Auch das sinonasale Schleimhautmelanom (SNMM) ist ein hochaggressiver Tumor [41]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist wenig über Risikofaktoren und Pathogenese bekannt. Die aktuellen Therapiestrategien orientieren sich dementsprechend an Ergebnissen aus kleinen Fallserien [64]. Bei lokal begrenzten Tumoren ist die radikale Resektion mit anschließender adjuvanter Radiotherapie die Therapie der Wahl. Im metastasierten Stadium werden klassische Chemotherapeutika, zielgerichtete Therapien und ICIs eingesetzt [21, 64].

Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten und intensiver Forschung ist die Prognose des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms und des SNMMs weiterhin schlecht [41, 49]. Zudem können die vorhandenen Therapien mit starken Nebenwirkungen einhergehen [12, 21, 31, 67, 72].

Um den individuellen Krankheitsverlauf von Patienten mit MIBC und SNMM besser einschätzen zu können und die im jeweiligen Setting richtige Therapieentscheidung zu treffen, ist die Erforschung von neuen, zuverlässigen prognostischen Biomarkern essentiell [22, 29, 53, 61, 67]. Die Untersuchung von Biomarkern kann zudem zu der Identifikation von potentiellen neuen Angriffspunkten für additive oder synergistische zielgerichtete Therapieansätze beitragen [60].

Ziel des vorliegenden Habilitationsprojektes war es daher, konventionell lichtmikroskopisch und immunhistochemisch bestimmbare Biomarker im MIBC und SNMM näher zu untersuchen und deren potentielle Wertigkeit hinsichtlich prognostischer Einschätzung und einer möglichen Eignung als Zielstruktur für neue zielgerichtete Therapien genauer zu charakterisieren.

Im Folgenden werden die Originalarbeiten, die dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrunde liegen, inhaltlich zusammengefasst und in den entsprechenden wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

2. Zusammenfassung, Diskussion und Einordnung themenbezogener eigener Originalarbeiten

2.1. Histochemisch und immunhistochemisch bestimmbare Biomarker im muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

2.1.1. Stromale tumorinfiltrierende Lymphozyten eignen sich als prognostischer Parameter im $\geq pT2$ Urothelkarzinom

Ledderose S, Rodler S, Eismann L, Ledderose G, Ledderose C. *Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in $\geq pT2$ urothelial bladder cancer*. *Pathol Res Pract*. 2022 Sep;237:154037. doi: 10.1016/j.prp.2022.154037. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35908386. [33]

Das *tumor microenvironment* (TME) beeinflusst bei vielen verschiedenen soliden Malignomen Verlauf und Prognose [66]. Ein Bestandteil des TME sind tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL), die für die lokale antitumorale Immunantwort essentiell sind. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die TIL-Dichte bei einer Vielzahl von malignen Tumoren einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt [16, 20, 24, 25, 27, 48, 58, 59].

Der prognostische Wert von TIL im Harnblasenkarzinom ist bislang nicht klar. Ein Vergleich bzw. eine Zusammenfassung der existierenden Studien ist aufgrund der Verwendung von unterschiedlichen Scoring-Methoden nur mit deutlichen Limitationen möglich. Viele der verwendeten Scoring-Methoden sind zudem zeitaufwändig und kostenintensiv und daher in der täglichen Diagnostik nicht praktikabel anwendbar [24, 45].

Die International TILs Working Group (ITWG) veröffentlichte 2014 eine standardisierte, einfache und robuste Auswertungsmethode für die Evaluation von stromalen TIL (sTIL) in mit Hämatoxylin und Eosin (H&E) gefärbten Schnittpräparaten im Rahmen der Brustkrebsdiagnostik [58], deren Bedeutung als zuverlässiges Prognoseinstrument seitdem in weiteren soliden Tumorentitäten bestätigt werden konnte [20, 24, 25].

Im Rahmen dieses Teilprojekts verwendeten wir das standardisierte ITWG-Auswerteschema, um den Grad der sTIL-Infiltration (sTIL-Grad) in MIBC-Präparaten zu bestimmen und den prognostischen Stellenwert des sTIL-Grads für

Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), tumorspezifisches Überleben (*tumor-specific survival*, TSS) und rezidivfreies Überleben (*disease-free survival*, DFS) von MIBC-Patienten genauer zu charakterisieren. Hierfür wurden klinisch-pathologische Parameter von 203 MIBC-Patienten retrospektiv analysiert und der sTIL-Grad in den zugehörigen histologischen Schnittpräparaten nach der ITWG-Methode bestimmt. Anschließend wurden mögliche Assoziationen zwischen dem sTIL-Grad und den erhobenen klinisch-pathologischen Variablen sowie dem OS, TSS und DFS untersucht. Patienten mit einer geringen sTIL-Infiltration zeigten signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen ($p=0.003$) und ein höheres UICC-Tumorstadium ($p=0.01$) als Patienten mit einem hohen sTIL-Grad. Zudem wiesen Patienten mit hohen sTIL-Graden ein signifikant längeres OS ($p<0.001$), TSS ($p<0.001$) und DFS ($p<0.01$) auf als Patienten mit einem geringen sTIL-Grad. Dieser Zusammenhang blieb auch in multivariaten Analysen signifikant. Der mittels der ITWG-Methode bestimmte sTIL-Grad stellt somit einen unabhängigen positiven prognostischen Faktor bei MIBC-Patienten dar, was mittlerweile auch in weiteren Arbeiten beschrieben werden konnte [63, 75].

Diese Ergebnisse haben insbesondere vor dem Hintergrund der großen Fortschritte bei der Immuntherapie und der Ausweitung der Indikationen für die ICI-Therapie Bedeutung, da TIL als Effektorzellen essentiell für den Erfolg einer ICI-Therapie sind [9, 62]. Um zu untersuchen, inwieweit der sTIL-Grad bei der Festlegung der individuellen Therapie als Hilfsparameter verwendet werden kann, sind im weiteren Verlauf prospektive (Multicenter-) Studien notwendig.

2.1.2. Charakterisierung der tumorinfiltrierenden Lymphozyten im muskelinvasiven Plattenepithelkarzinom der Harnblase und deren Bedeutung als prognostischer Biomarker

Eismann L, Rodler S, Buchner A, Schulz GB, Volz Y, Bischoff R, Ebner B, Westhofen T, Casuscelli J, Waidelich R, Stief C, Schlenker B, **Ledderose S**. *Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder*. *Cancers* (Basel). 2022 Aug 18;14(16):3999. doi: 10.3390/cancers14163999. PMID: 36010989; PMCID: PMC9406640. [17]

Das reine Plattenepithelkarzinom (SCC) der Harnblase macht etwa 5% aller Harnblasenkarzinome aus und stellt damit den häufigsten nicht-urothelialen Subtyp des Harnblasenkarzinoms dar [43]. Im Vergleich zum Urothelkarzinom liegt das SCC bei Erstdiagnose häufiger in einem fortgeschrittenen Stadium vor und weist eine schlechtere Prognose auf [43]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden SCC-Patienten häufig aus (Therapie-) Studien ausgeschlossen oder sind in ihnen unterrepräsentiert. Entsprechend ist die Datenlage zu diesem histologischen Sondertyp des Harnblasenkarzinoms lückenhaft [42]. So existieren beispielsweise keine etablierten Chemotherapieschemata und auch die Effektivität von Immuntherapien bei der Behandlung von fortgeschrittenen SCCs der Harnblase ist bislang wenig untersucht [42, 71].

Da TIL wie oben erwähnt einen Surrogatmarker für die lokale antitumorale Immunantwort darstellen und als Effektorzellen essentiell für das Ansprechen auf eine ICI-Therapie sind, ist die Charakterisierung der TIL-Landschaft in malignen Tumoren von großer Bedeutung [9, 24, 25, 62]. Analog zum Urothelkarzinom der Harnblase kann ein verbessertes Verständnis der TIL-Verteilung und eine Untersuchung der prognostischen Bedeutung einzelner TIL-Subgruppen auch bei SCCs der Harnblase zur Entwicklung von immunologischen Klassifikationssystemen beitragen, anhand derer geeignete SCC-Patienten für eine (perioperative) Immuntherapie ausgewählt werden können. Ziel dieses Teilprojekts war daher, wichtige TIL-Subgruppen (CD3+, CD4+, CD8+ und CD20+ Lymphozyten) im muskelinvasiven SCC der Harnblase zu charakterisieren und deren jeweilige prognostische Wertigkeit für OS und DFS zu analysieren.

