

Urologische und Kinderurologische Klinik

Lehrstuhl für Urologie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533683
Fax: +49 9131 8534851
www.urologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Bernd Wullich

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Helge Taubert
Tel.: +49 9131 8523373
Fax: +49 9131 8523374
helge.taubert@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Weiterführung und Ausbau einer klinisch annotierten urologischen Tumorgewebebank
- medikamentöse Tumorthherapie, klinische Studien
- tumorgenetische Forschung mit Schwerpunkt Biomarkeridentifizierung
- Biomarker-unterstützte MRT-TRUS-fusionierte Stanzbiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms
- multifaktorielle Modelle in der Uro-Tumorpathologie

Struktur der Klinik

Professuren: 2
Beschäftigte: 46
• Ärzte: 20
• Wissenschaftler: 1
(davon drittmittelfinanziert: 0)
• Promovierende: 12

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- urologische Poliklinik und Kinderurologie im UK Erlangen
- minimal-invasive Urologie, inklusive Robotics
- Erwachsenen-Nierentransplantation
- Kinder-Nierentransplantation
- ambulantes uro-onkologisches Therapiezentrum (AURONTE)
- zertifiziertes Prostatakarzinomzentrum mit Nieren- und Blasen Tumoren
- zertifiziertes Kontinenz- und Beckenbodenzentrum
- Erwachsenenurologie mit Privatambulanz im Malteser Waldkrankenhaus St. Marien
- Stadiensekretariat im Malteser Waldkrankenhaus St. Marien

Forschung

Die Forschungsaktivitäten der Urologischen und Kinderurologischen Klinik umfassen sowohl Schwerpunkte der Grundlagen- als auch der

translationalen urologischen Forschung, wobei hohe Qualitätsmaßstäbe bei der statistischen Auswertung zu Grunde liegen. Unsere Forschung basiert auf einer gut annotierten Gewebe- und Datenbank und reicht hin bis zur aktiven Teilnahme und Mitgestaltung von europaweiten, multizentrischen, EU-geförderten klinischen Studien zur Behandlung von urologischen Tumorpatienten.

Weiterführung und Ausbau einer klinisch annotierten urologischen Tumorgewebebank

Pl: Prof. Dr. B. Wullich
Fortschritte im Verständnis der Entstehung von malignen Tumoren und die Identifikation neuer und verlässlicher prognostischer Marker setzen molekulare Untersuchungen an großen Kollektiven von Gewebeproben voraus, da die gängigen morphologischen Kriterien nur unzulänglich das Verhalten des Tumors im Einzelfall voraussagen. Daher kommt der systematischen Sammlung von Gewebeproben aus Tumor und korrespondierendem Normalgewebe ebenso wie von Blut, Serum und anderen Körperflüssigkeiten, wie z. B. Urin, eine zentrale Bedeutung für die translationale Forschung zu. In enger Kooperation mit dem Pathologischen Institut werden in die im Rahmen der Comprehensive Cancer Center (CCC) Biobank bestehende urologische Gewebebank systematisch Gewebeproben von allen operierten bösartigen Tumoren aus dem urologischen Organbereich eingebracht. In der Anwendung der dafür notwendigen Standard Operating Procedures (SOP) kooperieren wir wissenschaftlich seit Jahren mit dem Deutschen Prostatakarzinom Konsortium e.V. und haben in der konsequenten Weiterführung ein systematisches klinisches Tumordatenbanking auf dem Boden des hier eingesetzten klinischen Informationssystems aufgebaut. Alle Prozessabläufe berücksichtigen die gesetzlichen, ethischen, technischen und organisatorischen Aspekte des Gewebe- und Datenbankings (Patienteneinwilligung, Datenschutz, SOP und Qualitätsmanagement).

Medikamentöse Tumorthherapie, klinische Studien

Pl: PD Dr. P.J. Goebell
Die Betreuung und Behandlung von Patienten mit uro-onkologischen Erkrankungen ist integraler Bestandteil des urologischen Fachgebietes und die medikamentöse Tumorthherapie neben der operativen Versorgung eine der entscheidenden Säulen der Kompetenzen tätiger Urologen. Aus diesem Grunde wurde das ambulante uro-onkologische Therapiezentrum Erlangen (AURONTE) gemeinsam mit der Medizi-

nischen Klinik 5 eingerichtet, um sämtliche Therapien in einer interdisziplinären Besprechung zu entscheiden. Hierdurch ist sichergestellt, dass die Rekrutierung in aktivierte und geplante Studien allen gemeinsamen Patienten offen steht. Aktuelle klinische Studien beschäftigen sich vor allem mit neuen Therapieoptionen für Patienten, die am Blasenkarzinom oder Prostatakarzinom erkrankt sind. Auf der Homepage der Urologischen und Kinderurologischen Klinik findet sich ein Überblick über alle aktuellen Studien.

