

PATHOLOGIE: HOUVAST EN RESERVES

FOLKERT J. VAN KEMENADE

PATHOLOGIE:
HOUVAST EN RESERVES

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Canon Business Services

ISBN 978-94-914-6220-7

© Folkert J. van Kemenade, oratiereeks Erasmus MC
21 maart 2014

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

**PATHOLOGIE:
HOUVAST EN RESERVES**

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid van
het aanvaarden van het ambt
van afdelingshoofd-hoogleraar
met opdracht algemene pathologie,
aan het Erasmus MC, faculteit
van de Erasmus Universiteit Rotterdam
op 21 maart 2014

door

FOLKERT J. VAN KEMENADE

*Mijnheer de Rector Magnificus,
leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam
mijnheer de Decaan,
leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
collega's, medewerkers, studenten, bekenden, vrienden en familie:
een goede middag, hier in Rotterdam op 21 maart 2014.*

De titel van de oratie 'pathologie: houvast en reserves' zal ik eerst toelichten aan de hand van de taak van de patholoog en het geboden houvast. Mijn reserves komen later.

1. Taak van een patholoog

Indien een individu klachten of symptomen krijgt, en hiervoor een dokter raadpleegt, dan is het voor hem belangrijk te weten 'wat er aan de hand is' en 'hoe hij weer beter wordt'. Het zoekproces van de dokter naar de aard van de klacht en onderliggende ziekte, heet diagnostiek en de weg terug naar 'gezond zijn', heet therapie.



Figuur 1: Patholoog en AIOS bezig met kijkwerk (foto Frank van der Panne, Erasmus MC).

Zowel in de diagnostiek als bij de therapie kan een patholoog een rol spelen. Hij of zij bepaalt met zekerheid de aanwezigheid van gezwellen of kan een gezwel uitsluiten. Hij kan iets zeggen over de aard (digniteit) of prognose van een gezwel. We gebruiken hiervoor de termen goedaardig en kwaadaardig: de termen voorspellen het biologisch gedrag. Het biologisch gedrag is bepalend voor de in te zetten therapie. Die therapie kan immers heel ingrijpend zijn, vooral bij kwaadaardige gezwellen.

Bij de therapiefase kan de patholoog ook optreden als hij of zij de adequaatheid beoordeelt (bv bij een resectie) of de mate van reactie op bijvoorbeeld neoadjuvant therapie, een ingreep of werking van een geneesmiddel. De taakverdeling van de patholoog voor diagnostiek respectievelijk therapie is ongeveer 50%-50%. Bij screenen, tenslotte, zijn pathologen ook betrokken: dat zal u hopelijk (verderop) in deze rede niet ontgaan.

2. Houvast

Met het houvast van de pathologie bedoel ik de borging of de vastlegging van de diagnose, zoals een schip aan een aanlegpaal in de haven. De pathologie verankert met name de diagnostiek van gezwellen. Zodra iemand verdácht is van een gezwel, vooral kwaadaardig, kan de specialist pas verder als de patholoog het vermoeden heeft bevestigd. Het houvast bilijkt de daarop volgende ingrijpende therapie.

Pathologen verlenen houvast aan specialisten ten behoeve van patiënten. Meestal zien pathologen zelf geen patiënten, maar soms wel, als pathologen punteren of patiënten ontvangen die hun eigen tumor willen zien of informatie daarover willen hebben.

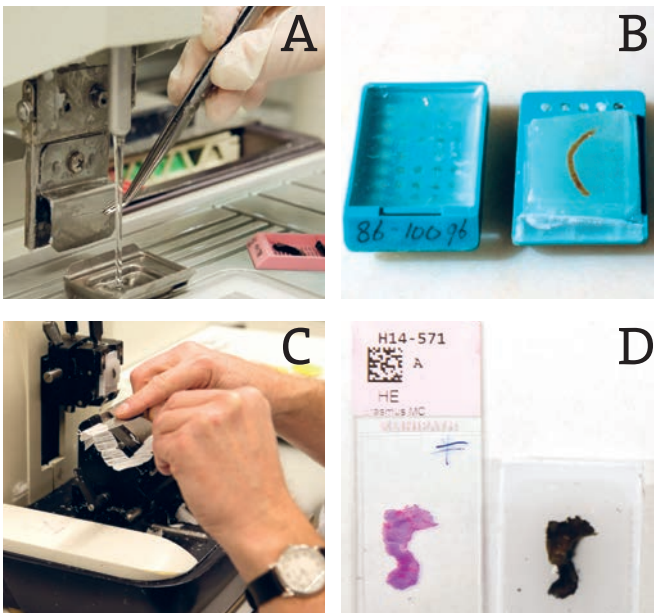
Tegenwoordig verschafft de patholoog overigens toenemende precisie aan behandelars door het vaststellen van bepaalde genetische afwijkingen in gezwellen. Hiermee kan de patholoog aangeven welke patiënt wel en welke patiënt geen baat zal hebben bij aanvullende therapie (meestal zeer dure geneesmiddelen).



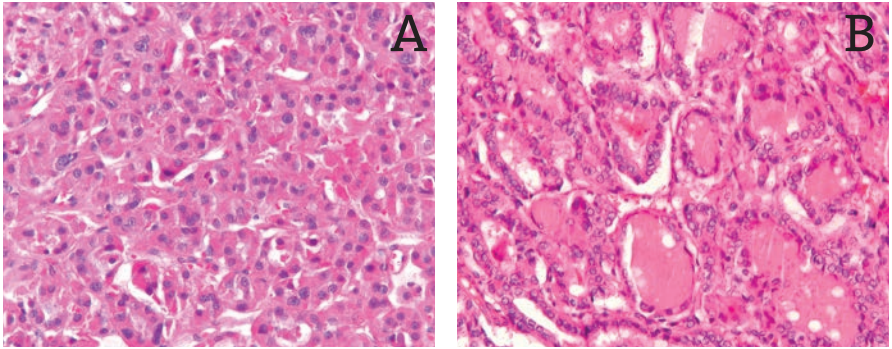
Figuur 2: Bolder voor houvast.

3. Hoe kan de patholoog zo zeker een diagnose vaststellen?

Dit kan dankzij microscopisch onderzoek. De vaststelling berust op herkenning van de cellen. Cellen zijn klein en een microscoop maakt het mogelijk ze te zien. Een geaccrediteerd pathologie laboratorium is hiervoor een vereiste. Het weefsel, wat afgenomen is uit een gezwel, moet namelijk eerst verwerkt worden, voordat je het door een microscoop kunt zien (Figuur 3). De plakjes worden, samenvattend, gesneden van een-in-formaline-gefixeerd-stukje-weefsel, ingebed in kaarsvet aan een blokje. Zo'n blokje heet ook wel weefselblokje. De plakjes zijn dun: ongeveer 5 tot 7/1000^{ste} van een mm dik en geplakt op een stukje glas. Eenmaal op een glaasje geplakt, kijk je, met de microscoop, er overigens dwars doorheen, want het plakje is bijna transparant, zo dun. Daarom is er een kleuring nodig: de kleuring zorgt voor contrast. Dan pas kan het 'kijkwerk' beginnen. In de figuur bevinden zich twee foto's van, in dit geval, gezwellen uit een schildklier, zoals gezien door de microscoop. Op grond van (oa) dergelijke flinterdunne plakjes wordt het onderscheid 'goedaardig' of 'kwaadaardig' gezwel gemaakt.



