

Jeder het hare

dr. Theo J.M. Helmerhorst

Jeder het hare

Rede uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding
van het ambt van gewoon hoogleraar in de verloskunde en gynaecologie,
in het bijzonder de gynaecologie
in de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
van de Erasmus Universiteit Rotterdam
op vrijdag 10 oktober 1997
door dr. Theo J.M Helmerhorst.

Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan,
Dames en Heren, leden van de Raad van Bestuur,
Dames en Heren, leden van het Instituut en de Afdeling verloskunde en
vrouwenziekten,
Dames en Heren studenten,
En voorts u allen, die door uw aanwezigheid blijk geeft van uw belangstelling,

Het is 1892. De Leids-Amsterdamse hoogleraar Hector Treub beschrijft in zijn *Leerboek der Gynaecologie* de ontstaanswijze, de mogelijke oorzaken, de diagnose en behandeling van baarmoederkanker.¹ Het valt de hedendaagse lezer op, dat hij daarbij geen onderscheid maakt tussen kanker van de baarmoederhals en kanker van de baarmoederholte. Wel kunnen er door het laboratoriumonderzoek van de patholoog-anatoom 'verschillende vormen worden onderscheiden', nl. 'bindweefselkanker en kanker uitgaande van het bekleedende weefsel van de baarmoeder, zijnde plaat- of klierweefsel'. *En passant* geeft hij commentaar op deze heersende opvattingen: 'tegen de leer van bindweefselkanker is een gewichtig bezwaar aan te voeren' - zo schrijft hij, zonder het overigens te noemen - en het 'is onwaarschijnlijk dat kanker van het plaatweefsel zoo weinig zou voorkomen'.

Einde citaat.

Nog meer verrassend is zijn bespreking van de mogelijke oorzaak van baarmoederkanker: de aetiologie. Genoemd worden:

- de theorie van de kankerbacillen,
- de rol van de erfelijkheid en
- de invloed van de leeftijd.

'Met zekerheid', zo concludeert hij, 'is hieromtrent evenmin iets bekend als voor kanker op andere plaatsen van het lichaam'. Leeftijd is naar zijn mening van grote betekenis, vooral - ik citeer - indien 'men daarbij in aanmerking neemt, dat na het 45e jaar het aantal levende vrouwen snel afneemt'.

Einde citaat.

Deze laatste opmerkingen doen de lezer weer beseffen dat er een eeuw verstreken is: de gemiddelde levensverwachting van de Nederlandse vrouw bedraagt inmiddels 80,3 jaar en over de oorzaken van kanker zijn er in de laatste twee decennia grote ontwikkelingen te bespeuren.^{2,3} Het is des te opvallender dat de door Hector Treub genoemde factoren alle drie, in complexe verwevenheid, betrokken blijken bij het ontstaan van kanker. De kankerbacillen, op te vatten als van buiten komende ziekteverwekkers, kunnen hun cel-ontregelende werking beter uitoefenen in de ouderwordende cel, die zich minder goed kan verdedigen. En de rol van de erfelijkheid is niet alleen

gelegen in het doorgeven van een fout in de programmatuur voor overleving van ouders naar kind, maar ook in het doorgeven van een ontstane fout in de kankercel naar een volgende generatie kankercellen.

Is deze verworven kennis nu van direct voordeel voor de kankerpatiënt?

Alvorens deze vraag te beantwoorden, wil ik met u eerst een rondgang maken door de huidige gezondheidszorg en u een blik gunnen in de spreek- en onderzoekskamer van de oncologisch gynaecoloog.

