

Prof.dr. E.M. Noordijk

# Omzien in verwondering



Universiteit Leiden

# Omzien in verwondering

Rede uitgesproken door

**Prof.dr. E.M. Noordijk**

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar

in de Klinische Radiotherapie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 19 juni 2009



**Universiteit Leiden**



*Meneer de voorzitter van de Raad van Bestuur van het LUMC, geachte collega's, geachte toehoorders,*

De reden voor de keuze van de titel van dit afscheidscollege is drieledig:

Allereerst vind ik het frappant, dat de grote historica Annie Romein-Verschoor begon met het terugkijken op haar productieve leven in hetzelfde jaar, waarin ik met mijn specialisatie in de radiotherapie begon: 1971.<sup>1</sup>

Verder zie ik het *omzien* naar een periode van 38 jaar in de oncologie als een soort evaluatie, het opmaken van een balans, het afleggen van rekenschap. Het vooruitblikken in de toekomst van de radiotherapie laat ik daarbij gaarne aan mijn opvolgster, professor Corrie Marijnen over bij haar oratie in oktober a.s..

Tenslotte wil ik voorbeelden geven van de *verwondering*, die ik nu en dan heb gevoeld bij de bestudering van ziektegeschiedenissen en bij de behandeling van oncologische patiënten. De verrassing, verbazing en zelfs het ongeloof bij de uitzonderlijk lange overleving van sommige patiënten met een ogenschijnlijk fatale ziekte was soms aanleiding tot een grondige analyse, revisie van klinische data en zeker tot een kritische beschouwing van het probleem van het schatten van de prognose.

Wonderen bestaan, al is het bij de gratie van het ontbreken van een wetenschappelijke verklaring. Omdat ze bestaan, mag een oncologische patiënt blijven hopen op een toekomst. Het 'om de oren slaan' van patiënten met slechte prognostische percentages en termijnen door sommige oncologen is lang niet altijd verstandig, zoals zal blijken uit enkele van de later volgende ziektegeschiedenissen.

### **De therapeutische balans van baat en schade**

Medisch oncoloog Jannes Mulder heeft in 1983 in Medisch Contact een schematische voorstelling gegeven van de therapeutische balansuitslag, die resulteert uit het afwegen van voor- en nadelen van behandeling.<sup>2</sup> Hoewel deze balans is ontworpen voor de oncologie, is hij in feite toepasbaar in de gehele geneeskunde. De combinatie van veel voordelen en weinig nadelen is

ideaal en zou men altijd het liefste wensen. Bij de combinatie van veel voordelen, maar ook veel nadelen geldt: 'Wie niet waagt, die niet wint'. Voor de combinatie van weinig voordelen, maar ook weinig nadelen geldt: 'Nee heb je, ja kun je krijgen'. Weinig voordelen, gecombineerd met veel nadelen is een ongewenste situatie, waarvoor geldt: 'Het middel is erger dan de kwaal'. Bij elke oncologische patiënt dienen de voor- en nadelen van een behandeling ingeschat en met de patiënt besproken te worden. Bij radiotherapie moeten met name de schadelijke langetermijneffecten niet vergeten worden. Na elke presentatie van een ziektegeschiedenis zal ik, als een soort verantwoording, steeds de balansuitkomst bespreken. Deze kan door patiënt en behandelend arts overigens verschillend worden beoordeeld. Verder is een ziekteuitkomst niet altijd therapiegerelateerd.

### **De uitzonderlijk lange overleving**

Vermeulen en Van Gool hebben recent in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een behartenswaardige klinische les geschreven over de lange overleving.<sup>3</sup> Artsen beschouwen de mediane of gemiddelde overleving vaak als vaststaande entiteit en miskennen de grote variatie en het rechtsscheve karakter van de overlevingsverdeling. Bij de voorlichting aan de patiënt en zijn familie over het te verwachten ziektebeloop zou de nadruk moeten liggen op de variabiliteit ervan zonder daarbij de realiteit uit het oog te verliezen.

### **Wonderbaarlijke ziektegeschiedenissen**

In de komende bijzondere ziektegeschiedenissen is de overleving in een niet-curatieve ('palliatieve') setting vaak het hoofdthema. Bij elke casus zal de balans van baat en schade worden opgemaakt: hebben wij het bij deze patiënt goed gedaan?

