

# Frauenklinik

## Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

### Adresse

Universitätsstraße 21-23  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 85-33451  
Fax: +49 9131 85-33456  
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann  
Tel.: +49 9131 85-33451  
Fax: +49 9131 85-33456  
fk-direktion@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Translationale/Klinische Phase I-IV Studien, Versorgungsforschung, Genetikstudie (Studienzentrale)
- Biomaterialstudien (Vollblut, Serum, Gewebe, Körperflüssigkeiten (Biobank-Zentrale))
- Genomanalysen, Digitalisierung und künstliche Intelligenz (Zentrale für Biostatistik und Informatik)
- Molekulare Forschung (Labor für Molekulare Medizin)
- Kryokonservierung, künstliche Organe (Labor für Reproduktionsmedizin)

### Struktur der Klinik

Professuren: 3

Beschäftigte: 320

- Ärzte: 50
- Wissenschaftler: 10 (davon drittmittelfinanziert: 8)
- Promovierende: 27

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- minimalinvasive und rekonstruktive Operationen bei Genital- und Mammakarzinomen
- zielgerichtete Therapien von Genital- und Mammakarzinomen
- Beratung von Hochrisiko-Brust- und Eierstockkrebs
- prä-, intra- und postpartale Betreuung von geburtshilflichen Risikopatientinnen
- präpartale Diagnostik und Betreuung fetaler Fehlbildungen
- konservative und operative Behandlung ausgedehnter Endometriosefälle (rASRM IV, TIE)
- fertilitätserhaltende Therapie bei Krebserkrankungen, inklusive Ovargewebe-Kryokonservierung
- Digitalisierung der Versorgung von gynäkologisch-onkologischen und geburtshilflichen Patientinnen

### Forschung

Die Forschungsschwerpunkte der Frauenklinik orientieren sich an der klinischen Ausrichtung der sieben zertifizierten Zentren (Universitäts-Brustzentrum Franken, Familiäres Brust- und Eierstockkrebszentrum, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken, Kontinenz- und

Beckenbodenzentrum, Universitäts-Perinatalzentrum Franken, Universitäts-Endometriosezentrum Franken, Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken). Ergänzende zentrale Infrastruktureinheiten sind die Zentrale für Biostatistik und Informatik, die Studienzentrale und das Institut für Frauengesundheit, die translationale Biobank-Zentrale, das Labor für Molekulare Medizin und das Labor für Reproduktionsbiologie.

### Zentrale für Biostatistik und Informatik: Digitalisierung und Künstliche Intelligenz in der Versorgung gynäkologisch-onkologischer und geburtshilflicher Patientinnen

*Universitäts-Brustzentrum Franken, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken, Universitäts-Perinatalzentrum Franken*  
Die Digitalisierung der Versorgung wurde in der COVID-19-Pandemie für unsere gynäkologisch-onkologischen und geburtshilflichen Patientinnen weiter ausgebaut. Eine App mit Datensouveränität bei den PatientInnen und anonymen Datentransfers in die Klinik wurde entwickelt. Rekrutierungswege wurden an die Situation der „häuslichen Versorgung“ durch web-basierte Studieninformationen sowie eConsent angepasst. Dies wird aktuell in der Registerstudie *DefenseCOVID-19* ([www.corona-register.de](http://www.corona-register.de), direkter Weg zur Studienteilnahme über <https://freeda.one>) eingesetzt, um dezidierte Daten von allen KrebspatientInnen während der Pandemie zur Erkrankung, Therapie, aber auch zur Stimmung und zum Impfverhalten zu erheben. Die Digitalisierung der Prävention mit integriertem Patientenportal wird neben anderen Zielen in den Kooperationsprojekten *SMART-Start* für die Schwangerschaft (BMG gefördertes Kooperationsprojekt mit IT-FAU) sowie *DigiOnko-Brustkrebs* (Förderer Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege) adressiert. Künstliche Intelligenz (KI) hat das Potential bei richtiger Entwicklung und Einsatz in der Medizin für Verbesserungen in Prävention, Früherkennung, Diagnosen oder der Entdeckungen neuartiger Behandlungen und kann so einen echten Anteil zur personalisierten Medizin leisten. In dem von Siemens geleiteten, vom BMWi geförderten Smart-Data-Projekt *KDI* konnten erste Grundlagen für die Unterstützung der Tumorkonferenz durch Algorithmen des maschinellen Lernens etabliert werden. Eine Weiterentwicklung dessen wird im BMBF geförderten Verbundprojekt *MLwin* angestrebt. Ansätze von KI sollen in Zukunft Patienten-Arzt-Gespräche als Dokumentationshilfe erleichtern.

