

# Chirurgische Klinik

## Lehrstuhl für Chirurgie

### Adresse

Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533201  
Fax: +49 9131 8536595  
www.chirurgie.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Robert Grützmann, MBA

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Robert Grützmann, MBA  
Tel.: +49 9131 8533201  
Fax: +49 9131 8536595  
chir-direktion@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Prognoseevaluierung gastrointestinaler Tumore
- randomisierte Studien bei gastrointestinalen Tumoren
- Analysen zur bundesweiten Ergebnisqualität komplexer Operationen anhand von Routinedaten
- Der IFN- $\gamma$ -Signaltransduktionsweg in der Immunvasion des kolorektalen Karzinoms
- angiokrine Mechanismen bei der Tumorsuppression im kolorektalen Karzinom
- Genome editing von Pankreastumormodellen
- Organoidmodelle des Pankreaskarzinoms
- Immunpathogenese akuter (Sepsis) und chronischer (Colitis) Entzündungsreaktionen
- Immunphänotypisierung und liquid biopsy Analysen gastrointestinaler Tumorerkrankungen

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4  
Beschäftigte: 308  
• Ärzte: 38  
• Wissenschaftler: 10  
(davon drittmittelfinanziert: 6)  
• Promovierende: 44

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- onkologische Tumor Chirurgie
- gastrointestinale Chirurgie
- metabolische und Adipositaschirurgie
- endokrine Chirurgie
- endoskopische Chirurgie
- Transplantationen
- ambulante Chirurgie
- Akutversorgung chirurgischer Erkrankungen

### Forschung

Die Forschung der Chirurgischen Klinik basiert auf der klinischen Forschung, die das langjährig geführte klinische Krebsregister, die Studienzentrale sowie die Analyse von Routinedaten um-

fasst, und auf der translationalen Forschung, die auf die Leiterkrankungen kolorektales Karzinom/chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Pankreaskarzinom fokussiert ist. Immunologisch ausgerichtete Arbeitsgruppen zu den Bereichen Mikromilieu-induzierte Stromazellplastizität bei Tumoren und Sepsis verbinden die Forschungsschwerpunkte.

### Prognoseevaluierung gastrointestinaler Tumore

PI: Prof. Dr. R. Grützmann, Prof. Dr. S. Merkel  
Die Chirurgische Klinik führt seit 1978 ein klinisches Krebsregister mit prospektiver, strukturierter, organspezifischer Tumordokumentation. Hier sind mittlerweile mehr als 30.000 Patienten registriert. Schwerpunkte bilden das kolorektale und das Pankreaskarzinom, dessen Patienten lebenslang nachbeobachtet werden. Die Rate an so genannten ‚lost cases‘ beträgt 1%. Neben der onkologischen Versorgungsforschung und dem Qualitätsmanagement stehen bei der Auswertung die Verbesserung der Tumorklassifikation, die Identifikation von Prognosefaktoren, die Definition von Qualitätsindikatoren und die Erfassung der Lebensqualität im Vordergrund. Die Dokumentation der spezifischen Diagnostik und der durchgeführten multimodalen Therapie resultiert aus einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Mitarbeitern zahlreicher anderer Kliniken und Institute der Medizinischen Fakultät.

### Randomisierte Studien bei gastrointestinalen Tumoren

PI: Prof. Dr. R. Grützmann, Dr. H. Golcher  
Die Chirurgische Klinik hat an verschiedenen multizentrischen Studien zu gastrointestinalen Tumoren teilgenommen, u. a. Pankreatoduodenektomie mit oder ohne prophylaktischem Ligamentum teres hepatis Umschlag um den Arteria gastroduodenalis-Stumpf zur Vermeidung einer Pankreatektomieblutung oder optimales Resektionsausmaß und zentrale Radikalität beim Kolonkarzinom (T-REX-Studie). Die im interdisziplinären Tumorboard „Gastrointestinale Tumore“ gescreenten Patienten werden einzelnen Studien zugeordnet und weiterbetreut. Die chirurgische Zweitbefundung („Chirurgenpanel“) für die CONKO-007-Studie zum nicht (sicher) resektablen Pankreaskarzinom erfolgt im Tumorboard und wird vom Studienteam organisiert.