Schnittpräparate von formalinfixiertem und paraffin-eingebettetem (FFPE) Material von 61 Patienten mit einem reinen, muskelinvasiven SCC der Harnblase wurden

immunhistochemisch mit Antikörpern gegen die oben genannten Lymphozyten-Oberflächenantigene gefärbt. Die Infiltrationsdichte der jeweiligen Lymphozyten-Subgruppen wurde semiquantitativ bestimmt und die so erhaltenen Scores wurden anschließend auf Assoziationen mit Überlebensdaten untersucht. In 44% der Präparate fand sich eine hohe Infiltration von CD3+ Zellen, eine hohe Infiltration mit CD4+ Zellen konnte in 46 % der SCCs nachgewiesen werden. 43% der Fälle zeigten eine hohe CD8+ Zellinfiltration und 44% wiesen eine hohe Infiltration mit CD20+ Zellen auf. Eine hohe Infiltration mit CD3+ ($p < 0.001$), CD4+ ($p = 0.045$), CD8+ ($p < 0.001$) und CD20+ ($p < 0.001$) Lymphozyten korrelierte signifikant mit einem verbesserten OS. Ein verlängertes DFS zeigte sich bei SCC-Patienten mit hohen CD3+ ($p = 0.025$) und CD20+ ($p = 0.002$) TIL. In multivariaten Analysen konnten hohe CD3+ (HR: 0.163, CI: 0.044-0.614) und hohe CD8+ (HR: 0.265, CI: 0.081-0.864) TIL-Infiltrate als unabhängige prognostische Faktoren für ein verbessertes OS und hohe CD20+-TIL-Infiltrate (HR: 0.095, CI: 0.019-0.464) als unabhängiger positiver Faktor für ein verbessertes DFS identifiziert werden.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass TIL-Subgruppen als ein prognostischer Marker für SCC-Patienten genutzt werden können. Zudem zeigten unsere Ergebnisse, dass SCCs der Harnblase insgesamt relativ kräftige TIL-Infiltrate aufweisen. Da die Ansprechraten von Immuntherapien von der immunologischen Zusammensetzung des TMEs und der Dichte des TIL-Infiltrats abhängen, lassen unsere Ergebnisse den perioperativen Einsatz der Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem SCC der Harnblase vielversprechend erscheinen [38, 63, 69]. Mittlerweile konnten unsere Ergebnisse durch eine Studie von Jung et al. bestätigt werden, in der die Auswertung der TIL-Infiltrationsdichte durch digitale Bildanalyse unterstützt wurde [28].

2.1.3. Expression und prognostischer Wert von Nectin-4 in muskelinvasiven Sonderformen des Harnblasenkarzinoms

Rodler S, Eismann L, Schlenker B, Casuscelli J, Brinkmann I, Sendelhofert A, Waidelich R, Buchner A, Stief C, Schulz GB, **Ledderose S**. *Expression of Nectin-4 in Variant Histologies of Bladder Cancer and Its Prognostic Value-Need for Biomarker Testing in High-Risk Patients?* *Cancers* (Basel). 2022 Sep 11;14(18):4411. doi: 10.3390/cancers14184411. PMID: 36139571; PMCID: PMC9497069. [54]

Das Transmembranprotein Nectin-4 ist an der Modulation von verschiedenen Zellfunktionen wie Zellproliferation und -Differenzierung beteiligt und wird physiologischerweise in verschiedenen Geweben exprimiert [46]. Interessanterweise zeigen Zellen verschiedener Karzinomentitäten (darunter das Urothelkarzinom der Harnblase) häufig eine Nectin-4-Überexpression [8, 23]. Nectin-4 trägt zu der Migrations- und Invasionsfähigkeit der Tumorzellen bei und stellt daher eine neuartige und vielversprechende Struktur für zielgerichtete antitumorale Therapieansätze dar [23].

Enfortumab-Vedotin (EV) ist ein Immunkonjugat, dessen Antikörperkomponente spezifisch gegen Nectin-4 gerichtet ist [52]. Nach Anheftung an die Tumorzellen wird Monomethylauristatin E als zytostatische Komponente aus dem Immunkonjugat freigesetzt. Das Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom konnte durch eine EV-Therapie signifikant verlängert werden [52].

Da EV direkt an Nectin-4 bindet, ist die Nectin-4-Expression auf Krebszellen eine obligate Voraussetzung für die Therapieeffektivität [55]. Während das klassische Urothelkarzinom durchgehend eine starke Nectin-4-Expression aufweist, ist die Nectin-4-Expression bei Harnblasenkarzinomen mit abweichender Histologie nicht umfassend untersucht [10, 26]. Alle Sonderformen und Subtypen des Harnblasenkarzinoms werden im Vergleich zum Urothelkarzinom häufiger in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und weisen eine schlechtere Prognose auf, weshalb hier neue medikamentöse Therapieoptionen dringend notwendig sind [2].

Das SCC und das Adenokarzinom (AC) der Harnblase sind nicht-urotheliale Harnblasenkarzinome, das sarkomatoide Urothelkarzinom (SARCO) stellt einen seltenen, aber hochaggressiven urothelialen Subtyp des Harnblasenkarzinoms dar

[26]. Um auch bei diesen Tumoren die prinzipielle Möglichkeit und Erfolgsaussicht einer EV-Therapie zu evaluieren, wurde in diesem Teilprojekt die Nectin-4-Expression und deren potentieller prognostischer Wert bei diesen Unterformen des Harnblasenkarzinoms analysiert.

Hierzu wurde die Nectin-4-Expression immunhistochemisch an FFPE-Material von 59 Patienten mit SCC, 22 Patienten mit AC und 24 Patienten mit SARCO untersucht. Die Auswertung der Färbung erfolgte semiquantitativ anhand des H-Scores (*histochemical scoring system*). Der H-Score wird durch Multiplikation von Maßzahlen für die Färbeintensität und dem Prozentsatz an jeweils gefärbten Zellen errechnet und kann Werte zwischen 0 und 300 erreichen [73].

SCC (Median H-Score=150) und AC (Median H-Score=140.5) zeigten eine starke Nectin-4-Expression: Nur bei 8.5% der SCC- und bei 0% der AC-Proben ergab sich ein niedriger H-Score < 15. Im Gegensatz dazu wies das SARCO eine signifikant schwächere Nectin-4-Expression auf (Median H-Score 10; $p < 0.001$). Hier fand sich bei 66.7% ein H-Score < 15. Keine SARCO-Probe zeigte einen sehr hohen H-Score (> 200).

Im nächsten Schritt wurden mögliche prognostisch nutzbare Zusammenhänge zwischen der Nectin-4-Expression und Überlebensparametern (OS, DFS) untersucht. Das mediane OS der SCC-Patienten mit hoher Nectin-4-Expression betrug 7 Monate und war damit kürzer als das mediane OS von SCC-Patienten mit mäßiger Nectin-4-Expression (10 Monate). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0.05$). Bei AC-Patienten ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (niedrige, mäßige und hohe Nectin-4-Expression) für OS und DFS. Da bei SARCO-Proben keine hohe Nectin-4-Expression vorlag, wurden nur Proben mit geringer und mäßiger Expression verglichen. Hier fanden sich hinsichtlich OS und DFS ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass SCCs und ACs eine hohe Expression von Nectin-4 aufweisen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine gegen Nectin-4 gerichtete Therapie auch bei diesen nicht-urothelialen Sonderformen des Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden kann. Im Gegensatz dazu wiesen SARCOs eine niedrige Nectin-4-Expression auf, was eine EV-Therapie bei diesen Tumoren

erschweren könnte. Während eine starke Nectin-4-Expression bei Pankreaskarzinomen und Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist [47, 68], konnten wir in unserer Studie mit Sonderformen des Harnblasenkarzinoms keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Nectin-4-Expression und Prognose feststellen. Allerdings zeigte sich bei SCC mit hoher Nectin-4-Expression ein Trend zu einem ungünstigeren Verlauf. Da die hier untersuchten Sonderformen des Harnblasenkarzinoms insgesamt selten vorkommen, waren Subgruppenanalysen hinsichtlich des prognostischen Werts von Nectin-4 wegen der kleinen Kohortengröße nur eingeschränkt möglich. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind daher notwendig, um unsere Ergebnisse zu validieren.

