

dit boek concentreert zich voornamelijk op de behandeling en de follow-up en evaluatie, en in enige mate op de diagnostiek.

Opvallend is wel dat het boek uitgebreid en ook helder is als het gaat om veelvoorkomende ziekten zoals obstipatie, een ziekte die zeker adequaat en duidelijk wordt behandeld, alsook de ziekte van Kawasaki. De opbouw bij het ziektebeeld astma is goed, met veel aandacht voor de evaluatie van therapeutische interventies en een uitgebreide lijst van de doseringen van alle beschikbare geneesmiddelen. Ook het deel met betrekking tot intoxicaties is goed en praktisch. Daarentegen worden wat zeldzamere ziekten uiterst summier behandeld. Een voorbeeld vormt de ziekte van Crohn, waarbij wordt verwezen naar oude behandelingsmethoden die obsoleet zijn, zoals elementaire voeding.

Het boek probeert met zijn bijna 900 bladzijden het hele veld van de kindergeneeskunde te beslaan. Een nadeel ervan

is dat het is uitgekomen in 2003, terwijl de laatste verwijzingen die onder de referenties te vinden zijn uit 1999 komen. De samensteller geeft in de inleiding duidelijk aan geen poging te hebben gedaan om compleet te zijn en met name aandacht te willen geven aan de behandeling van de ziekte of het symptoom.

Als samenvatting kan worden gezegd dat dit een specifiek boek is voor assistent-geneeskundigen kindergeneeskunde en kinderartsen, met uitgebreide aandacht voor de behandeling van veelvoorkomende ziekten en symptomen. Aantrekkelijk hierbij is dat steeds aandacht wordt gegeven aan de ernst van de verschijnselen en de daarbij behorende therapeutische interventie. Evenzeer wordt goed aandacht geschonken aan de observatie en evaluatie van de ingestelde therapie. Een en ander is in uitgebreide algoritmen weergegeven.

H. A. BÜLLER

Verenigingsverslagen

(De redactionele verantwoordelijkheid voor vorm en inhoud berust bij de secretaris van de desbetreffende vereniging.)

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Vergadering gehouden op 10 en 11 oktober 2003 te Tilburg

I.W.van der Crujisen-Koeter, Th.H.van der Kwast en F.H. Schröder (Zwolle), *Evaluatie en analyse van intervalcarcinomen in een gerandomiseerde prostaatkankerscreeningstudie*

De intervalkankerratio is een belangrijke parameter voor de bepaling van de sensitiviteit van de screeningprocedure en van het -interval. Wij evalueerden de tijd tot en de methode van detectie en stadiëring van prostaatkanker gediagnosticeerd gedurende het 4-jaarlijkse screeninginterval.

Methode. Wij evalueerden een opeenvolgende cohort van 17.226 mannen uit beide armen van de studie. Alle mannen werden gedurende een volledig 4-jaarlijks interval gevolgd om de intervalkankers te analyseren. Relevante klinische gegevens werden verkregen via statusonderzoek, na koppeling van de databestanden met het Interregionaal Kanker Registratiecentrum. Een prostaatspecifiek antigeen (PSA) $\geq 4,0$ ng/ml en/of een verdacht rectaal toucher en/of een verdachte transrectale echografie waren de indicatie voor biopsie.

Resultaten. In de eerste screeningronde werden 2051 biopsieën verricht en 412 kankers gedetecteerd (5,0%). Gedurende het 4-jaarlijkse interval werden 135 prostaatkankers gediagnosticeerd in de controlearm en 25 prostaatkankers buiten de studie om in de screenarm. 4 mannen waren bij diagnose ouder dan 75 jaar en vanwege het protocol niet uitgenodigd voor herscreening. 7 kankers werden gediagnosticeerd bij mannen die ondanks een biopsie-indicatie in de eerste screeningronde, de biopsie hadden geweigerd. De overige 14 mannen werden klinisch gediagnosticeerd na een negatieve eerste screeningronde. Het serum-PSA varieerde tussen 5,3 en 25,0 ng/ml bij deze 14 mannen. Alle kankers werden gestadieerd als \leq T2a, slecht gedifferentieerde of gemetastaseerde kankers werden niet gevonden. De ratio van intervalkankers in vergelijking met het aantal kankers gediagnosticeerd in de controlearm was 18,5%

(25/135). Het interval tussen eerste screening en diagnose bedroeg gemiddeld 28 maanden.