Figuur 3: Proces in een pathologie laboratorium voor formaline-gefixeerd-paraffine ingebed weefsel. Vanaf linksboven (met de klok mee): inbedden van gefixeerd weefsel in paraffine (A), gevolgd door plaatsen van ingebed biopt op de cassette (B), gevolgd door snijden van plakjes op een microtoom (C) en als resultaat gekleurd, afgedekt glaasje met cassette (D). Fotos: Frank van der Panne, Erasmus MC.



Figuur 4: Schildklier door microscoop. Obj 10x + na-vergroting camera-oculair met links goedaardig gezwel of oncocytair adenoom (A) en rechts kwaadaardig gezwel of papillair schildklier carcinoom (B)

In dit geval van een schildkliergezwel, betreft het een oncocytair adenoom (links) en een papillair schildklier carcinoom (rechts). Een patholoog heeft voor dit onderzoek wel een stukje ('een biopt') nodig van een orgaan, dat onderzocht moet worden.

Na afloop zal de patholoog zowel het glaasje met het stukje weefsel erop, als ook het weefselblokje, bewaren in een archief. In Nederland worden alle glaasjes en blokjes op deze wijze bewaard. Jaarlijks komen er zo'n 1 miljoen blokjes bij van naar schatting 400.000 patiënten. Dit maakt het mogelijk om later, indien nodig, nog aanvullend onderzoek uit te voeren. Ook kan er wetenschappelijk onderzoek gedaan worden met deze blokjes, maar daar kom ik later op terug.

Er is nog een tweede partij die vooral op de uitslag van een kwaadaardige gezwel let: de landelijke kankerregistratie. Ze tellen bv jaarlijks alle circa 700 nieuwe gevallen van kwaadaardige schildkliergezwellen. Ter vergelijking, bij de long is dit aantal 11500 kwaadaardige gezwellen [www.iknl.nl; ga naar cijfers]

4. Voorloperstadia bij kwaadaardige gezwellen van de baarmoederhals en opsporing daarvan

Bij het VUmc ben ik als patholoog bijna 14 jaar lang betrokken geweest bij het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. De baarmoederhals is het onderste gedeelte van de baarmoeder, ook wel cervix uteri genaamd. Kwaadaardige gezwellen van de baarmoederhals komen rond de 700 keer per jaar voor in Nederland

De Italiaan Regoni-Stern zou als eerste, in 1842, iets gemeld hebben over baarmoederhalskanker. Hij zei dat hij een associatie vond tussen baarmoederhalskanker met getrouwde vrouwen maar niet met nonnen. Later bleek dat Regoni-Stern toch iets anders had beweerd, maar het blijft een aardige anekdote [*Griffiths, M*]. Het verhaal van het groeiende inzicht in oorzaak en ontstaan van baarmoederhalskanker kwam op gang in de jaren 10 van de vorige eeuw. Toen werd door gynaecologen melding gemaakt van een kleine afwijking in de baarmoederhals, die ze dreigende kanker noemden [*Rubin, IC*]. Met een kijkapparaat (een colposcoop) kon dat op de baarmoederhals vastgesteld worden. Anderen waren daar niet meteen van overtuigd: zo kon het gebeuren dat niet alle vrouwen met een dergelijke afwijking behandeld werden, maar later wél baarmoederhalskanker ontwikkelden. Hiermee werd onbedoeld aangetoond dat de kleine afwijking, die de gynaecologen hadden beschreven als dreigende kanker, zich kon ontwikkelen tot baarmoederhalskanker, groot en dodelijk.

Dit inzicht, dat kwaadaardige gezwellen van de baarmoederhals worden voorafgegaan door een zogenaamd voorloperstadium wordt wel het 'progressie model' genoemd. De dreigende kanker kan progressie vertonen naar echte kanker. Later is men 'dreigende kanker' 'carcinoma in situ' gaan noemen. Het carcinoma in situ bleek op zijn beurt vooraf gegaan te worden door nog kleinere, discretere afwijkingen. Zo leek baarmoederhalskanker een top van een piramide te zijn of het zichtbare deel van een ijsberg. De ernstigste voorloperstadia bevinden zich dan direct onder 't topje van de ijsberg, zeg maar net onderwater.



Figuur 5: Ijsbergmodel van baarmoederhalskanker met voorloperstadia.

Daar weer onder, dieper in de ijsberg, ligt dan een minder ernstig voorloperstadium en daaronder een nog minder ernstig voorloperstadium. Vanuit de voorstadia kon zich baarmoederhalskanker ontwikkelen. Inmiddels noemen we deze stadia geringe, matige en ernstige dysplasie (of CIN1, CIN2 resp. CIN3). Hoe voorloperstadia ontstonden was lange tijd onduidelijk en de vraag drong zich op óf daar ook weer iets aan voorafging. Dat bleek inderdaad het geval: Zur Hausen toonde in de jaren 80 van de vorige eeuw aan dat een virus infectie met Humaan Papilloma Virus (HPV) hier aan vooraf ging.

Dat was 140 jaar na Rigoni-Stern's vermeende associatie. Maar nu wordt zijn associatie wel wat begrijpelijker: bij getrouwde vrouwen is seksuele overdracht van het HPV virus waarschijnlijker dan bij nonnen. Het risico vervolgens op baarmoederhalskanker bij nonnen is daarom kleiner, maar, zo adviseren gynaecologen mij, niet als nul te beschouwen.

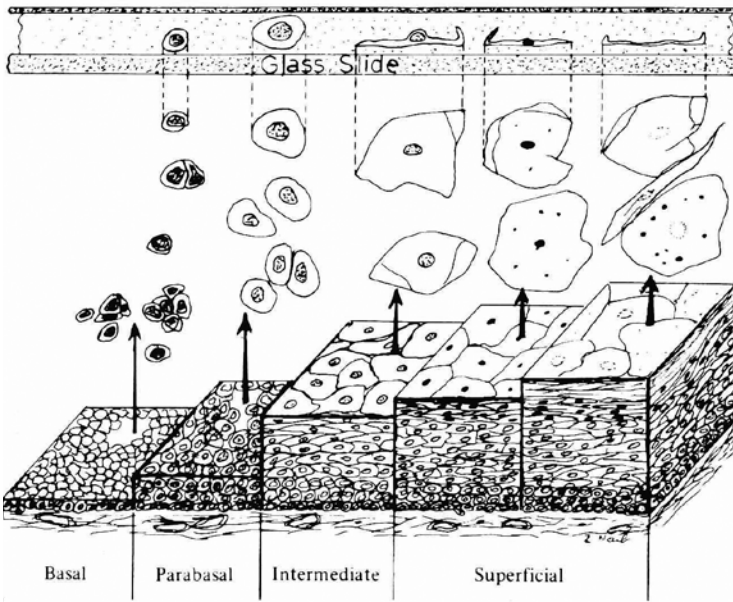
In de jaren 60 van de vorige eeuw was men al begonnen in de Westerse wereld vrouwen met een voorloperstadium van baarmoederhalskanker op te sporen en te behandelen [*Sindram, IS*]. Het idee was, dat als je een voorloperstadium kon opsporen, met een biopt vaststellen en dan behandelen (weghalen), er zich dan geen kwaadaardig gezwel meer zou ontwikkelen.

