



# Nieuwsbrief

Jaargang 11, Nr. 1

juli 2015

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.

## 30 JAAR NIERSTEENVERGRUIZING IN HET ERASMUS MC

*Joop van den Hoek, afdeling Urologie, voorzitter SUWO*

Voor velen inmiddels een bekend begrip: de behandeling van nierstenen met de niersteenvergruizer. Het Erasmus MC had 30 jaar geleden de primeur: in 1985 werd hier de eerste niersteenvergruizing in Nederland uitgevoerd. In die tijd bestond de behandeling van stenen in de nier of urineleider voornamelijk uit een open operatie, alhoewel in die tijd ook de kijkoperaties in zwang kwamen, de percutane steenverwijderingen. De niersteenvergruizer werd destijds betaald door de Nierstichting en de patiënten werden in narcose of verdoofd met een ruggenprik in een soort badkuip gelegd (zie fig.1).



Fig.1

Inmiddels zijn er modernere niersteenvergruizers op de markt gekomen, alhoewel het principe van de vergruizing hetzelfde is gebleven (zie fig.2). De steen wordt gefragmenteerd door middel van schokgolven, die van buiten af worden gericht op de steen. Lozing van de kleine steenbrokjes gaat via de natuurlijke weg.

De behandeling met de niersteenvergruizer kende een grote vlucht in Nederland. In 1992 werd al de 10.000ste patiënt behandeld en ook in andere ziekenhuizen kwamen niersteenvergruizers, die soms, geplaatst in grote containers, met vracht-

*In dit nummer:*

♦ *30 jaar niersteenvergruizing in het Erasmus MC—Joop van den Hoek*

♦ *promotie onderwerp—Robert van Soest*

♦ *Het urinoom project: de toekomst—Guido Jenster, Dik Kok, Chris Bangma*

wagens naar de verschillende ziekenhuizen werden vervoerd. De behandeling gebeurt nu meestal poliklinisch en soms in dagbehandeling.



Op dit moment worden in het Erasmus MC 300-400 patiënten per jaar behandeld, waarvan 25 kinderen, die soms maar 6 maanden oud zijn. De behandeling is veilig gebleken en complicaties zijn gelukkig zeldzaam. Het resultaat van de niersteen behandeling is eigenlijk al die jaren min of meer gelijk gebleven. De meeste patiënten zijn na 1-2 behandelingen meestal steenvrij, alhoewel er wel wat gruis achter kan blijven. Meestal geeft dit gruis geen klachten.

Fig.2

Erg grote stenen en harde stenen moeten op andere manieren behandeld worden, waarbij naast de percutane steenverwijdering op dit moment ook de ureterorenoscopie veel wordt toegepast. Hierbij wordt via de plasbuis en urineleider een dunne buis (ureteroscoop) opgevoerd en de steen wordt met een laser vergruisd, waarna de kleine brokjes met allerlei paktangetjes en instrumentjes worden verwijderd.

In de jaren negentig en ook in het begin van de eeuwwisseling werd er in het Erasmus MC onderzoek gedaan naar de oorzaken van steenvorming. Veel van deze projecten werden financieel ondersteund door de SUWO en het onderzoek heeft geleid tot een groot aantal publicaties en enkele proefschriften.

#### **AXANAS AND NOVEL AR TARGETED THERAPY IN THE MANAGEMENT OF METASTATIC-CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER**

*Robert van Soest, arts-onderzoeker, afdeling Urologie*

De behandeling van het gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkarcinoom (mCRPC) heeft zich de laatste jaren sterk ontwikkeld met de introductie van verschillende nieuwe middelen, waaronder cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide en radium-223. Deze vooruitgang brengt ook nieuwe uitdagingen met zich mee. Het wordt vermoed dat er kruisresistentie zou kunnen optreden tussen taxanen (zoals docetaxel en cabazitaxel) en androgeen receptor (AR) gerichte middelen abiraterone en enzalutamide. Daarnaast is de meest effectieve volgorde van behandeling nog grotendeels onbekend en kan dit mogelijk ook sterk verschillen per patiënt.

In ons onderzoek hebben we mechanismen van kruisresistentie tussen de beschikbare therapieën voor mCRPC geïdentificeerd. Deze bevindingen kunnen uiteindelijk bijdragen aan het vinden van de optimale behandelingsvolgorde voor patiënten met mCRPC.

Om dit te onderzoeken hebben we in het laboratorium enzalutamide-resistente cellen ontwikkeld door deze gedurende lange periode te kweken met enzalutamide (een nieuw anti-androgeen). Vervolgens zijn deze cellen gespoten in muizen, die daarop enzalutamide-resistente, CRPC tumoren ontwikkelden. De muizen werden vervolgens behandeld met docetaxel en cabazitaxel. Wat we zagen, is dat de effectiviteit van docetaxel sterk verminderd was in enzalutamide-resistente tumoren vergeleken met de enzalutamide-naïve tumoren, hetgeen inderdaad kruisresistentie tussen deze middelen liet zien in vivo. Echter, cabazitaxel liet een even hoge effectiviteit zien in zowel de enzalutamide-resistente tumoren als de naïve tumoren. Op moleculair niveau ontdekten we een verminderde remming van de androgeen receptor (AR) door docetaxel in de enzalutamide-resistente tumoren als de oorzaak voor kruisresistentie.