Conclusie. De intervalkankerratio in het 4-jaarlijkse interval is bijzonder klein. De intervalkankers tonen prognostisch gunstige tumorkarakteristieken. De data bevestigen een hoge sensitiviteit van de screeningprocedure en de haalbaarheid van het 4-jaarlijkse interval voor herscreening.

B.W.G.van Rhijn, A.N.Vis, Th.H.van der Kwast, W.J.Kirkels, F.Radanyi, E.C.M.Ooms, D.K.Chopin, E.R.Boevé, A.C.Jöbssis en E.C.Zwarthoff (Rotterdam), *Moleculair graderen van urotheelcelcarcinoom met FGFR3 en MIB-1: betere reproduceerbaarheid en beter resultaat dan klassiek pathologisch onderzoek wat betreft klinische prognose*

Fibroblastgroefactorreceptor 3 (FGFR3)-mutaties komen veelvuldig voor in goed gedifferentieerd urotheelcelcarcinoom (UCC). Wij onderzochten de relatie tussen de FGFR3-status en 3 moleculaire markers die geassocieerd zijn met een slechte prognose (MIB-1, P53 en P27^{k^{ip}1}). Tevens werd de reproduceerbaarheid van moleculaire en pathologische variabelen bepaald.

Methoden. Wij includeerden 286 patiënten uit 5 klinieken met primair (eerste diagnose) UCC. Drie pathologen beoordeelden de coupes. De FGFR3-mutatie werd bepaald in 2 laboratoria met polymerasekettingreactie (PCR)-single strand conformation polymorphism (SSCP) en sequentieanalyse. De expressieniveaus van MIB-1, P53 en P27^{k^{ip}1} werden bepaald met immunohistochemie (2 waarnemers). De gemiddelde follow-upduur was 5,5 jaar (uitersten: 0,4-18,4). De Kaplan-Meier-methode en multivariate Cox-regressieanalyse werden toegepast om onafhankelijke prognostische variabelen te zoeken.

Resultaten. Wij vonden 172 FGFR3-mutaties. Van de G1-tumoren had 88% een FGFR3-mutatie, van de G3-tumoren slechts 16%. Andersom zagen wij aberrante MIB-1-, P53- en P27^{k^{ip}1}-expressie in 5, 2 en 3% van de G1-tumoren tegenover

85, 60 en 56% van de G₃-tumoren. In de multivariate analyse met recidiefratio, progressie en ziektevrije overleving als uitkomstmaten, was de combinatie FGFR₃/MIB-1 steeds een onafhankelijke voorspeller. Met deze 2 moleculaire markers konden wij 3 moleculaire graden (mG) benoemen: mG₁ (mutatie/normale expressie): goede prognose; mG₂ (2 resterende combinaties): redelijke prognose; mG₃ (geen mutatie/aberrante expressie): slechte prognose. Moleculair graderen was beter reproduceerbaar (91%) dan klassieke pathologie (47-61%; $p < 0,0001$).

Conclusies. De FGFR₃-mutatie wijst selectief patiënten met een goede prognose aan. Moleculair graderen is een nieuw, simpel en zeer reproduceerbaar instrument om de prognose van UCC-patiënten te bepalen.