Tumorgenetische Forschung mit Schwerpunkt Biomarkeridentifizierung

Pl: Dr. S. Wach

Die Identifikation und Charakterisierung der spezifischen biologischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms, aber auch anderer bösartiger Tumore, wie dem Nierenzellkarzinom, stehen im Mittelpunkt der Forschungsprojekte. Durch langjährige Arbeiten an primären Gewebeproben aus der CCC Biobank konnten wir eine Reihe von Proteinen und RNAs identifizieren, welche als vielversprechende Biomarker angesehen werden können. Dieses Wissen wird nun auf experimentelle diagnostische Fragestellungen übertragen. Dies verknüpfen wir mit den Vorteilen einer nicht-invasiven Probenentnahme, indem wir Protein- oder RNA-basierte Biomarker gezielt im Blutserum nachweisen. Allen Patienten mit einem Prostatakarzinom, welche nach klinischen Gesichtspunkten für eine kurative Prostatektomie geeignet sind, wird in der Urologischen Klinik neben der offenen Operation die Möglichkeit einer Roboter-assistierten Prostatektomie mit dem da Vinci® System angeboten. Hier wird die klinische Patientenversorgung begleitend durch ein experimentelles Therapie-Monitoring unterstützt. Tumor-assoziierte Biomarker werden sowohl vor der Operation als auch zu den regelmäßigen Nachsorgeterminen im Blutserum analysiert.

Biomarker-unterstützte MRT-TRUS-fusionierte Stanzbiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Pl: PD Dr. B. Keck, Dr. A. Kahlmeyer

Die MRT-TRUS fusionierte Prostatastanzbiopsie entspricht einer Weiterentwicklung der konventionellen Ultraschall-gesteuerten Biopsie der Prostata. Sie verbindet die diagnostische Präzision einer multiparametrischen MRT-Untersuchung der Prostata mit der einfach und ambulant durchführbaren TRUS-gesteuerten Biopsie, welche ebenfalls durch Verfahren, wie Elastographie oder Dopplersonographie, ergänzt werden kann. Eine standardisierte radiologische Diagnostik der MRT-Untersuchung anhand der so genannten PIRADS-Klassifikation ist dabei uner-

lässlich und liefert wichtige Hinweise für das Vorliegen von Prostatakarzinomen. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Radiologischen Institut hat sich hierbei für einen reibungslosen Ablauf bewährt.

Aktuelle klinische Daten zeigen, dass durch MRT-fusionierte Biopsien die Möglichkeit geschaffen wird, Überdiagnosen von gut differenzierten und klinisch nicht-signifikanten Prostatakarzinomen zu reduzieren, wobei gleichzeitig eine höhere Detektionsrate aggressiverer Tumore erreicht werden kann. Unklarheiten bestehen weiterhin bei der klinischen Interpretation so genannter PIRADS-3 Läsionen, welche als nicht eindeutig suspekt klassifiziert werden. Um die klinische Entscheidungsfindung bei speziell diesen radiologischen Befunden zu unterstützen, untersuchen wir RNA-basierte Biomarker im Blutserum. Durch diese Kombination von Biomarkern und modernen bildgebenden Verfahren soll es möglich werden, Patienten gezielter entweder einer Biopsie oder einer klinischen Verlaufskontrolle zuführen zu können.

Multifaktorielle Modelle in der Uro-Tumorpathologie

PI: Prof. Dr. H. Taubert

In Kooperation mit dem Pathologischen Institut und dem Tumorzentrum Erlangen werden verschiedene klinische (z. B. TNM-Stadium, Alter, Geschlecht), tumorbiologische (z. B. Hypoxie, Zellursprung/lineage) und molekulare Parameter auf RNA und Proteinebene (z. B. Stammzell-assoziierte Faktoren, neue Biomarker) erfasst bzw. bestimmt und nachfolgend in multifaktoriellen Modellen hinsichtlich ihrer Relevanz für das Entstehen, den Krankheitsverlauf und das Überleben der urologischen Tumorpatienten untersucht. Ziel ist es, den klinisch tätigen Arzt bei der Identifizierung, Therapiestratifizierung und beim Therapiemonitoring von urologischen Tumorpatienten zu unterstützen und generelle molekulare Grundlagen urologischer Tumoren weiter aufzudecken.