### Analysen zur bundesweiten Ergebnisqualität komplexer Operationen

PI: Dr. C. Krautz  
Viele Operationen in der Viszeralchirurgie sind aufgrund ihrer Komplexität mit zahlreichen Komplikationsmöglichkeiten und einer varia-

blen Ergebnisqualität assoziiert. Die Auswertung deutschlandweiter Routinedaten bietet die Möglichkeit, diesbezügliche Ursachen zu untersuchen. Derzeitig untersuchen wir, welchen Einfluss die unterschiedlichen Fallzahlmengen der Krankenhäuser auf die Ergebnisqualität haben, um entsprechende Empfehlungen für eine optimale Krankenhausstruktur in Deutschland geben zu können.

### Der IFN- $\gamma$ -Signalweg in der Immunvasion des kolorektalen Karzinoms

PI: PD Dr. N. Britzen-Laurent, Prof. Dr. Dr. M. Stürzl

Die IFN- $\gamma$ -dominierte Th1-Immunantwort ist im kolorektalen Karzinom (KRK) mit einer verbesserten Prognose assoziiert. Einige KRK-Zelllinien sind gegen die Wirkung von IFN- $\gamma$  resistent. In diesen Zellen fand sich eine Herabregulierung der Expression oder eine Fehlglykosylierung der IFN- $\gamma$ -Rezeptor- $\alpha$ -Kette (IFN $\gamma$ R $\alpha$ ). Damit ging eine erniedrigte Expression des IFN $\gamma$  R $\alpha$  im humanen KRK einher sowie ein reduziertes krebsbezogenes Überleben und erhöhte Metastasierung. Ein Knockout des IFN $\gamma$  R in intestinalen Epithelzellen förderte das Tumorstadium in der Maus, was nahe liegt, dass der Verlust der IFN- $\gamma$ -Aktivierbarkeit ein wichtiger Evasionsmechanismus in KRK-Tumorzellen ist.  
Förderung: IZKF, DFG

### Angiokrine Mechanismen bei der Tumorsuppression im kolorektalen Karzinom

PI: PD Dr. E. Naschberger, Prof. Dr. Dr. M. Stürzl  
Untersuchungen zellulärer Gedächtnisprozesse in humanen Tumorendothelzellen führten zur Identifikation von SPARCL1 als angiokrinen Mediator im KRK. SPARCL1 wird spezifisch in Blutgefäßzellen von Tumoren mit einer Th1-Tumormikroumgebung (TME) exprimiert und freigesetzt. Es hemmt die Proliferation, Migration von Tumorgefäß- und KRK-Tumorzellen und geht in humanen KRK-Geweben und experimentellen Mausmodellen mit erniedrigter angiogener Aktivität und verbesserter Prognose der Patienten einher. SPARCL1 ist ein von Tumorgefäßen freigesetzter Tumorsuppressor im KRK, der aktiv zur verbesserten Prognose des Th-1-TME beiträgt.  
Förderung: IZKF, DFG

### Genome editing von Pankreastumormodellen

PI: Prof. Dr. C. Pilarsky  
Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste Krebstodesursache in der westlichen Welt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 8%. Dies ist verursacht durch die Chemoresistenz des Tu-

mors. In diesem Projekt versuchen wir zu verstehen, welche Mechanismen eine solche Chemoresistenz beeinflussen. Basierend auf bekannten Tumorgenomveränderungen schalten wir zielgerichtet mit CRISPR/Cas9 Gene insbesondere der DNA-Reparatur aus und testen, ob unsere Modelle durch dieses genome editing empfindlicher auf die Gabe von Chemotherapeutika reagieren. Dies ermöglicht eine Anpassung der Chemotherapeutika-Regime an den individuellen Tumors im Rahmen der modernen „precision medicine“.