Patiënte A is een vrouw, geboren in 1967. Zij komt in 1996 op de polikliniek Radiotherapie op verzoek van de longarts. Deze heeft haar gezien met een ernstige longfunctiestoornis, in feite heeft zij een niet functionerende linker long en een onderontwikkelde linker thoraxhelft. De voorgeschiedenis vermeldt een Wilms' tumor op éénjarige leeftijd en longmetastasen op vierjarige leeftijd.

Wat was er gebeurd?

Patiënte bleek begin 1969, op bijna tweejarige leeftijd, inderdaad een Wilms' tumor, een embryonale tumor van de linker nier te hebben gehad, die de hele linkerkant van de buikholte opvulde. Zij kreeg een in opzet curatieve behandeling, die bestond uit "voorbestraling" tot 2000 rad (20 Gy), verwijdering van de nier met tumor en gedurende twee jaar Actinomycine D, één van de weinige toentertijd beschikbare cytostatica. De curatieve opzet leek geslaagd, maar helaas werd eind 1971, toen ze bijna 5 jaar oud was, een grote metastase met een diameter van 3 cm in de linker long ontdekt. Dit betekende zo iets als een doodvonnis.

Ik herinnerde me nu, dat ik haar als eerstejaars assistent palliatief had bestraald op de longmetastase met 3000 rad (30 Gy). Ik had haar na de bestraling niet meer gezien en aangenomen dat ze binnen een paar maanden was overleden. Dit bleek tot mijn verrassing niet zo te zijn, zij had nog twee jaar Actinomycine D kuren gekregen en was kennelijk door de chemotherapie en de bestraling genezen, gezien het ziektevrije interval van 25 jaar. Patiënte zelf en haar ouders beschouwden het als een wonder. De bestraling van een één- resp. vierjarige had echter wel zijn sporen nagelaten: patiënte had een korte lendenwervelkolom, een verkromde borstwervelkolom, met achterblijven in groei van de linkerkant van de borstholte en de linker borst. In 1982 had zij haar eerste mammaprothese gekregen, in 1995 een kwalitatief betere tweede. Haar linker long functioneerde niet meer. Zij was wel gelukkig getrouwd en had in 1994 een zoon gekregen.

In de tien jaar daarna ging de toestand van hart en longen verder achteruit. Haar hartspier was aangetast door de bestraling, zij kreeg een pacemaker en in 2004 een nieuwe hartklep. Een hartlongtransplantatie werd overwogen.

In 2006 openbaarden zich echter in korte tijd uitzaaiingen in de huid en het skelet van een nieuwe kwaadaardige tumor, de oorsprong kon niet worden gevonden. Mogelijk betrof het een door de bestraling geïnduceerd longcarcinoom. Begin 2007 overleed zij op 39-jarige leeftijd.

Hoe moeten wij hier de balans tussen baat en schade bepalen? Ondanks de genezing van de gemetastaseerde Wilms' tumor

vind ik dat alle late bijwerkingen en de zorgen, die zij de patiënte haar hele leven hebben gegeven, toch de balans naar de negatieve kant doen uitslaan. Er ontstaat vaak een gevoel van teleurstelling en onmacht, wanneer een kankerpatiënt getroffen wordt door zeer ernstige late effecten of een tweede, geïnduceerde maligniteit.

Patiënte B kwam als 47-jarige in 1991 op de polikliniek Radiotherapie op verzoek van de radioloog. Deze had op aanvraag van haar nieuwe huisarts een röntgenfoto van haar pijnlijke linker knie gemaakt. Tot zijn schrik zag de radioloog een onmiskenbaar kwaadaardige tumor in het distale linker femur. De huisarts had nog vermeld, dat patiënte volgens de papieren van zijn voorganger in 1964 (!) zou zijn bestraald wegens een osteosarcoom (!). Dit hoogst onwaarschijnlijke verhaal werd bevestigd door de aanwezigheid van gegevens in het archief van de Commissie voor Beentumoren in Leiden.

Wat bleek er te zijn gebeurd?