2.1.4. Die Überexpression von P2X1- und P2X7-Rezeptoren stellt einen negativen prognostischen Faktor für das muskelinvasive Harnblasenkarzinom dar

Ledderose S, Rodler S, Eismann L, Ledderose G, Rudelius M, Junger WG, Ledderose C. *P2X1 and P2X7 Receptor Overexpression Is a Negative Predictor of Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cancers.* 2023; 15(8):2321. <https://doi.org/10.3390/cancers15082321>. [35]

Die Beeinflussung von Zellen und Signaltransduktionswegen im TME stellt eine vielversprechende Möglichkeit zur Therapie verschiedener Krebserkrankungen dar [66]. Ein wichtiger Bestandteil des TMEs ist das Purinnukleotid Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) [14, 50]. ATP kann aktiv von Tumor-, Immun- oder ortständigen Gewebezellen sezerniert oder passiv im Rahmen von Zellschädigung oder Zelledestruktion in den Extrazellularraum freigesetzt werden [14]. Über die Aktivierung von P2X- und P2Y-Purinorezeptoren kann ATP dort als extrazelluläres Signalmolekül verschiedene Zellfunktionen in diversen Organsystemen beeinflussen [3, 4, 6].

Bislang sind 19 Purinorezeptoren bekannt, die aufgrund ihrer pharmakologischen und strukturellen Eigenschaften in drei große Gruppen eingeteilt werden: ATP ist der natürliche Ligand der sieben P2X-Rezeptoren (P2XR1-7), die Kationenkanäle bilden. Die acht P2Y-Rezeptoren (P2YR1,2,4,6,11-14) gehören zu den G-Proteingekoppelten Rezeptoren und binden neben ATP auch andere Purinderivate wie z.B. ADP oder UTP. Extrazelluläre oder membranständige Ektonukleotidasen bauen ATP schrittweise zu Adenosin ab, welches der Ligand der vier bekannten P1-Rezeptoren ist [3, 5].

Viele maligne Tumoren weisen veränderte ATP- oder Adenosinkonzentrationen im TME sowie eine veränderte Expression von Purinorezeptoren auf [13, 14]. Abhängig von Tumorentität, extrazellulären Nukleotid- und Nukleosidkonzentrationen und den Purinorezeptor-Expressionsprofilen von Tumor- und Immunzellen können diese Veränderungen in purinergen Signaltransduktionsmechanismen Tumorentstehung und -progression beeinflussen [13, 14, 15]. So war eine P2XR-Überexpression in mehreren Studien mit einem höheren Malignitätsgrad von diversen Tumorentitäten assoziiert und Expressionsmuster verschiedener P2-Rezeptoren wurden in einer Vielzahl von malignen Tumoren als unabhängige prognostische Faktoren beschrieben (z.B. Leukämiezellen, Prostatakarzinom, Zervixkarzinom,

Lungenkarzinom, Magenkarzinom, Nierenzellkarzinom) [7, 30, 37, 39, 40, 44, 51]. Ziel dieses Teilprojektes war es, die Rolle von P2XRs bei der Proliferation von Harnblasenkarzinomzellen zu untersuchen und zu überprüfen, ob sich die P2XR-Expression als prognostischer Marker für MIBC-Patienten eignet.

Hierzu führten wir zunächst *in vitro*-Experimente mit den Zelllinien T24 (Zelllinie eines *high grade* muskelinvasiven Urothelkarzinoms), RT4 (Zelllinie eines nicht-invasiven papillären Urothelkarzinoms) und TRT-HU1 (Zelllinie immortalisierter menschlicher Urothelzellen) durch. Höhere extrazelluläre ATP-Konzentrationen korrelierten dabei mit einem höheren Malignitätsgrad und einer gesteigerten Tumorzellproliferation. Eine artifizielle Zugabe von ATP, dem natürlichen P2XR-Ligand, erhöhte die Tumorzellproliferation. Im Gegensatz dazu verlangsamte die selektive Blockade von P2X1R, P2X4R und P2X7R das Tumorwachstum signifikant. Dieser inhibitorische Effekt war deutlich stärker ausgeprägt, wenn eine kombinierte Inhibition von P2X1R und P2X7R vorgenommen wurde. Konsequenterweise reduzierte eine generelle P2-Rezeptorblockade die Zellproliferation um mehr als 40%. Auch der beschleunigte extrazelluläre enzymatische ATP-Abbau oder eine Blockade der aktiven zellulären ATP-Freisetzung führte zu einer signifikant langsameren Zellteilung. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass ATP über autokrine Feedbackmechanismen via P2X1R, P2X4R und P2X7R das Wachstum von MIBC-Zellen stimuliert.

Im nächsten Schritt untersuchten wir immunhistochemisch die Rezeptorexpression von P2X1R, P2X4R und P2X7R an FFPE-Tumormaterial von 173 MIBC-Patienten und analysierten mögliche Zusammenhänge zwischen Rezeptorexpression und klinisch-pathologischen Merkmalen. Eine hohe P2X1R-Expression auf Tumorzellen war dabei signifikant mit dem Auftreten einer Lymphangiainvasion ($p=0.02$), mit Lymphknotenmetastasen ($p=0.03$) und einem höheren UICC-Stadium ($p=0.01$) assoziiert. MIBC-Patienten mit hoher P2X1R-Expression zeigten ein signifikant reduziertes OS und TSS im Vergleich zu Patienten, deren MIBCs niedrige P2XR-Expressionslevel aufwiesen ($p=0.008$ bzw. $p=0.008$). Eine hohe kombinierte Expression von P2X1R und P2X7R zeigte eine Assoziation mit dem Vorliegen einer Lymphangiainvasion ($p=0.007$), von Lymphknoten- und Fernmetastasen ($p=0.007$ bzw. $p=0.046$) und einem höheren UICC-Stadium ($p<0.001$); zudem waren OS ($p<0.001$), TSS ($p<0.001$) und DFS ($p<0.001$) von MIBC-Patienten mit hoher

P2X1R/P2X7R-Expression signifikant gegenüber Patienten mit niedriger P2X1R/P2X7R-Expression reduziert. In multivariaten Analysen konnte die kombinierte P2X1R/P2X7R-Expression als zuverlässiger und unabhängiger prognostischer Faktor für ein reduziertes OS (HR: 2.42, CI: 1.28-4.55) und TSS (HR: 2.79, CI: 1.28-6.13) identifiziert werden.

Zusammengefasst lassen diese Ergebnisse den Schluss zu, dass die purinerge Signaltransduktion über P2XR zu der Progression von Harnblasenkarzinomen beiträgt. Die Bestimmung der P2X1R/P2X7R-Expression als zuverlässiger prognostischer Marker könnte zu einer besseren Risikostratifizierung von MIBC-Patienten beitragen und so die Auswahl der individuell optimalen Therapiestrategie verbessern [36]. Zudem könnten P2-Rezeptoren mögliche therapeutisch nutzbare Zielstrukturen zur Behandlung von MIBCs darstellen. Weitere Studien sind geplant, um die Rolle der purinergen Signaltransduktion bei der Tumorentstehung, Tumorprogression und Metastasenbildung genauer zu charakterisieren.

