

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

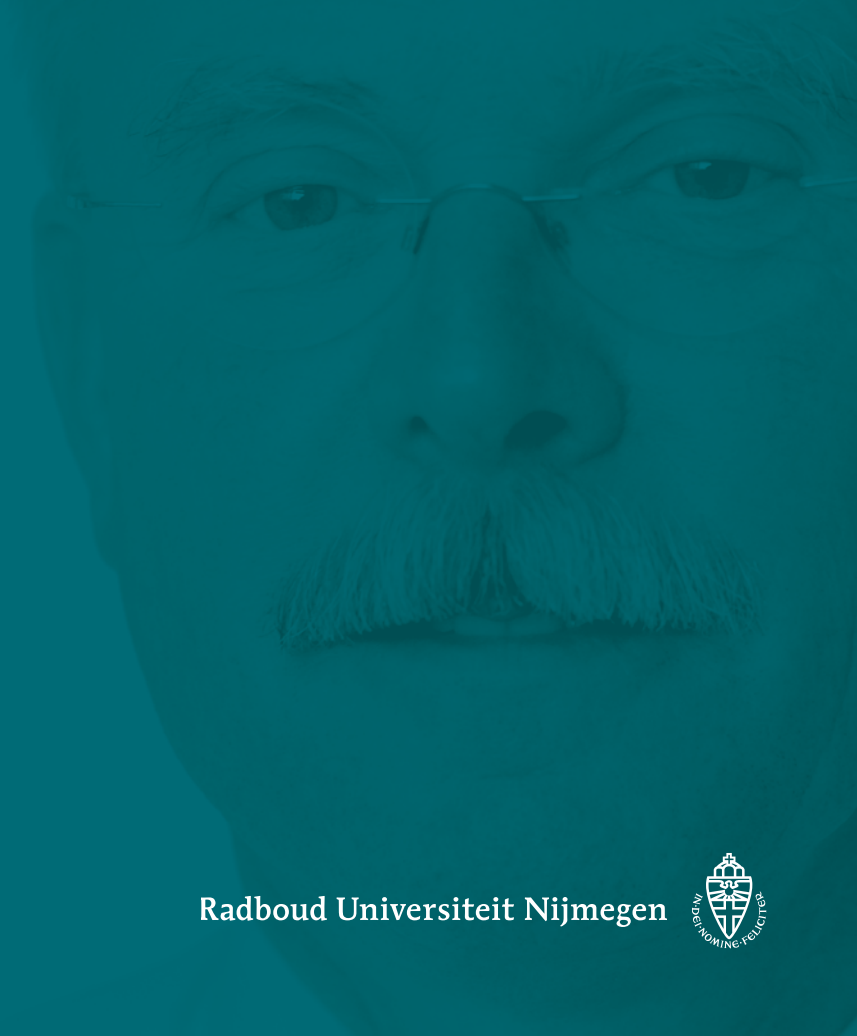
For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/27014>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Het verborgene onthuld

INAUGURELE REDE DOOR DR. P.J. SLOOTWEG



Radboud Universiteit Nijmegen



HET VERBORGENE ONTHULD

Het verborgene onthuld

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Klinische Pathologie aan het UMC St Radboud op vrijdag 11 november 2005

door dr. P.J. Slootweg

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 90-9019734-6

© Dr. P.J. Slootweg, Nijmegen, 2005

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders*

*'Want de koning van Babel zal aan de wegscheiding staan, aan het hoofd van de twee wegen, om waarzegging te gebruiken; hij zal zijn pijlen slijpen; hij zal de terafim vragen, hij zal de lever bezien.'*¹

Dit citaat uit het oud-testamentische bijbelboek Ezechiël, opgetekend rond 580 voor Christus, illustreert de ouderdom van de gedachte dat de bestudering van weefsels en organen gegevens met voorspellende waarde oplevert. De patholoog staat in een oeroude traditie. Een belangrijk deel van zijn of haar werkzaamheden bestaat immers uit het bestuderen van cellen, weefsels en organen met geen andere doel dan dat van de koning van Babel: uitspraken doen die betrekking hebben op de toekomst. Alleen noemen we het nu anders. Verkrijgen van gegevens met prognostische betekenis klinkt beter dan schouwen om de toekomst te voorspellen. In de loop der tijden is dit schouwen van organen overigens niet onomstreden geweest. De woorden van de kerkvader Augustinus laten aan duidelijkheid niets te wensen over: 'In de boeken van de leverschouwers vinden we niets anders dan bijgeloof'.²

Maar ook in recenter tijd werden bij de waarde van weefselonderzoek dikke vraagtekens geplaatst: 'Het uitpluizen van honden en katten, het drogen, roosteren, bakken, gaar stoven of in de week zetten in azijn, kalkwater of sterk water van levers, longen, nieren, hersenen of enig ander ingewand om er daarna naar te loeren door een microscoop en de zo verkregen drogbeelden in druk aan de wereld op te dringen, dient geen ander doel dan in het volk het geloof te wekken dat zij die zo diep in de bodemloze poriën van de weefsels zijn gedoken, ook wel onbetwistbare bekwaamheden moeten hebben in het genezen van zijn ongemakken', aldus verwoordde in 1683 Gideon Harvey (niet te verwarren met zijn 25 jaar eerder overleden naamgenoot William Harvey, de befaamde ontdekker van de bloedsomloop) zijn scepsis.³ Het was met name het microscopisch onderzoek dat in een kwade reuk stond. Xavier Bichat die vanwege zijn werk op het gebied van weefselonderzoek wordt gerekend tot één van de grondleggers van de pathologische anatomie, zag in de microscoop letterlijk en figuurlijk niets. Hij verbande het instrument uit zijn laboratorium met als argument: 'iedereen ziet daarin wat hij wil zien'.