H.J.E.J.Vrijhof, A.de Bruïne, A.H.Zwinderman, A.A.B.Lycklama à Nijeholt en L.Koole (Eindhoven), *Het gebruik van een niet-resorbeerbare polymeerstent bij de reconstructie van het vas deferens: een experimentele studie bij konijnen*

Ter voorkoming van secundaire stricturering en om de operatietijd te bekorten hebben wij een niet-resorbeerbare polymeerstent ontwikkeld voor de reconstructie van de zaadleider. Er werd een gerandomiseerde prospectieve studie uitgevoerd bij konijnen waarbij de conventionele microscopische end-to-endreconstructie werd vergeleken met een stentreconstructie.

Methoden. In totaal 32 'New Zealand white'-konijnen werden voor deze studie gebruikt. Uiteindelijk konden 26 konijnen geïncubeerd worden in een vergelijkende studie, waarbij 13 microscopische reconstructies werden vergeleken met 13 stentreconstructies.

Een specifieke vorm van deze hydrofiele polymeerstent werd ontwikkeld om de hereniging van beide vas-deferensuiteinden te vergemakkelijken. Centraal in deze stent werd een richel gecreëerd om migratie van deze stent ter plaatse van de anastomose te voorkomen. Semenanalyses werden zowel preals postoperatief verricht, waarbij gebruik werd gemaakt van een kunstvagina met opvangsysteem. In totaal werden er 26 semenanalyses preoperatief gedaan en 115 postoperatief. Vergeleken werden de postoperatieve individuele en gemiddelde spermaconcentraties, de motiliteit en de 'progressieve motile sperm density' (PMSD). Tussen 4-12 maanden na de ingreep werden de dieren geofferd en histologische secties werden genomen van de anastomoseregio, maar ook van de testis en epididymis. Tevens werd de doorgankelijkheid van de anastomoseregio bestudeerd.

Resultaten. Na een aanvankelijk postoperatieve daling in de spermaconcentraties in beide groepen namen de gemiddelde spermaconcentraties wederom toe, waarbij er een statistisch significant betere stijging werd vastgesteld bij de dieren die een gestente anastomose hadden ($p = 0,05$). Er werd geen statistisch significant verschil gezien in gemiddelde motiliteit en PMSD-waarden tussen beide groepen (motiliteit: $p = 0,11$ en PMSD: $p = 0,71$). Histologisch onderzoek van de anastomoseregio toonde in 38% van de microscopische reconstructies een partiële stenose ($> 50\%$ vernauwing van het originele lumen), terwijl er geen stenosering werd vastgesteld in de gestente groep. Ondanks de vernauwing in de microscopische groep werden de semenresultaten hierdoor niet of nauwelijks beïnvloed. De gemiddelde operatietijd voor de gestente groep was 98 min (62-113) versus 132 min (99-168) voor de microscopische reconstructie. Dit verschil was statistisch significant ($p < 0,001$).

Conclusies. De postoperatieve spermaconcentraties, motiliteit en PMSD's toonden weinig verschillen tussen beide groepen. Het stenten van een vas-deferensanastomose is met

deze stent een eenvoudige techniek, welke secundaire stricturering lijkt te voorkomen en tevens een reductie geeft in operatietijd.

R.Postma, M.Roobol, F.H.Schröder en Th.H.van der Kwast (Rotterdam), *Hoe vaak wordt agressieve prostaatkanker gedetecteerd door screening na een interval van 4 jaar?*

In de Europese gerandomiseerde prostaatkankerscreeningstudie (ERSPC) wordt elke 4 jaar een cohort van ongeveer 20.000 mannen van 55-75 jaar gescreend. In het protocol worden mannen gebiopteerd, met sextantbiopsie, indien het prostaatspecifiek antigeen (PSA) $\geq 3,0$ ng/ml. Indien in de tweede ronde een groot aantal mannen met prostaatkanker werd gevonden waarvan de sextantbiopsie voor een groot deel zou bestaan uit Gleason-groei patroon 4/5 en/of $> 30\%$ tumor bij Gleason-groei patroon 3 + 4, zou dit kunnen worden opgevat als het falen van het screeningprotocol om deze tumoren in een vroeg stadium in de eerste ronde te kunnen ontdekken.