### **Organoidmodelle des Pankreaskarzinoms**

PI: Prof. Dr. C. Pilarsky

In diesem Projekt testen wir den Einfluss der Kulturbedingungen auf die Chemosensitivität von Pankreaskarzinommodellen. Dazu werden Pankreastumorzellen in dem speziellen Verfahren der Organoidkultur angezogen und mit Chemotherapeutika behandelt. Dies ermöglicht das bessere Verständnis für die notwendige Dosierung der Chemotherapeutika und eine eventuell bessere präklinische Testung neuer Chemotherapien.

### **Immunpathogenese akuter (Sepsis) und chronischer (Colitis) Entzündungsreaktionen**

PI: PD Dr. G. Weber

Der Wirt wird durch ein Zusammenspiel von angeborenen und erworbenen Immunfunktionen vor Infektionen geschützt. Dabei kann unausgeglichene Immunantwort den Wirt gefährden. Ein wichtiges therapeutisches Ziel ist dann, die Balance zwischen infektionskontrollierenden und entzündungsfördernden Mechanismen zu finden. Eine Strategie ist es, sich die endogene Immunfunktionen zunutze zu machen, um schützende Immunprozesse zu fördern und schädliche zu unterdrücken. Dies setzt allerdings ein tiefes Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung voraus. Der Fokus dieses Projektes liegt auf der Funktion von Interleukin-3 als zentraler Regulator von akuten (Sepsis) und chronischen (Colitis) Entzündungsreaktionen.

### **Immunphänotypisierung und liquid biopsy Analysen gastrointestinaler Tumorerkrankungen**

PI: PD Dr. G. Weber

Die erfolgreiche Behandlung von malignen Tumorerkrankungen basiert auf einem genauen Verständnis der zu Grunde liegenden Mechanismen der Tumorentstehung und Progression. Neben der exakten Bestimmung der Immunogenität des Tumors ist hierfür auch eine frühe

und präzise Diagnose notwendig. Im Rahmen dieses Projektes werden wir nicht-invasive alternative Techniken - sogenannte „liquid biopsies“ - entwickeln, um Tumorerkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren, den Fortschritt der Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zu kontrollieren, die Patientenselektion für etablierte Therapiestrategien zu verbessern und schließlich neue medikamentöse Zielstrukturen identifizieren. Zusätzlich werden die Tumoren immunologisch charakterisiert, um die Möglichkeit von Immuntherapieverfahren zu evaluieren.

### **Lehre**

Die Chirurgische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Human- und Zahnmedizin sowie in den Studiengängen Molekulare Medizin und Biologie. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des Dr. House Kolloquiums mit der Inneren Medizin. Mit der Implementierung eines Trainingslabors (Surgical Skills Lab) profitieren neben den chirurgischen Ausbildungsassistenten auch Studierende, z. B. im Rahmen des chirurgischen Blockpraktikums, von einer praxisnahen Vermittlung von Operationsmethoden und manueller Fertigkeiten.

Es werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

### **Ausgewählte Publikationen**

Lehmann B, Biburger M, Brückner C, Ipsen-Escobedo A, Gordan S, Lehmann C, Voehringer D, Winkler T, Schaft N, Dudziak D, Sirbu H, Weber GF, Nimmerjahn F. Tumor location determines tissue-specific recruitment of tumor-associated macrophages and antibody-dependent immunotherapy response. *Sci Immunol.* 2017 Jan 6;2(7): pii: eaah6413

Naschberger E, Geißdörfer W, Bogdan C, Tripal P, Kremmer E, Stürzl M, Britzen-Laurent N. Processing and secretion of guanylate binding protein-1 depend on inflammatory caspase activity. *J Cell Mol Med.* 2017 Sep;21(9):1954-1966

Liu B, Yang H, Taher L, Denz A, Grützmann R, Pilarsky C, Weber GF. Identification of Prognostic Biomarkers by Combined mRNA and miRNA Expression Microarray Analysis in Pancreatic Cancer. *Transl Oncol.* 2018 11:700-714

Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg.* 2018 267:411-417

Merkel S, Schellerer VS, Wein A, Semrau S, Geppert C, Göhl J, Hohenberger W, Weber K, Grützmann R. The influence of tumour site on prognosis in metastatic colorectal carcinomas with primary tumour resection. *Int J Colorectal Dis.* 2018 33:1215-1223

Unterer B, Wiesmann V, Gunasekaran M, Sticht H, Tenkerian C, Behrens J, Leone M, Engel FB, Britzen-Laurent N, Naschberger E, Wittenberg T, Stürzl M. IFN- $\gamma$ -response mediator GBP-1 represses human cell proliferation by inhibiting the Hippo signaling transcription factor TEAD. *Biochem J.* 2018 475:2955-2967

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. M. Gack, Department of Microbiology, The University of Chicago, Chicago: USA

Prof. R.D. Kamm, Massachusetts Institutes of Technology - MIT, Cambridge: USA

Prof. M. Kelly/Prof. D.C. Winter, Department of Surgery, St. Vincent's University Hospital Dublin, Dublin: Irland

Prof. F.K. Swirski, Center for Systems Biology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston: USA

Prof. D. Tuveson, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor: USA

# Department of Surgery

## Chair of Surgery

### Address

Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8533201  
Fax: +49 9131 8536595  
www.chirurgie.uk-erlangen.de

### Director

Prof. Dr. med. Robert Grützmann, MBA

### Contact

Prof. Dr. med. Robert Grützmann, MBA  
Phone: +49 9131 8533201  
Fax: +49 9131 8536595  
chir-direktion@uk-erlangen.de

### Research focus

- Evaluation of prognosis of gastrointestinal tumors
- Randomized trials for gastrointestinal tumors
- Outcomes research of complex surgery with hospital discharge data
- Pathophysiologic role of vascular effects of IFN- $\gamma$  in gastrointestinal diseases
- Tumor-micromilieu induced plasticity of tumor endothelial cells in colorectal carcinoma
- Genome editing of pancreatic tumor models
- Organoid models in pancreatic cancer
- Immunopathophysiology of acute (sepsis) and chronic (colitis) inflammation
- Immunophenotyping and liquid biopsy analysis of gastrointestinal tumors

### Structure of the Chair

Professorships: 4  
Personnel: 308  
• Doctors (of Medicine): 38  
• Scientists: 10 (thereof funded externally: 6)  
• Graduate students: 44

### Clinical focus areas

- Oncological surgery
- Surgery of the gastrointestinal tract
- Metabolic and bariatric surgery
- Endocrinological surgery
- Minimally invasive surgery
- Transplantation
- Outpatient surgery
- Surgical emergency

### Research

Clinical research at the Department of Surgery mainly consists of the clinical cancer registry, randomized trials of gastrointestinal tumors and evaluation of nationwide hospital discharge data. The translational research is focused on

colorectal cancers/inflammatory bowel diseases and pancreatic cancer. Groups of investigators focusing on tumor micromilieu and sepsis are connecting the main research topics.

### Evaluation of prognosis of gastrointestinal tumors

PI: Prof. Dr. R. Grützmann, Prof. Dr. S. Merkel  
Since 1978, a clinical cancer registry has been prospectively maintained for organ specific tumor documentation. At present, more than 30,000 patients are registered. Main foci are on colorectal cancer with over 13,000 and pancreatic cancer with over 2,700 documented cases. Patients are followed for life with only 1% of patients lost to follow-up. The scientific evaluation of this data focuses on health services research, quality management, the improvement of tumor classification, the identification of prognostic factors, the definition of quality indicators, and quality of life research. The documentation of specific diagnostics and multimodal treatment strategies results from an interdisciplinary cooperation of numerous departments and institutes at the Faculty of Medicine.