2.2. Histochemisch und immunhistochemisch bestimmbare Biomarker im sinonasalen Schleimhautmelanom

2.2.1. Tumordinfiltrierende Lymphozyten eignen sich als prognostischer Biomarker im sinonasalen Schleimhautmelanom

Ledderose S, Ledderose C, Penkava J, Ledderose GJ. *Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Sinonasal Mucosal Melanoma*. *Laryngoscope*. 2022 Jul;132(7):1334-1339. doi: 10.1002/lary.29820. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34415055. [32]

SNMM unterscheiden sich von kutanen malignen Melanomen in ihrer Genetik, Epidemiologie und Pathophysiologie [76]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung existieren keine etablierten Leitlinien für Diagnostik und Therapie [41]. Wegen der Multilokularität des Tumors und seiner Nähe zu Strukturen wie der A. carotis oder dem Hirn ist eine Resektion im Gesunden häufig nicht oder nur durch ausgedehnte Eingriffe mit (Teil-)Entfernung von Nase oder Auge zu erreichen [31]. Trotz dieser aggressiven Therapie beträgt das mediane krankheitsfreie Überleben nur 21 Monate [41, 64]. Um vor diesem Hintergrund eine Übertherapie zu vermeiden, ist eine exakte Prognoseeinschätzung essentiell [67]. Während die prognostische Signifikanz der TIL-Infiltrationsrate im kutanen malignen Melanom in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte [19, 65], wurde die prognostische Wertigkeit von TIL im SNMM bislang nicht untersucht. In diesem Teilprojekt analysierten wir daher, ob sich der TIL-Infiltrationsgrad zur Prognoseabschätzung bei SNMM-Patienten heranziehen lässt.

Hierfür bestimmten wir den TIL-Grad in Tumormaterial von 27 SNMM-Patienten analog zu der im kutanen Melanom etablierten Auswertemethode nach Clark et al. [11], bei der die TIL in folgende Infiltrationsgrade eingeteilt werden: *brisk*, *non-brisk* und *absent*. Anschließend wurden mögliche Assoziationen zwischen den so ermittelten TIL-Graden, klinisch-pathologischen Variablen und Überlebensparametern analysiert.

Eine starke (*brisk*) TIL-Infiltration korrelierte signifikant mit einem niedrigeren T-Stadium ($p=0.01$). In Übereinstimmung hiermit zeigte die Kaplan-Meier-Analyse eine signifikante DFS-Reduktion in SNMM-Patienten ohne (*absent*) TIL im Vergleich zu Patienten mit einem als *brisk* klassifizierten TIL-Grad ($p=0.04$). *Brisk* TIL waren

signifikant mit einem DFS von > 3 Jahren assoziiert (71% vs. 11 % von Patienten mit *brisk* bzw. *absent* TIL; $p=0.04$). Patienten mit *brisk* TIL und *non-brisk* TIL überlebten signifikant länger (OS) als Patienten mit *absent* TIL, das 5-Jahresüberleben lag bei 0% (*absent* TILs), 27% (*non-brisk* TIL) und 86% (*brisk* TIL; $p<0.001$).

Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass ein hoher TIL-Grad einen einfach zu bestimmenden, positiven prognostischen Parameter für ein verbessertes Outcome von SNMM-Patienten darstellt. Der TIL-Grad könnte bei der Therapieplanung unterstützen, indem z.B. SNMM-Patienten mit *absent* TIL und damit schlechter Prognose frühzeitig palliativmedizinisch angebunden werden.

2.2.2. PD-L1-Expression und TIL-Subgruppen im sinonasalen Schleimhautmelanom und deren potentielle Bedeutung als prognostische Biomarker

Ledderose S, Schulz H, Paul T, Ledderose C, Ledderose GJ. *Characterization of the tumor-infiltrating lymphocyte landscape in sinonasal mucosal melanoma*. *Pathol Res Pract*. 2023 Jan;241:154289. doi: 10.1016/j.prp.2022.154289. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36584498. [34]

Das Zusammenspiel von TIL-Subgruppen und Immun-Checkpointmolekülen wie dem programmed cell death ligand 1 (PD-L1) stellt einen vielversprechenden Angriffspunkt für die antitumorale Immuntherapie dar [1]. Ein besseres Verständnis der Tumorimmunologie, der Zusammensetzung des TME, der prognostischen Signifikanz von TIL-Subgruppen und der PD-L1-Expression im SNMM kann dabei helfen, geeignete Patienten für eine ICI-Therapie auszuwählen [1]. Zur Zusammensetzung der TIL und der PD-L1-Expression im SNMM existieren bislang nur wenige Daten [70]. Nachdem unter 2.2.1. der generelle prognostische Wert von TIL für SNMM-Patienten untersucht worden war, konzentrierten wir uns in diesem Folgeprojekt daher auf die Charakterisierung einzelner TIL-Subgruppen (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) und die Beschreibung der PD-L1 Expression in SNMMs.

Eine hohe TIL-Infiltration wurde in 26% (CD3+), 7% (CD4+), 30% (CD8+) und 7% (CD20+) der untersuchten SNMM festgestellt. 37% der Tumore wiesen eine kräftige membranöse PD-L1-Expression auf Tumorzellen auf und 48% der Tumoren zeigten PD-L1 positive TIL. SNMM-Patienten mit einer hohen Zahl von CD3+ ($p=0.002$) und CD8+ TIL ($p=0.003$) überlebten signifikant länger als Patienten mit einer niedrigen Anzahl von CD3+ und CD8+ TIL. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen waren CD3+ und CD8+ TIL mit einem niedrigeren T-Stadium assoziiert ($p=0.006$ bzw. $p=0.033$). Im Gegensatz dazu korrelierte eine kräftige PD-L1-Expression auf Tumorzellen mit einem höheren T-Stadium ($p=0.018$). SNMM-Patienten mit PD-L1-positiven Tumorzellen zeigten einen Trend zu einem verkürzten OS. Die Infiltrationsdichte mit CD4+ und CD20+ TIL sowie die PD-L1-Expression auf Immunzellen beeinflussten die Prognose hingegen nicht.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass CD3+ und CD8+ TIL als prognostische Biomarker in SNMMs verwendet werden können, was mittlerweile auch durch Yin et al. bestätigt werden konnte [74]. Zudem war eine Expression von PD-L1 mit einem

fortgeschrittenen Tumorstadium assoziiert. Diese Erkenntnisse tragen zum verbesserten Verständnis der Tumorimmunologie von SNMMs bei und könnten zur Auswahl einer an die Prognose angepassten Therapie- und Nachsorgestrategie beitragen.

3. Zusammenfassung

Das muskelinvasive Harnblasenkarzinom und das sinonasale Schleimhautmelanom sind maligne Tumorerkrankungen, die mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung und einer hohen psychischen Belastung der betroffenen Patienten einhergehen. Die jeweiligen Behandlungen sind kostenintensiv und können mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert sein. Eine möglichst exakte Risikostratifizierung ist essentiell, um die Prognose der Patienten einschätzen zu können und eine Über- bzw. Untertherapie zu vermeiden. Zudem besteht ein großer Bedarf an der Identifikation von neuen Biomarkern als Zielstrukturen für neue additive oder synergistische medikamentöse Therapieverfahren.

Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift, durch relativ kostengünstige, einfach zu etablierende und zuverlässige histochemische und immunhistochemische Untersuchungen innovative Biomarker zu identifizieren, die sich als prognostische Marker und/oder mögliche Zielstrukturen einer *targeted therapy* eignen. Die in Zusammenarbeit mit dem Klinikum der LMU München erstellten Patientenkohorten erlauben hierbei die (immun-)histochemische Analyse von prognostisch und prädiktiv nutzbaren Biomarkern an gut beschriebenen Patientenkollektiven. In den durchgeführten Projekten konnten dabei für das muskelinvasive Urothelkarzinom, für Sonderformen des Harnblasenkarzinoms und für sinonasale Schleimhautmelanome vielversprechende prognostische und potentiell therapeutisch nutzbare Biomarker definiert und näher charakterisiert werden. Neben einer Vielzahl weiterer Ergebnisse wurden folgende zentrale Erkenntnisse gewonnen:

- Der mittels der ITWG-Methode bestimmte sTIL-Grad stellt einen unabhängigen positiven prognostischen Faktor bei MIBC-Patienten dar.
- SCCs der Harnblase weisen überwiegend kräftige TIL-Infiltrate auf, was den perioperativen Einsatz einer Immuntherapie auch bei Patienten mit fortgeschrittenem SCC der Harnblase vielversprechend erscheinen lässt. TIL-Subgruppen können als prognostischer Marker in SCC-Patienten nach radikaler Urozystektomie genutzt werden.
- Während SARCOs eine niedrige Nectin-4-Expression aufweisen, zeigen SCCs und ACs eine hohe Nectin-4-Expression. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine gegen

Nectin-4 gerichtete Therapie auch bei SCCs und ACs als nicht-urotheliale Sonderformen des Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden kann.