Het protocol

In de geneeskunde wordt tegenwoordig veel nadruk gelegd op de protocol-laire behandeling. Een protocol is een in de patiëntenzorg gebruikte handleiding voor gestandaardiseerde diagnostiek en behandeling. Meestal is een protocol het product van consensus en schriftelijk vastgelegd. Deze wijze van handelen komt de overzichtelijkheid ten goede en wordt om begrijpelijke redenen toegejuicht door rekenmeesters, beleidsmakers en ziektekosten-verzekeraars.⁵ Ook het onderwijs is gebaat bij eenvormigheid. Het is echter de vraag of deze protocollen de ontwikkeling van de geneeskunde ten goede komen. Veel verbeteringen zouden mogelijk niet tot stand zijn gekomen, indien strikte toepassing van het protocol had plaatsgevonden. Creatieve oplossingen voor het individuele gezondheidsprobleem komen niet aan bod, omdat de behandeling gezocht wordt in het stramien van de grootste gemene deler. Protocollaire geneeskunde biedt de patiënt ongetwijfeld een minimum aan vereiste zorg. Maar mensen en dus ook hun ziekten ontwikkelen zich nooit op gelijkvormige wijze. De biologische verschijningsvormen van gezondheid en ziekte zijn zo groot, dat het gemiddelde protocol daar nauwelijks antwoord op heeft. Nuances gaan verloren en individuele aanpassingen kunnen worden gezien als een inbreuk op de regels en dus als ongeoorloofd.

U begrijpt het al: als Hector Treub zich aan het protocol - in zijn tijd ongetwijfeld door hemzelf opgesteld - had gehouden, was er in de latere Nederlandse leerboeken nooit een tweedeling van het hoofdstuk over kanker van de baarmoeder ontstaan. En dat terwijl hij slechts een strobreed verwijderd was van het inzicht dat de baarmoeder twee vormen van kanker kan bevatten:

- kanker van zowel het plaat- als klierweefsel van de baarmoederhals: het cervixcarcinoom, en
- kanker van het klierweefsel van de baarmoederholte: het endometriumcarcinoom.

Ik wil graag opnieuw met u terug in de geschiedenis van de oncologische gynaecologie. Nu 50 jaar geleden schreef professor Joe Meigs, werkzaam aan de Harvard Medical School in de Verenigde Staten een boek over de chirurgische behandeling van baarmoederhalskanker.⁴ Dat lijkt op dit moment minder controversieel dan het toendertijd was. De behandeling bestond toen al meer dan veertig jaar volgens gangbaar mondiaal protocol uit radium- of röntgenbestraling, mogelijk gemaakt door de grensverleggende werkzaamheden van een vrouw, madame Marie Curie.⁶ De chirurgische behandeling werd slechts in een enkele enclave beoefend door eigengereide mannen met namen die wij momenteel weer goed kennen: Wertheim, Mitra, Navratil, Bricker en van Bouwdijk Bastiaanse. Ook Joe Meigs was - evenals zijn grootvader, zoals wij in het voorwoord van zijn boek kunnen lezen - een eigenzinnig mens. Tegen de regels van het heersende protocol besliste hij voor iedere patiënt op basis van de karakteristieken van haar ziekte of zij in aanmerking kwam voor bestraling of voor operatie. Naar zijn mening was genezing niet in alle gevallen mogelijk door middel van de bestraling, terwijl hij grote complicaties aan blaas en darmen had waargenomen ten gevolge van deze behandeling. Zo wist hij de voordelen van elk van beide behandelingsvormen optimaal te benutten en kon hij de nadelen per individu beperken.

Na deze terugblik van honderd jaar en vijftig jaar in de annalen van de oncologische gynaecologie, wil ik uw aandacht op twee punten vestigen.

- Ten eerste leert de geschiedenis ons bescheiden te zijn over onze eigen prestaties.
- En ten tweede blijkt voor de ontwikkeling van de geneeskunde en dus ten faveure van de patiënt, een zekere vorm van eigengereidheid en creativiteit onontbeerlijk. Creativiteit, die niet door reglementen of protocollen wordt ingeperkt.

Maar begrijpt u mij niet verkeerd. Ik ben niet zo bang dat de geneeskunde zal verstarren. Integendeel, de geneeskunde is, naar mijn mening, al weer toe aan de volgende stap: het protocol voorbij.