Probleem was natuurlijk dat vrouwen met een voorloperstadium helemaal géén klachten hebben en niet zomaar naar de dokter gaan. Er zit dan weinig anders op dan een opspoorprogramma of een bevolkingsonderzoek te starten. Dit idee, om systematisch voorloperstadia op te sporen, deze dan te verwijderen en daarmee progressie naar kanker te voorkómen, klinkt redelijk en logisch. Maar de uitvoering daarvan is beslist niet gemakkelijk: je moet vrouwen, die zich gezond voelen en geen klachten hebben, uitnodigen om te controleren of ze wel of geen voorloperstadium hebben en zonodig afdoende behandelen. Deze controle op eventuele aanwezigheid van een voorloperstadium verloopt via een zogenaamde screentest. Hoe gaat dat in Nederland in zijn werk?

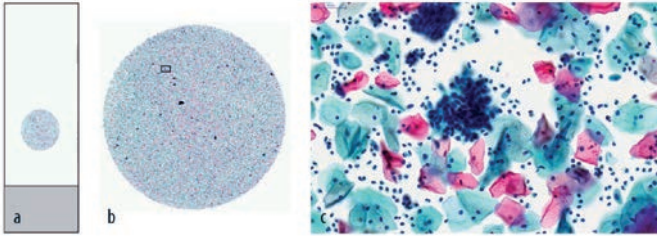
5. BVO BMHK en voorloperstadia

Sinds 1996 worden in het kader van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in Nederland jaarlijks ca 750000 vrouwen uitgenodigd (tussen hun 30^{ste} en 60^{ste}) voor het laten maken van een uitstrijkje. Bijna 500000 vrouwen doen daadwerkelijk mee ('komen op'). De overige bijna 33% doet niet mee, maar een klein percentage komt wat later op (in verband met bv een zwangerschap of andere redenen).

De uitstrijkjes zijn kleine oppervlakkige schraapsels van de baarmoederhalscellen. Op het zwart-wit plaatje kunt u zien hoe cellen van de baarmoederhals 'opgestreken' kunnen worden en op een glaasje kunnen worden gebracht voor beoordeling (Figuur 6).



Figuur 6: Weergegeven is de cel bekleding van de baarmoederhals, waar tijdens het maken van een uitstrijkje met een kwastje of borsteltje de (eventueel) losliggende cellen worden opgeveegd cq afgeschraapt. De opbrengst hangt af van a) de hechting van deze cellen, b) de dikte van de bekleding en c) de grootte van de cellen. De dikte is verder (mede) afhankelijk van de 'estrogen drive': perimenopausaal en postmenopausaal kan het slijmvlies aanzienlijk dunner zijn. Na de uitstrijk breng je de cellen op een glaasje, zoals aangegeven in de tekening (weergegeven als 'glass slide', met erop cellen, bovenaan de figuur). Met een spray worden cellen gefixeerd op het glaasje, naar het lab gebracht, aldaar gekleurd en tenslotte, in een afdekmedium, bedekt met een glaasje. Figuur uit Naib ZM: exfoliatieve cytopathology. Ed 3. Boston, Little, Brown, 1985, p 21



Figuur 7: In a de machinaal aangebrachte cellen op een glaasje. In b een overzicht met een 1,25x objectief waarbij het zwarte vierkantje het onder c getoonde detail weergeeft. Figuur uit ref v Kemenade.

Het gaat tegenwoordig overigens iets moderner omdat na het uitstrijken de cellen in een vloeistof worden gestopt. Afhankelijk van de techniek worden de cellen gefilterd of gecentrifugeerd en vervolgens op het glaasje gebracht als een dunne film ('dunnelaagcytologie'). (Figuur 7)

Voor de beoordeling van de cellen op zo'n glaasje is een microscoop nodig, maar je hoeft géén plakje te snijden van weefsel uit de baarmoederhals. Deze techniek, cervixcytologie genaamd, is de eerste stap (screentest) in het opsporingproces naar voorstadia. Al sinds de jaren 60 vindt de screentest via microscopische beoordeling plaats. In die tijd was deze test, ofschoon tamelijk ongeschikt voor dergelijk screenwerk, de enige beschikbare methode. Inmiddels hebben, denk ik, al ruim 25 miljoen cytologische beoordelingen plaatsgevonden maar nu gebeurt dit in toenemende mate computer-ondersteund. Er is echter een betere screentest beschikbaar: de HPV test. Vanaf 2016 zal deze test de cytologie test vervangen.

Bij de microscopische beoordeling van het uitstrijkje, kun je afwijkende cellen zien. Die afwijkende cellen kunnen afkomstig zijn van zo'n voorloperstadium uit de baarmoederhals (soms ook uit de vagina wand of de baarmoeder zelf). Bij 4% van alle screentesten wordt er wel 'iets' gevonden, wat mogelijk wijst op een voorloperstadium, maar niet alle 4% worden naar de gynaecoloog gestuurd. Dat geldt alléén voor vrouwen met de meer ernstig afwijkende cellen in de 'screentest': zij krijgen het advies om een gynaecoloog te bezoeken voor een kijkonderzoek (colposcoop). De gynaecoloog neemt, bij colposcopisch onderzoek, zo nodig een biopsie (hapje) uit de baarmoederhals. De patholoog zal zo'n biopsie beoordelen. Indien de patholoog een voorloperstadium (matig of ernstig) vaststelt, dan kan een behandeling volgen. Jaarlijks worden vanuit het bevolkingsonderzoek ca 5000 verwezen. Bij 70% van de 5000 verwezen vrouwen (3500) wordt een matig tot ernstig voorloperstadium gevonden, waarna behandeling volgt.

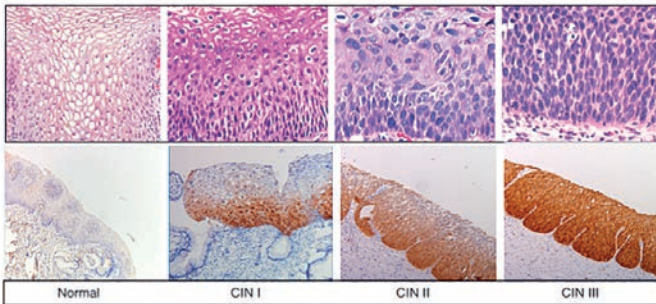
6. Pathologen en de aard van voorloperstadia

In de praktijk is gebleken dat pathologen verschillend oordelen over de mate van Ernst van voorloperstadia in een biopt. Het uniform vaststellen of het een gering, matig of ernstig voorloperstadium betreft, blijkt lastig. Bij ernstige voorloperstadia valt dit nog wel mee, maar bij lichtere vormen (dus meer ‘dieper’ in het brede gedeelte van de ijsberg) verschillen pathologen flink van mening. Dit is gebleken bij verschillende onderzoeken, waarbij door verschillende groepen pathologen dezelfde microscopische preparaten werden beoordeeld, en, zonder collegiaal overleg, een oordeel werd gegeven. Je kunt overeenstemming van oordeel kwantificeren: een maat hiervoor is de kappa voor observer variatie. Die kappa loopt van 0 tot 1. Een kappa van 1 is perfect en gecorrigeerd voor het toeval. In de medische praktijk is 0,8 zeer acceptabel. Bij baarmoederhalskanker halen pathologen een kappa van 0,8 of hoger [Ismail, SM]. Zo’n kappa geeft houvast: de diagnose is ‘hard’. Bij de gradering van voorloperstadia daarentegen is de kappa lager (0,4 of lager), maar in de praktijk consulteren pathologen vaak andere pathologen om samen te kijken.

