



# Nieuwsbrief

Jaargang 9, Nr. 2

december 2013

Geachte patiënt(e), geachte donateur,

Voor u ligt de nieuwe nieuwsbrief van de Stichting Urologisch Wetenschappelijk Onderzoek (SUWO) van de afdeling Urologie van het Erasmus MC te Rotterdam. Met deze nieuwsbrief willen wij u op de hoogte brengen en houden van de activiteiten van SUWO. Wij hopen dat deze informatie voor veel urologische patiënten een aanleiding zal zijn om eveneens donateur van SUWO te worden.

## ONTDEKKING EN VALIDATIE VAN BIOMARKERS VOOR PROSTAATKANKER

*Proefschrift van Flip Jansen  
Afdeling Urologie*

Om prostaatkanker op te sporen wordt veelvuldig gebruikt gemaakt van de PSA (prostaat-specifiek antigeen) bloedtest. Nadeel van deze test is dat deze niet specifiek is voor prostaatkanker en ook een verhoogde uitslag kan geven bij een goedaardige prostaataandoening. Daarnaast geeft de PSA test weinig informatie over de agressiviteit van een eventuele prostaattumor.

Het vinden van aanvullende biomarkers voor prostaatkanker, dat zijn eiwitten die prostaatkanker kunnen helpen identificeren, is moeilijk. Dit wordt veroorzaakt door de enorme variatie in bloedeiwitten tussen mannen met prostaatkanker (patiënten) en gezonde mannen (controles), het beperkte aantal bruikbare bloedmonsters die beschikbaar zijn en de langdurige analyses. Om deze problemen te omzeilen en toch op zoek te gaan naar geschikte eiwitten in het bloed die voorspellend zijn voor prostaatkanker, hebben wij gebruik gemaakt van een muismodel. Dit muismodel bestaat uit menselijk prostaattumorweefsel dat groeit op muizen met een niet-werkend immuunsysteem, waardoor zij geen afweer hebben. Het bloed van een muis zonder prostaattumor bevat alleen 'muizen-eiwitten', maar het bloed van een muis met een prostaattumorstukje zal naast de muis-eigen eiwitten ook eiwitten bevatten die afkomstig zijn van de (menselijke) prostaattumor. Met behulp van dit muismodel konden wij 44 eiwitten identificeren die afkomstig waren van de prostaattumoren.

Een groot gedeelte van deze eiwitten wordt normaal niet door cellen in het bloed uitgescheiden. Wij denken dat deze eiwitten door uitscheiding via exosomen in het bloed zijn gekomen. Exosomen zijn zeer kleine blaasjes die door cellen worden uitgescheiden. Nadere analyse van exosomen die door prostaatkankercellen worden uitgescheiden, toonde aan dat vrijwel alle exosoom-eiwitten alleen in de cel aanwezig zijn en niet actief worden uitgescheiden. Een aantal van deze exosoom-eiwitten konden we ook terugvinden in het bloed van muizen met prostaatkanker.

*In dit nummer:*

◆ *Discovery and validation of prostate cancer biomarkers—Flip H. Jansen*

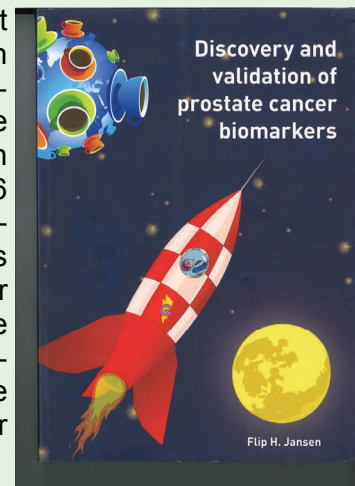
◆ *Intermitterende neurostimulatie als behandeling voor de overactieve blaas—Lisette 't Hoën en Bertil Blok*

◆ *De invloed van individuele risicobepaling op een prostaatkanker diagnose (correctie op artikel in nieuwsbrief van juli 2013)—Heidi van Vugt*

Ook konden wij in deze exosomen op RNA niveau het prostaatkanker-specifieke fusiegen TMPRSS2:ERG aantonen. Exosomen lijken dus ideale kandidaten voor de ontdekking van nieuwe biomarkers voor prostaatkanker.