In 1964 was bij patiënte op 19-jarige leeftijd een kwaadaardige bottumor in het linker bovenbeen vastgesteld. Na "voorbestraling" met 2 x 400 rad werd de diagnose osteosarcoom histologisch bevestigd. Toentertijd bestond er nog geen effectieve chemotherapie en was daardoor ook sparende chirurgie niet mogelijk. De enige curatieve behandeling was derhalve een bovenbeenamputatie. Omdat echter de kans op longmetastasen 80% was, werd het zogenaamde *principe van Cade* gevolgd: voorlopig alleen locale bestraling ter pijnbestrijding en voor tijdelijke locale controle. Hierna werd een half jaar afgewacht, als er dan nog steeds geen longmetastasen zichtbaar waren geworden, volgde alsnog een bovenbeenamputatie. Waren er inmiddels wel longmetastasen, dan kon patiënte een amputatie bespaard worden, daar ze toch snel zou overlijden aan deze metastasen.

Aldus geschiedde: patiënte kreeg een bestraling op de linker knie van nog eens 6000 rad (60 Gy), cumulatieve dosis 6800 rad. Hiermee verdween de pijn.

Maar helaas: al één maand later werden multiële metastasen in beide longen gezien. Er kon niet anders meer worden gedaan dan afwachten. Tot overmaat van ramp bleek patiënte

enkele maanden later zwanger te zijn. Gelukkig groeiden de longmetastasen niet, in februari 1965 beviel patiënte van een gezonde dochter. Wegens het niet (meer) groeien van de longmetastasen en de daardoor ontstane twijfel werd in april 1965 een open longbiopsie verricht, de patholoog vond zekere osteosarcoommetastasen. Het verdere expectatieve beleid werd voortgezet, in april 1967 beviel patiënte van een gezonde zoon. In april 1979 (!) vond de laatste controle plaats, de longmetastasen waren nog steeds stationair en verbeend, de kniefunctie was redelijk, patiënte kon normaal lopen. Hierna verdween zij dus uit het medisch circuit, om daar pas in 1991 in terug te keren. Uiteraard werden de histologische preparaten van de primaire tumor en de longmetastasen gereviseerd en de hoge maligniteitsgraad werd bevestigd. De uitzonderlijke casus werd gepubliceerd in de Eur J Cancer 30; 127, 1994.

Patiënte is tot heden in de follow-up gebleven, de laatste controlefoto's dateren uit 2003. Haar linker been is 1½ cm korter, maar ze kan er goed mee lopen. Recent heeft zij nog wel een bypassoperatie van het linker onderbeen ondergaan. Twee zaken zijn zeer opmerkelijk: het onder controle blijven van het als zeer stralenresistent bekend staande osteosaroom na een dosis van 68 Gy en de groeistand van nu 45 jaar van de multipele longmetastasen. Ik aarzel niet beide als een wonder te beschouwen, de balans is duidelijk positief.

Patiënte C is geboren in 1943 en kwam in 1991 bij de huisarts met een moedervlek op de rug rechts naast de wervelkolom. De huisarts verwijderde de afwijking zelf, de patholoog zag het beeld van een 'blue naevus', die geheel verwijderd was. Een klein jaar later ontstond een donkere plek in het litteken. Er werd een tumor van 6 mm verwijderd, er bleek nu echter sprake van een maligne melanoom, de zijsnijranden waren krap vrij. Revisie van het preparaat uit 1991 toonde verdachte cellen, die toen verkeerd waren geïnterpreteerd, er was dus vanaf het begin sprake geweest van een melanoom. Patiënte ging naar de chirurg voor de gebruikelijke ruime re-excisie, in het preparaat werden, zoals zo vaak, geen maligne melanoom cellen meer gevonden.

Een paar maanden later vindt de chirurg bij poliklinische controle een verdachte zwelling boven het rechter schouderblad. Een proefexcisie toont metastasen van het melanoom, er is vaatingroei van tumorcellen. Er volgt een ruime re-excisie. Tijdens de operatie ziet de chirurg 'overal melanoommetastasen, het is een illusie dat dit curatief verwijderd kan worden'. De patholoog bevestigt het irradicale karakter van de ingreep: 'het excisiepreparaat is geheel doorgroeid met tumorweefsel, dit reikt in de chirurgische zijsnijranden en de bodem'. Vermoedelijk gaat het hier om een verspreiding van de melanoomcellen via de lymfbanen, waardoor zogenaamde 'in-transit metastasen' zijn ontstaan. Besloten werd tot bestraling van het oude en nieuwe operatiegebied, ter locale controle. Deze werd uitgevoerd in juli-augustus 1992, tot een totale tumordosis van 60 Gy.