		CIN II+	< CIN II+			
a	CIN II+	219	33	252	173,95	
b	<CIN II+	15	72	87	26,95	
c		234	105	339	200,89	0,59
d	ruwe concordantie:	0,86			Kappa coef.:	0,65

Tabel 1: Kappa ‘elders’ versus VUmc van 0,65; afkappunt CIN2 of hoger. Vusascreen (unpublished)

In die situatie komt zo’n kappa toch nog wel rond 0,6 te liggen. Maar het kan beter. Voor grote trials, die we op het VUmc bij de afdeling pathologie hebben uitgevoerd, werden deelnemers in verschillende ziekenhuizen behandeld. In het kader van de trial moesten we onder andere de bipten herbeoordelen om het effect van de beoordelingsvariatie te evalueren. Voor trials is het beter dat twee pathologen alle bipten hebben gezien dan dat 20 dit hebben gedaan. Dit laatste was het geval met bv de Vusascreen trial. Voor deze trial (her)beoordeelden wij 339 voorloperstadia en vergeleken, achteraf, onze diagnoses met de oorspronkelijke diagnose van ‘elders’. We groepeerden de diagnoses in twee groepen: in matig of ernstig voorloperstadium resp. gering voorloperstadium of minder. Daarop kun je de kappa berekenen. In tabel 1 ziet u zo’n berekening, waarbij er wél overeenstemming was in $219 + 72 = 291$ gevallen (van de 339 gevallen) en géén overeenstemming bij $33+15=48$ gevallen. De ruwe overeenstemming was 86%, maar de kappa, die corrigeert voor toeval, kwam op de 0,65.



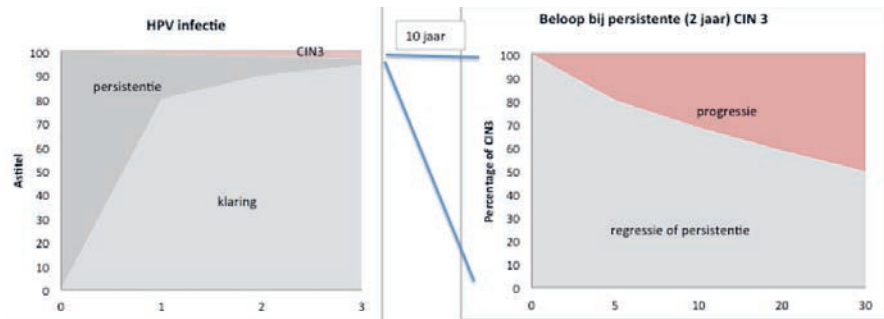
Figuur 8: Bovenste rij met van links naar rechts plaatjes 'geen' dysplasie, geringe dysplasie, matige dysplasie en ernstige dysplasie in routine HE kleuring. In de onderste rij dezelfde aandoeningen met p16 immunohistochemie. Van links naar rechts: geen aankleuring passend bij 'geen CIN', geringe basale aankleuring of geringe dysplasie, resp. halve tot twee-derde aankleuring passend bij matige dysplasie en uiterst rechts ernstige dysplasie. Het onderscheid ernstig + matig versus gering of bleek beter gemaakt te worden met IHC ipv HE.

Stel dat dit gegeneraliseerd zou worden over bijvoorbeeld 3500 bipten van het bevolkingsonderzoek. In 700 (14%*5000) gevallen per jaar zouden vrouwen, afhankelijk van het laboratorium waar de beoordeling plaatsvond, de ene keer wél, maar de ander keer niet behandeld worden. Kleine verschillen bij één stap in een bevolkingsonderzoek kunnen zich vertalen in grote effecten. Om dergelijke ongewenste effecten klein te houden, moet je variatie in beoordeling bij een bevolkingsonderzoek zo klein mogelijk houden. Er dient een standaard te komen voor betere reproduceerbaarheid. Het simpelst is een extra test te eisen bij twijfelgevallen. Promovenda Maaïke Dijkstra heeft gekeken of zo'n extra test, in dit geval een P16 kleuring, de kappa kon verhogen. Dit bleek zo te zijn: de kappa ging omhoog van 0,6 naar 0,84 [Dijkstra, M].

Zo'n bevinding zou je natuurlijk graag bevestigen en daarna willen vertalen naar een uniforme instructie in een richtlijn.

7. Regressie van een voorloperstadium en consequentie voor het BVO

In 2001 publiceerde Chris Meijer en medeauteurs een zeer opmerkelijk onderzoek [Nobbenhuis, M]. Dit onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met gynaecologen. De studie hield in, dat ná het vaststellen van een voorstadium, besloten werd even enkele maanden te wachten, voordat er behandeld zou worden. Natuurlijk was de patiënt ingelicht. Tijdens de 'pauze' in de behandeling waren de onderzoekers getuige van het feit, dat een aantal voorstadia vanzelf verdween. Dit fenomeen regressie is in veel andere studies óók waargenomen. Zo is inzicht verworven in regressie van voorloperstadia. Dit is vooral in kaart gebracht voor het meest vergevorderde voorloperstadium, dat wat vroeger ooit 'dreigende kanker' genoemd werd [ref lancet oncol]. Zoëven sprak ik over een ijsberg. We gaan nu de 'ijsberg' als het ware even neerleggen (van crosssectioneel naar longitudinaal). De informatie hierover komt uit verschillende studies. De grafieken in figuur 9 vormen geen aaneengesloten cohort en zijn samengesteld uit verschillende studies betreffende de beginfase van een voorloperstadium en voortgeschreden fase van een voorloperstadium. De resultaten zijn samengevat in één overzicht [Schiffman, M]. Samenvattend valt af te lezen dat de snelheid waarmee ernstige voorloperstadia zich tot baarmoederhalskanker ontwikkelen traag is terwijl een groot deel spontaan verdwijnt.



Figuur 9: Compositie van grafieken uit verschillende studies (Guanacaste studies in de linker grafiek en de McCredie studie rechts). Links (x-as in jaren) ziet u het 'begin' een HPV infectie in een populatie: de meeste infecties gaan vanzelf over: na 3 jaar is meer dan 90% HPV vrij. Een miniem percentage heeft ernstige dysplasie (weergegeven als CIN₃ in de grafiek). Rechts (x-as in jaren) een studie over progressie van ernstige dysplasie naar baarmoederhalskanker, waarbij vrouwen niet zijn behandeld, maar wel gebiopteerd of niet zijn behandeld en ook niet gebiopteerd (en alleen zijn geobserveerd). De intake populatie waren vrouwen met al aanwezige CIN₃ (dus onbekend qua leeftijd of ziekteduur). Na zo'n 10 jaar CIN₃ blijkt een eerste geval van baarmoederhalskanker te meten, maar na 30 jaar blijkt de helft of verdwenen of gestopt in de ontwikkeling terwijl de andere helft is voortgeschreden. Indien er wel een biopt was geweest, dan was na 30 jaar, gemiddeld 30% geprogrdieerd. Fig uit Schiffman et al.