Patiënten en methoden. Mannen met agressieve prostaatkanker (prostaatkanker met Gleason-score 7 (4 + 3, of 3 + 4 met $> 30\%$ tumor) of 8-10 in hun sextantbiopsie) in de tweede screeningronde werden geïdentificeerd. Klinische data, PSA-waarden, eerdere biopsies, klinische stadiëring en follow-up werden onderzocht. Tumorkarakteristieken van deelnemers die een radicale prostatectomie ondergingen, werden onderzocht.

Resultaten. Tijdens de tweede screeningronde werden tot 1 maart 2003 16.487 deelnemers gescreend. Prostaatkanker werd bij 503 mannen gevonden, bij 30 (5,7%) van hen werd deze geclassificeerd als agressieve prostaatkanker. Curatieve therapie werd aangeboden aan 26 patiënten en 'watchful waiting' aan 1 patiënt. Twee patiënten kregen hormoontherapie. Een man met hormoontherapie had regionale lymfkliermetastasen. Uit de prostatectomiegegevens bleek dat de tumor tot de prostaat beperkt was ($\leq pT2c$) in 11 van de 12 prostatectomiepreparaten. Tumorumvolumen varieerden van 0,11-7,93 ml (mediaan: 1,05). PSA-stijging na therapie was aanwezig in 6 van de 22 patiënten die curatief behandeld werden.

Conclusie. Agressieve prostaatkanker, na een interval van 4 jaar, is een relatief zeldzame bevinding in de tweede screeningronde. Een substantieel deel van agressieve prostaatkanker in de tweede ronde is beperkt tot de prostaat. Deze resultaten suggereren dat het huidige screeningprotocol effectief is om $> 95\%$ van de kankers te detecteren in een stadium dat curatieve therapie nog mogelijk is.

B.P.Schrier, B.van Rhijn, L.A.L.M.Kiemeny en J.A.Witjes (Nijmegen), *Verskil in prognose tussen patiënten met primaire invasieve blaastumoren en patiënten met invasieve tumoren en een voorgeschiedenis van oppervlakkige tumoren*

Patiënten met een invasieve blaastumor bij de eerste diagnose en patiënten met een invasieve tumor na progressie van een of meer oppervlakkige tumoren worden in de dagelijkse praktijk gelijk behandeld. Retrospectief hebben wij twee dergelijke groepen patiënten met elkaar vergeleken om te zien of er een verschil in prognose is met eventuele consequenties voor de behandeling.

Methoden. In twee universitaire urologische afdelingen werden alle patiënten geïdentificeerd die tussen 1986 en 2000 werden behandeld voor invasieve blaastumoren met een voorgeschiedenis van oppervlakkige tumoren. Deze groep werd vergeleken met een groep patiënten met een primaire invasieve blaastumor met dezelfde tumor en patiëntkarakteristieken op het moment van diagnose. De kankerspecifieke overleving

werd gedefinieerd als de tijd tussen de diagnose van de invasieve tumor en het tijdstip van overlijden hieraan. Om te kunnen corrigeren voor behandeling werden 4 groepen patiënten onderscheiden: T2/3-, T4-, N+- en M+-tumoren. Verschillen in overleving werden gecorrigeerd voor tumorstadium, leeftijd en geslacht.

Resultaten. In totaal werden 163 patiënten geïncludeerd: 89 met een primaire invasieve tumor en 74 met progressie na een oppervlakkige tumor. In Nijmegen werden er 99 behandeld, in Rotterdam 64. De kankerspecifieke 3-jaarsoverleving in de primaire groep was 65%, vergeleken met 37% in de progressieve groep ($p = 0,0015$). Kaplan-Meier-curves van de 4 verschillende groepen lieten dit verschil in overleving met name zien in de T2/3- en in de N+-groep. Leeftijd en geslacht hadden geen invloed op de overleving.