Vier maanden later gebeurt waar we al bang voor waren: er worden metastasen in de lymfklieren rechts boven het sleutelbeen gevonden. Na histologische bevestiging worden ook deze bestraald, ter regionale controle, tot 60 Gy. Op dit moment lijkt de prognose van patiënte somber, verdere metastasering (naar de okselklieren, maar ook naar andere organen, zoals longen en lever) moet worden gevreesd.

Na 1½ jaar krijgt patiënte een zwelling van 8 x 5 cm in een rib onder de linker borst. Daar is dan de gevreesde eerste uitzaaiing op afstand, die cytologisch wordt bevestigd. De skeletscintigrafie laat (nog) geen andere botmetastasen zien. Er volgt een palliatieve bestraling, gezien de voorafgaande ervaringen tot de relatief hoge dosis van 60 Gy.

Een ieder die maar iets van oncologie afweet, zal de prognose van patiënte nu eerder in maanden dan in jaren schatten. Verdere metastasering in andere skeletdelen en andere organen zal waarschijnlijk snel optreden. Er gebeurt echter een wonder: tot de dag van vandaag, met een interval van inmiddels 15 jaar, zijn geen nieuwe metastasen manifest geworden en gelukkig zijn ook nergens locale of regionale recidieven opgetreden. Patiënte is 65 jaar en in een uitstekende conditie. Zij heeft wat lelijke afwijkingen in de huid ten gevolge van de bestraling, maar de balans is evident positief.

Patiënte D krijgt in 1984, op 36-jarige leeftijd, een lymfklierzwelling in de linker oksel, die blijkt te berusten op een lokalisatie van de ziekte van Hodgkin. Zij ondergaat een stadiërende buikoperatie met verwijdering van de milt, er blijkt sprake van een stadium I A. Zij krijgt de in die tijd gebruikelijke mantelveldbestraling tot 40 Gy, geen verdere bestraling of chemotherapie.

In 1986 treedt een recidief op in een klier in de linker lies, waarna een buikbestraling volgt van 36 Gy, een zogenaamde Y-veldbestraling. Hierna komt de Hodgkin niet meer terug, na een ziektevrij interval van meer dan twintig jaar is zij hiervan zeker genezen.

Inmiddels is echter in 1999 een rectumcarcinoom vastgesteld. Dit is vermoedelijk bestralingsgeïnduceerd, want het voldoet aan de 3 voorwaarden: andere histologie, ligging in bestraald gebied en interval na bestraling meer dan 10 jaar. Patiënte ondergaat een rectumamputatie en krijgt een permanent stoma. In 2009, na 10 jaar, is er geen lokaal recidief ontstaan. Helaas betekent dit geen genezing, want al in 2001 was een solitaire longmetastase gevonden, die werd verwijderd. In 2005 was er een nieuwe metastase in dezelfde longkwab, die wederom werd verwijderd. Tot 2009 zijn er geen nieuwe metastasen manifest geworden.

Deze overleving van 25 jaar na twee maligniteiten is geen wonder, maar het gevolg van adequate oncologische zorg. De situatie voldoet aan wat men tegenwoordig 'kanker als chronische ziekte' pleegt te noemen. Ondanks het stoma en chronische pijn in het litteken op de thorax zou ik de balans positief willen noemen. Dat is patiënte zelf geheel met mij eens.

Met patiënte E daarentegen verschil ik zeer van mening over haar therapeutische balans. Zij kwam in 1994, op 42-jarige leeftijd bij de hematoloog met lymfklierzwellingen op vele plaatsen, die al vele jaren bestonden, maar recent waren toegenomen. Histologisch werd een laaggradig non-Hodgkin lymfoom vastgesteld, stadium IV A. Patiënte accepteerde het voorstel van een 'wait-and-see' beleid. In 1996 was een klierpakket in de hals toegenomen tot 7 x 5 cm en cosmetisch ontsierend. Patiënte zag erg op tegen chemotherapie en wilde