Want onze inzichten in onderdelen van ziekteprocessen, in fasen van het ziektebeloop, in reactie op behandeling binnen groepen en subgroepen van kankerpatiënten zijn inmiddels zodanig gegroeid, dat het nu reeds mogelijk is, uitgaande van de bestaande protocollen, voor iedere patiënt een individueel plan van aanpak te maken. Gegeven de huidige kennis en techniek zouden wij, althans in de oncologische gynaecologie, in staat moeten zijn voor iedere patiënt een aangepast, flexibel protocol als individueel antwoord op haar ziekte te formuleren en uit te voeren: het 'flexi-protocol'.⁷

Er dient dan natuurlijk wel consensus te zijn over een algemene beleidslijn en

een aanvaard stramien voor diagnostiek en behandeling. Een protocol moet voorhanden zijn om het vervolgens aan te passen aan deze specifieke vorm van kanker bij deze speciale patiënt. En dat is dan geen inbreuk op het heersende protocol, maar een zinvolle individualisering. Dat individuele, persoonsgebonden behandelplan kan al in een vroeg stadium worden opgesteld en de patiënt vergezellen bij haar gang langs de vaak vele dokters, in diverse afdelingen, echelons en ziekenhuizen. Want kankergeneeskunde is in belangrijke mate een vorm van gebruik maken van her en der verspreide kennis, van gebundelde inspanning, van multidisciplinaire zorg. Het behandelplan moet voorkómen dat diagnostisch onderzoek door iedere ingeroepen hulp van een collega resulteert in het herhalen en uitbreiden van dat onderzoek. En dat is niet alleen tot voordeel van de rekenmeesters, maar vooral tot voordeel van de patiënt. Het behandelplan moet eveneens voorkomen dat de patiënt het zicht kwijtraakt op de consistente lijn van diagnostiek en behandeling. Een eerste vereiste is dan dat duidelijk is, wie optreedt als hoofdbehandelaar of coördinator. Op deze manier is het mogelijk vorm te geven aan de zorgketens die wij zeker rond de kankerpatiënt moeten organiseren. En dan duid ik niet alleen op de ziekenhuiszorg, maar ook op een soepele aansluiting met de eerstelijns- en thuiszorg: de transmurale zorg.⁸

Ik ben van mening dat de oncologische gynaecologie in ons land in staat moet zijn deze subtiële en complexe uitvoering van het individuele behandelplan ter hand te nemen. Door inspanning van de landelijke Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG), een werkgemeenschap van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie, is reeds in 1990 de WOG-klapper tot stand gekomen.⁹ Een op dat moment uniek document met richtlijnen en protocollen voor alle oncologisch gynaecologische aandoeningen. Het individuele behandelplan is dus de logische, volgende stap. Een stap vooruit, omdat deze stap gericht is op de verbetering van het welzijn van de individuele patiënt. Deze verbetering is meetbaar door middel van 'kwaliteit van leven'-instrumenten, die hiertoe aangepast kunnen worden voor gebruik op het niveau van de individuele patiënt, zoals de hooggeleerde Niel Aaronson kort geleden heeft besproken.¹⁰

Voorts ben ik van mening dat de gynaecoloog bij uitstek kan optreden als coördinator bij sommige vormen van kanker bij de vrouw, zoals bij eierstokkanker, het ovariumcarcinoom, en naar mijn overtuiging ook (in de toekomst) bij kanker van het borstklierweefsel, het mammacarcinoom.¹¹ Juist bij deze vormen van kanker - met die complexe en meanderende stroom van diagnostiek en behandeling, uitgevoerd door een omvangrijk team van dokters uit een aantal disciplines - is het noodzakelijk dat één dokter aanspreekbaar is voor

alle leden van het team. Niet om het hoofd te zijn van het behandelteam, maar om het hoofd te bieden aan de talloze problemen die de patiënt tijdens de behandeling kan ondervinden.

De kliniek

Graag wil ik met u door het landschap van de oncologische gynaecologie trekken en de plaatsen aanwijzen waar de mogelijkheden voor het persoonsgebonden behandelplan al aanwezig zijn en waar leemten door middel van gericht onderzoek kunnen worden opgevuld.