Lehre

Im Rahmen der Ringvorlesung Notfallmedizin sowie der allgemeinen sowie speziellen urologischen Vorlesungen werden Studierende der Medizin ausgebildet. Weiterhin absolvieren die Studierenden das Blockpraktikum an der Urologischen Universitätsklinik oder an einem der angeschlossenen Lehrkrankenhäuser.

In der Urologischen und Kinderurologischen Klinik findet die volle Weiterbildung zum Facharzt für Urologie statt, und es werden Fortbildungsinhalte zum Erwerb der Zusatzweiterbildung

„Medikamentöse Tumorthherapie“ und der Fachkunde „Urologische Röntgendiagnostik“ angeboten. Zur Aus- und Weiterbildung stehen Modelle zur Verfügung, an denen einfache invasive Prozeduren und operative Techniken erlernt und vertieft werden können. Dies sind unter anderem Patientensimulatoren zum Erlernen von sterilen Katheterisierungstechniken sowie ein Laparoskopietrainer einschließlich eines Simulators am da Vinci®-Operationssystem zum Erlernen minimal-invasiver Operationstechniken. Weiterhin werden Praktika der Grund- und Spezialtechniken der molekularen Urologie angeboten. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Sikic D, Keck B, Wach S, Taubert H, Wullich B, Goebell PJ, Kahlmeyer A, Olbert P, Isfort P, Nimphius W, Hartmann A, Giedl J, Bridge Consortium. Immunohistochemical subtyping using CK20 and CK5 can identify urothelial carcinomas of the upper urinary tract with a poor prognosis. *PLoS One*. 2017 Jun 20;12(6):e0179602

Bellut J, Bertz S, Nolte E, Stohr C, Polifka I, Lieb V, Herrmann E, Jung R, Hartmann A, Wullich B, Taubert H, Wach S. Differential prognostic value of MYC immunohistochemistry in subtypes of papillary renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Nov 27;7(1):16424

Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, Miernik A, Dahm P, Cleves A, Walther M, Kroeger N. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 9;5:CD012045

Greither T, Fischer K, Theil G, Marcou M, Holzhausen HJ, Weigelt K, Serrero G, Hicks D, Yue BB, Fornara P, Wullich B, Taubert H, Wach S, Lieb V. Expression of GP88 (progranulin) in serum of prostate cancer patients is associated with Gleason scores and overall survival. *Cancer Manag Res*. 2018 Oct 5;10:4173-4180

Narayan V, Kahlmeyer A, Dahm P, Skoetz N, Risk MC, Bongiorno C, Patel N, Hwang EC, Jung JH, Gartlehner G, Kunath F. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. *A Cochrane Rapid Review*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 23;7:CD012838

Goebell PJ, Staehler M, Muller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A, von Verschuer U, Tech S, Kruggel L, Janicke M, Marschner N, RCC Registry Grp Tumour Registry. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Dec;16(6):e1101-e1115

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. H. Grönberg, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institut, Stockholm: Schweden

Prof. Dr. L. Dyrskjot, Department of Molecular Medicine, Århus University Hospital, Århus: Dänemark

Dr. B. Nielsen, Molecular Histology, Bioneer A/S, Hørsholm: Dänemark

Prof. Dr. Z. Culig, Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck: Österreich

Department of Urology and Pediatric Urology

Chair of Urology

Address

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Phone: +49 9131 8533683
Fax: +49 9131 8534851
www.urologie.uk-erlangen.de

Director

Prof. Dr. med. Bernd Wullich

Contact

Prof. Dr. rer. nat. Helge Taubert
Phone: +49 9131 8523373
Fax: +49 9131 8523374
helge.taubert@uk-erlangen.de

Research focus

- Continuous extension of an annotated tumor tissue repository containing urologic tumors
- Systemic tumor therapy, clinical trials
- Tumor genetic research with focus on identification of biomarkers
- Biomarker-supported MRI-TRUS-fusion guided biopsies for the diagnosis of prostate cancer
- Multifactorial models in uro-tumorpathology