Conclusie. Deze resultaten laten duidelijk zien dat patiënten die progressief worden na een oppervlakkige blaastumor een slechtere prognose hebben dan patiënten met vergelijkbare primaire invasieve tumoren. Bij behandeling van patiënten met oppervlakkige tumoren met hoog risico moet hieraan worden gedacht, wat de keuze tussen conservatieve en agressieve behandeling bij deze patiënten nog moeilijker maakt.

D.Schamhart, J.Swinen, K.-H.Kurth, R.Kusters, H.Borchers en C.Sternberg (Amsterdam), *De geneste 'reverse'-transcriptase-polymerasekettingreactie op prostaatspecifiek antigeen voor detectie van circulerende prostaat(tumor)cellen: een definitieve benadering?*

De klinische waarde van de geneste 'reverse'-transcriptase-polymerasekettingreactie op prostaatspecifiek antigeen ((n)RT-PCR-PSA) voor de diagnose van circulerende prostaatkanker(PCa)-cellen is controversieel en de diverse studies kunnen onderling niet worden vergeleken. De oorzaak lijkt een gebrekkige technische en biologische kennis aangaande de test, zoals interferentie door 'oneigenlijke' PSA-mRNA (iPSA-mRNA)-expressie van perifere bloedcellen (PBMNC). Hier rapporteren wij over een verregaande optimalisatie van deze techniek.

Materiaal en methoden. Vier instituten voerden 5 x herhaalde nRT-PCR-PSA-tests uit op enkelvoudige bloedmonsters van patiënten met gelokaliseerd PCa ($n = 41$; voorgaand aan radicale prostatectomie) en PCa-vrije vrijwilligers ($n = 35$).

Resultaten. Herhaalde nRT-PCR-PSA-tests toonden inconsistente resultaten (tenminste 1 positieve en 1 negatieve testuitslag) bij circa 50% van zowel PCa-patiënten als PCa-vrije vrijwilligers. Statistische analyse (Poisson-distributie) van de meervoudige PCR-testuitslagen resulteerde in een numerieke (λ -waarde) definitie van de klinische sensitiviteit van de test onder klinische condities, onafhankelijk van de frequent toegepaste, maar onbetrouwbare ijking met de PSA-mRNA-synthetiserende LNCaP-cel lijn. Tevens voorspelde een dergelijke analyse het aantal noodzakelijke positieve testuitslagen voor differentiatie tussen 'klinisch echt' (EP, circulerende prostaatcellen) en fout-positieven (VP, iPSA-mRNA van PBMNC). Het hier toegepaste RT-PCR-PSA-protocol met een λ -waarde van 1,0 (SD: 0,2) voorspelde EP (specificiteit $\geq 98\%$) bij > 3 positieve tests. Deze uitgebreide testmethodiek resulteerde in een positieve diagnose voor circulerende prostaatcellen bij 14/41 (34%) patiënten met gelokaliseerd PCa.

Conclusie. Het algemeen toepassen van herhaalde nRT-PCR-PSA-tests en correcte statistische technieken, leidend tot een numerieke definitie van de test, opent de mogelijkheid voor onderling vergelijkbare studies en het vaststellen van het aantal noodzakelijke positieve testuitslagen voor het onderkennen van klinisch echt en fout-positieven voor circulerende

prostaatcellen. Studies zonder een uitgebreide kwaliteitscontrole zijn van geringe waarde.

B.P.J.van Bezooijen, J.L.van Anandel, G.van Anandel en G.Oosterhof (Amsterdam), *Incidentie, klinische karakteristieken en het behandelingspatroon van prostaatkanker in Nederland in 2000*

Prostaatkanker is thans de meest voorkomende solide maligniteit bij mannen in Nederland met jaarlijks 7000 nieuwe patiënten. Toch is er weinig bekend over de karakteristieken en het behandelingspatroon hiervan in Nederland. Met dit retrospectieve onderzoek probeerden wij hierin inzicht te krijgen.