Het voorstadium van baarmoederhalskanker, de **premaligne afwijking van de cervix uteri**, is een goed voorbeeld van een aandoening die op subtiele wijze vraagt om een individueel behandelplan. Er zijn diverse stappen in de diagnostiek en behandeling, en elke graad van afwijking vraagt om een aangepast antwoord. In ons land heeft de grote belangstelling van beroepsbeoefenaren voor het voorstadium, de zgn. premaligne afwijkingen van de baarmoederhals, geleid tot een niet aflatende stroom van studies en publicaties, die nationaal en internationaal veel aandacht heeft gekregen. Veel van deze studies hebben geleid tot rechtstreekse verbetering en verfijning van de diagnostiek en behandeling en dus tot merkbaar voordeel van de individuele patiënt. Dat de richtlijnen op dit gebied door de fijnmazigheid ingewikkeld zijn, behoeft geen betoog. De multidisciplinaire Werkgroep Cervix Uteri heeft in deze voor onze beroepsgroep een belangrijke voortrekkersrol gespeeld en het is buitengewoon verheugend te kunnen vaststellen dat de richtlijnen recent zijn gestroomlijnd en in overeenstemming zijn gebracht met de richtlijnen van de Nederlandse Huisartsen Vereniging en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie, tot stand gekomen door de Coördinatie Commissie Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker (Cocomba) van de Ziekenfondsraad. Met betrekking tot de therapie van het voorstadium van baarmoederhalskanker kan de behandelaar kiezen uit een vijftal mogelijkheden, toegesneden op de aard van de aandoening en de persoonlijke omstandigheden van de patiënt. Daartoe reken ik niet de verwijdering van de baarmoeder, een behandeling die slechts bij uitzondering voor deze aandoening nodig is. Uit de getallen die mij ter beschikking staan, blijkt dat baarmoederverwijdering door de Nederlandse gynaecoloog slechts zelden wordt toegepast bij deze indicatie, in tegenstelling tot de situatie in de ons omliggende landen. Daarentegen blijkt in ons land de exconisatie, het verwijderen van een kegelvormig weefseldeel uit de baarmoederhals, frequenter te worden uitgevoerd dan noodzakelijk is. Uit de analyse van de getallen door de geleerde Marjolein van Ballegooijen van het Instituut van Maatschappelijke

Gezondheidszorg van deze Universiteit blijkt dat de diagnose 'voorstadium van baarmoederhalskanker' in Nederland per jaar circa 9.000 keer door middel van weefselonderzoek wordt gesteld.¹² De exconisatie wordt circa 2.500 keer per jaar uitgevoerd, d.w.z. voor 28% van de geconstateerde aandoening.¹³ Gelet op de indicatie voor een exconisatie, zoals een niet-zichtbare afwijking (en dat komt voor bij maximaal 20% van de patiënten met een afwijkend uitsrijkje van de baarmoederhals) en verdenking op alleen microscopisch zichtbare kanker (en dat komt uiterst zelden voor),¹⁴ wordt deze ingreep in bijna 10% van de gevallen overbodig en dus ten onrechte uitgevoerd. Het kan dus nog beter.

Ook baarmoederhalskanker, het **cervixcarcinoom** in een beginstadium, is een ziekte die vraagt om een individueel behandelplan. De uitbreiding van de afwijking, gemeten in millimeters, kan een wereld van verschil in behandeling opleveren. Een microscopisch klein kankergezwel kan door middel van een lokale verwijdering van het aangedane weefsel, de exconisatie, worden genezen. Deze in de kankergeneeskunde unieke, lokale behandeling is niet alleen zeer effectief, maar is door de beperkte omvang van de ingreep ook goed te verdragen. De baarmoeder wordt niet verwijderd en de bij de vaak jonge patiënten bestaande kindervens kan in vervulling gaan. De meeste gynaecologen zijn hiermee vertrouwd, maar de diagnose, gesteld door de patholoog, is niet eenvoudig, en consultatie van een regionaal referentielaboratorium zou een stap vooruit zijn, gelet op de grote belangen van de patiënt die op het spel staan. Het bovenstaande geldt voor kanker van het plaatweefsel, dat - zoals Hector Treub al meende - het meest wordt aangetroffen. Helaas is deze subtiele indeling met de kans op een sparende behandeling niet mogelijk bij kanker van het klierweefsel, omdat ons eenvoudig de kennis ontbreekt, welke de basis is van de besproken sparende behandeling.