### Randomized trials for gastrointestinal tumors

PI: Prof. Dr. R. Grützmann, Dr. H. Golcher  
The Department of Surgery respectively the interdisciplinary Colorectal Cancer Center/ Modul Pancreas Cancer took part in different multicenter trials about gastrointestinal tumors, inter alia "Pancreatoduodenectomy with or without prophylactic Ligamentum teres hepatis wrap around the gastroduodenal artery stump for prevention of pancreatectomy hemorrhage" or "International Prospective Observational Cohort Study for Optimal Bowel Resection Extent and Central Radicality for Colon Cancer (T-REX)". Patients were screened during the interdisciplinary tumor board for gastrointestinal tumors, assigned to the studies and further attended. The surgical second opinion ("panel of surgeons") for the CONKO-007-trial (patients with non resectable pancreatic carcinoma) is organized by the study team, too, and evaluation takes place in the daily tumor conference.

### Outcomes research of complex surgery with hospital discharge data

PI: Dr. C. Krautz

A variety of surgical procedures in general surgery are associated with varying perioperative outcomes due to their complexity. Analyses of nationwide hospital discharge data provide the possibility to examine the underlying

causes. Currently, we are assessing the effects of volume-based referral on perioperative outcomes in complex surgery in order to give recommendations for the future hospital market structure in Germany.

### The interferon- $\gamma$ pathway in the immune escape of colorectal cancer

PI: PD Dr. N. Britzen-Laurent, Prof. Dr. Dr. M. Stürzl

The presence of an interferon- $\gamma$ -dominated Th1 immune response in colorectal cancer (CRC) has been associated with improved clinical outcome. Several CRC cell lines are resistant to IFN- $\gamma$  action. In these cell lines, the loss of IFN- $\gamma$ -responsiveness correlated with the down-regulation or with the presence of a mis-glycosylated form of the IFN- $\gamma$  receptor alpha chain (IFN $\gamma$  R $\alpha$ ). A knock-out of the IFN- $\gamma$  receptor in intestinal epithelial cells of mice fostered tumor growth. In accord with this decreased expression of IFN  $\gamma$  R $\alpha$  in human CRC correlated with reduced cancer-related survival and increased metastasis. Our data suggest that the loss of IFN- $\gamma$  responsiveness is a common escape mechanism of CRC tumor cells against the anti-tumorigenic effects of IFN- $\gamma$ .

Funding: IZKF, DFG

### Angiocrine mechanisms of tumor suppression in colorectal cancer

PI: PD Dr. E. Naschberger, Prof. Dr. Dr. M. Stürzl  
Investigation of cellular memory processes in human tumor endothelial cells allowed the identification of SPARCL1 as angiocrine mediator in CRC. SPARCL1 is specifically expressed and released by tumor vessel cells in tumors with a Th1 tumor microenvironment (TME). It inhibits proliferation and migration of CRC tumor vessel and tumor cells. In accord with this SPARCL1 expression in human CRC tissues and mouse models is associated with reduced angiogenic activity and improved prognosis of the patients. SPARCL1 is a vessel-derived tumor suppressor in CRC actively contributing to the favorable prognosis associated with a Th1-TME.

Funding: IZKF, DFG

### Genome editing of pancreatic tumor models

PI: Prof. Dr. C. Pilarsky

Pancreatic cancer is the fourth most frequent cause of cancer in the western world with a five year survival rate of 8%. This is caused by chemoresistance of the tumor. In this project we are trying to understand more precisely which mechanisms influence such a chemoresistance.

Based on the well-known changes in the tumor genome, we are targeting specific genes, especially gene involved in DNA repair, with CRISPR/Cas9 technology and are testing whether our tumor models become more sensitive to the application of chemotherapeutic agents. This allows an adaptation of chemotherapeutic regimens to the mutation pattern of the individual tumor within the framework of modern precision medicine.

### **Organoid models in pancreatic cancer**

PI: Prof. Dr. C. Pilarsky

In this project we will test the influence of the culture conditions on the chemosensitivity of pancreatic carcinomas. For this purpose, pancreas tumor cells are grown as a special tissue culture, the organoid culture, and treated with chemotherapeutic agents. This allows us to examine how the individual models can be treated in a tissue. This allows a better understanding of the necessary dosage of chemotherapeutic agents and a possible better preclinical testing of new chemotherapies.