En kritische geluiden houden aan. Ruim een jaar geleden (om precies te zijn op 31 oktober 2004) schreef de filosoof Hans Achterhuis, hoogleraar techniekfilosofie aan de universiteit van Twente in de NRC dat de analyse van het dode lichaam, en ik breid dit in dit kader uit tot alle weefselonderzoek, leidt tot een geneeskunde in glas. Aan door laboratoriumonderzoek verkregen gegevens wordt grotere betekenis toegekend dan aan de eigen gezondheidsbeleving en het belang van de eigen lichaamservaringen

van mensen wordt ontkend. Je bent pas gezond als er ondanks de toepassing van complexe technologische hoogstandjes niets te vinden is.⁴ Het is dus te verwachten dat bij toenemende toepassing van technologisch vernuft in de gezondheidszorg de kans dat je gezond wordt verklaard steeds kleiner zal worden. Werd in eerdere kritieken weefselonderzoek beschouwd als irrelevant voor de geneeskunde, in de opvattingen van Achterhuis is het zelfs verworpen tot ziekmakende factor.

Andere critici stellen weliswaar geen vragen bij het uitgangspunt dat laboratoriumonderzoek een belangrijke rol speelt in de geneeskunde maar trekken de methoden van de patholoog in twijfel. Microscopisch onderzoek wordt vergeleken met het op de grond gooien van een bundeltje botjes en het bestuderen van hun onderlinge ligging, een eigentijdse versie van het schouwen van dierlijke ingewanden door de Etruskische *haruspex*.⁵ Desniettegenstaande ben en blijf ik van mening dat onderzoek van cellen, weefsels en organen een niet te onderschatten bijdrage levert aan de geneeskunde; zowel in de alledaagse zorg voor de patiënt alsook bij het wetenschappelijk onderzoek en het onderwijs. In mijn betoog zal ik proberen deze mening met feiten te staven.

De naam van mijn leeropdracht en de daaraan verbonden leerstoel luidt: de klinische pathologie. Deze leerstoel maakt deel uit van de discipline pathologie die de studie van ziekelijke veranderingen in cellen, weefsels en organen omvat. Binnen dit vakgebied richt de klinische pathologie zich op de bestudering van uit patiënten ten behoeve van diagnostiek en/of therapie verwijderd lichaamsmateriaal. Doel van dit onderzoek is het verkrijgen van informatie die mede bepalend is voor de diagnose en behandeling van een individuele patiënt of, na overlijden, het verkrijgen van inzicht in het ziektebeloop en het ophelderen van eventuele diagnostische onduidelijkheden. De klinische pathologie kent door deze verwevenheid met de patiëntenzorg een zeer breed arbeidsveld, zowel in te bestuderen onderwerpen alsook in toegepaste methodieken. Pathogenetisch onderzoek aan ziektemodellen in proefdieren of cellijnen hoort evenwel nadrukkelijk niet tot haar arbeidsveld. Dit laat onverlet dat vanuit de klinische pathologie vraagstellingen kunnen worden gegenereerd die hypothesevormend zijn voor meer basaal gericht pathogenetisch onderzoek en dat de door onderzoek van patiëntmateriaal verkregen gegevens ons inzicht in pathogenese kunnen verbreden en verdiepen. Vice versa kunnen de resultaten van basaal pathogenetisch onderzoek hun toepassing vinden binnen de klinische pathologie. De klinisch patholoog staat op het grensvlak van kliniek en laboratorium en heeft de plicht de hem of haar vanuit het laboratorium ter beschikking staande mogelijkheden optimaal te benutten voor opheldering van uit de zorg voor de individuele patiënt voortvloeiende vragen en problemen: onthullen van de in lichaamsmateriaal aanwezige potentiële informatie. Met deze patiëntenzorg als basis worden uiteraard ook activiteiten op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en onderwijs ontplooid. Graag vertel ik u hoe dit volgens mij in de dagelijkse praktijk zou moeten gebeuren.

PATIËNTENZORG

Patiëntenzorg vormt de kernactiviteit van de klinisch patholoog. Diagnostische dienstverlening aan de kliniek dient op een hoog peil te staan. Een diagnose moet helder en bondig zijn zodat de behandelend arts die het materiaal heeft ingezonden een duidelijk antwoord krijgt op een gestelde vraag. Is het materiaal niet toereikend om op deze vraag antwoord te geven dan dient ook dat duidelijk te worden aangegeven. Aan ellenlange verslagen met een wazige conclusie heeft niemand iets. Ook moet een uitslag niet eindeloos op zich laten wachten. De opvatting dat de patholoog een specialist is die alles kan en weet, maar pas achteraf, hoort door snelle verslaglegging ontzenuwd te worden. De patholoog kan deze verantwoordelijkheid echter alleen aanvaarden als de behandelaar de aanvraag voorziet van duidelijke klinische informatie. Ik zou u vele voorbeelden kunnen geven waarin het ontbreken hiervan tot problemen leidde. Het lijken open deuren, maar de praktijk leert anders.

Ook is het de taak van de patholoog om de voor het onderzoek van patiëntmateriaal beschikbare financiële middelen zorgvuldig te besteden. Aanvullende technieken kunnen onmisbaar zijn om een diagnose te stellen maar indien lukraak toegepast, vormen zij verspilling van geld en materiaal. Bovendien leveren zij dan vaak gegevens op die het inzicht eerder vertroebelen dan verhelderen. En misschien kunnen we ook financiën besparen door niet van al het ingezonden materiaal microscopisch onderzoek te doen. De kans dat histologisch onderzoek van een ontstoken galblaas of blinde darm, of van een baarmoeder met vleesbomen iets oplevert met gevolgen voor de behandeling van de patiënt is dermate minimaal dat ik mij wel eens afvraag waar we dat nu voor doen. En er zijn meer voorbeelden van mijns inziens overbodig histologisch onderzoek te bedenken. Dit is niet de gelegenheid om op deze materie uitgebreid in te gaan, maar als het gaat om onderzoek naar doelmatigheid van medisch handelen, ligt hier een groot terrein braak.