De werking van cabazitaxel bleek minder afhankelijk van de androgeenreceptor. Deze resultaten bevestigen eerdere retrospectieve klinische studies, waarin werd aangetoond dat de effectiviteit van docetaxel lager was, indien de patiënt eerder was behandeld met het nieuwe hormonale middel abiraterone.

De effectiviteit van docetaxel na enzalutamide was nog onbekend. In onze studie laten we op moleculair niveau zien hoe deze kruisresistentie ontstaat. Bovendien zijn onze resultaten in overeenstemming met retrospectieve klinische studies die laten zien dat cabazitaxel, in tegenstelling tot docetaxel, zijn werking behoudt na abiraterone/enzalutamide. Verdere prospectieve klinische studies zullen moeten uitwijzen welke behandelingsvolgorde het beste is voor patiënten.

Robert van Soest heeft op 9 september a.s. zijn promotie over dit onderwerp.

## HET URINOOM PROJECT: DE TOEKOMST

*Prof. dr. Ir. Guido Jenster, dr. Dik Kok en Prof. dr. Chris Bangma, afdeling Urologie*

De vraag of een ziekte aanwezig is en hoe ernstig de ziekte is, wordt door allerlei testen bekeken. Binnen de Urologie hebben we een PSA test om de kans op de aanwezigheid van prostaatkanker te bepalen, maar we voeren ook testen uit om blaaskanker, blaasinfecties en nierafwijkingen aan te tonen. Voor iedere ziekte hebben we een andere specifieke test. Ook het onderzoek naar nieuwe markers wordt voor iedere ziekte apart uitgevoerd, meestal door verschillende onderzoekers met hun eigen unieke expertise. In de laatste jaren is gebleken dat dezelfde nieuwe technieken worden gebruikt om de testen te verbeteren. Daarnaast is duidelijk geworden dat veel van de onderzoeken plaatsvinden op urine. Dan rijst de vraag of we in staat zijn 1 test te ontwikkelen om alle urologische problemen op te sporen. Het lijkt er steeds meer op dat dat mogelijk is.

De nieren, de blaas en de prostaat scheiden stoffen af die in de urine terecht komen. We weten inmiddels dat een aantal van die stoffen veranderen als er ziekte is. Een belangrijke stof dat ziekte aangeeft, is ons genetisch materiaal: het DNA en RNA. Duidelijk is dat bij een infectie van nier, blaas of prostaat, het DNA en RNA van bacteriën, virussen, gisten of schimmels aangetoond kan worden. Maar ook in het geval van nierstenen, cysten, poliepen, obstructies, aangeboren afwijkingen, transplantatie en kanker, veranderen de RNAs (en in het geval van kanker, ook het DNA) dat in de urine gemeten kan worden. Dit nieuwe inzicht, gebaseerd op recente bevindingen, geeft aan dat urine het ultieme onderzoeksmateriaal is voor urogenitale ziekten en gebruikt kan worden bij mannen, vrouwen en kinderen.

Dit klinkt fantastisch, maar zijn we wel in staat om die RNA en DNA veranderingen in urine aan te tonen? Hier komt de tweede belangrijke ontwikkeling van pas: Next Generation Sequencing (NGS). In de afgelopen jaren is het bepalen van de RNA en DNA basevolgorde (4 basen zijn de DNA/RNA bouwstenen) goedkoper en gemakkelijker geworden. Het bepalen van het eerste humane genoom (DNA) heeft 2,3 miljard euro gekost en duurde 13 jaar. Nu meten we het genoom in 2 weken voor €4000. Willen we alle RNAs in urine aantonen, kost dat nu nog ongeveer €800 en kunnen we dat in 1 week afronden. De verwachting is dat over 10 jaar, het RNA en DNA meten een paar honderd euro kost en binnen een paar uur verricht kan worden. Met zo'n test komt het idee van plassen in een potje en gelijk weten wat er met je aan de hand is, een stuk dichterbij (zie figuur).



*Figuur 1: Een enkele test die het RNA en DNA meet in urine kan vele verschillende ziekten aan nieren, blaas en prostaat detecteren. In de (verre) toekomst gaan we ons regelmatig testen door even te plassen en gelijk te bepalen welke afwijkingen in het RNA en DNA vertellen welke problemen we hebben.*

Het Urinoom Project is net gestart met behulp van financiering van de SUWO. We gaan eerst aantonen dat het principe van NGS op urine werkt. Maar, het project heeft de ambitie om het RNA en DNA van duizenden urines te meten van mannen, vrouwen en kinderen met ziekten aan de nier, blaas en prostaat. Alle onderzoekers en artsen kunnen deze unieke gegevens inkijken en de nieuwe markers voor ziekte testen en bepalen. Daarna maken we de stap naar de ultieme test voor de patiënten en gaan we deze in de kliniek invoeren. U begrijpt dat dit omvangrijke project nog jaren gaat duren en heel veel financiering nodig heeft. Op dit moment zijn we de eerste in de wereld die het aantonen van urologische ziekten op deze nieuwe manier aanpakt. Met de juiste samenwerkingsverbanden proberen we in de komende jaren de diagnose en prognose van vele ziekten radicaal te verbeteren.

C  
O  
O  
L  
O  
N  
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: NL63INGB000369 76 90  
ABN-AMRO: NL37ABNA042 60 03 039