- Die purinerge Signaltransduktion über P2XR trägt zu der Proliferation von Harnblasenkarzinomzellen bei. Die P2X1R/P2X7R-Expression ist ein zuverlässiger prognostischer Marker im MIBC und kann zu einer Risikostratifizierung von MIBC-Patienten herangezogen werden. Zudem stellen P2XR mögliche therapeutisch nutzbare Zielstrukturen zur Behandlung von Urothelkarzinomen dar.

- Der TIL-Infiltrationsgrad kann analog zum kutanen Melanom auch beim SNMM als prognostischer Biomarker bestimmt werden. Der Anteil von CD3+ und CD8+ TIL-Subgruppen ist mit der Prognose von SNMM-Patienten assoziiert.

- SNMMs weisen eine relativ hohe PD-L1-Expression auf Tumorzellen und TIL auf. Die kräftige PD-L1-Expression auf Tumorzellen korreliert dabei mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium.

4. Ausblick

Die von uns erstmalig beschriebene Bedeutung der P2XR-Rezeptoren im Harnblasenkarzinom lässt in Zusammenschau mit der bisherigen Literatur auf eine komplexe Beeinflussung der Tumorentstehung und -Progression durch purinerge Signaltransduktionsmechanismen schließen. Eine Rolle könnte dabei auch der extrazelluläre ATP-Abbau durch Ektonukleotidasen, die über P1-Rezeptoren vermittelten Adenosin-Effekte und die Beeinflussung der antitumoralen Immunantwort spielen, die in weiteren Folgeprojekten näher charakterisiert werden sollen. Die Bedeutung von *Purinergic Signaling* im SNMM ist bislang noch nicht erforscht und soll Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

Weitere Projekte konzentrieren sich darauf, bereits oder in Zukunft prognostisch oder therapeutisch nutzbare Biomarker in SNMM und seltenen Sonderformen des Harnblasenkarzinoms zu untersuchen. So wird in aktuellen Projekten die Verteilung von TIM-3, TIGIT und LAG3 in diesen Tumorentitäten untersucht. Es handelt sich dabei um Zielstrukturen von neu entwickelten ICIs, die bei verschiedenen Tumorentitäten bereits mit vielversprechenden Ergebnissen eingesetzt wurden [56].

Ein weiterer zukünftiger Forschungsschwerpunkt liegt in der Analyse von Biomarkern, die zur Prognoseabschätzung des Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt (UTUC) verwendet werden können. Aufgrund der schwer zugänglichen Lokalisation im Harnleiter oder Nierenbecken, des meist fortgeschrittenen Patientenalters und der oft vorliegenden Komorbiditäten ist auch hier eine sorgfältige Therapieplanung notwendig, die sich an einer möglichst exakten Prognoseabschätzung orientiert [57]. Weitere Projekte haben daher zum Ziel, auch im UTUC innovative Biomarker zu beschreiben.

5. Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenokarzinom der Harnblase
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
CD	Cluster of differentiation
CI	Konfidenzintervall
DFS	Rezidivfreies Überleben, <i>disease free survival</i>
EV	Enfortumab-Vedotin
FFPE	Formalin fixiertes und in Paraffin eingebettetes Gewebe
H&E	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HR	Hazard Ratio
H-Score	Histochemical Scoring System
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
ITWG	International Tils Working Group
MIBC	Muskelinvasives Harnblasenkarzinom
OS	Gesamtüberleben, <i>overall survival</i>
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
SARCO	Sarkomatoides Urothelkarzinom der Harnblase
SCC	Plattenepithelkarzinom der Harnblase
SNMM	Sinonasales Schleimhautmelanom
sTIL	Stromale tumorinfiltrierende Lymphozyten
TIL	Tumorinfiltrierende Lymphozyten
TME	Tumormikroumgebung, <i>tumor microenvironment</i>

TSS	Tumorspezifisches Überleben, <i>tumor specific survival</i>
UICC	Union internationale contre le cancer
UTP	Uridintriphosphat

6. Literaturverzeichnis

1. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG (2021) Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annual review of pathology* 16:223-249
2. Black AJ, Black PC (2020) Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Translational cancer research* 9:6565-6575
3. Burnstock G (2018) Purine and purinergic receptors. *Brain and neuroscience advances* 2:2398212818817494
4. Burnstock G (2018) The therapeutic potential of purinergic signalling. *Biochemical pharmacology* 151:157-165
5. Burnstock G, Knight GE (2004) Cellular distribution and functions of P2 receptor subtypes in different systems. *International review of cytology* 240:31-304
6. Burnstock G, Verkhatsky A (2010) Long-term (trophic) purinergic signalling: purinoceptors control cell proliferation, differentiation and death. *Cell death & disease* 1:e9
7. Calik I, Calik M, Sarikaya B et al. (2020) P2X7 receptor as an independent prognostic indicator in gastric cancer. *Bosnian journal of basic medical sciences* 20:188-196
8. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P et al. (2016) Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer research* 76:3003-3013
9. Cheng W, Fu D, Xu F et al. (2018) Unwrapping the genomic characteristics of urothelial bladder cancer and successes with immune checkpoint blockade therapy. *Oncogenesis* 7:2
10. Chu CE, Sjostrom M, Egusa EA et al. (2021) Heterogeneity in NECTIN4 Expression Across Molecular Subtypes of Urothelial Cancer Mediates Sensitivity to Enfortumab Vedotin. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 27:5123-5130
11. Clark WH, Jr., Elder DE, Guerry DT et al. (1989) Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *Journal of the National Cancer Institute* 81:1893-1904

12. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC et al. (2018) Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *European urology* 74:784-795
13. Di Virgilio F, Adinolfi E (2017) Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene* 36:293-303
14. Di Virgilio F, Sarti AC, Falzoni S et al. (2018) Extracellular ATP and P2 purinergic signalling in the tumour microenvironment. *Nature reviews. Cancer* 18:601-618
15. Di Virgilio F, Vultaggio-Poma V, Sarti AC (2021) P2X receptors in cancer growth and progression. *Biochemical pharmacology* 187:114350
16. Ding W, Xu X, Qian Y et al. (2018) Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine* 97:e13301
17. Eismann L, Rodler S, Buchner A et al. (2022) Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancers* 14
18. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. (2018) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer* 103:356-387
19. Fu Q, Chen N, Ge C et al. (2019) Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 8:1593806
20. Fuchs TL, Sioson L, Sheen A et al. (2020) Assessment of Tumor-infiltrating Lymphocytes Using International TILs Working Group (ITWG) System Is a Strong Predictor of Overall Survival in Colorectal Carcinoma: A Study of 1034 Patients. *The American journal of surgical pathology* 44:536-544
21. Ganti A, Raman A, Shay A et al. (2020) Treatment modalities in sinonasal mucosal melanoma: A national cancer database analysis. *Laryngoscope* 130:275-282
22. Giraldo NA, Peske JD, Sautes-Fridman C et al. (2019) Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: the next step in precision oncology. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 474:463-474