De volgende stap in de behandeling van baarmoederhalskanker is grote chirurgie, waarbij het verwijderen van de baarmoeder niet kan worden vermeden. Hier wordt de enorme kloof zichtbaar tussen de behandeling van stadium IA enerzijds en stadium IB/IIA anderzijds. En dat klemmt des te meer nu de bimodale leeftijdscurve van het optreden van baarmoederhalskanker - door de beroepsbeoefenaren al langer vermoed - waarheid blijkt en een duidelijke, tweede piek laat zien voor vrouwen in de leeftijd van 30 tot 40 jaar.¹⁵ Het is door de behandelaar aan de jonge patiënt soms moeilijk uit te leggen dat een enkele millimeter tumorweefsel méér beslissend is voor het toekomstige kindertal van de patiënt, temeer daar er in bijna 80% van de geopereerde patiënten geen kanker in de verwijderde lymfklieren wordt gevonden en soms zelfs geen resttumor in de baarmoeder na een voorafgaande exconisatie. Het is niet onmogelijk dat zgn. 'minimaal belastende chirurgische technieken' deze kloof

in de toekomst kunnen helpen overbruggen.¹⁶ Misschien zijn de Franse publicaties over het sparen van een zo groot mogelijk deel van de baarmoeder bij baarmoederhalskanker het uitgangspunt voor een oratie over 50 jaar.¹⁷ De hooggeleerde Peter van Dam uit Antwerpen riep tijdens het tweede WOG-congres op tot fase 2 en vooral prospectief, loting-gestuurd fase 3 onderzoek inzake de rol van deze techniek door middel van de kijkoperatie bij de behandeling van baarmoederhalskanker.¹⁸ Voor de jonge vrouw bij wie de baarmoeder werd verwijderd in verband met baarmoederhalskanker is er nu de mogelijkheid van draagmoederschap aanwezig, door toedoen van de minister van VWS, mevrouw Borst-Eilers, tot stand gekomen.¹⁹ Ik realiseer me overigens dat de vervulling van de kindervens met hulp van een draagmoeder een weg is met veel emotionele aspecten en juridische valkuilen.

Een grote doorbraak op het gebied van de behandeling van baarmoederhalskanker in een verder gevorderd stadium, is de recent als standaardtherapie ingevoerde combinatie van bestraling en lichaamsopwarming. Deze behandeling is onlangs op het tweede WOG-congres gepresenteerd door de geleerde Cobi van der Zee.²⁰ In de uitgevoerde studie bleek dat deze combinatiebehandeling bijna 30% beter resultaat laat zien ten aanzien van de overleving na 3 jaar. Een spectaculaire verbetering gelet op de resultaten die er de afgelopen 50 jaar zijn geboekt.

Niet alleen in de behandeling van baarmoederhalskanker is de oncologisch gynaecoloog in staat maatwerk te leveren.