Structure of the Department

Professorships: 2

Personnel: 46

- Doctors (of Medicine): 20
- Scientist: 1 (thereof funded externally: 0)
- Graduate students: 12

Clinical focus areas

- Urologic polyclinic and children's urology ward
- Minimal invasive urology including robotics
- Kidney transplantation unit
- Kidney transplantation unit focused on children
- Ambulant uro-oncologic therapy center (AURONTE)
- Certified center for prostate cancer with kidney- and bladder cancer
- Certified continence and pelvic floor center
- Adult's urologic ward, therapy center for private insurance patients within Malteser Waldkrankenhaus St. Marien
- Trial documentation center within Malteser Waldkrankenhaus St. Marien

Research

The research topics in the Department of Urology and Pediatric Urology cover the areas of basic as well as translational urologic research,

with a particular focus on high-quality statistical assessment. Substantial parts of our research rely on a well-maintained, high quality repository of tissue sample and other biomaterials that allows the active participation even in European multicenter, EU-funded studies in patients with urologic tumors.

Continuous extension of an annotated tumor tissue repository containing urologic tumors

PI: Prof. Dr. B. Wullich

New insights into the occurrence of malignant tumors and the identification of new and reliable prognostic biomarkers depend upon the molecular characterization of rather large cohorts of tissue samples since the currently used morphologic criteria only poorly reflect the progression behavior of one patient's specific tumor. To facilitate this research, the collection of tissue samples originating from tumors and corresponding non-tumor tissue as well as blood, serum, and various body fluids, e.g. urine, is of vital importance for translational research projects. In close cooperation with the Institute of Pathology, a repository of urologic tissue samples has been established in which tissue samples of all surgically treated malignant urologic tumors are introduced. This tissue repository is part of the Comprehensive Cancer Center (CCC) biobank. For the application of the required Standard Operating Procedures (SOP), we have established a close cooperation with the German Prostate Carcinoma Consortium e.V. and could furthermore introduce a web-based tissue database system that relies on the established clinical information system within the Department of Urology and Pediatric Urology. All incorporated procedures are consistent with the legal, ethical, technical, and organizational regulations of tissue repositories and databases (patients' informed consent, data security, SOPs, and quality management).

Systemic tumor therapy, clinical trials

PI: PD Dr. P. J. Goebell

The medical care and treatment of patients with uro-oncologic diseases represents an integral part of our urologic expertise. Systemic therapy forms, besides the provision of surgical treatment, are among the fundamental sources of competence in urology. For this purpose, the outpatient center for uro-oncologic diseases (AURONTE) was founded together with the Department of Medicine 5 to draw therapeutic decisions based on a common interdisciplinary conference.

Thus, it can be assured that all currently activated and planned clinical trials are open to all common patients. Currently open clinical trials mainly focus on new therapeutic options for patients with bladder or prostate cancer. An overview of all currently active clinical trials can be found on the website of our Department.

Tumor genetic research with focus on identification of biomarkers

PI: Dr. S. Wach

The identification and characterization of specific biological properties of the prostate carcinoma as well as other malignant tumors, like kidney carcinoma, is the main focus of the research projects. By extensive research using primary tissue samples retrieved from the CCC biobank, we were able to identify a collection of proteins and RNAs that have the potential for being valuable clinical biomarkers. This knowledge is now being transferred to an experimental diagnostic setting. This will be combined with the advantages of non-invasive biomaterial sampling by investigating protein- and RNA-based biomarkers in blood serum. Besides open surgery, all prostate cancer patients that are eligible for a curative prostatectomy are being offered to be treated by robot-assisted surgery using the da Vinci® surgical system. Here, patient's treatment is supported and supplemented by experimental therapy monitoring. Tumor-associated biomarkers are assessed prior to surgery as well as during the regular follow-up examinations in blood serum.