De klinisch patholoog dient voorts op de hoogte te blijven van de mogelijkheden die nieuwe technologische ontwikkelingen bieden voor verbetering van de diagnostiek en waar mogelijk ook zorg te dragen voor de implementatie hiervan in de dagelijkse praktijk. Ernstige hinderpaal hierbij zijn de beperkte financiële middelen. De huidige tariefstructuur voor de verrichtingen van de patholoog voorziet niet adequaat in bekostiging van nieuwe vormen van diagnostisch onderzoek. Dit vormt een belemmering voor de toepassing van methoden die hun waarde voor de algemene diagnostische praktijk hebben bewezen. Verkrijging van financiering van onderzoek om de waarde van in theorie toepasbare maar nog niet getoetste methoden te evalueren, is nog veel moeizamer. Hierdoor gaan de ontwikkelingen op dit gebied minder snel dan wenselijk is, en blijven potentieel waardevolle ontwikkelingen in een pril stadium steken.

Sprekend over patiëntenzorg moet ook aandacht besteed worden aan de ontwikkeling van standaarden voor alle schakels in het laboratoriumtraject. Hoe belangrijk dit

is, moge blijken uit het feit dat de uitkomsten van sommige onderzoeken zowel binnen één en hetzelfde laboratorium als tussen laboratoria onderling soms sterk uiteen kunnen lopen. Dit is onacceptabel omdat aanvullende behandeling veelal gebaseerd is op de uitkomst van deze onderzoeken. Aanwezigheid van hormoonreceptoren in borstkankercellen is hiervan maar één voorbeeld. In het huidige proteomics-tijdperk mag verwacht worden dat de patholoog in staat is betrouwbaar en reproduceerbaar aan te geven of bepaalde voor het therapeutisch beleid belangrijke eiwitten al dan niet in de afwijking worden aangetroffen. Bij de identificatie van potentiële belangrijke eiwitten spelen de zogenaamde weefsel-microarrays een belangrijke rol. De aanwezigheid van honderden weefselstukjes op één enkel glaasje staat snelle evaluatie onder constante omstandigheden toe. Hun vervaardiging is echter arbeidsintensief. De kost gaat voor de baat uit.

Ook op gebied van preparaatbewerking en verslaglegging valt nog veel te standaardiseren. Landelijk wordt hier aandacht aan geschonken door het formuleren van behandelingsrichtlijnen, waarin ook voorstellen worden gedaan voor de werkwijze van de patholoog. Zelf had ik het voorrecht mee te mogen werken aan de behandelingsrichtlijnen voor het larynxcarcinoom, het mondholte- en oropharynxcarcinoom en het hypopharynxcarcinoom. Alhoewel deze richtlijnen ook door onze beroepsvereniging zijn geaccordeerd, blijkt de inhoud ervan maar moeilijk door te sijpelen naar de individuele beroepsbeoefenaren. Er is op dit gebied nog een lange weg te gaan.

Na een volgens alle regelen der kunst uitgevoerde weefselbewerking kan het ook nog mis gaan. Het beoordelen van de microscopische preparaten blijft mensenwerk. Fouten zijn dus onvermijdelijk. Ook de meest toegewijde en deskundige patholoog kan iets over het hoofd zien, soms met voor de patiënt desastreuze gevolgen. Een noodzakelijke behandeling blijft achterwege of er wordt een ingrijpende niet noodzakelijke behandeling uitgevoerd. Gelukkig komt dit zelden voor. Vanwege veelvuldig, al dan niet geformaliseerd overleg met klinische afdelingen worden de preparaten van veel patiënten opnieuw beoordeeld. Dergelijke besprekingen zijn niet alleen van wezenlijk belang voor een goed contact tussen behandelend arts en patholoog maar vormen ook een instrument ter toetsing van een eerder gestelde diagnose. We moeten ons overigens wel realiseren dat het er niet alleen om gaat kwaadaardige afwijkingen tijdig te onderkennen. Iets goedaardigs ten onrechte kwaadaardig noemen, heeft evenzeer ernstige consequenties. Ook al zijn patiënt en behandelaar zeer gelukkig met de uiterst succesvolle behandeling, de veronderstelde kanker zal immers niet terugkomen omdat het geen kanker was, de patiënt draagt voor de rest van zijn leven het stigma van de ex-kanker patiënt met alle maatschappelijke consequenties hiervan.

Maar ook spelen bij de interpretatie van de microscopische beelden menselijke factoren een rol zonder dat er sprake is van fouten. Veel afwijkingen zijn zeldzaam zodat niet iedere patholoog het beeld onmiddellijk herkent. En ook kunnen beelden sterk op elkaar lijken, zodat het niet altijd duidelijk is hoe een bepaalde afwijking genoemd

moet worden. Hierin kan worden voorzien door het consulteren van op dit specifieke gebied meer ervaren collega's. Dit is in ons land gebruikelijk. Niet alleen individuele pathologen met expertise op een bepaald gebied maar ook de al dan niet regionale panels voor specifieke afwijkingen spelen hierin een belangrijke rol. Inroepen van consultatie betekent echter wel dat degene die een dergelijk preparaat onder ogen krijgt, de specifieke problematiek moet onderkennen. Als deze over het hoofd wordt gezien, kunnen er ongelukken gebeuren.

Overigens zijn ook panels van deskundigen niet onfeilbaar. Dat moge blijken uit het volgende voorbeeld waar ik zelf bij betrokken was.

Lichen planus is een afwijking van huid en slijmvliezen waarvan wordt verondersteld dat zowel klinische aspecten als histopathologische beelden redelijk karakteristiek zijn. Om dit te toetsen werd een set coupes gedistribueerd onder vijf pathologen van wie verondersteld mocht worden dat ze redelijk thuis waren in de beoordeling van afwijkingen van het mondslijmvlies met de vraag of het beeld paste bij lichen planus. Zo kon een idee worden gevormd over de reproduceerbaarheid van de diagnose tussen deskundigen. In tweede instantie kreeg iedere patholoog een selectie uit de eerste set aangeboden voor een tweede beoordeling. Daardoor kon de intra-observervariatie van elke betrokkene worden bepaald. De resultaten waren niet hoopgevend. De inter-observervariatie wisselde van slecht tot matig en de intra-observervariatie was nauwelijks beter.⁶ De vraag: 'wat is waarheid' komt pregnant naar voren. Heeft de meerderheid van de panelleden gelijk of juist die ene eigenwijze dwarsligger? En ook zijn er interpretatieverschillen denkbaar zonder een kwalificatie als goed of fout.