Kanker van de baarmoederholte, het **endometriumcarcinoom**, is weliswaar de meest voorkomende kanker in de gynaecologie, maar deze ziekte heeft gelukkig de beste kans op genezing. Door gebruik te maken van de resultaten van de zgn. PORTEC-studie zal, op geleide van factoren die de prognose kunnen beïnvloeden, de behandeling met behulp van aanvullende radiotherapie beter op het individu binnen een subgroep worden afgestemd. Nederland kan trots zijn op dit onderzoek volgens de regels van de 'evidence-based medicine', waaraan veel gynaecologen hebben bijgedragen, maar waarvan het initiatief en de uitvoering op rekening komt van de radiotherapeuten, in het bijzonder de zeergeleerde Carien Creutzberg.²¹

De behandeling van kanker van de schaamlippen, het **vulvacarcinoom**, heeft het afgelopen decennium aanzienlijke vooruitgang geboekt. Ten onzent hebben de hooggeleerde Peter Heintz en de geleerde Evert Aartsen de geïndividualiseerde behandeling mogelijk gemaakt door sparende operatietechnieken in te voeren in navolging van het baanbrekende werk van de Australische hoogleraar Neville Hacker.²²

Kanker van de eierstokken, het **ovariumcarcinoom**, is een ziekte die meestal te laat en dus in een vergevorderd stadium wordt ontdekt. Maar ook dan verdient het opstellen van een individueel plan van aanpak aandacht. Dit keer in samenspraak met de medisch oncoloog en vaak met vele andere deskundigen. Er zijn inmiddels zoveel wetenschappelijke gegevens dat het individuele behandelplan antwoord kan geven op de vraag welk schema gehanteerd zal worden voor de eerstelijnsbehandeling bij deze patiënt: op welk moment de operatie en welke vorm van chirurgie (primaire debulking of interval operatie), en welke vorm van chemotherapie? Is een behandeling in tweedelijns gewenst en behoort een operatie daarvan opnieuw onderdeel te zijn, afhankelijk van de duur van het ziektevrije interval? Is betekenisvolle levensverlenging bij niet te genezen ziekte te bereiken en op welke manier is in de laatste fase hulp mogelijk?²³

Kortom, voor veel vrouwen met gynaecologische kanker is een verantwoord individueel behandelplan binnen handbereik. En het is onze taak om daar waar de kennis ontbreekt verantwoorde individualisering mogelijk te maken door middel van gericht basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek.

De wetenschap

Als lid van de universitaire gemeenschap wordt mij met enige regelmaat gevraagd naar het maatschappelijk nut van wetenschap. Dat heeft mij altijd verbaasd, want ons leven is doordrenkt met het resultaat van de vooral innige omhelzing van techniek en wetenschap.²⁴ Nu is het nut van een onderzoek, waaruit blijkt dat er aan de Schotse stranden juist linkerschoenen aanspoelen en aan de Nederlandse stranden de rechterdelen van het schoenenpaar, misschien wat moeilijk te duiden inzake maatschappelijke relevantie, maar het is wetenschap: er is een hypothese, die wordt getoetst door middel van waarnemingen en de uitkomst ondersteunt of verwerpt de hypothese. En inderdaad, deze bevindingen hebben de onderzoeker veel geleerd over de stromingen in de Noordzee.²⁵

Maar het is ook mogelijk de vraag naar het nut van wetenschappelijk onderzoek terug te kaatsen naar de maatschappij. Wetenschappelijk staat het onomstotelijk vast dat het roken van sigaretten het leven gemiddeld 16-22 jaar korter doet zijn, maar dit feit lijkt het vooral jongere deel van de maatschappij in het geheel niet te deren.^{26,27,28}

Medici hebben altijd een ambivalente verhouding gehad met wetenschap. Dat heeft natuurlijk te maken met het samengaan van de uitoefening van een vak

met veel onzekerheden en de ontstellende hoeveelheid gedachten en feiten die in de loop der eeuwen als zekerheden zijn gezien, maar die na enige tijd door de mand leken te vallen, en later weer voor een deel juist bleken te zijn.²⁹ Existentiële twijfel is de dokter dus niet vreemd en dat is een goede basis voor onderzoek. Om enige ordening in de chaos van elkaar soms tegensprekende onderzoeksresultaten te krijgen is de 'evidence-based medicine' beweging ontstaan.³⁰ Daarbij wordt gebruik gemaakt van een meer kritisch en systematisch verkregen wetenschappelijk bewijs ter onderbouwing van de klinische praktijk. Getalsmatige waarnemingen moeten de geneeskunde leiden. Van meet af aan goed-opgezet, gecontroleerd onderzoek, medische besliskunde en klinische epidemiologie zijn de sleutelwoorden.