### Labor für Molekulare Medizin:

**-Tumorbiologie und Genetik, Angeborene Immunität und Immunediting.**  
*Universitäts-Brustzentrum Franken, Familiäres Brust- und Eierstockkrebszentrum, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken*

Zusammen mit den Instituten für Pathologie (Prof. Dr. A. Hartmann) und Urologie (Prof. Dr. B. Wullich) werden für die drei Krebsentitäten Blase, Niere und

Eileiter die komplette endogene retrovirale (ERV)-Expression und Regulation hinsichtlich der immanenten Immunität analysiert. Dabei wird die immanente Immunität in Tumorzellen von doppelsträngiger ERV-RNA via TLR3 und MDA5 Rezeptoren, sowie von ERV-Proteinen via TLR4 Rezeptoren aktiviert. Für Blasen-tumore konnte eine signifikante Korrelation zwischen hoher ERV-Expression und Inflammation sowie längerem Überleben gezeigt werden. Zum anderen zeigten Nierentumore ein signifikant besseres Überleben bei hoher Expression von bestimmten ERV-Proteinen. Für Eileiterkarzinome spielt vor allem die Epigenetik der DNA und Histone für die ERV-Expression eine große Rolle. Dies wird in Kooperation mit der Universität von Washington, USA, analysiert. Die Verbesserung des Überlebens mit einer aktivierten Inflammation könnte somit auf eine erhöhte ERV-Expression zurückzuführen sein. Zusammenfassend könnte eine Stimulation der ERV-Expression durch epigenetische Regulatoren eine neue Behandlungsmethode darstellen.

Mit Hilfe von isolierten humanen primären epithelialen und mesenchymalen Tumorzellen der Brust konnten sogenannte Sphäroide, also multizelluläre Aggregate aus mehreren Tausend Zellen, hergestellt werden. Dabei konnten diese als Homo-Sphäroide (eine Zellart) oder auch Hetero-Sphäroide (mehrere Zellarten) etabliert werden. Mit Hilfe von 3D-Analysen (in Kooperation mit dem Institut für Biophysik, Prof. Dr. B. Fabry) konnte nun für die Proliferation und Invasion gezeigt werden, dass diese Sphäroide sich wie Tumorfragmente oder Biopsien verhalten. Die komplette Sequenzierung der RNA zeigt, dass bestimmte Transkriptionsfaktoren in den Tumorzellen überreguliert werden. Weitere Versuche mit komplexeren Hetero-Sphäroiden, vor allem mit Immunzellen, sowie Normal-Zell-Sphäroide von gesundem Brustgewebe sollen zum besseren Verständnis der Brustkarzinogenese beitragen.

### -Genetische Grundlage für pathologische Schwangerschaften

*Universitäts-Perinatalzentrum Franken, Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken*  
Die molekulare Forschung der Geburtshilfe konzentriert sich auf der Detektion von molekularen Ursachen und Biomarkern für pathologische Veränderungen in der Schwangerschaft und der plazentaren Entwicklung. Im Rahmen der *Franconian Maternal Health Evaluation* Studie (FRAMES) wurden genetische Varianten in dem Aromatase Gen CYP19A1, dem Progesteronrezeptor und dem Östrogenrezeptor analysiert und Präeklampsie-Fälle mit gesunden Kontrollen verglichen. Im Zuge des *Clinical Gravidity Association Trial and Evaluation* (CGATE) Programms wurden molekulare Marker des Blutes hinsichtlich ihrer Assoziation mit der Brustvolumenzunahme im Verlauf der Schwangerschaft untersucht. Marker, die auch mit dem Auftreten und der Progression von Brustkrebs assoziiert sind, zeigten hierbei einen Einfluss auf die Brustvolumenzunahme während der Schwangerschaft. In Kooperationsprojekten mit der Erlanger Kinder- und Jugendklinik wurden darüber hinaus

molekulare Veränderungen insbesondere des Retinsäure-Signalwegs und des Kortikosteron-Metabolismus in Maus- und Ratten-Modellen der intrauterinen Wachstumsrestriktion analysiert.