Tenslotte kunnen er tussen afwijkingen vloeiende overgangen zijn waarbij de keuze voor de ene of de andere mogelijkheid niet geheel vrij is van willekeur. Het klassieke voorbeeld hiervan is de classificatie van aan de slijmvliezen voorkomende afwijkingen die aan kanker kunnen voorafgaan, de zogenaamde dysplasieën. Hierin is er een geleidelijke overgang van licht afwijkend naar ernstig afwijkend weefsel en hun onderverdeling in geringe, matige, en ernstige dysplasie is dan ook een voortdurende bron van discussie. Hieraan is ook al veel papier verspild. Als consequentie van deze vaagheden komt het voor dat een patiënt die verwezen wordt voor bestraling van een ernstige dysplasie van de stemband niet in behandeling wordt genomen omdat de patholoog in het ziekenhuis waar de behandeling zou worden gegeven, het preparaat bij herbeoordeling interpreteert als niet, of hooguit gering dysplastisch. Het zal duidelijk zijn, dat dit voor de patiënt uiterst verwarrend is. Toch is het niet altijd te voorkomen. In ieder geval is de zogenaamde revisie van microscopische preparaten bij verwijzing naar een centrum geen nutteloos ritueel.

Om vaagheden en interpretatieverschillen in de diagnostische pathologie zoveel mogelijk te vermijden, wordt veel inspanning gestoken in het omschrijven en definiëren van afwijkingen en hieraan verbonden microscopische beelden. Het beoordelen van

een microscopisch preparaat door meer pathologen gelijktijdig speelt hierbij een grote rol. De aan de Wereldgezondheidsorganisatie gelieerde International Agency for Research on Cancer levert op dit gebied ook een waardevolle bijdrage.⁷

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Wetenschappelijk onderzoek binnen de klinische pathologie vindt zijn inspiratie in de diagnostische patiëntenzorg. Diverse aandachtsgebieden zijn te onderscheiden. De eerste is het leveren van een bijdrage aan klinisch-pathologisch onderzoek in samenwerkingsverband met de kliniek. Doorgaans zijn dit trials waarbij de door weefselonderzoek verkregen gegevens onderdeel vormen van de database. Initiatief voor dergelijk onderzoek ligt bij de kliniek. Er zijn meestal geen specifieke technologische investeringen voor vereist maar de kosten voor de ermee gemoeide menskracht en verbruiksmaterialen kunnen echter niet alleen bij de afdeling pathologie gelegd worden.

Een tweede aandachtsgebied is de ontwikkeling, validatie en implementatie van nieuwe diagnostische methodieken. Inspectie met het blote oog en microscopisch onderzoek van in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed materiaal vormen nog altijd de hoeksteen van het technologisch arsenaal. Zij volstaan voor de ruime meerderheid der vraagstellingen. Dit laat onverlet dat deze aanpak niet altijd toereikend is. Soms moeten andere middelen te baat genomen worden om vanuit de kliniek gestelde vragen te beantwoorden. Laat ik dit mogen illustreren met twee voorbeelden uit mijn eigen loopbaan.

Zoals velen in dit gehoor bekend zal zijn, heeft het plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied al vele jaren mijn bijzondere belangstelling. Per jaar worden in Nederland ongeveer 2000 nieuwe patiënten gezien met dit aan de slijmvliezen van mond- en keelholte of strottenhoofd gelokaliseerde gezwel. Roken en overmatig alcoholgebruik spelen bij het ontstaan ervan een belangrijke causale rol. Nu blijft het schadelijk effect van met name de tabaksrook niet beperkt tot de mond- en keelholte en het strottenhoofd; ook de longen delen hierin. Gevolg hiervan is dat patiënten met hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom vaak ook longkanker krijgen. En dit leidt tot een diagnostisch en therapeutisch probleem. Bij de patiënt die in het verleden behandeld is voor een mond- of keeltumor wordt een afwijking in de long geconstateerd. De longarts ziet in zijn scoop de afwijking zitten en haalt er een klein stukje vanaf, het zogenaamde biopt, en stuurt dat naar de patholoog. Die ziet onder het microscoop het beeld van een plaveiselcelcarcinoom. De vraag is nu of dit een nieuwe tumor is of dat we te doen hebben met een uitzaaiing van de mondkeeltumor naar de long. Beantwoording van deze vraag is van groot belang. Als het een nieuwe tumor is, een zogenaamde tweede primaire, dan zou de patiënt in principe nog afdoende behandeld kunnen worden door operatieve verwijdering van dit nieuwe gezwel. Maar als het een uitzaaiing is, dan zijn de vooruitzichten veel ongunstiger. De gerezen vraag – is de longtumor een uitzaaiing of een nieuw gezwel –

kan door microscopisch onderzoek niet worden beantwoord. De beelden zijn in beide gevallen hetzelfde. Ander type onderzoek is dus noodzakelijk. Stoelend op de gedachte dat tumoren zich kenmerken door veranderingen in hun genetisch materiaal, het DNA, heb ik destijds in Utrecht in samenwerking met Roel de Weger en Marcel Tilanus onderzocht of microscopisch identieke tumoren misschien verschillen in genetische veranderingen. Als doelwit kozen wij veranderingen in het p53 tumorsuppressorgen. Dit gen speelt, zoals de naam al aangeeft, een belangrijke rol bij het voorkómen van tumoren doordat het in genetisch veranderde cellen een zelfmoordprogramma op gang brengt. Dit gen is in hoofd halstumoren vaak veranderd, gemuteerd, waardoor het niet meer werkt en gezwellen kunnen ontstaan. Onze hypothese was dat deze p53 veranderingen per tumor verschillend zouden zijn. Als in twee tumoren dezelfde p53 mutatie aanwezig was, zou dat duiden op een gemeenschappelijke herkomst, in ons voorbeeld zou de longtumor dan een uitzaaiing zijn van de mondtumor. In geval van verschillende p53 veranderingen in de mondtumor en de longtumor zou er sprake zijn van twee onafhankelijke gezwellen, de longtumor als tweede primaire tumor en dus met betere behandelmogelijkheden. Deze hypothese kon worden bevestigd en p53mutatieanalyse is heden ten dage een waardevolle en frequent toegepaste standaardtechniek.⁸