Natuurlijk heeft deze beweging naast bewondering ook kritiek geoogst. Dat de uit de 'evidence-based medicine' beweging voortgekomen richtlijnen voor klinisch handelen en protocollaire geneeskunde ook nuancering behoeven, heb ik u zojuist duidelijk gemaakt. Maar de harde feiten uit degelijk onderzoek vormen de ruggengraat van de geneeskunde. Analyse van de feiten uit het verleden is ons behulpzaam bij het opzetten van loting-gestuurd gecontroleerd toekomstig onderzoek.

Het onderwijs en de opleiding

Geneeskunde is dus een sterk aan de wetenschap gelieerde kunst en de uitoefening daarvan is meer dan een ambacht. Dat betekent dat wij ook de toekomstige arts hiervan moeten overtuigen. Het doet mij genoegen dat de Faculteit mij toestaat de wetenschappelijke oriëntatie van de student in de studierichting geneeskunde binnen het keuze-onderwijs mede vorm te geven. Maar ook de afgestudeerde arts, in opleiding tot medisch specialist, zal zich staande moeten houden in een vak waar veel nieuwe ontwikkelingen tot stand komen door toepassing van biotechnisch onderzoek. De kennisexplosie die zich momenteel in het laboratorium voordoet, is slechts te vertalen naar de klinische praktijk, als de arts in staat is de uitkomsten van onderzoek naar waarde te schatten. Dat deze vaardigheid van levensbelang kan zijn heeft de DES-affaire ons geleerd. Het synthetisch vervaardigde hormoon diethylstilbestrol werd op basis van ondeugdelijk onderzoek in de zeventiger jaren toegepast bij de behandeling van miskraam en vroeggeboorte.³¹ Uit deugdelijke onderzoeksgegevens was al in 1950 duidelijk dat het niet werkzaam was,³² hetgeen tot 1970 niet merkbaar heeft geleid tot een verandering in het voorschrijfgedrag. Maar als het voordeel - de werkzaamheid - wegvalt, blijft het nadeel - de bijwerking - over.^{33,34} Het is door de inzet van de medewerkers van het DES Actie- en Informatie Centrum te Utrecht dat deze waarschuwing levend blijft onder

nieuwe generaties artsen. Maar alleen voorzichtigheid is mijns inziens onvoldoende. Slechts door medespeler te zijn in het wetenschappelijk veld, kan de arts de verantwoordelijkheid dragen voor vertalingen van het laboratorium naar kliniek. Dus niet alleen de *interface*-functie vervullen. Maar de daadwerkelijke deelname aan patiëntgebonden en laboratoriumonderzoek en aan de daarbij behorende discussies, is een noodzakelijke voorwaarde tot het voorkomen van nieuwe DES-drama's en het tot stand brengen van nieuwe ontwikkelingen en verbeteringen.

Door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek is een belangrijke impuls gegeven aan het klinisch-wetenschappelijk onderzoek door stimulering van een opleidingsmodel voor een gecombineerde opleiding van artsen tot specialist én klinisch onderzoeker: de assistent-geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker (AGIKO).³⁵ Dit AGIKO-model is een uitstekende vorm om de wetenschappelijke basis voor de toekomstige medisch specialist veilig te stellen. Het gering aantal toegekende stipendia in de periode 1995-1997 voor het specialisme verloskunde/gynaecologie doet mij daarentegen twijfelen of de beroepsgroep zich voldoende bewust is van de noodzaak tot wetenschappelijke vorming van de toekomstige collegae. Ik kan u verzekeren dat in de Rotterdamse opleidingscluster het AGIKO-model krachtig zal worden gestimuleerd.