Patiënten en methoden. Urologen in 33 ziekenhuizen, verspreid over heel Nederland, werden benaderd om te participeren in dit onderzoek. Van patiënten bij wie in 2000 primair de diagnose prostaatkanker was gesteld, werden de redenen van verwijzing, de uitgevoerde diagnostiek, de staging en de behandeling geïnventariseerd.

Resultaten. De gegevens van 2216 patiënten met prostaatkanker werden verzameld in 33 ziekenhuizen, waarvan 2 academische, 12 topklinische ziekenhuizen en 19 perifere ziekenhuizen. Gemiddelde leeftijd van de patiënten was 71 jaar. De helft van de patiënten was verwezen wegens mictieklachten en 40% wegens een verhoogd prostaatspecifiek antigeen (PSA).

Het gemiddelde PSA was 122 ng/ml met een mediane waarde van 16 ng/ml. De PSA-waarden hadden de volgende verdeling: 0-4, 5-9, 10-19 en > 20 kwam voor bij respectievelijk 6,9, 23,4, 27,1 en 42,6%. Bij 73% van de patiënten werd een botscan verricht en bij 40% een CT-scan. Van alle patiënten presenteerde 15% zich met botmetastasen. De verdeling naar klinisch stadium bij eerste presentatie was: T1: 22%; T2: 42%; T3: 36% en T4: 6%.

De behandeling in de hele groep was als volgt: waakzaam wachten: 19%, radicale prostatectomie: 18%, radiotherapie: 16%, primair hormonaal: 29% en gecombineerde therapie (meestal radiotherapie en hormonaal): 19%.

Deze database bevat verder een schat aan gegevens. Zo was bijvoorbeeld de behandeling van een patiënt jonger dan 75 jaar, PSA < 10 ng/ml, Gleason-som < 8 en stadium T1 of T2 in Nederland: waakzaam wachten 15,5%, radicale prostatectomie 48,7%, radiotherapie 32,3%, hormonale therapie 0,3%.

Conclusie. Er is een grote variatie in de toegepaste diagnostiek en behandeling van patiënten met prostaatkanker in Nederland. Er zijn aanwijzingen dat de bestaande (inter)nationale richtlijnen niet zonder meer gevolgd worden.

J.J.I.Brandenburg, I.M.Hoepelman en M.T.W.T.Lock (Utrecht), *Een patiënt met door indinavir geïnduceerde urolithiasis*

Indien HIV-geïnficeerden voldoen aan de criteria die zijn opgesteld door de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren (NVAB), dienen zij behandeld te worden met krachtige combinatietherapie, 'highly active antiretroviral therapy' (HAART). Sinds de introductie hiervan in 1996, zijn de morbiditeit en de sterfte van HIV-infecties aanzienlijk gedaald. De proteaseremmer indinavir is een veelgebruikt middel vanwege een relatief mild bijwerkingenprofiel. Bij introductie voorjaar 1996 werd bij 3% van de gebruikers nefrolithiasis vastgesteld.

Methoden. Van 1996 tot 2003 werden 128 van ruim 500 HIV-patiënten op de polikliniek Infectieziekten behandeld met indinavir. Alle bijwerkingen werden centraal gemeld bij de stichting HIV-monitoring in Amsterdam. Retrospectief werd gekeken naar indinavir-urolithiasis qua symptomen, laboratoriumdiagnostiek, beeldvorming en behandeling.