#### **Studienzentrale: Klinische Studien in der Frauenheilkunde**

*Universitäts-Brustzentrum Franken, Familiäres Brust- und Eierstockkrebszentrum, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken, Universitäts-Endometriosezentrum Franken*

Von 2001 bis Ende 2020 wurden über 260 Studienprojekte mit klinischen Phasen I-IV-Studien durchgeführt, deren Zielsetzung die konsequente Individualisierung der Therapie mit Erhöhung der Effektivität und Minimierung der Nebenwirkungen ist. Hierzu werden Ganzgenomsequenzierungen ebenso genutzt wie modernste zielgerichtete Therapien. Die Studien umfassen kurative und palliative Behandlungsansätze.

Eines der Zentralprojekte ist das deutschlandweite PRAEGNANT-Register für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, welches seit 2014 etabliert ist. Es werden Testungen auf neue Biomarker durchgeführt. Diese Biomarker treffen unter anderem Aussagen über Effektivität und Toxizität von Therapiekonzepten sowie über die Lebensqualität der Patientinnen. Anhand einer Ganzgenomsequenzierung werden innovative Therapieziele identifiziert, welche im Rahmen von klinischen Studien oder außerhalb der Zulassung untersucht werden. Die erhobenen Daten sind potentielle Zulassungsdaten, d. h. sogenannte Real-World-Daten.

In Kooperation mit der Medizinischen Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Erlangen - erfolgt bei soliden Tumoren eine Claudin-6-Testung im Rahmen der Claudin-6-Studie. Bei positivem Testergebnis ist eine weitere zielgerichtete Therapie mittels chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (CAR-T) in der BNT211-Studie möglich.

Zusätzlich zu den durch die Studienzentrale und das Institut für Frauengesundheit entwickelten Projekten nimmt das hiesige Zentrum an zahlreichen international relevanten Zulassungsstudien teil.

#### **Biobank-Zentrale: Sammlung von Biomaterialien**

*Universitäts-Brustzentrum Franken, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken, Universitäts-Perinatalzentrum Franken, Universitäts-Endometriosezentrum Franken, Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken.*

Die Biobank der Frauenklinik gehört zu den weltweit größten Biobanken im Bereich gynäkologischer Forschung. Hierbei werden PatientInnen nicht nur aus den klinik-internen Zentren Brust- (ca. 10.000 ProbandInnen), Genitalkrebs- (ca. 6.400), Endometriose- (ca. 2.300) und Perinatalzentrum (ca. 1.800) eingeschlossen, sondern auch aus nationalen multizentrischen Studien. Derzeit liegen von ca. 63.000 ProbandInnen Biomaterialien (132.000 Blut-, 16.500 Gewebe-, 30.000 Urin-, 150.000 Serum-/Plasma- und Stuhlproben) vor. In einem Kooperationsprojekt mit dem Pathologischen Institut konnten mittlerweile 10.500 Tumorblöcke von PatientInnen aus klinischen Studien akquiriert werden. Die Blutdaten können mit denen aus dem Tumor (Mutationsanalysen und Expressionsmuster) verglichen werden. Im Rahmen eines Horizon2020 und eines EraCoSysMed geförderten Projekts werden Marker des peripheren Immunsystems und des Tumormikromilieus zur Prädiktion von Therapieansprechen und Prognose unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie analy-

siert. Wachsender Bestandteil der Biomaterialsammmlung ist das PRAEGNANT-Studienetzwerk für PatientInnen mit metastasiertem Brustkrebs (aktuell ca. 4.000 an 60 deutschen Zentren). In diesem Zuge wurde unter anderem die Nutzung der PRAEGNANT-Registerstudie zur Patienten-selektion auf Basis klinischer Daten und einer zentralen Testung des Biomarkers Heregulin für den potentiellen Einschluss in eine klinische Studie (SHERBOC) untersucht.

#### **Labor für Reproduktionsbiologie: Künstliche Organe und Fertilitäts erhalten**

*Universitäts-Endometriosezentrum Franken, Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken*

Obwohl die Ergebnisse fertilitäts erhaltender Maßnahmen bei Krebserkrankungen mit vielen Schwangerschaften gut sind, gibt es eine Gruppe von Patientinnen, denen aufgrund ihrer Erkrankung noch nicht geholfen werden kann. Bei diesen Patientinnen besteht die Gefahr, dass durch die Transplantation von konserviertem Ovarialgewebe die Krebserkrankung wieder auftritt, weil sich im Gewebe maligne Zellen befinden. Diesen Patientinnen zu helfen, ist ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten. Ein Ansatz ist die Herstellung eines künstlichen Ovars mittels 3D-Elektrosponnen. Dabei werden tumorzellfreie Follikel aus dem entnommenen Eierstockgewebe isoliert und in künstliche Stützgerüste - hergestellt vom Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaften (Biomaterialien) der FAU – eingebracht. Anschließend werden sie in diesen weiter kultiviert, da ohne die 3D-Struktur vom Stroma befreite Follikel nicht wachsen können. Zusätzlich werden diese Stützgerüste mit Wachstumsfaktoren funktionalisiert.