Mijn tweede voorbeeld ligt eveneens op het gebied van de hoofd-halsoncologie. Zoals zojuist uiteengezet zaait het hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom soms uit naar de long. Veel vaker echter worden uitzaaiingen gezien in de lymfknoep in de hals. Derhalve is operatieve behandeling van de hals vaak een onderdeel van de therapie. Deze ingreep leidt tot een flinke vermindering van functionaliteit van de schouder. Dit speelt natuurlijk een ondergeschikte rol als er in de hals uitzaaiingen aanwezig zijn. Soms is het echter niet duidelijk of er bij een patiënt met hoofd-halskanker uitzaaiingen in de hals aanwezig zijn. Daarom wordt bij patiënten bij wie weliswaar geen uitzaaiingen in de hals werden gevonden, zekerheidshalve toch in veel gevallen een deel van de lymfknoep in de hals verwijderd. Eigenlijk is dit een ongewenste situatie. Voor patiënten zonder uitzaaiingen is deze ingreep overbodig en voor de patiënten met uitzaaiingen is deze ingreep te beperkt. Het is dus van groot belang om beter te kunnen voorspellen of een patiënt met hoofd-halscarcinoom tumoruitzaaiingen in de lymfknoep in de hals heeft. Ook hier schiet microscopisch onderzoek tekort; uitgezaaide en niet uitgezaaide gezwellen zien er hetzelfde uit. Om in deze leemte te voorzien, heb ik de afgelopen jaren samen met Frank Holstege in Utrecht onderzocht of ook in dit verband analyse van genetische veranderingen in de tumor zou kunnen leiden tot een verbeterde voorspelling van al dan niet aanwezig zijn van tumorpositieve lymfknoep in de hals. De gedachte was dat in uitgezaaide tumoren andere genen actief zouden zijn dan in niet uitgezaaide; met een aan Pieter Loman ontleende metafoor: het pistool waarmee geschoten is, herken je aan de rookpluim die bij het niet gebruikte pistool ontbreekt.⁹ We gingen dus op zoek

naar de rookpluim. Hiervoor onderzochten we het zogenaamde RNA-expressieprofiel. Genactiviteit laat zich herkennen door de aanmaak van RNA. Hoe meer RNA, hoe actiever het gen. Met de door Frank Holstege ontwikkelde chip waarmee de activiteit van vele duizenden genen gelijktijdig kan worden geanalyseerd, bleek in een serie van ruim honderd patiënten met een tumor in de mond- of keelholte dat er inderdaad een RNA-expressieprofiel met voorspellende waarde voor het al dan niet aanwezig zijn van uitzaaiingen in de halslymfknoepen kon worden geïdentificeerd.¹⁰ Deze zeer recent verkregen resultaten behoeven nog bevestiging in een grotere patiëntengroep. Vrijwel alle Nederlandse centra waarin patiënten met hoofd halscarcinoom worden behandeld, hebben zich bereid verklaard te participeren in een nieuwe studie met als doel de diagnostische waarde van deze test te toetsen. De Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren speelt bij de opzet van deze multicenter studies een waardevolle coördinerende rol. Mocht de test de toetsing in een grotere groep doorstaan, dan kan de beperkte halsklierdissectie worden afgeschaft. Patiënten zonder uitzaaiingen wordt een overbodige ingreep bespaard, patiënten met uitzaaiingen krijgen de voor hen noodzakelijke uitgebreidere behandeling van de hals.

Met deze beide voorbeelden heb ik u hopelijk een indruk gegeven van de waarde van moderne technologie bij het oplossen van actuele problemen bij de behandeling van de individuele patiënt. Het belang van deze ontwikkelingen wordt ook onderkend in het recent verschenen rapport van het Nationaal Programma Kankerbestrijding. In het aan onderzoek gewijde gedeelte van dit rapport wordt gepleit voor verruiming van de financiële middelen voor fundamenteel en klinisch onderzoek op het gebied van de genetica, met name door bredere toepassing van de chiptechnologie en vertaling van de behaalde resultaten naar klinische toepassing.¹¹ Ik wacht de implementatie van dit advies met spanning af. Zoals altijd en overal vormen financiën een struikelblok bij verwezenlijken van ambities.

Vanwege deze financiële restricties zal bij de verdere uitbouw van het ontwikkelingswerk een keuze moeten worden gemaakt, waarbij de binnen het AOCN bepaalde klinische speerpunten van het UMC St Radboud mede een belangrijke rol spelen. Kwantitatieve pathologie is, zowel gezien het verleden van de afdeling als het toenemen van de diagnostische relevantie van kwantificering van DNA, RNA en eiwitexpressie, een gebied dat met name voor uitbouw in aanmerking komt. Ik prijs mij gelukkig met de investeringen die hierin in personele en materiële zin door de afdeling bij mijn komst zijn gedaan. Dit schept verplichtingen mijnerzijds.

Ten derde is het belangrijk om zorg te dragen voor een bank van normale en ziekelijk veranderde weefsels waaruit geput kan worden voor zowel basaal-wetenschappelijk onderzoek alsook voor identificatie, evaluatie en validering van potentiële prognostische markers. Gezien het reeds eerder gememoreerde belang van de analyse van genetische veranderingen en eiwitexpressie in ziekelijk veranderde weefsels hoort een dergelijke

voorziening evenzeer tot de basisvoorzieningen van een biomedisch researchinstituut als een computer of een microscoop.