23. Heath EI, Rosenberg JE (2021) The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma. *Nature reviews. Urology* 18:93-103
24. Hendry S, Salgado R, Gevaert T et al. (2017) Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Advances in anatomic pathology* 24:311-335
25. Hendry S, Salgado R, Gevaert T et al. (2017) Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Advances in anatomic pathology* 24:235-251
26. Hoffman-Censits JH, Lombardo KA, Parimi V et al. (2021) Expression of Nectin-4 in Bladder Urothelial Carcinoma, in Morphologic Variants, and Nonurothelial Histotypes. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 29:619-625
27. Ingold Heppner B, Loibl S, Denkert C (2016) Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Promising Biomarker in Breast Cancer. *Breast care* 11:96-100
28. Jung M, Rose M, Knuechel R et al. (2023) Characterisation of tumour-immune phenotypes and PD-L1 positivity in squamous bladder cancer. *BMC cancer* 23:113
29. Kluth LA, Black PC, Bochner BH et al. (2015) Prognostic and Prediction Tools in Bladder Cancer: A Comprehensive Review of the Literature. *European urology* 68:238-253
30. Ledderose C, Woehrl T, Ledderose S et al. (2016) Cutting off the power: inhibition of leukemia cell growth by pausing basal ATP release and P2X receptor signaling? *Purinergic signalling* 12:439-451

31. Ledderose GJ, Leunig A (2015) Surgical management of recurrent sinonasal mucosal melanoma: endoscopic or transfacial resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272:351-356
32. Ledderose S, Ledderose C, Penkava J et al. (2022) Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Sinonasal Mucosal Melanoma. *The Laryngoscope* 132:1334-1339
33. Ledderose S, Rodler S, Eismann L et al. (2022) Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in \geq pT2 urothelial bladder cancer. *Pathol Res Pract* 237:154037
34. Ledderose S, Schulz H, Paul T et al. (2023) Characterization of the tumor-infiltrating lymphocyte landscape in sinonasal mucosal melanoma. *Pathol Res Pract* 241:154289
35. Ledderose SR, S.; Eismann, L.; Ledderose, G.; Rudelius, M.; Junger, W.G.; Ledderose, C. (2023) P2X1 and P2X7 Receptor Overexpression Is a Negative Predictor of Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers (Basel)* 15
36. Lenis AT, Lec PM, Chamie K et al. (2020) Bladder Cancer: A Review. *Jama* 324:1980-1991
37. Li Q, Zhu X, Song W et al. (2020) The P2X7 purinergic receptor: a potential therapeutic target for lung cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology* 146:2731-2741
38. Liakou CI, Narayanan S, Ng Tang D et al. (2007) Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human bladder cancer. *Cancer immunity* 7:10
39. Liu H, Liu W, Liu Z et al. (2015) Prognostic value of purinergic P2X7 receptor expression in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 36:5039-5049
40. Liu Z, Liu Y, Xu L et al. (2015) P2X7 receptor predicts postoperative cancer-specific survival of patients with clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer science* 106:1224-1231
41. Lund VJ (2020) Sinonasal Malignant Melanoma. *Advances in oto-rhino-laryngology* 84:185-196

42. Maia MC, Hansen A, Alves C et al. (2019) Biomarkers in Non-Schistosomiasis-related squamous cell carcinoma of the urinary bladder: A review. *Critical reviews in oncology/hematology* 135:76-84
43. Matulay JT, Woldu SL, Lim A et al. (2019) The impact of squamous histology on survival in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urologic oncology* 37:353 e317-353 e324
44. Maynard JP, Lu J, Vidal I et al. (2022) P2X4 purinergic receptors offer a therapeutic target for aggressive prostate cancer. *The Journal of pathology* 256:149-163
45. Miyake M, Hori S, Owari T et al. (2020) Clinical Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and PD-L1-Positive Cells as Prognostic and Predictive Biomarkers in Urological Malignancies and Retroperitoneal Sarcoma. *Cancers* 12
46. Miyoshi J, Takai Y (2007) Nectin and nectin-like molecules: biology and pathology. *American journal of nephrology* 27:590-604
47. Nishiwada S, Sho M, Yasuda S et al. (2015) Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR 34:30
48. Orhan A, Vogelsang RP, Andersen MB et al. (2020) The prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer* 132:71-84
49. Patel VG, Oh WK, Galsky MD (2020) Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA: a cancer journal for clinicians* 70:404-423
50. Pellegatti P, Raffaghello L, Bianchi G et al. (2008) Increased level of extracellular ATP at tumor sites: in vivo imaging with plasma membrane luciferase. *PloS one* 3:e2599
51. Pfaffenzeller MS, Franciosi MLM, Cardoso AM (2020) Purinergic signaling and tumor microenvironment in cervical Cancer. *Purinergic signalling* 16:123-135
52. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al. (2021) Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine* 384:1125-1135
53. Rodler S, Buchner A, Ledderose ST et al. (2021) Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is

- inflammation linked to survival after radical cystectomy? *World journal of urology* 39:2537-2543
54. Rodler S, Eismann L, Schlenker B et al. (2022) Expression of Nectin-4 in Variant Histologies of Bladder Cancer and Its Prognostic Value-Need for Biomarker Testing in High-Risk Patients? *Cancers* 14
 55. Romero D (2021) Benefit of nectin-4 targeting with enfortumab vedotin confirmed. *Nature reviews. Urology* 18:190
 56. Rotte A, Jin JY, Lemaire V (2018) Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 29:71-83
 57. Roupret M, Babjuk M, Burger M et al. (2021) European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *European urology* 79:62-79
 58. Salgado R, Denkert C, Demaria S et al. (2015) The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 26:259-271
 59. Santoiemma PP, Powell DJ, Jr. (2015) Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer biology & therapy* 16:807-820
 60. Schulz GB, Elezkurtaj S, Bording T et al. (2021) Therapeutic and prognostic implications of NOTCH and MAPK signaling in bladder cancer. *Cancer science* 112:1987-1996
 61. Schulz GB, Grimm T, Sers C et al. (2019) Prognostic value and association with epithelial-mesenchymal transition and molecular subtypes of the proteoglycan biglycan in advanced bladder cancer. *Urologic oncology* 37:530 e539-530 e518
 62. Sharma P, Allison JP (2015) The future of immune checkpoint therapy. *Science* 348:56-61
 63. Sikic D, Weyerer V, Geppert CI et al. (2021) Utility of stromal tumor infiltrating lymphocyte scoring (sTILs) for risk stratification of patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer after radical cystectomy. *Urologic oncology*
 64. Sohal RJ, Sohal S, Wazir A et al. (2020) Mucosal Melanoma: A Rare Entity and Review of the Literature. *Cureus* 12:e9483

65. Sun Q, Sun H, Wu N et al. (2020) Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Grade in Melanoma: A Meta-Analysis. *Dermatology* 236:481-492
66. Taube JM, Galon J, Sholl LM et al. (2018) Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 31:214-234
67. Teterycz P, Czarnecka AM, Indini A et al. (2020) Multimodal Treatment of Advanced Mucosal Melanoma in the Era of Modern Immunotherapy. *Cancers* 12
68. Tomiyama E, Fujita K, Rodriguez Pena MDC et al. (2020) Expression of Nectin-4 and PD-L1 in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *International journal of molecular sciences* 21
69. Wahlin S, Nodin B, Leandersson K et al. (2019) Clinical impact of T cells, B cells and the PD-1/PD-L1 pathway in muscle invasive bladder cancer: a comparative study of transurethral resection and cystectomy specimens. *Oncoimmunology* 8:e1644108
70. Wang L, Liu H (2022) PD-L1 expression in 117 sinonasal mucosal melanomas and its association with clinical outcome. *Annals of diagnostic pathology* 60:151976
71. Willis D, Kamat AM (2015) Nonurothelial bladder cancer and rare variant histologies. *Hematology/oncology clinics of North America* 29:237-252, viii
72. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R et al. (2020) European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European urology*
73. Wucherpfennig S, Rose M, Maurer A et al. (2021) Evaluation of Therapeutic Targets in Histological Subtypes of Bladder Cancer. *International journal of molecular sciences* 22
74. Yin G, Guo W, Liu H et al. (2022) Characteristics of tumor infiltrating lymphocytes in sinonasal mucosal melanoma and prognosis for patients. *Current problems in cancer* 46:100878
75. Zheng Q, Yang R, Ni X et al. (2022) Quantitative Assessment of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Using Machine Learning Predicts Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Journal of clinical medicine* 11