wel een door mij aangeboden laaggedoseerde totale lichaamsbestraling ondergaan. Zij kreeg in 5 weken, 2 x per week, een tiental bestralingen op het hele lichaam met een voor radiotherapeuten extreem lage dosis van totaal 1,5 Gy. Deze bestraling hielp fantastisch, binnen een maand waren alle lymfklierzwellingen verdwenen. Zoals gebruikelijk ondervond patiënte geen enkele bijwerking behoudens een zeer tijdelijke daling van de bloedplaatjes. In 2008 kon zij haar 12½ jarige complete remissie vieren! Dit was de langste remissie, die ik ooit van 1,5 Gy op het lichaam had gezien en, ondanks dat ik haar niet als genezen beschouwde, vond ik dit toch wel een klein wonder. Voordelen ++, nadelen - -, derhalve een sterk positieve balans.

Patiënte dacht hier heel anders over. Zij meende dat de door haar gebruikte Moerman- en Houtsmuller diëten, alsmede Ayurvedische medicijnen van minstens zo grote invloed waren geweest op het bereiken en onderhouden van de remissie. Zij vond dat ons zelfhelend vermogen onze verwachtingen ver kon overstijgen en zij hoopte op een betere samenwerking tussen regulier en alternatief, tot voordeel van vele andere patiënten. Kennelijk valt over het opmaken van de balans (welke therapie is verantwoordelijk voor welk effect?) nog wel te twisten.

Patiënte F ken ik al vrijwel mijn hele arbeidzame leven. Zij raakte in 1971, op 14-jarige leeftijd in coma na een hersenbloeding. De achterliggende oorzaak bleek een hersentumor, die door de neurochirurg niet volledig kon worden verwijderd. De histologie toonde een astrocytoma graad III, met lokaal oligodendroglioom.

Er volgde postoperatieve bestraling, met het volgende huiveringwekkende schema: bestraling met de telecobaltapparatuur, 3 x per week, op 1 veld per keer, fractiedosis 333 rad (3,33 Gy), totale dosis 4000 rad (40 Gy) in 12 fracties. Tot ieders verrassing bleef het jaar na jaar maar goed gaan met patiënte, zij kreeg geen lokaal recidief en had alleen af en toe last van kleine epileptische aanvallen. Ik heb vele arts-assistenten gewezen op deze wonderbaarlijke casus, waarbij het extreme bestralings-schema, met een effectieve dosis van ver boven de 40 Gy (50 Gy? 60 Gy??) mogelijk verantwoordelijk was voor dit succes.

Hier was typisch sprake van ‘*eminence-based medicine*’, gedefinieerd als: ‘Het gedurende een indrukwekkend aantal jaren, met stijgend zelfvertrouwen, herhalen van dezelfde fouten’. De apotheose kwam in 2005, toen een AIOS Neurologie uit het LUMC het toch wel een ongeloofwaardig verhaal vond en de neuropatholoog verzocht de preparaten uit 1971 te reviseren. Deze berichtte het volgende: “Het blijkt niet te gaan om een oligodendroglioom-astrocytoma graad III, maar om een ‘dysembryoplastisch neuro-epitheliale tumor (DNET)’. Dit is een goedaardige tumor, die in 1971 nog niet bekend was”. Zo werd een wonder weer teruggebracht tot normale proporties; de uitleg aan patiënte was niet gemakkelijk. De balans is neutraal tot negatief, patiënte heeft objectief gezien opvallend weinig tekenen van late schade.

Tenslotte toch nog een man, patiënt G. Hij kreeg in 1997, op 68-jarige leeftijd een hartinfarct en werd opgewerkt voor coronairchirurgie. Op de thoraxfoto werd een waarschijnlijk kwaadaardig proces in de linker longhilus gezien, mogelijk een bronchuscarcinoom. Bij operatie werd een gelobd proces van 4 x 2 cm gevonden, dat volledig werd verwijderd. Tevens vond een bypassoperatie plaats.

De patholoog beschrijft lymfkliermetastasen van een adeno-carcinoom, een primaire tumor werd niet gevonden. Patiënt kreeg postoperatieve radiotherapie ter regionale controle, 13 x 3 Gy. In de follow-up was nu het wachten op het manifest worden van de primaire tumor. Patiënt was bekend met colonpoliepen, maar ondanks een tiental scopieën sindsdien werden soms adenomen, maar nooit carcinomen gevonden.