Het muismodel werd uitgebreid door muizen met een intact afweersysteem te immuniseren met bloed afkomstig van muizen met een menselijke prostaattumor. Door immunisatie wordt een antilichaam-respons opgewekt tegen (lichaamsvreemde) eiwitten. In ons model dus afkomstig van de menselijke prostaattumoren. Deze antilichamen werden vervolgens geïdentificeerd door eiwit-microarrays te incuberen met bloed van geïmmuniseerde muizen. Hiermee konden 99 eiwitten worden geïdentificeerd, waarvan een aantal eiwitten tevens kon worden aangetoond in menselijke bloedmonsters. Hierbij werden ook significante verschillen gevonden tussen bloedmonsters van mannen met en mannen zonder prostaatkanker. Ook deze methode lijkt dus geschikt om nieuwe biomarkers voor prostaatkanker te ontdekken.

Als laatste hebben we de toegevoegde waarde van verschillende eiwit-varianten van PSA, zogenaamde isovormen, vergeleken met betrekking tot de detectie van prostaatkanker. Deze PSA-isovormen zijn mogelijk specifiek voor prostaatkanker dan het totale PSA gehalte dat nu als maat wordt gebruikt. We onderzochten hierbij de bruikbaarheid van phi (de prostate health index, een combinatie van totaal PSA en verschillende PSA-isovormen). In totaal werden 756 bloedmonsters geanalyseerd van mannen met en zonder prostaatkanker. Het betrof hier een multicenter studie met bloedmonsters afkomstig van de European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer en de Medische Universiteit van Innsbruck. Uit de resultaten blijkt dat phi een betere voorspeller is voor de aanwezigheid van prostaatkanker dan totaal PSA. De invoering van phi in de dagelijkse klinische praktijk kan dus de detectie van prostaatkanker verbeteren.



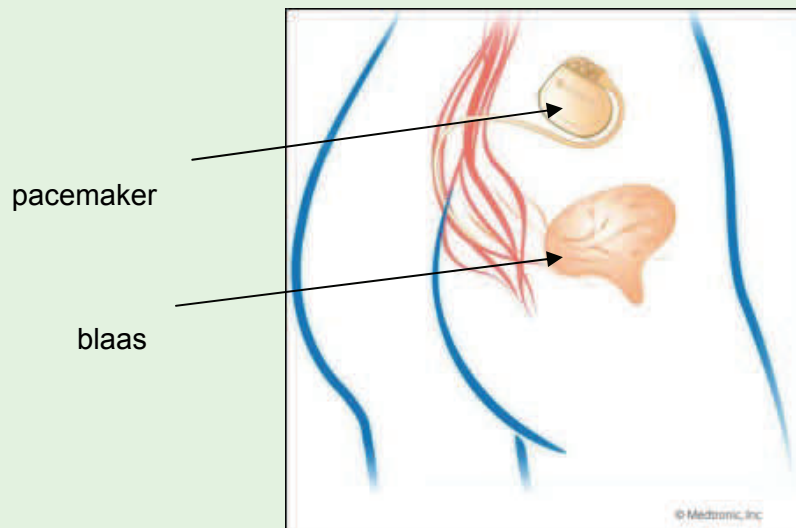
## INTERMITTERENDE NEUROSTIMULATIE ALS BEHANDELING VOOR DE OVERACTIEVE BLAAS

*Project van Lisette 't Hoen en Bertil Blok— Afdeling Urologie*

Overactieve blaas (OAB) is een moeilijk te behandelen chronische aandoening. De klachten bij een overactieve blaas zijn een overmatig gevoel van aandrang met of zonder urine incontinentie. Een dure, maar effectieve therapie voor de overactieve blaas is de zogenaamde continue sacrale neuromodulatie. Hierbij wordt een pacemaker in de bil geplaatst en verbonden met een elektrode tegen de derde heiligbeenzenuw. Uit behandelingen met minder geaccepteerde alternatieve vormen van neuromodulatie, zoals enkelstimulatie (PTNS) en dermatoomstimulatie (TENS), blijkt dat niet-continue (intermitterende) stimulatie dezelfde verbetering zou kunnen geven als continue stimulatie met behulp van een pacemaker. In dit onderzoek willen we daarom vaststellen of intermitterende stimulatie therapie dezelfde verbetering van de klachten geeft als continue stimulatie en dus een goed alternatief is. Ook is de intermitterende therapie goedkoper, zodat we ook besparen op de kosten van de behandeling per patient. De batterij gaat normaal 4,5 jaar mee, maar met intermitterende stimulatie 20-30 jaar. Hierdoor hoeft de patiënt dus niet alleen veel minder operaties te ondergaan voor vervanging van de batterij, dus

minder patiënt-ongemak, maar dit levert ook een aanzienlijke besparing in pacemaker-kosten en ziekenhuiskosten op.

Verder komen veel meer patiënten met OAB in aanmerking voor deze therapie bij gelijk budget. Het principe van intermitterende stimulatie kan mogelijk ook voor neuromodulatie bij andere aandoeningen, zoals ongewild verlies van ontlasting, chronische pijn of epilepsie, worden gebruikt. De SUWO heeft een bedrag voor dit project toegekend. Op dit moment wordt het project door de Medisch Ethische Toetsings Commissie getoetst.