76. Zhou R, Shi C, Tao W et al. (2019) Analysis of Mucosal Melanoma Whole-Genome Landscapes Reveals Clinically Relevant Genomic Aberrations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 25:3548-3560

7. Publikationsliste

7.1. Originalarbeiten aus der Habilitationsleistung

1. **Ledderose S**, Rodler S, Eismann L, Ledderose G, Rudelius M, Junger WG, Ledderose C. P2X1 and P2X7 Receptor Overexpression Is a Negative Predictor of Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers*. 2023; 15(8):2321. <https://doi.org/10.3390/cancers15082321> **(IF 6.6)**
2. **Ledderose S**, Schulz H, Paul T, Ledderose C, Ledderose GJ. Characterization of the tumor-infiltrating lymphocyte landscape in sinonasal mucosal melanoma. *Pathol Res Pract*. 2023 Jan;241:154289. doi: 10.1016/j.prp.2022.154289. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36584498. **(IF 3.3)**
3. Rodler S, Eismann L, Schlenker B, Casuscelli J, Brinkmann I, Sendelhofert A, Waidelich R, Buchner A, Stief C, Schulz GB, **Ledderose S**. Expression of Nectin-4 in Variant Histologies of Bladder Cancer and Its Prognostic Value-Need for Biomarker Testing in High-Risk Patients? *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 11;14(18):4411. doi: 10.3390/cancers14184411. PMID: 36139571; PMCID: PMC9497069. **(IF 6.6)**
4. **Ledderose S**, Rodler S, Eismann L, Ledderose G, Ledderose C. Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in \geq pT2 urothelial bladder cancer. *Pathol Res Pract*. 2022 Sep;237:154037. doi: 10.1016/j.prp.2022.154037. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35908386. **(IF 3.3)**
5. Eismann L, Rodler S, Buchner A, Schulz GB, Volz Y, Bischoff R, Ebner B, Westhofen T, Casuscelli J, Waidelich R, Stief C, Schlenker B, **Ledderose S**. Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 18;14(16):3999. doi: 10.3390/cancers14163999. PMID: 36010989; PMCID: PMC9406640. **(IF 6.6)**
6. **Ledderose S**, Ledderose C, Penkava J, Ledderose GJ. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Sinonasal Mucosal Melanoma. *Laryngoscope*. 2022 Jul;132(7):1334-1339. doi: 10.1002/lary.29820. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34415055. **(IF 3.0)**

7.2. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **Ledderose S**, Rodler S, Eismann L, Ledderose G, Rudelius M, Junger WG, Ledderose C. P2X1 and P2X7 Receptor Overexpression Is a Negative Predictor of Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers*. 2023; 15(8):2321. <https://doi.org/10.3390/cancers15082321> **(IF 6.6)**
2. **Ledderose S**, Schulz H, Paul T, Ledderose C, Ledderose GJ. Characterization of the tumor-infiltrating lymphocyte landscape in sinonasal mucosal melanoma. *Pathol Res Pract*. 2023 Jan;241:154289. doi: 10.1016/j.prp.2022.154289. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36584498. **(IF 3.3)**
3. Rodler S, Eismann L, Schlenker B, Casuscelli J, Brinkmann I, Sendelhofert A, Waidelich R, Buchner A, Stief C, Schulz GB, **Ledderose S**. Expression of Nectin-4 in Variant Histologies of Bladder Cancer and Its Prognostic Value-Need for Biomarker Testing in High-Risk Patients? *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 11;14(18):4411. doi: 10.3390/cancers14184411. PMID: 36139571; PMCID: PMC9497069. **(IF 6.6)**
4. **Ledderose S**, Rodler S, Eismann L, Ledderose G, Ledderose C. Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in \geq pT2 urothelial bladder cancer. *Pathol Res Pract*. 2022 Sep;237:154037. doi: 10.1016/j.prp.2022.154037. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35908386. **(IF 3.3)**
5. Eismann L, Rodler S, Buchner A, Schulz GB, Volz Y, Bischoff R, Ebner B, Westhofen T, Casuscelli J, Waidelich R, Stief C, Schlenker B, **Ledderose S**. Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 18;14(16):3999. doi: 10.3390/cancers14163999. PMID: 36010989; PMCID: PMC9406640. **(IF 6.6)**
6. **Ledderose S**, Ledderose C, Penkava J, Ledderose GJ. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Sinonasal Mucosal Melanoma. *Laryngoscope*. 2022 Jul;132(7):1334-1339. doi: 10.1002/lary.29820. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34415055. **(IF 3.0)**
7. Penkava J, Muenchhoff M, Badell I, Osterman A, Delbridge C, Niederbuchner F, Soliman S, Rudelius M, Graf A, Krebs S, Blum H, Ulbig M, Baumann C, Zapp D, Maier M, Keppler OT, Lohmann CP, **Ledderose S**. Detection of SARS-CoV-2-RNA in

post-mortem samples of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 May;260(5):1789-1797. doi: 10.1007/s00417-021-05529-x. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34962592; PMCID: PMC8713040. **(IF 3.5)**

8. Paul T*, **Ledderose S***, Bartsch H, Sun N, Soliman S, Märkl B, Ruf V, Herms J, Stern M, Keppler OT, Delbridge C, Müller S, Piontek G, Kimoto YS, Schreiber F, Williams TA, Neumann J, Knösel T, Schulz H, Spallek R, Graw M, Kirchner T, Walch A, Rudelius M. Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19. *Nat Commun*. 2022 Mar 24;13(1):1589. doi: 10.1038/s41467-022-29145-3. PMID: 35332140; PMCID: PMC8948269. **(IF 17.7; *Geteilte Erstautorenschaft)**

7.3. Originalarbeiten als Koautor

1. Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, Nellessen T, **Ledderose S**, Pfitzinger PL, Volz Y, Berg E, Enzinger B, Rodler S, Atzler M, Ivanova T, Clevert DA, Stief CG, Chaloupka M. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7 Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Feb 13;10(2):247. doi: 10.3390/bioengineering10020247. PMID: 36829741; PMCID: PMC9952076. **(IF 5.0)**

2. Tamalunas A, Wendt A, Springer F, Vigodski V, Ciotkowska A, Rutz B, Wang R, Huang R, Liu Y, Schulz H, **Ledderose S**, Kolben T, Magistro G, Stief CG, Hennenberg M. Permixon®, hexane-extracted *Serenoa repens*, inhibits human prostate and bladder smooth muscle contraction and exerts growth-related functions in human prostate stromal cells. *Life Sci*. 2022 Nov 1;308:120931. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120931. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36084760. **(IF 6.8)**

3. Hölting TLB, Cidre-Aranaz F, Matzek D, Popper B, Jacobi SJ, Funk CM, Geyer FH, Li J, Piseddu I, Cadilha BL, **Ledderose S**, Zwilling J, Ohmura S, Anz D, Künkele A, Klauschen F, Grünewald TGP, Knott MML. Neomorphic DNA-binding enables tumor-specific therapeutic gene expression in fusion-addicted childhood sarcoma. *Mol Cancer*. 2022 Oct 13;21(1):199. doi: 10.1186/s12943-022-01641-6. PMID: 36229873; PMCID: PMC9558418. **(IF 41.4)**

4. Rodler S, Buchner A, Eismann L, Schulz GB, Marcon J, **Ledderose S**, Schlenker B, Stief CG, Karl A, Jokisch JF. Outcomes and Prognostic Factors of Patients with

Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy and pT0 in the Final Histology Without Neoadjuvant Chemotherapy. *Res Rep Urol*. 2022 Aug 1;14:281-290. doi: 10.2147/RRU.S374068. PMID: 35937307; PMCID: PMC9355019. **(IF 1.6)**

5. Unterrainer LM, Lindner S, Eismann L, Casuscelli J, Gildehaus FJ, Bui VN, Albert NL, Holzgreve A, Beyer L, Todica A, Brendel M, Cyran CC, Karl A, Stief CG, **Ledderose ST**, Unterrainer M, Bartenstein P, Wenter V, Kretschmer A. Feasibility of [68Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for detection of nodal and hematogenous spread in high-grade urothelial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Aug;49(10):3571-3580. doi: 10.1007/s00259-022-05761-5. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35325283; PMCID: PMC9308618. **(IF 10.1)**