### **Immunopathophysiology of acute (sepsis) and chronic (colitis) inflammation**

PI: PD Dr. G. Weber

The immune system consists of innate and adaptive components that operate in close proximity to protect the host against infections. During infection the host can be at risk due to imbalanced immune responses. A major therapeutic goal, then, is to establish an equilibrium between controlling infection and controlling inflammation. One promising strategy is to harness the endogenous immune system to augment processes that are beneficial and curb processes that cause harm. Such strategies, however, require understanding of the diseases pathophysiology. Currently, we are focusing on the role of interleukin-3 as central regulator for acute and chronic inflammation.

### **Immunophenotyping and liquid biopsy analysis of gastrointestinal tumors**

PI: PD Dr. G. Weber

Successful treatment of cancer disease is based on the in-depth understanding of the involved mechanisms leading to cancer development and progression. Thus, precise knowledge of the immunogenicity of the individual tumor as well as early and precise diagnosis is required. Within this project, we will develop non-invasive alternative techniques – so called liquid biopsies - to diagnose cancer disease, predict and monitor disease progression, and finally to improve

patient selection for established treatment strategies. In addition, we are immunologically phenotyping the individual cancer disease to evaluate immune therapeutic strategies.

## **Teaching**

The Department of Surgery is offering courses for students of Medicine, Dentistry, Molecular Medicine, and biology. The Dr. House colloquium is an interdisciplinary lecture with the internal medicine. By the implementation of a surgical skills lab, surgical residents as well as medical students benefit from learning different surgical approaches and may acquire basic surgical skills using modern laparoscopic simulators. MD and PhD theses are supervised.

## **Selected publications**

Lehmann B, Biburger M, Brückner C, Ipsen-Escobedo A, Gordan S, Lehmann C, Voehringer D, Winkler T, Schaft N, Dudziak D, Sirbu H, Weber GF, Nimmerjahn F. Tumor location determines tissue-specific recruitment of tumor-associated macrophages and antibody-dependent immunotherapy response. *Sci Immunol.* 2017 Jan 6;2(7). pii: eaah6413

Naschberger E, Geißdörfer W, Bogdan C, Tripal P, Kremmer E, Stürzl M, Britzen-Laurent N. Processing and secretion of guanylate binding protein-1 depend on inflammatory caspase activity. *J Cell Mol Med.* 2017 Sep;21(9):1954-1966

Liu B, Yang H, Taher L, Denz A, Grützmann R, Pilarsky C, Weber GF. Identification of Prognostic Biomarkers by Combined mRNA and miRNA Expression Microarray Analysis in Pancreatic Cancer. *Transl Oncol.* 2018 11:700-714

Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg.* 2018 267:411-417

Merkel S, Schellerer VS, Wein A, Semrau S, Geppert C, Göhl J, Hohenberger W, Weber K, Grützmann R. The influence of tumour site on prognosis in metastatic colorectal carcinomas with primary tumour resection. *Int J Colorectal Dis.* 2018 33:1215-1223

Unterer B, Wiesmann V, Gunasekaran M, Sticht H, Tenkerian C, Behrens J, Leone M, Engel FB, Britzen-Laurent N, Naschberger E, Wittenberg T, Stürzl M. IFN- $\gamma$ -response mediator GBP-1 represses human cell proliferation by inhibiting the Hippo signaling transcription factor TEAD. *Biochem J.* 2018 475:2955-2967

## **International cooperations**

Prof. M. Gack, Department of Microbiology, The University of Chicago, Chicago: USA

Prof. R.D. Kamm, Massachusetts Institutes of Technology - MIT, Cambridge: USA

Prof. M. Kelly/Prof. D.C. Winter, Department of Surgery, St. Vincent's University Hospital Dublin, Dublin: Ireland

Prof. F.K. Swirski, Center for Systems Biology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston: USA

Prof. D. Tuveson, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor: USA