Nu terug naar het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Op het moment dat een vrouw hoort van de gynaecoloog dat zij een voorloperstadium heeft, weet niemand precies in welke fase zich het voorloperstadium zich op dat moment bevindt. Is het er net? Staat het voorloperstadium op het punt in regressie te gaan of juist zich te ontwikkelen tot kanker? Het is als een snapshot in een zich veranderend proces.

Ik noemde het getal van 3500 vrouwen, waarbij per jaar een voorloperstadium werd vastgesteld. Dit is waarschijnlijk een mix van recente voorloperstadia en oudere voorloperstadia. Het is daarom lastig schatten wat het gemiddelde regressie percentage dan zou zijn. Laten we stellen dat 40% op den duur vanzelf zou overgaan. De 40% worden nu op dezelfde wijze behandeld als de overige 60%, omdat we de twee groepen niet kunnen onderscheiden. Dit gebrek aan inzicht in de aard van een voorloperstadium, is een nadeel voor het bevolkingsonderzoek. Gelukkig wordt daar wel veel onderzoek naar gedaan, maar voor de praktijk heeft dat nog geen consequenties.

Bij dit aspect van het bevolkingsonderzoek (overbehandeling van voorloperstadia) moeten we even stilstaan. In 2016 zullen we met een HPV test de screentest gaan doen. De HPV test is gevoeliger: er zullen méér vrouwen een advies krijgen om naar de gynaecoloog te gaan. We zullen méér voorloperstadia vinden, waarvan ook een deel zeer waarschijnlijk in een regressie zou zijn gegaan. Maar het is niet duidelijk of de mate van regressie van de nieuw gevonden voorloperstadia gelijk is aan die van de opgespoorde voorloperstadia met de huidige screentest (cytologie). Omdat het een bevolkingsonderzoek betreft, is dit een urgente vraag. Conform de WHO criteria, zullen we dit goed en tijdig moeten meten.

Maar hoe meet je een verandering in aard en aantal op te sporen voorloperstadia? Ik pleit daarom met klem om de transitie naar de nieuwe vorm van bevolkingsonderzoek (met de HPV test) in de vorm van een pragmatisch trial uit te voeren. Dit houdt in dat, gedurende de transitie, over een aantal maanden, er zowel nieuwe testen als oude testen worden gerandomiseerd. Dit kan, omdat met de introductie van de nieuwe test er voor de vrouw niets verandert: een bezoek aan de huisarts en het laten maken van een uitstrijkje verandert niet. De laboratoriumfase is anders, want daar voert men nu geen cytologisch onderzoek meer uit, maar een test op aan- of afwezigheid van het HPV virus. Deze situatie leent zich bijzonder goed voor randomiseren maar doet zich alleen voor rondom een transitie. Nederland krijgt maar één kans om een betrouwbaar antwoord te krijgen over de veranderde aantallen en aard van de voorloperstadia ten gevolge van de introductie van een nieuwe screentest. En, afhankelijk van de power van de onderzoeksopzet, ook het effect op baarmoederhalskanker. Het gaat uiteindelijk om de vraag, die ook bij borstkankerscreening telkens maar weer opspeelt, namelijk hoe groot zijn de voordelen en hoe groot zijn de nadelen van een BVO. Bij een bevolkingsonderzoek zijn er namelijk altijd voor- en nadelen.

8. Pathologie kan opkomst verbeteren van een bevolkingsonderzoek

Pathologie onderzoek kan bijdragen aan de verbetering van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. De norm van de WHO voor deelname aan een bevolkingsonderzoek is 80%. In Nederland is dat met de meest gunstige berekening 77%. Niet voldoende dus.

Dankzij mijn rol als regionaal coördinerend patholoog, raakte ik betrokken bij dit soort gegevens. Vanuit het VUmc, mét de HPV onderzoeksgroep, heb ik in 2004, met Aagje Bais, een proef gedaan met een zogenaamde zelfafname set. Dit is geen set voor een 'zelf afgenomen' uitstrijkje, maar eentje waarmee vrouwen zelf wat materiaal uit de vagina kunnen afnemen. De pilot betrof 2500 vrouwen. We stuurden een zelfafname set per post naar het huisadres.



Figuur 10: Verzenden van thuishtestkits ('zelfafnamesets') voor de eerste pilot.

Het was volkomen onduidelijk of vrouwen wél zouden reageren op een pakketje, wat immers ongevraagd thuis werd bezorgd (zie afbeelding). Uiteindelijk bleek bijna 30% (736/2500) van de uitgestuurde pakketjes terug te komen op het laboratorium (omgerekend zou dit overeenkomen met 30% van de 23% die niet opkomt, ofwel voldoende om de opkomst van 77% boven de WHO norm van 80% te krijgen). Vervolgens werd er op de terugontvangen buisjes een HPV test gedaan. Vrouwen mét aanwezigheid van HPV werden geadviseerd naar de huisarts te gaan voor een klassiek cytologisch onderzoek (toch nog een uitstrijkje dus) en zo nodig doorverwezen naar een gynaecoloog. Uiteindelijk werden er 12 voorloperleasies gevonden in de 736 geteste vrouwen [Bais, AG].

Later hebben we een aantal grote onderzoeken, of trials, gedaan, waarbij Hans Berkhof ons gidste voor de methodologie. Dit leverde een unieke skewed 1:99 randomisatie op van test versus controle groep. Er werden 25000 pakketjes verstuurd. Versterkt met moleculaire biologe Daniëlle Heideman en patholoog Rence Rozendaal, kon promovendus Murat Gök mooie resultaten publiceren in het British Medical Journal [*Gök, M*]. Inmiddels gingen we samenwerken met onderzoekers uit UMC Radboud. Met Remko Bosgraaf, Hans Bulten, Ruud Bekkers, Leon Massuger en Willem Melchers, verstuurd we zelfafname sets in twee regio's. Promovenda Viola Verhoef heeft één van de trials gecoördineerd en recent hierover in de Lancet Oncology gepubliceerd [*Verhoef, VMJ*]. In deze trial werd aangetoond dat voor de HPV positieve vrouwen de stap met het uitstrijkje overgeslagen kon worden door een tweede test toe te voegen op het zelf afgenomen materiaal.

Zo kon, samenvattend, een kleine verbetering gerealiseerd worden voor vrouwen die NIET hadden gereageerd op een uitnodiging voor een uitstrijkje. Een soort 'reddingsuitnodiging'. Het is, na een positieve conclusie, gebruikelijk helder te zijn over de eventuele beperkingen van onderzoek: feit blijft dat 70% van de vrouwen uiteindelijk niets terug stuurde. Dat is (omgerekend: 70% van de 23% die niet opkomt) in de orde van grootte van 16% van alle uitgenodigde vrouwen. Dit blijft de meest urgente vraag van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Het is niet moeilijk uit te rekenen hoeveel op-te-sporen-gevallen van voorloperleasies daarmee onopgespoord blijven en hoeveel onnodige gevallen van baarmoederhalskanker ontstaan, zelfs na correctie voor beoordelingsvariatie en regressiepercentage van voorloperstadia.