Biomarker-supported MRI-TRUS-fusion guided biopsies for the diagnosis of prostate cancer

PI: PD Dr. B. Keck, Dr. A. Kahlmeyer

The MRI-TRUS-fusion guided biopsy of the prostate is the advanced version of the conventional, ultrasound guided biopsy of the prostate. It combines the accuracy of multiparametric MRI imaging with the standardized and easy to perform TRUS-guided biopsy of the prostate which can be further extended by methods, such as elastography or Doppler ultrasound. A highly standardized diagnostic evaluation of the MRI images according to the PIRADS classification system is the basis for the identification of lesions suspicious for harboring prostate cancer. An interdisciplinary cooperation with the Institute of Radiology provides the basis for the successful application of this diagnostic method. Current clinical trials have shown that the application of MRI-TRUS-fusion guided biopsies is able to reduce the diagnosis rate of well-differ-

entiated, clinically insignificant prostate cancers while highly aggressive prostate cancers can be diagnosed with improved sensitivity. Nevertheless, the clinical interpretation of PIRADS class 3 lesions still poses a great challenge because these are not unanimously regarded as suspicious for a tumor. Here, the diagnostic procedure is supported by an experimental diagnostic method. Tumor-specific RNA-based biomarkers are assessed in blood serum. By combining advanced MRI-imaging and biomarker analysis, it could be possible to aid in the clinical decision if patients should undergo prostate biopsy or clinical surveillance.

Multifactorial models in uro-tumorpathology

PI: Prof. Dr. H. Taubert

In cooperation with the Institute of Pathology and the tumor center at the FAU, we collect and assign different clinico-pathological (e.g. TNM-stage, age, gender), tumor biological (e.g. hypoxia, cell lineage), and molecular parameters on RNA and protein level (e.g. stem cell-associated factors, new biomarkers) and analyze them in multifactorial models for their relevance in tumorigenesis, disease progress, and survival of the urological tumor patients. We aim at supporting our physicians in identifying urological tumor patients and finding the right therapy stratification and therapy monitoring and in further expanding the basic, molecular knowledge for urological cancers.

Teaching

Medical students are taught in the lecture series of emergency medicine and in general and specialized urological lectures. Students also conduct a block practical in the Department of Urology and Pediatric Urology or one of the associated teaching hospitals.

The Department also allows additional education for achievement of the specialization in urology. Additionally, specialized training courses are offered for systemic drug tumor therapy and the qualification 'Urologic Diagnostic Radiology'. For acquisition and improvement of specialized surgical techniques, the Department of Urology and Pediatric Urology uses patient simulators. These include models for practicing sterile placement of catheters or laparoscopic methods including a simulator at the da Vinci®-operation system for minimally invasive surgery. In addition, practical trainings for basic and advanced techniques in molecular urology are offered.

We supervise Bachelor's and Master's theses as well as MD and PhD theses.

Selected publications

Sikic D, Keck B, Wach S, Taubert H, Wullich B, Goebell PJ, Kahlmeyer A, Olbert P, Isfort P, Nimphius W, Hartmann A, Giedl J, Bridge Consortium. Immunohistochemical subtyping using CK20 and CK5 can identify urothelial carcinomas of the upper urinary tract with a poor prognosis. *PLoS One*. 2017 Jun 20;12(6):e0179602

Bellut J, Bertz S, Nolte E, Stohr C, Polifka I, Lieb V, Herrmann E, Jung R, Hartmann A, Wullich B, Taubert H, Wach S. Differential prognostic value of MYC immunohistochemistry in subtypes of papillary renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Nov 27;7(1):16424

Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, Miernik A, Dahm P, Cleves A, Walther M, Kroeger N. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 9;5:CD012045

Greither T, Fischer K, Theil G, Marcou M, Holzhausen HJ, Weigelt K, Serrero G, Hicks D, Yue BB, Fornara P, Wullich B, Taubert H, Wach S, Lieb V. Expression of GP88 (progranulin) in serum of prostate cancer patients is associated with Gleason scores and overall survival. *Cancer Manag Res*. 2018 Oct 5;10:4173-4180

Narayan V, Kahlmeyer A, Dahm P, Skoetz N, Risk MC, Bongiorno C, Patel N, Hwang EC, Jung JH, Gartlehner G, Kunath F. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. *A Cochrane Rapid Review*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 23;7:CD012838

Goebell PJ, Staehler M, Muller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A, von Verschuer U, Tech S, Kruggel L, Janicke M, Marschner N, RCC Registry Grp Tumour Registry. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Dec;16(6):e1101-e1115

International cooperations

Prof. Dr. H. Grönberg, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm: Sweden

Prof. Dr. L. Dyrskjot, Department of Molecular Medicine, Århus University Hospital, Århus: Denmark

Dr. B. Nielsen, Molecular Histology, Bioneer A/S, Hørsholm: Denmark

Prof. Dr. Z. Culig, Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck: Austria