De weefselbank bevat lichaamsmateriaal dat overblijft nadat de voor de diagnose of behandeling van de patiënt vereiste bewerking is afgerond. Het is gecodeerd zodat de weefselbank voor gebruikers van het materiaal geen toegang tot persoonlijke gegevens biedt. Opslag van het lichaamsmateriaal in de bank gebeurt alleen indien de belanghebbende, de patiënt of zijn familie, hiertegen geen bezwaar maakt. Om er zeker van te zijn, dat de betrokkenen op de hoogte zijn van deze handelwijze en van de mogelijkheid om hiertegen bezwaar aan te tekenen is goede informatie van patiënten wezenlijk. In het UMC St Radboud wordt hierin voorzien door de brochure 'Rechten en plichten patiënt'.¹² Ook het verantwoord omgaan met bij obductie verwijderd lichaamsmateriaal vereist in dit verband specifieke aandacht.¹³ Het is belangrijk dat de arts die de obductie aanvraagt de nabestaanden duidelijk informeert over de gang van zaken inclusief het eventuele belang van het bewaren van organen voor nadere diagnostiek of onderwijsdoeleinden. Helaas moet worden geconstateerd dat de kennis op dit gebied bij de aanvragend arts nogal eens te wensen overlaat. Een aan obducties gewijde onderwijsmodule in het niet-discipline gerelateerde deel van de opleiding tot medisch specialist zou in dit verband goede diensten kunnen bewijzen.

Voor opslag, kwaliteitscontrole, en uitgifte zullen goede procedures en afspraken moeten worden ontworpen, dit onder inachtneming van reeds van kracht zijnde en te verwachten regelgeving rond opslag en hergebruik van lichaamsmateriaal.¹⁴ Een dergelijke weefselbank overstijgt qua investering en beheerskosten de mogelijkheden van een individuele afdeling pathologie. Het is redelijk dat de kosten voor een faciliteit die ook voor andere afdelingen dan de onze onmisbaar is, dan ook mede door anderen worden gedragen. Voorfinanciering ter realisering van de weefselbank uit centrale middelen is onontkoombaar, wil deze goed van de grond komen. In een latere fase zou door doorberekening van de kosten naar gebruikers de bank kostenneutraal kunnen worden. Het moet routine worden dat bij het schrijven van projecten ook de kosten die verbonden zijn aan het gebruik van de weefselbank worden begroot.

ONDERWIJS

De klinische pathologie is betrokken bij het onderwijs ten behoeve van studenten geneeskunde, tandheelkunde en biomedische wetenschappen en bij diverse HBO-opleidingen op het gebied van de gezondheidszorg. Centraal in dit onderwijs staat de lesie als morfologisch substraat van ziekte en als illustratie voor pathofysiologische processen. Doelstelling van dit onderwijs is het wekken van inzicht in de relatie tussen (verstoorde) morfologie en (verstoorde) functie. De vorm waarin dit onderwijs wordt gegeven, is van secundair belang. Wel dient te worden gewaarborgd, dat de positie van de patholoog als medisch specialist in de gezondheidszorg zichtbaar blijft, niet vanwege

persoonlijk prestige maar als instrument tot recrutering van basisartsen voor de opleiding tot patholoog. Daarnaast biedt kleinschalig onderwijs voor excellente studenten zoals onlangs binnen onze afdeling gestart, uitgelezen mogelijkheden om de geneugten van de pathologie te etaleren.

Ook leidt de klinische pathologie basisartsen op tot patholoog. Hierin gaat het om het overdragen van kennis, attitude en vaardigheden, waarbij de meester-gezel verhouding domineert. Aflevering van een goed opgeleide specialist die doeltreffend en doelmatig werkt en in staat is tot reflectie op eigen handelen, is een belangrijke maatschappelijke verantwoordelijkheid. Binnen deze opleiding kan niet ontkomen worden aan een zekere differentiatie. Het vak is te breed om op elk terrein in de frontlinie te staan. In het verleden binnen de Nederlandse Vereniging voor Pathologie ontplooiden initiatieven om binnen de vijfjarige opleiding tot specialist een laatste jaar te besteden aan verdieping op een specifiek vakgebied zijn helaas een stille dood gestorven. Deelspecialisatie is thans een persoonlijk initiatief van jonge pathologen die zich op een bepaald onderdeel van de pathologie willen toeleggen. Hiervoor staan tal van mogelijkheden ter beschikking, ook binnen onze afdeling. In de vorm van een éénjarig fellowship wordt belangstellenden de gelegenheid geboden zich te verdiepen in een deelgebied van de pathologie; op dit moment voor de hematopathologie en de hoofd-halspathologie.

Tenslotte speelt de klinische pathologie een rol bij het onderwijs aan basisartsen in opleiding voor andere specialismen. Ook hier is steeds het uitgangspunt dat kennis van structurele veranderingen leidt tot verdieping van inzicht in het ziekteproces en de hierdoor veroorzaakte klachten.

Op dit punt aangekomen, wil ik nog enige woorden wijden aan een activiteit die meer dan welke andere dan ook onderwijskundige waarde heeft bij het blootleggen van het verband tussen afwijkende vorm en gestoorde functie. Het zal u niet verrassen dat ik het heb over de obductie, in de ogen van de buitenwereld nog altijd gezichtsbepalend voor ons vak. Meestal reageert een patholoog enigszins geïrriteerd als dit ter sprake komt, en benadrukt hij of zij met klem dat obducties een weliswaar noodzakelijk maar toch zeker niet overheersend onderdeel van het takenpakket vormen. Ik acht deze reactie onterecht. Obducties hoeven niet weggemoffeld te worden in een geografisch dan wel emotioneel hoekje en de patholoog die obducties doet, is geen zichzelf overleefd hebbend prehistorisch monster. Het onthullen van de in weefsels en organen verscholen informatie begon in het verleden met het bestuderen van het inwendige van de mens. De patholoog-anatoom is dan weliswaar patholoog geworden, maar deze overigens door mij zeer betreunde naamsverandering wist de anatomische wortels van ons vak niet uit. En ook al zijn we sindsdien met de onthullingen gevorderd tot op het niveau van cel, celorganel, en zelfs molecuul, al deze aanvullende informatie wordt pas zinvol als we kunnen zien wat deze betekent voor de individuele patiënt. De p53 mutatie geeft inzicht in het ontstaan van het hoofd-halsplaveiscelcarcinoom maar wat deze

kanker doet met de patiënt wordt pas in zijn volle omvang zichtbaar aan de obductie-tafel.