9. De mogelijkheden van de pathologie

Ik heb in het voorgaande twee reserves (vormen van voorbehoud) gemaakt bij de rol van de pathologie bij screenen: variatie in beoordeling en ons onvermogen regressie te voorspellen. Het probleem om meer objectief voorloperstadia van elkaar te onderscheiden kan snel verholpen worden. Ons onvermogen iets te zeggen over de aard (lees progressie neiging of regressie neiging) van een ernstige voorloperleasie bij het BVO is lastiger snel op te lossen. De tools die we bij gewone tumoren gebruiken, schieten hier te kort. We moeten snel nieuwe methodes vinden om dit beter te doen. Nu moeten we deze pathologie beperkingen wél in proportie blijven zien: er zijn méér stappen in het bevolkingsonderzoek met kansen voor verbetering. Uiteindelijk is het de hele keten, die bepaalt hoe effectief een bevolkingsonderzoek is.

En zo wordt het tijd voor andere reserves, zoals de voorraadtanks in de Rotterdamse haven, namelijk de mogelijkheden voor de pathologie in het algemeen en die voor de afdeling pathologie van het Erasmus MC in het bijzonder.

We moeten méér doen op weefselblokjes. Dit geldt vooral voor voorloperstadia van baarmoederhalskanker. Er zitten waarschijnlijk 100.000 blokjes met voorloperstadia in de archieven in Nederland. Er is natuurlijk veel meer beschikbaar om te testen (pathologen bewaren alle weefselblokjes): ontstekingsziekten, deposities, transplantatie, erfelijke ziekten en veroudering.

Het grote pluspunt is het bestaan van een landelijke digitale catalogus, PALGA genaamd, waarin alle diagnoses zijn ontsloten [www.palga.nl]. Dit biedt toegang tot weefselblokjes archieven in heel Nederland (naar schatting 60 miljoen blokjes). Pathologen, epidemiologen, klinisch genetici en andere onderzoekers kunnen er gebruik van maken. De patiënten verwachten van ons dat wij hiermee onderzoek doen [*Geesink, I*].



Figuur 11: reserves in de haven van Rotterdam (zgn natte bulk).



Figuur 12: Een pathologie archief. Foto J.T. van Veldhuisen, Pathologie, VUmc, Amsterdam.

PALGA biedt ook toegang tot data zoals leeftijd, geslacht, klinische gegevens en de verschillende onderzoeken van één individu. PALGA kan zo lopende studies ondersteunen zoals het TMA Rainbow-onderzoek, de BOOG studie, en hopelijk in de nabij toekomst, de Improve studies. PALGA is ook zeer nuttig bij bevolkingsonderzoek en vormt als het ware 'het reservoir' voor evaluaties van borst- baarmoederhals- en darmkankerscreening in Nederland.

De logistiek om de blokjes uit de archieven te halen, is wel nog wat ingewikkeld. Ik ben dan ook erg blij dat wij (met PALGA en pathologen) een project ondersteund hebben gekregen om pathologie archieven [met weefselblokjes] beter toegankelijk te maken [www.dntp.nl]. Ook voor data. Dit project wordt getrokken door Chantal Steegers, Arne Hoffman, Nathalie Hijmering vanuit VUmc, samen met Hannelore Hofhuis en Lucy Overbeek van PALGA en Tony Vendrig van Albert Heijn, voor de logistiek.

Toch nog iets over het databestand PALGA. Met wetgeving wordt privacy steeds beter beschermd. Elke burger stemt daar waarschijnlijk mee in. Maar minder bekend is dat dergelijke wetgeving vaak onderzoek belemmert en dus ook het benutten van PALGA. Er is nu Europese wetgeving in de maak. Dit is een verordening met wetskracht in alle EU landen. Die verordening maakt geen uitzondering voor medisch onderzoek. Dat is een ramp voor dit onderzoek. Er is recent, op 12 maart, gestemd in het Europe Parlement waarbij een overgrote meerderheid instemde met de verordening [http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-14-186_en.htm]. Het privacy belang wordt boven het belang van het verrichten van medisch onderzoek geplaatst. We moeten daar iets aan doen of hopen dat de Europese Raad van ministers dit anders ziet dan het Europe Parlement.

10. Erasmus MC pathologie: infrastructureel onderzoek

Het wordt nu tijd voor de afdeling pathologie van het Erasmus MC Rotterdam, waar ik sinds 3 maart 2013 als afdelingshoofd werkzaam ben. Een afdeling met veel mogelijkheden en reserves. Het is een afdeling, ontstaan uit de samenvoeging van verschillende componenten met elke een eigen geschiedenis, maar elke ook met professionals, die een zeer sterke betrokkenheid hebben bij hun vak. De gedachte om deze sterke betrokkenheid hecht te bundelen tot een coherente club met een gezamenlijk doel, inspireert mij. 'Mooi', denkt u hopelijk, maar wat moet er dan nog gedaan worden?

Laat ik eerst wat zeggen over de patiëntenzorg van de afdeling pathologie. De pathologie biedt betrouwbare zorg, maar moet de waarde van deze zorg inzichtelijker maken voor aanvragers. Voegen onze diagnoses altijd evenveel waarde toe aan de patiëntenzorg? Noem het zorgonderzoek. Onderzoek naar onze waarde van de zorg is als onderhoud van ons pathologie zorggebouw. Deze vorm van onderzoek aan patiëntenzorg gekoppeld, noem ik een vorm van infrastructureel onderzoek. Op een universitaire of academische afdeling moeten zorg en onderzoek hand in hand gaan. Het beantwoorden van vragen over zorg doe je er niet even zomaar bij: dit vergt een onderzoeksinspanning én in ieder geval voldoende pathologen in de staf. Bij infrastructureel onderzoek kunt u denken aan digitalisering van de pathologie, professionele weefselbanken voor onderzoek en nader gebruik. Peter Riegman en medewerkers kunnen veel betekenen voor de kwaliteitsborging, het beheer van aangeboden weefsels en het regelen van toezicht hierop. Infrastructureel onderzoek is ook uitbreiding en verdieping van de moleculaire pathologie. Onze klinisch moleculair biologen in de pathologie, Winand Dinjens en Erik Jan Dubbink voegen waarde toe aan de diagnostiek en doen er onderzoek naar. Huidige genomische testmogelijkheden gaan een nieuwe pathologie basis leggen voor therapie en ziekteclassificatie. Dit moeten we in nauwe samenwerking doen met andere laboratoria in het Erasmus MC maar ook met de regio laboratoria op de noord- en zuidoever van de Maas. Ik zie Pathan en Pathologie Maasstad Ziekenhuis als onze natuurlijk partners. Nog twee voorbeelden. Bij onderzoek naar de volledigheid (radicaliteit; vrije snijvlakken) van grote ingrepen in het hoofd-hals gebied, heeft onze patholoog Senada Koljenovic laten zien dat er bij de complexe operaties in dit gebied vaak veel meer tumor achterblijft in de patiënt dan de operateur redelijkerwijs kan vermoeden. Dit moet beter. De goede samenwerking is er al.

Als tweede voorbeeld noem ik de autopsie of obductie. Pathologen zijn de specialisten die deze procedure uitvoeren. De autopsie is een kwaliteitsinstrument om verleende zorg aan de patiënt achteraf te auditen. Maar de procedure is ingrijpend en de bereidheid van aanvragende artsen en families om in te stemmen loopt terug. In Rotterdam loopt een onderzoek naar een minimale invasieve variant hiervan, in samenwerking met de radiologie. Wolter Oosterhuis, Britt Blokker en Ivo Wagenveld voeren dit uit. Onderzoek naar de waarde van autopsie kan zeker publicaties opleveren. Recent nog in het journal met de hoogste impactfactor in de pathologie [*Cummings, MC*].