6. Mumm JN, **Ledderose S**, Ostermann A, Rudelius M, Hellmuth JC, Münchhoff M, Munker D, Scherer C, Volz Y, Ebner B, Giessen-Jung C, Lampert C, Vilsmaier T, Schneider S, Gapp M, Milger-Kneidinger K, Behr J, von Bergwelt-Baildon M, Keppler OT, Stief C, Magistro G, Staehler M, Rodler S. Dynamics of urinary and respiratory shedding of Severe acute respiratory syndrome virus 2 (SARS-CoV-2) RNA excludes urine as a relevant source of viral transmission. *Infection*. 2022 Jun;50(3):635-642. doi: 10.1007/s15010-021-01724-4. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34716901; PMCID: PMC8556791. **(IF 7.5)**

7. Tamalunas A, Wendt A, Springer F, Ciotkowska A, Rutz B, Wang R, Huang R, Liu Y, Schulz H, **Ledderose S**, Magistro G, Stief CG, Hennenberg M. Inhibition of Human Prostate and Bladder Smooth Muscle Contraction, Vasoconstriction of Porcine Renal and Coronary Arteries, and Growth-Related Functions of Prostate Stromal Cells by Presumed Small Molecule Gαq/11 Inhibitor, YM-254890. *Front Physiol*. 2022 May 23;13:884057. doi: 10.3389/fphys.2022.884057. PMID: 35677088; PMCID: PMC9168773. **(IF 4.8)**

8. Mittlmeier LM, Todica A, Gildehaus FJ, Unterrainer M, Beyer L, Brendel M, Albert NL, **Ledderose ST**, Vettermann FJ, Schott M, Rodler S, Marcon J, Ilhan H, Cyran CC, Stief CG, Staehler M, Bartenstein P. 68Ga-EMP-100 PET/CT-a novel ligand for visualizing c-MET expression in metastatic renal cell carcinoma-first in-human biodistribution and imaging results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Apr;49(5):1711-1720. doi: 10.1007/s00259-021-05596-6. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34708249; PMCID: PMC8940803. **(IF 10.1)**

9. Rodler S, Buchner A, **Ledderose ST**, Eismann L, Volz Y, Pfitzinger P, Kretschmer A, Schulz GB, Karl A, Schlenker B, Stief CG, Jokisch F. Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? *World J Urol.* 2021 Jul;39(7):2537-2543. doi: 10.1007/s00345-020-03482-8. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33084922. **(IF 3.7)**
10. Mittlmeier LM, Brendel M, Beyer L, Albert NL, Todica A, Zacherl MJ, Wenter V, Herlemann A, Kretschmer A, **Ledderose ST**, Schmidt-Hegemann NS, Kunz WG, Ricke J, Bartenstein P, Ilhan H, Unterrainer M. Feasibility of Different Tumor Delineation Approaches for 18F-PSMA-1007 PET/CT Imaging in Prostate Cancer Patients. *Front Oncol.* 2021 May 21;11:663631. doi: 10.3389/fonc.2021.663631. PMID: 34094956; PMCID: PMC8176856. **(IF 5.7)**
11. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Joppich M, Hoffknecht ML, Gold C, Engel A, Polewka V, Muenchhoff M, Hellmuth JC, Ruhle A, **Ledderose S**, Weinberger T, Schulz H, Scherer C, Rudelius M, Zoller M, Keppler OT, Zwißler B, von Bergwelt-Baildon M, Kääb S, Zimmer R, Bülow RD, von Stillfried S, Boor P, Massberg S, Pekayvaz K, Stark K. Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2021 Feb;19(2):574-581. doi: 10.1111/jth.15179. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33217134; PMCID: PMC7753335. **(IF 16.0)**
12. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, Muenchhoff M, Hellmuth JC, **Ledderose S**, Schulz H, Scherer C, Rudelius M, Zoller M, Höchter D, Keppler O, Teupser D, Zwißler B, von Bergwelt-Baildon M, Kääb S, Massberg S, Pekayvaz K, Stark K. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation.* 2020 Sep 22;142(12):1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32755393; PMCID: PMC7497892. **(IF 29.7)**
13. Ledderose C, Woehrle T, **Ledderose S**, Strasser K, Seist R, Bao Y, Zhang J, Junger WG. Cutting off the power: inhibition of leukemia cell growth by pausing basal ATP release and P2X receptor signaling? *Purinergic Signal.* 2016 Sep;12(3):439-51. doi: 10.1007/s11302-016-9510-y. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27020575; PMCID: PMC5023625. **(IF 3.0)**

14. Ledderose C, Bao Y, **Ledderose S**, Woehrle T, Heinisch M, Yip L, Zhang J, Robson SC, Shapiro NI, Junger WG. Mitochondrial Dysfunction, Depleted Purinergic Signaling, and Defective T Cell Vigilance and Immune Defense. *J Infect Dis*. 2016 Feb 1;213(3):456-64. doi: 10.1093/infdis/jiv373. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26150546; PMCID: PMC4704665. **(IF 6.3)**

15. Chen Y, Bao Y, Zhang J, Woehrle T, Sumi Y, **Ledderose S**, Li X, Ledderose C, Junger WG. Inhibition of Neutrophils by Hypertonic Saline Involves Pannexin-1, CD39, CD73, and Other Ectonucleotidases. *Shock*. 2015 Sep;44(3):221-7. doi: 10.1097/SHK.0000000000000402. PMID: 26009814; PMCID: PMC4537693. **(IF 3.0)**

7.4. Case Reports/Kasuistiken

1. Volgger V, **Ledderose ST**, Bienenstein E, Walz C, Hermann M, Nitsche M, Sharaf K, Hüttl T, Wildgruber M, Kisch-Wedel H, Reichel CA. Kind mit gefäßreichem „Kloß“ im Hals [Child with a vascularized throat mass] *HNO*. 2022 Sep;70(9):691-695. German. doi: 10.1007/s00106-022-01181-x. Epub 2022 May 17. PMID: 35579675. **(IF 1.2)**

2. Mittlmeier LM*, **Ledderose ST***, Schott M, Brendel M, Beyer L, Theurich S, Mayr D, Walz C, Kunz WG, Ricke J, Bartenstein P, Ilhan H, Staehler M, Unterrainer M. Immature Plasma Cell Myeloma Mimics Metastatic Renal Cell Carcinoma on 18F-PSMA-1007 PET/CT Due to Endothelial PSMA-Expression. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 3;11(3):423. doi: 10.3390/diagnostics11030423. PMID: 33802288; PMCID: PMC8000301. **(IF 4.0; *Geteilte Erstautorenschaft)**

7.5. Übersichtsartikel

1. **Ledderose S**, Beck V, Chaloupka M, Kretschmer A, Strittmatter F, Tritschler S. Management von Harnleiterverletzungen [Management of ureteral injuries]. *Urologe A*. 2019 Feb;58(2):197-206. German. doi: 10.1007/s00120-019-0864-y. PMID: 30734059. **(IF 0.8)**

8. Danksagung

Nach Abschluss dieser Arbeit gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Klauschen, Frau Prof. Dr. Rudelius und Herrn PD Dr. Tamalunas für die hervorragende Betreuung dieses Habilitationsprojektes. Herrn Prof. Dr. Klauschen und Herrn Prof. Dr. Kirchner danke ich weiterhin für die Ermöglichung meiner Forschungsarbeiten am Pathologischen Institut der LMU.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Kolleginnen und Kollegen und Kooperationspartnern am Pathologischen Institut, an der Klinik für Urologie, der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und der Klinik für Nuklearmedizin für die sehr gute wissenschaftliche und klinische Zusammenarbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Geschwistern Frau Prof. Dr. C. Ledderose und Herrn PD Dr. G. Ledderose bedanken, ohne deren Unterstützung dieses Habilitationsprojekt nicht möglich gewesen wäre.

9. Abdrucke der Originalarbeiten