Over obducties als kwaliteitsinstrument ter toetsing van medisch-diagnostisch en therapeutisch handelen is en wordt veel geschreven, nog niet zo lang geleden ook uit ons eigen laboratorium.^{15,16} Dat laat ik nu rusten. Het gaat me hier om het onderstrepen van hun didactische betekenis. Obducties leren de student niet alleen het verschil tussen normale en ziekelijk veranderde organen (hiervoor zou ook een pottenverzameling kunnen dienen) maar vooral ook de betekenis van deze ziekelijke veranderingen in termen van leven en dood. Bijwonen van obducties zou een belangrijke plaats moeten innemen in een medisch curriculum als het Nijmeegse waarin niet het verwerven van een encyclopedische kennis van ziekten maar de zorg voor de individuele mens in het centrum van de aandacht staat.¹⁷ Thans zijn de mogelijkheden hiertoe te beperkt. Het komt te vaak voor dat op de voor dit onderwijs ingeroosterde tijd geen lichaam voor obductie beschikbaar is. Toename van het aantal obducties is dus niet alleen uit oogpunt van een verantwoord kwaliteitsbeleid vereist. Ook het onderwijs stelt hierin zijn eisen. Als artsen in hun opleiding niet vertrouwd raken met de obductie als middel van onderzoek zullen ze de waarde ervan voor hun beroepsuitoefening ook niet beseffen. Dat dit manco zijn sporen trekt in de latere praktijkvoering behoeft geen nadere argumentatie. Vandaar mijn klemmende oproep aan de klinische collegae om hierin hun verantwoordelijkheden te nemen. In het begin van de vorige eeuw was het in de Amerikaanse universiteitsziekenhuizen niet ongebruikelijk om de kwaliteit van een afdeling af te meten aan het aantal vanuit die afdeling aangevraagde obducties.¹⁸ Misschien niet zo slecht om ook in ons ziekenhuis een dergelijke toetsing in te voeren? En laten we wat dit betreft ook de huisarts niet vergeten. Uit onderzoek is gebleken dat indien organisatorische en financiële belemmeringen worden weggenomen de Nederlandse huisartsen zeer zeker bereid zijn om obductie op hun overleden patiënten aan te vragen.¹⁹

Ik kom tot een afronding. Ik heb geprobeerd u inzicht te geven in de taken van de klinisch patholoog met als leidraad het verband tussen afwijkende vorm en verstoorde functie. Daarmee is niet alles gezegd.

*'Want ook al kan 't geschoolde oog bepalen
of elke cel zijn taken goed vervult,
de microscoop toont ons alleen maar kwalen.
't Geschonden mens-zijn wordt ons niet onthuld.'*

(vrij herdicht naar William P. Cheshire, die in poëzievorm de kloof verwoordde tussen de ondervindelijke kennis van de Parkinson-patiënt en de beschouwelijke kennis over hersenkernen en neurotransmitters van de neuroloog)²⁰

Dames en heren,

Aan het einde van deze oratie wil ik mijn dank uitspreken aan hen die, in welke vorm dan ook, hebben bijgedragen aan mijn persoonlijke en professionele vorming en daardoor mede aan de positie die ik hedenmiddag officieel heb aanvaard.

Deze dank geldt in de eerste plaats mijn *ouders*. Toen ik nu bijna tien jaar geleden in Utrecht mijn openbare les uitsprak vanwege mijn benoeming aldaar tot bijzonder hoogleraar Orale Pathologie, verwoordde ik mijn vreugde en dankbaarheid voor het feit hun gevorderde leeftijd geen belemmering was om bij deze gebeurtenis aanwezig te zijn. Dat dit opnieuw zo is, is wederom reden tot blijdschap en verwondering.

Leden van het Stichtingsbestuur, het College van Bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen en de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud,

U wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen blijkend uit mijn benoeming op de leerstoel klinische pathologie en de mij verleende gelijknamige leeropdracht.

Hooggeleerde van Krieken, beste Han,

Samen met je voorganger professor Ruiten heb je een afdeling opgebouwd die er in alle opzichten mag zijn. Jouw uitnodiging om aan de verdere uitbouw ervan bij te dragen, kon ik niet weerstaan.

Medewerkers van de afdeling Pathologie,

Met elkaar hebben wij de verantwoordelijkheid voor onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg. In de na mijn komst naar Nijmegen met u gevoerde kennismakingsgesprekken werd ik getroffen door het enthousiasme dat u allen uitstraalt. In een splinternieuw en goed geoutilleerd laboratorium is het goed werken.

Vrienden en Collega's van de werkgroep Hoofd-Halsoncologie,

Binnen het brede terrein van de pathologie heeft het hoofd-halsgebied mijn speciale belangstelling. Ik hoop in goede samenwerking met u allen naar vermogen bij te dragen aan verdere ontwikkelingen op dit gebied. Mijn eerste ervaringen zijn wat dit betreft zeer hoopgevend.

Dames en heren studenten,

Het onderwijs in de pathologie beoogt het verband te onthullen tussen de zieke mens met haar of zijn klachten enerzijds en afwijkende structuren anderzijds. Ik hoop dat ons onderwijs bijdraagt aan de kwaliteit van uw latere beroepsuitoefening. Mocht u wetenschappelijke interesses koesteren voor de pathologie dan bent u van harte welkom om in de vorm van een wetenschappelijke stage of een student-assistentenschap

diepgaander kennis te maken met ons vak. Misschien brengt het u ertoe te besluiten om patholoog te worden. Ik kan u dit ten zeerste aanbevelen.

Oud-collega's uit Utrecht,

Vele jaren ben ik met veel voldoening in uw midden werkzaam geweest waarbij ik zonder de anderen te veronachtzamen met name professor van den Tweel wil noemen. Beste Jan, de ruimte die je mij toestond heb ik altijd zeer gewaardeerd.

Bezig zijn met pathologie beperkt zich niet tot de kantooruren. Vandaar dat er nogal eens conflicten kunnen ontstaan tussen beroepsmatige verplichtingen en verantwoordelijkheden op andere terreinen des levens.