Kinderobducties vormen bijna 50% van de het aantal jaarlijkse autopsieën in het Erasmus MC. Ik hoop dat Germaine Liebrechts spoedig op dit onderwerp zal promoveren. Ook hoop ik dat er een verbinding komt tussen de minimale invasieve variant van autopsie en de deelnemers van het ERGO onderzoek, een beroemd Rotterdam cohort onderzoek in Ommoord. Met de epidemiologen kan de pathologie investeren in een heel bijzondere bank van overleden cohort-deelnemers.

11. Integrated diagnostics & the learning health care model

De verbinding tussen zorg en onderzoek komt terug in de afstemming van de pathologie met andere laboratoria in het Erasmus MC. Een patiënt in het Erasmus MC kan een heel scala van testen ondergaan, uitgevoerd in de verschillende laboratoria. Onze aanvragers zouden hier één loket voor moeten hebben en kunnen anticiperen op gerichte ondersteuning bij vervolgonderzoeken. Zo kunnen we overlappende testen voorkomen, overbodige testen vermijden en-in-de-haast-vergeten-aan-te-vragen-testen alsnog toevoegen. Een meta-analyse uit 2013, die veel studies over dit probleem samenvatte, meldde gemiddeld 30% 'overuse, underuse en misuse' [Zhi, M].

Om Integrated diagnostics als zorg te kunnen aanbieden, moet je dit combineren met onderzoek. Soms lijken de drie taken van een UMC elkaar in de weg te zitten. Het zogenaamde learning health care model (of system) streeft integratie van zorg, onderzoek en onderwijs na [Grumbach, K]. Dit vereist, volgens mij, op zijn minst uniformiteit in gegevens verzamelen van patiënten en optimale toegankelijkheid creëren voor bij elkaar zoeken van data. Een goede aanzet hiertoe is de uitstaande aanvraag voor BBRMI 2.0. bij NWO. Dit voorziet in uniforme en systematische vastlegging van images, data en biosamples (waaronder weefselblokjes, maar ook sera en bloed). Dit lijkt mij een minimale voorwaarde voor het verbinden van zorg met



Figuur 13: Een geïntegreerde boekenkast als model voor 'integrated health care'.

onderzoek in een universitair medisch centrum. Vooral patiënten zullen hier baat bij hebben. Juist omdat de zorg steeds meer op maat gesneden wordt, vereist onderzoek versterkte 'inbedding' in de UMC zorg. Het is dan wel gewenst om patiënten tijdig hierin te betrekken. Dit kan door met een zogenaamd geïntegreerde consent te werken [Kim, SYH]. In mijn vertaling betekent dat duidelijk maken dat 'u geprotocolleerde zorg krijgt en, indien geschikt, de mogelijkheid voor een nieuwe therapie die tenminste even goed, maar mogelijk efficiënter is'. Alle patiënten kunnen deelnemen aan een dergelijk op-maat-onderzoek in de vorm van een cohort multiple randomized controlled trial [Verkooijen, HM]. Je knipt deelname en informed consent los van elkaar. Zo kan in een UMC een learning health care model ontstaan waar voor patiënten optimale toegankelijkheid tot geavanceerde diagnostiek en therapie gegarandeerd wordt.

12. Erasmus MC pathologie: translationeel onderzoek en ontwikkelingsonderzoek

Naast infrastructureel onderzoek, moet er op de afdeling pathologie translationeel en ontwikkelingsonderzoek plaatsvinden. Leidmotief dient humaan weefsel en -celmateriaal te zijn. Focus voor translationeel onderzoek vanuit onze afdeling pathologie ligt op blaas-, prostaat-, darm-, slokdarm- en neurotumoren. De pathologen Max Kros, Arno van Leenders en onderzoekers Ellen Zwarthoff, Leendert Looijenga, Riccardo Fodde en Winand Dinjens zetten zich hiervoor in. De komende uitrol van de 'Academische centers of excellence' speelt een verdere rol bij hechtere samenwerkingsverbanden. Een afdeling kan dit type onderzoek immers nauwelijks meer in zijn eentje aan: soms ligt het zwaartepunt bij ons, soms bij de klinici, soms bij de onderzoekers in de faculteit. Carolien van Deurzen werkt samen met het borstkanker centrum en kan, met de door haar pas verworven grant, onderzoek gaan doen naar progressie van voorloperleasies bij mammatumoren. (Hopelijk snapt u mijn belangstelling voor dit project). Ook op niet-tumor gebied, zoals ontsteking en transplantatie willen we actief zijn, waarbij ook pathologen Katharina Biermann, Marian Clahsen, Michael Doukas, Patrica Ewing, King Lam, Jan-Lucas Robertus en Rob Verdijk een verbinding kunnen vormen tussen bench- en bedsite.

Daarmee kom ik op ontwikkelingsonderzoek en de koerswijziging die de afdeling pathologie moet gaan nemen. Er zal focus moeten komen op onderzoek naar veroudering, al realiseer ik me dat een koerswijziging tijd zal kosten.

Experimenteel onderzoek met fundamentele modellen, zoals met stamcellen, onder leiding van Riccardo Fodde, of geavanceerde technieken met confocale super resolutie microscopen, onder leiding van Adriaan Houtsmuller, zullen meer accent moeten gaan leggen op de pathologie van veroudering, naast of in plaats van fundamenteel onderzoek. Iedereen verouderd, maar waarom verouderen sommige organen preferentieel? Welke pathways van veroudering zijn operationeel om de grote verschillen te verklaren. Welke rollen spelen de pathways bij het ontstaan van kwaadaardige gezwellen in de normale veroudering? Het ontwikkelingsonderzoek van de pathologie zal meer inzichten moeten geven in de verstoringen van dit onvermijdelijke proces. Uiteraard is samenwerking met andere afdelingen gewenst. Kennis en expertise is volop aanwezig in het Erasmus MC.

Naast onderzoek en zorg, geeft de afdeling onderwijs in het geneeskunde curriculum en het curriculum nanotechnologie. Ook in de verschillende master-opleidingen. Kees Vissers, onderwijscoördinator van onze afdeling werd in 2013, door studenten geneeskunde tot docent van het jaar gekozen. Met ons onderwijs zit het wel goed, maar meer integratie met de zorg en onderzoekstaken van de afdeling is belangrijk.

13. Dankwoord

Er zijn veel mensen die ik wil bedanken, want ik ben een product van veel verschillende mensen uit meerdere afdelingen. Onvermijdelijk ben ik kort en niet volledig. Ik dank allereerst het college van Decanen van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC voor hun vertrouwen. Ook betrek hierbij de leden van het Thema Diagnostiek & Advies, en in het bijzonder, Jan Lindemans, voor zijn mentorrol in het afgelopen jaar.

Ik switch nu 25 jaar terug. Een aantal mensen was bereid om mij te instrueren, bij te sturen en een bepalende rol te spelen in mijn verdere leven: Dirk Roos, mijn promotor als meest rechtvaardig rolmodel. René van Lier en Frank Miedema, begeleiders op het toenmalige CLB: geen enkel onderwerp was veilig voor discussie. Gert-Jan Fleuren en Philip Kluin, later in Leiden, dank ik voor het bijbrengen van de pathologie en de buitendijkse inzichten, die de pathologie polder ontstegen.