Resultaten. Bij 18 patiënten (14%) ontstonden stenen na starten van indinavir. Klachten traden op na gemiddeld 18 maanden behandeling. Symptomen bestonden uit kolieken (n = 13), continue flankpijn (n = 7) en macroscopische hematurie (n = 4). Op geen van de gemaakte buikoverzichtsopnamen was een concrement aantoonbaar, evenmin als op de 5 blanco CT's die werden verricht. Echografisch werd 6 keer (55%) een dilatatatie gezien, een steen was in 7 gevallen waarneembaar (64%). Een intraveneus pyelogram werd 5 maal verricht, een duidelijke contrastuitsparing werd gezien bij 3 patiënten (60%).

Behandeling was voornamelijk conservatief, bestaande uit hydratatie en pijnstilling. Bij 15 patiënten werd de indinavir permanent gestaakt (83%). In totaal werden 9 patiënten opgenomen voor een gemiddelde duur van 9 dagen. Bij 3 patiënten was urologische interventie nodig in de vorm van PCN en extracorporele schokgolflithotripsie (ESWL), inbrengen dubbele-J-katheter en eenmaal PNL bij een ernstige hemofiliepatiënt.

Conclusie. Indinavir-uroolithiasis worden vaker gezien dan aanvankelijk gemeld (14% versus 3%). Indinavirstenen kunnen alleen met 'contrastonderzoeken' met redelijke zekerheid worden aangetoond. Hoewel behandeling meestal conservatief kan zijn, moet minimaal-invasieve urologische interventie op tijd geschieden om nierfunctieverlies te voorkomen.

R.C.M. Pelger, A.A.B. Lycklama à Nijeholt, A.H. Zwinderman, S.E. Papapoulos en N.A.T. Hamdy (Leiden), *Vitamine-D-onafhankelijke stoornis van de calciumabsorptie in de darm bij naar het bot uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker*

Bij prostaatkanker (PC) is weinig bekend over stoornissen in de calciumhuishouding. Het doel van de studie was bij voortgeschreden prostaatkanker (HRPC) inzicht te verkrijgen in de pathofysiologische mechanismen verantwoordelijk voor de verstoring van de calciumhomeostase.

Methoden. Wij hebben onderzoek verricht naar bot- en mineraalmetabolisme bij 35 patiënten met naar bot uitgezaaid HRPC en 13 patiënten met gelokaliseerd PC zonder botmetastasen, waarvan 6 hormonaal behandeld. De controlegroep bestond uit 27 mannen met een actieve vorm van de ziekte van Paget van het skelet (MP), gematcht op leeftijd. Parameters van bot- en mineraalmetabolisme werden in serum en urine bepaald, inclusief vitamine D. De calciumabsorptie in de darm werd gemeten met de 'single-isotope radiocalcium (⁴⁵Calcium)-methode'. De prevalentie van een gestoorde calciumhomeostase werd berekend via een retrospectieve analyse van gegevens van 105 patiënten (LUMC 1989-1999) met HRPC en botmetastasen.

Resultaten. De 'hourly fractional rate of calcium absorption' was laag bij 22 van de 35 patiënten met uitgezaaid HRPC (63%) in vergelijking met 2 van de 13 patiënten met PC zonder skeletmetastasen (15%; p < 0,02) en 1 van de 27 patiënten met MP (4%; p < 0,001). De gemiddelde waarden waren respectievelijk 0,44 (SD: 0,27), 0,74 (0,40), 0,77 (0,27). Tussen hormonaal behandelde patiënten zonder uitzaaiingen en niet-hormonaal behandelde patiënten met gelokaliseerd PC was geen significant verschil. Er bestond een significante relatie tussen de 'hourly fractional rate of calcium absorption' en de serumactiviteit alkalische fosfatase, prostaatspecifiek antigeen (PSA), de urine-excretie van calcium en hydroxyproline (respectievelijk p = 0,002, p < 0,001, p < 0,001 en p < 0,001), maar niet 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D.