Inmiddels is patiënt 80 jaar en bestaat een progressievrij interval van 12 jaar. Wat de toekomst zal brengen is ongewis, maar de balans is zeker nu al positief.

### **Wat kunnen de beschreven patiënten ons leren?**

1 Ondanks genezing van een gemetastaseerde tumor kan de balans van baat en schade negatief uitslaan door zeer ernstige, de kwaliteit van leven verlagende late bijwerkingen.

- 2 Long- of botmetastasen impliceren niet per definitie een korte overleving. Soms kan de oncoloog daarbij een grote rol spelen, soms is er sprake van een ‘spontane’ groei stilstand of regressie, bijvoorbeeld bij bekende immunogene tumoren als niercarcinoom of maligne melanoom.
- 3 Wonderen bestaan. Het zijn onverwachte gebeurtenissen, waarvoor (nog) geen goede wetenschappelijke verklaring is gevonden.
- 4 Hoed u echter voor pseudo-wonderen, blijf kritisch.
- 5 Zolang er wonderen gebeuren, hoeft een patiënt de hoop niet te laten varen.

### **Tot slot**

Bij dit alles blijft de communicatie met de patiënt cruciaal. Altijd dient de verwachte balans van baat en schade met hem of haar besproken te worden. Daarbij hoort ook de keus om niet te behandelen, wanneer het middel erger lijkt dan de kwaal. Niet alles wat kan, moet ook.

Bij het bespreken van de prognose dient niet alleen de gemiddelde overleving, maar ook de ‘rechtsscheve’ overleving ter sprake te komen. Men mag de patiënt de hoop op een gunstige uitzondering nimmer ontnemen.

De patiënt mag van de oncoloog niet alleen kennis en kunde verwachten, maar ook inlevingsvermogen en mededogen. In plaats van de patiënt ‘eens flink de waarheid te zeggen’, kan men het ook op zijn ‘Joop den Uyls’ doen: bij winst tevreden zijn, maar bij verlies ook, omdat het minder erg was dan verwacht en het dus niet tegenviel.

Ik hoop dat de Leidse traditie, die terug gaat tot mijn leermeester Thomas en die behalve aan de technische verworvenheden van de radiotherapie ook aandacht besteedt aan de empathische benadering van de kankerpatiënt en die oog heeft voor de intrigerende en wondere wereld van de oncologie, nog lang aan de arts-assistenten en de studenten zal worden doorgegeven.

Ik heb gezegd.



## Referenties

- 1 Omzien in verwondering. Herinneringen van Annie Ro-  
mein-Verschoor. Uitgeverij de Arbeiderspers, Amsterdam  
(2 dln), 1970-1971.
- 2 Mulder JH. Is de kwaliteit van leven van kankerpatiënten te  
meten? Medisch Contact 47; 953-5, 1983.
- 3 Vermeulen M, Van Gool WA. Uitzonderlijk lange overleving.  
Ned Tijdschr Geneeskd 153; 282-5, 2009.

## PROF.DR. E.M. NOORDIJK (ROTTERDAM 1946)



- 1970 Artsdiploma RU Leiden
- 1971-1975 Specialisatie Radiotherapie AZ Leiden
- 1975-2009 Radiotherapeut-oncoloog afdeling Radiotherapie, later Klinische Oncologie AZL/LUMC
- 1983 Promotie op het proefschrift 'Classificatie, Stadiumindeling en Radiotherapie bij het Bronchuscarcinoom'. Promotor: Prof.dr. P. Thomas
- 1991-2009 Hoogleraar Klinische Radiotherapie LUMC

Prof. Noordijk heeft zich gedurende zijn gehele academische loopbaan bezig gehouden met patiëntenzorg, onderwijs, patiëntgebonden onderzoek (vooral in de EORTC) en opleiding van arts-assistenten Radiotherapie.

Daarnaast is hij gedurende 20 jaar algemeen oncologisch consultant voor het Integraal Kankercentrum West in diverse ziekenhuizen in de regio geweest.

Zijn onderzoek betrof patiënten met bronchuscarcinoom, Hodgkin en non-Hodgkin lymfoom, cutane lymfomen en bot- en wekedelentumoren.

Bij zijn afscheid werd hij benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw.



Universiteit Leiden