Han, Andries en Anje,

Een oude wijsheid luidt dat je in je kinderen naar de toekomst reikt. De manier waarop jullie samen met je levensgezel of -gezellin je plaats innemen in allerlei maatschappelijke verbanden, geeft mij veel vertrouwen in deze toekomst. In onze vier kleinkinderen heeft de toekomst een nog weidser perspectief gekregen.

Lieve Hankie,

Reeds vele jaren delen wij overwegend lief en tot op heden nauwelijks leed. Voor je bereidheid om samen met mij na zoveel jaren in de Utrechtse regio hier een nieuw begin te maken ben ik je zeer erkentelijk.

Tenslotte,

De Radboud Universiteit komt voort uit, en weet zich verbonden met het katholiek gedachtegoed. Zelf ben ik opgegroeid binnen en geworteld in de protestants-christelijke traditie, en nader toegespitst de reformatorische versie hiervan. Zodoende is het katholiek gedachtegoed niet in alle opzichten ook het mijne. Maar in het gebed waarmee de Radboud Universiteit zich publiekelijk kenbaar maakt, vinden wij elkaar. In Dei nomine feliciter: 'Mogen wij in Gods naam gelukkig voortgaan'. De hieruit sprekende erkenning van het feit dat het verwezenlijken van onze plannen niet louter in onze eigen macht ligt, hebben wij gemeenschappelijk.

Ik heb gezegd.

NOTEN

- 1 Ezechiël 21:26.
- 2 Augustinus. *De doctrina christiana*, boek II, hoofdstuk 20.
<http://ccat.sas.upenn.edu/jod/augustine/ddc2.html>
- 3 Wilson, C., 'The microscope superfluous and uncertain'. In: *The invisible world. Early modern philosophy and the invention of the microscope*. Princeton University Press, Princeton 1995 pp. 213-50.
- 4 Achterhuis H. *Wie geneest ons van onze utopische verwachtingen over gezondheid?* NRC Handelsblad, 30/31 oktober 2004, p 15.
- 5 He YD, Friend SH. *Micro-arrays - the 21st century divining rod?* Nature Medicine 2001;7:658-59.
- 6 Meij EH van der, Reibel J, Slootweg PJ, Wal JE van der, Jong W de, Waal I van der. *Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of lichen planus*. J Oral Pathol Med 1999;28:274-77.
- 7 Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press: Lyon 2005.
- 8 Oijen MCGT van, Leppers vd Straat FGJ, Tilanus MGJ, Slootweg PJ. *The origin of multiple squamous cell carcinomas in the aerodigestive tract*. Cancer 2000;88:884-93.
- 9 Lomans P. *Genetische vingerafdruk voorspelt uitzaaiing hoofdhalstumor*. Scan 2005;1:13-4.
- 10 Roepman P, Wessels LF, Kettelarij N, Kemmeren P, Miles AJ, Lijnzaad P, Tilanus MG, Koole R, Hordijk GJ, van der Vliet PC, Reinders MJ, Slootweg PJ, Holstege FC. *An expression profile for diagnosis of lymph node metastases from primary head and neck squamous cell carcinomas*. Nat Genet 2005;37:182-6.
- 11 Jongejans BAJ, Hummel H, Roelants HJ, Lugtenberg G, Engelmoer-Hoekstra GA (eds). *Nationaal programma kankerbestrijding*. Den Haag 2004.
- 12 *Rechten en plichten patiënt. Patiënteninformatie universitair medisch centrum St Radboud*. Nijmegen z.j.
- 13 Giard RWM, Blok P. *Zorgvuldigheid bij de omgang met lichaamsmateriaal verkregen bij obducties*. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:378-80.
- 14 Oosterhuis JW, Coebergh JW, Veen EB van. *Tumour banks: well-guarded treasures in the interest of patients*. Nat Rev Cancer 2003;3:73-7.
- 15 Tweel JG van den. *Obducties als kwaliteitsinstrument serieus nemen*. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143:2351-4.
- 16 Venrooij NA van, Lenders JJWM, Lammens MMY, Krieken JHJM van. *Obductie nuttig kwaliteitsinstrument vanwege onverwachte, klinisch relevante bevindingen en beantwoording van klinische vragen; een retrospectieve studie*. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147:1318-22.
- 17 *Geloven in mensen*. UMC St Radboud. 2005:55-9.
- 18 Ludmerer KM. *Time to heal. American medical education from the turn of the century to the era of managed care*. Oxford University Press, New York 1999:46.
- 19 Oppewal F, Meyboom - de Jong B. *Overwegingen van huisartsen bij het niet aanvragen van obductie; een verslag van drie focusgroepen*. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147:1315-8
- 20 Cheshire WP. *The overlooked test*. In: *Parkinsonian and related disorders*. 2003;9:315.

INAUGURELE REDE DR. P.J. SLOOTWEG



De klinisch patholoog onderzoekt lichaamsmateriaal om informatie te verkrijgen die belangrijk is voor diagnostiek en behandeling. Even oud als de klinische pathologie is de scepisis waarmee zij bejegend wordt. De hedendaagse patholoog zou, ondanks dat hij nu gebruik kan maken

van een microscoop, niet wezenlijk verschillen van de Etruskische haruspex die ingewanden schouwt. Uiteraard deelt P. J. Slootweg, hoogleraar Klinische Pathologie aan het UMC St Radboud, die mening niet. Hij ziet de klinisch patholoog als een arts en onderzoeker die gebruik maakt van de nieuwste technologische ontwikkelingen die leiden tot verbetering van de diagnostiek. Ofwel: de haruspex van de eenentwintigste eeuw stelt zich niet tevreden met wat hij kan zien. Hij of zij onthult wat verborgen is, ten dienste van een betere diagnose en behandeling.

Piet Slootweg studeerde tandheelkunde en geneeskunde te Utrecht en specialiseerde zich vervolgens op het gebied van de pathologische anatomie. In 2001 behaalde hij het Europees Pathologie-examen in Berlijn. Vanaf 1985 tot 2004 was Slootweg werkzaam op de afdeling Pathologie van het UMC Utrecht. Sinds 1995 was hij ook bijzonder hoogleraar Orale Pathologie aan de Universiteit Utrecht.