Conclusie. Bij patiënten met HRPC met botmetastasen vonden wij een afname van calciumabsorptie in de darm. Deze was vitamine-D-onafhankelijk en werd niet per se vergezeld door een hypocalciëmie. De significante relatie tussen de mate van

verstoring van calciumabsorptie in de darm en de massa van de tumor (PSA), wijst op een mogelijke paraneoplastische oorzaak van dit fenomeen. Onze gegevens bevatten een duidelijke klinische boodschap, zeker gezien de toename in het gebruik van bisfosfonaten bij de palliatieve behandeling van HRPC. Op grond hiervan adviseren wij patiënten met HRPC routinematig te behandelen met calcium- en vitamine-D-supplementen.

I. Bleumer, E. Oosterwijk, F. Witjes, F. Debruyne, P. de Mulder en P. Mulders (Nijmegen), *Monoklonaal antilichaam WX-G250 bij de behandeling van het gemetastaseerde niercelcarcinoom*

WX-G250 is een chimeer monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan G250, een antigeen dat op > 95% van de niercelcarcinomen (RCC) van het 'clear cell'-subtype tot expressie komt. WX-G250 is in staat antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC) te induceren. Recente in-vitrostudies hebben aangetoond dat een combinatie van interleukine-2 (IL-2) en WX-G250 een synergetisch effect heeft op de WX-G250-gemedieerde ADCC. Deze bevindingen hebben geleid tot de initiatie van twee fase-I/II-multicenterstudies, waarbij het bijwerkingenprofiel en de effectiviteit werden geëvalueerd van WX-G250 intraveneus al dan niet in combinatie met een lage dosis IL-2 subcutaan.

Methoden. Alle patiënten ondergingen een nefrectomie van een RCC van het clearcellsubtype. Bij aanvang van de behandeling waren de individuele uitzaaiingen niet groter dan 5 cm. Effectiviteit werd beoordeeld door middel van de ADCC-essay en radiologische evaluatie.

Resultaten. In totaal werden 71 patiënten behandeld met WX-G250 (36 monotherapie, 35 in combinatie met IL-2) (tabel). Het bijwerkingenprofiel was zeer acceptabel en was met name gerelateerd aan de IL-2-behandeling (424 bijwerkingen, 95% van voorbijgaande en milde aard). Radiologische evaluatie, verricht door een onafhankelijke radioloog liet 1 complete respons, 4 partiële responsen en 11 patiënten met stabilisatie van de ziekte zien van > 24 weken na bewezen progressie. Dit komt overeen met een percentage van 22,5% klinisch voordeel voor patiënten met progressief gemetastaseerd RCC. De mediane overleving van de behandelde patiënten was ongeveer 17 maanden. Het toevoegen van IL-2 leidde tot een duidelijke toename van het aantal ADCC-effectorcellen in het perifere bloed. Desalniettemin werd geen correlatie gezien tussen de ADCC-data en de klinische resultaten.

Behandelschema bij niercelcarcinoom van het 'clear cell'-type

behandelschema	WX-G250 wekelijks i.v.	IL-2 dagelijks s.c.
week 1	–	dag 1-7: 1,8 MIU (lage dosis)
week 2, 4, 6, 8, 10, 12	20 mg	dag 1-7: 1,8 MIU
week 3, 5, 7, 9, 11	20 mg	dag 1-3: 5,4 MIU (puls) dag 4-7: 1,8 MIU

i.v.: intraveneus; s.c.: subcutaan; MIU = Million International Units.

Conclusie. Het wekelijkse schema van intraveneuze behandeling met WX-G250, alleen of in combinatie met een lage dosis subcutaan IL-2 voor patiënten met progressief niercelcarcinoom laat een gunstig bijwerkingenprofiel zien. Ondanks het feit dat geen correlatie gezien werd tussen de geobserveerde ADCC-waarden en de klinische resultaten, lijkt WX-G250 bij 22,5% van de patiënten een klinisch voordeel te geven op het natuurlijk beloop van progressief mRCC.