Daarna VUmc, waar ik 14 jaar werkte als patholoog. Mijn werkkamer was op het randje van de afdeling, bij de cytologie. Daar zaten Monique, met een onverwoestbaar goed humeur, Farah, Kirsten, Priscilla, Remco, Sandra en natuurlijk Aty: dames, veel dank! Er kwamen altijd ingewikkelde protocollen van de HPV groep en grote hoeveelheden cytologie preparaten uit verre oorden. Julie toonden al begrip voor het learning health care model avant la lettre. Veel dank daarvoor. Ook medewerkers van het histo- en immunolab, patiëntsecretariaat, AIOS en collega's pathologen van het VUmc, veel dank voor de prettige samenwerking en vele zaken die ik leerde. Ik hoop met Wim Vos en Melinda Witbreuk nog een onderzoek over groeischijven af te kunnen maken. Staf en management van de afdeling pathologie VUmc onder voorzitterschap van Gerrit Meijer. Beste Gerrit, dankzij jouw visie kwam ik bij het PALGA BBRMI project. Ik hoop hierin met jou te kunnen blijven samenwerken.

Tenslotte de HPV onderzoeksgroep van de afdeling pathologie VUmc. Dat is de combinatie van verschillende disciplines in één team, voortgetrokken door Chris Meijer, die daarnaast 25 jaar afdelingshoofd was van de pathologie VUmc. Chris: 'ein Meteor von Geist' met een focus kapitein Ahab. Je was stimulerend, met antennes voor iedereen, tolerant voor tegenspraak en had oog voor talent. Veel dank ook aan Hans Berkhof, Danielle Heideman, Renske Steenbergen en Peter Snijders voor standvastigheid, nauwkeurigheid en bovenal vriendelijkheid. Ook dank aan de vele andere mensen die zich voor de HPV groep ingespannen hebben. Ik hoop nog te kunnen bijdragen aan jullie avontuur. Zonder promovendi was er natuurlijk weinig tot stand gekomen: Nicole Bulkman, Saskia Bulk, Bart Hesselink, Aagje Bais, Murat Gök, Jacqueline Louwers, Dorien Rijkaart, Maaïke Dijkstra, Margot Uiterwaal en Viola Verhoef: dank voor het aanscherpen van kennis, 't stellen van vragen en (vooral) volhouden.

Ik noem de screeningsorganisaties. Veel dank aan Milena Babović, toen manager van de regio, die van meet af aan de HPV groep van het VUmc faciliteerde ten behoeve van de pilot. Dit geldt ook Annemieke Bartels en Evelien Bongers. Ik hoop van harte dat de onderzoekssamenwerking met de SO's voort kan duren.

Een speciale plek in dit dankwoord verdient de pathologie van het Erasmus MC. Ik ben jullie zeer dankbaar voor de gastvrije ontvangst en hoop dat ik net zo toegewijd zal kunnen werken als jullie dat doen. We moeten de reputatie van de pathologie in het Erasmus MC hoog houden. Ik ben zeer blij met mijn collega pathologen én onze onderzoekers: wij gaan er wat moois van maken. Ik ben er voor jullie. En wát had ik mazzel met Ingrid van Woerkom, secretaresse en kenner van het sociale weefsel van de afdeling.

Maar zonder vrienden en familie als thuisbasis wordt het niets. Dank aan mijn studiegenoten Carsten en Matthijs voor het laatste zetje. Mijn oorspronkelijke thuisbasis met recente versterking door Henri is en blijft ijkpunt. Dank aan mijn moeder, broer en zussen, die niet aflatend hebben geprobeerd mij op te voeden, bij te sturen en ten slotte af te leveren aan de buitenwereld. Mijn schoonfamilie zag het resultaat even aan, maar nam het verdere periodieke onderhoud serieus ter hand. Daar heb ik het mee getroffen. Tineke: ik ben blij dat je er bent. Het is erg jammer dat zowel mijn vader als mijn schoonvader hier niet bij kunnen zijn. Zij hadden dit vertoon beslist naar waarde weten te schatten. En thuis: wij praten, over vanmiddag, nog wel eens na. Marjan en Siert: jullie moeten leven met mijn werkverslaving, die in Rotterdam, vrees ik, niet echt verbeterd is. Siert: je vader is nu bijna klaar met dit georeer. De tegenargumenten hoor ik graag. Maar jij bent snel zelf ook bijna klaar: op naar de Haagse Campus, zou ik zo zeggen. En Marjan, jij bent mijn houvast: om niet meer los te laten. Op zijn Rotterdams: houwen zo!

Ik heb gezegd.

Literatuur

- Bais, AG, et al. Human Papillomavirus testing on self sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer*, 2007, 120; pp1505-10.
- Cummings, MC et al. Metastatic progression of breast cancer: insights from 50 years of autopsies. *J Pathol*, 2014, Vol 232: 23-31.
- Dijkstra M, et al. p16INK4a immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions. *J of clinical pathology*, 2010, vol 63; pp972-7
- Geesink I et al. Nader gebruik nader onderzocht. Rathenau Instituut, 2009, ISBN 978-90-77364-28-4.
- Gök, M et al. HPV testing on self-collected specimens is an effective screening method for non-attendees of cervical screening: Results from the PROHTECT trial. *BMJ*, 2010, vol 340; c1040.
- Griffiths M. 'Nuns, virgins, and spinsters'. *Rigoni-Stern and cervical cancer revisited* British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1991, Vol. 98; pp 797-802
- Grumbach K, et al. Transforming From Centers of Learning to Learning Health Systems The Challenge for Academic Health Centers. *JAMA*, 2014, vol 311; pp 1109-10.
- Ismail SM, et al. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ*, 1989, vol 298; pp 707-10. (In een studie met 5591 bipten, halen pathologen er 91 carcinomen uit. De kappa is 0,83).
- Kemenade, van FJ, Beerman, H. Computerondersteunde cervixscreening. *NTvG*, 2011, vol 155; pp 597-602.
- Kim, SYH, et al. Informed consent for pragmatic trials - the integrated consent model. *NEJM*, 2014, vol 370; pp 769-72.
- Nobbenhuis MA, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*, 2001, vol 358; pp 1782-3.
- Rubin IC. The pathogenesis and further growth of carcinoma of the uterus in relation to clinical symptoms and early diagnosis. *Am J Obstet Dis Women and Child*, 1910, Vol. 62; pp 668-676
- Schiffman M, et al. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer *JNCI*, 2011, vol 103; pp 368-83.
- Sindram, IS. Preventief onderzoek van de cervix uteri ter voorkoming van sterfte aan cervixcarcinoom. *NTvG*, 1970, Vol 114; pp 916-21.
- Verhoef VMJ, et al. Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROHTECT-3): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Oncology*, 2013, vol 15: 315-22
- Verkooijen, HM, et al. Cohort multiple randomized controlled trial. Een oplossing voor de evaluatie van multipele interventies. *NTvG*, 2013, vol 157; pp 908-12.
- Zhi M, et al. The landscape of inappropriate laboratory testing. *Plos One* 2013, vol 8; e78962

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6220-7