## DE INVLOED VAN INDIVIDUELE RISICOBEPALING OP EEN PROSTAATKANKER DIAGNOSE

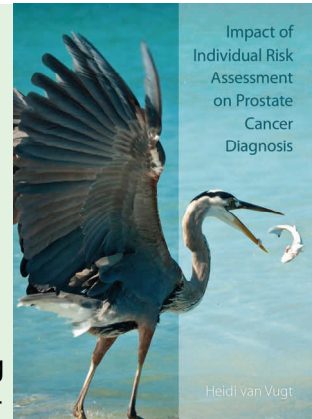
*Correctie op publicatie in nieuwsbrief van juli 2013*

*Proefschrift van Heidi van Vugt  
Afdeling Urologie*

Screening naar prostaatkanker met prostaat-specifiek antigeen (PSA) leidt tot een afname van de prostaatkanker-specifieke sterfte. Echter leidt PSA screening niet alleen tot voordelen, maar ook tot twee belangrijke nadelen, zoals veel onnodige prostaatbiopsies, en de overdiagnose en overbehandeling van weinig agressieve, niet-levensbedreigende tumoren. Overdiagnose wil zeggen dat er kanker wordt gevonden bij mannen die nooit klachten zullen krijgen van hun ziekte, laat staan dat ze hieraan overlijden. In deze gevallen wordt behandeling die volgt op de diagnose van prostaatkanker gezien als 'overbehandeling'; mannen worden onnodig blootgesteld aan mogelijke complicaties van een behandeling. De huidige wetenschappelijke kennis maakt het mogelijk om deze nadelen te kunnen beperken door het gebruik van 'individuele risicobepaling' met behulp van risicowijzers ([www.prostaatwijzer.nl](http://www.prostaatwijzer.nl)). Echter, deze risicowijzers worden in de klinische praktijk nauwelijks gebruikt. Het doel van het proefschrift was het bepalen van het effect van een

informatiefolder met risicowijzer op het maken van een geïnformeerde keuze over het al dan niet ondergaan van een PSA test en de invloed van 'individuele risicobepalingen' op een prostaat-kanker diagnose. De onderzoeken die in het proefschrift worden beschreven zijn het resultaat van een actieve implementatie van deze risicowijzers in de urologische praktijk van vijf ziekenhuizen (<http://repub.eur.nl/res/pub/37854/>).

In het proefschrift wordt onder andere aangetoond dat door het gebruik van een informatiefolder inclusief risicowijzer, meer mannen in staat zijn een geïnformeerde keuze te maken over het al dan niet ondergaan van een PSA meting. Deze mannen zijn beter op de hoogte van wat prostaat-kanker inhoudt en hebben geen probleem in het nemen van een beslissing om al dan niet een PSA test te ondergaan. Het gebruik van individuele risicobepaling die de kans op een positieve prostaatbiopsie berekent met behulp van de uitkomsten van de PSA test, het rectaal toucher en de echo van de prostaat, leidt tot het aanzienlijk beter selecteren van mannen met een verhoogd risico op prostaat-kanker dan bij het gebruik van alleen de uitkomsten van een PSA test en het rectaal toucher. Het gevolg van een betere identificatie van deze mannen is dat er minder mannen onnodig worden blootgesteld aan prostaatbiopsie. Naast het betere selecteren van mannen met een verhoogd risico op prostaat-kanker kan ook beter worden bepaald of het om agressieve prostaat-kanker gaat, de kankers die directe behandeling behoeven.



Door middel van deze nieuwsbrief wil de SUWO haar donateurs nog eens hartelijk bedanken voor alle steun.

De Stichting Urologisch Wetenschappelijk Onderzoek wenst u hele fijne feestdagen en een voorspoedig en vooral gezond 2014!

C  
O  
O  
L  
O  
F  
F  
O  
N

**Redactie:**

Nancy Verheij, *secretaresse SUWO*

Wytske van Weerden, *wetenschappelijk onderzoeker sector Oncologie*

**Adresgegevens:**

SUWO  
Afdeling Urologie, kamer SK-1270  
Erasmus MC  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam

Tel : 010 – 703 00 72 (alleen op woensdag)  
Fax: 010 – 703 56 32

E-mail: [n.verheij@erasmusmc.nl](mailto:n.verheij@erasmusmc.nl)  
[www.suwo.org](http://www.suwo.org)

ING Bank: NL63INGB0000369 76 90  
ABN-AMRO: NL37ABNA042 60 03 039