Das Endometriosezentrum sammelt zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen anamnestiche und klinische Daten von Endometriose-Patientinnen, sowie Biomaterial im Rahmen des International Endometriosis Evaluation Program (IEEP). Ziel ist es, Risikofaktoren und prädiktive Marker in Bezug auf Diagnose und Rezidiv der Erkrankung sowie die Wirksamkeit einer Therapie in Abhängigkeit von den Hauptbeschwerden der Patientin zu identifizieren. In einer Substudie zu dem Programm wurden verschiedene Methoden der Gewinnung von zirkulierender zellfreier DNA miteinander verglichen.

Zudem wurde ein Bioassay aufgebaut, in welchen das Einwachsen von Zellen aus Endometrioseherden in ein Kollagengerüst gemessen werden kann, was einen Rückschluss auf die Invasivität dieser Zellen zulässt.

Die Mitarbeiter des Endometriosezentrums sind koordinierend für die Leitlinienerstellung und haben dafür eine systematische Literaturanalyse der Jahre 2013 bis 2018 durchgeführt. Dadurch konnten Empfehlungen und Statements für die Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit Endometriose abgeleitet werden.

#### **Lehre**

Der Funktionsbereich Lehre in der Frauenklinik gehört seit Ende 2010 zu den ersten hochschul-klinischen Einrichtungen in Deutschland, die über ein eigenes zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem verfügen (inzwischen DIN EN ISO 9001:2015). Dieses wird regelmäßig rezertifiziert. Die Frauenklinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und der interdisziplinären Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Allgemeine Prävention, Sexualmedizin und Notfallmedizin. Die Frauenklinik verfügt über ein eigenes, speziell auf die

Bedürfnisse der Lehre in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde abgestimmtes Skills-Lab, welches für die Ausbildung im Rahmen des Blockpraktikums und des Praktischen Jahres genutzt wird. Die Frauenklinik betreut medizinische Promotionen.

#### **Ausgewählte Publikationen:**

Mark C, Grundy TJ, Strissel PL, ..., Fabry B. Collective forces of tumor spheroids in three-dimensional biopolymer networks. *Elife*. 2020 Apr 30;9:e51912. doi: 10.7554/eLife.51912.

Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P et al: Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2019, 173(2):319-328.

Huebner H, Kurbacher CM, Kuesters G et al: Heregulin (HRG) assessment for clinical trial eligibility testing in a molecular registry (PRAEGNANT) in Germany. *Bmc Cancer* 2020, 20(1).

Pretscher J, Ruebner M, Ekici AB, ..., Schwenke E. "Genetic variations in estrogen and progesterone pathway genes in preeclampsia patients and controls in Bavaria." *Arch Gynecol Obstet*. 2020, doi: 10.1007/s00404-020-05812-y.

Wunderle M, Ruebner M, Haerberle L, ..., Fasching PA. "RANKL and OPG and their influence on breast volume changes during pregnancy in healthy women." *Sci Rep* 2020, 10(1): 5171.

Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD, et al: Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers* 2019, 11(1).

Raffel N, Dittrich R, Baeuerle T, ..., Liverani L. Novel approach for the assessment of ovarian follicles infiltration in polymeric electrospun patterned scaffolds. *PLoS One*. 2019 Apr 29;14(4):e0215985.

Burghaus S, Hildebrandt T, Fahlbusch C et al. Standards für die Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit Endometriose an einem klinischen und wissenschaftlichen Endometriosezentrum. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2019; 79(05): 487-497. doi:10.1055/a-0813-4411.

#### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Dr. D. Easton, Breast Cancer Consortium, Cambridge: Großbritannien

Prof. Dr. D. Lambrechts, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven: Belgien

Prof. Dr. D. Slamon, University of California Los Angeles (UCLA), Los Angeles: USA

Prof. Dr. R. Weinshilboum, Mayo Clinic, Rochester, Rochester: USA

Prof. Dr. S. Baylin, Johns Hopkins Medical Center, Baltimore, Baltimore: USA

Prof. K. Chiappinelli, George Washington University, Washington DC: USA