'The war against cancer is far from over' schreven Bailar en Gornik onlangs in ons kwaliteitsblad *The New England Journal of Medicine*.³⁶ De schrijvers pogen een antwoord te geven op de vraag of de inspanning van decennia van basaal en klinisch onderzoek en de ontwikkeling van veelbelovende behandelingsvormen ook werkelijk heeft geleid tot een merkbare verbetering van de kankerstatistieken. Die vraag ligt voor de hand en kwam al ter sprake bij mijn terugblik op de geschiedenis van de oncologische gynaecologie in het begin van dit college. Bailar en Gornik concluderen nogal somber dat de gewenste afname van de kankersterfte over de jaren 1970 tot 1994 vooral te maken heeft met preventieve maatregelen en minder met de in hun ogen tekortschietende resultaten van de reguliere kankerbehandeling.

Afgezien van de interessante discussie die op de publicatie van dit artikel volgde, is de constatering dat preventieve kankergeneeskunde een belangrijke bron is voor verbetering van de overleving al belangrijk genoeg.

Gelet op de stijging van het aandeel van de kosten die de Nederlandse overheid uittrekt voor preventieve gezondheidszorg, kan ik niet anders dan concluderen dat deze trend alhier reeds lang was voorzien en dat daar wijs mee is omgegaan.³⁷

Het onderzoek

Mijn wetenschappelijk onderzoek heeft zich in de afgelopen jaren grotendeels bewogen op het gebied van het voorstadium van baarmoederhalskanker en dus op het gebied van de preventieve geneeskunde.

Inmiddels begrijpt u dat ik deze middag niet voorbij zal laten gaan, zonder te spreken over het onderzoek naar het virus dat verantwoordelijk moet worden gesteld voor het ontstaan van baarmoederhalskanker. Dat virus is het **humane papillomavirus**: het HPV. Het HPV is de promotor van het ingewikkelde proces dat baarmoederhalskanker bewerkstelligt. Dat wil niet zeggen dat een infectie met HPV zonder meer leidt tot kanker, daarvoor zijn meer stappen en voorwaarden nodig, maar - om het duidelijk te zeggen - zonder HPV, geen kanker. De Wereld Gezondheidsorganisatie heeft om die reden onlangs het HPV tot een carcinogeen verklaard.³⁸ De oncogene HPV typen 16 en 18 komen dan in het rijtje met hepatitis B en C virus, ultraviolet licht, asbest, benzeen en teer.

Maar nu een samenvatting van de in de Amsterdamse groep tot stand gekomen resultaten van klinisch onderzoek op het gebied van HPV van de laatste 10 jaar. Op de samenstelling van die onderzoeksgroep kom ik later terug.

1. Het virus kent verschillende typen. De typen die te maken hebben met het kankerproces worden oncogene typen genoemd. Die oncogene HPV-typen blijken in vrijwel alle kwaadaardige afwijkingen, althans in meer dan 95% van die afwijkingen, voor te komen. Het HPV-type 16 komt in Nederland het meest frequent voor: in meer dan 60% is dit type aanwezig.^{39,40}
2. De aanwezigheid van deze oncogene HPV-typen in de vrouwelijke bevolking (tussen 30 en 60 jaar) is in ons land kleiner dan 4%. Maar in de daaraan voorafgaande leeftijd van 20-30 jaar wordt een piek van 8% waargenomen van vrouwen met oncogene HPV-typen.⁴¹
3. Van de vrouwen met een normaal strijkje van de baarmoederhals heeft 6% in een periode van 5 jaar een oncogeen HPV-type verworven. Van deze vrouwen met een normaal strijkje en een oncogeen HPV-type heeft 75% in een periode van 5 jaar het HPV geëlimineerd.⁴²
4. Van de 25% vrouwen waarbij het HPV aanwezig blijft, ontwikkelt 40% in 5 jaar een ernstig voorstadium van baarmoederhalskanker.⁴³
5. Vrouwen die op enig moment in een *normaal* uitstrijkje het oncogene virustype hebben, blijken een 100x grotere kans op het ontwikkelen van een ernstig voorstadium van baarmoederhalskanker te hebben, vergeleken met vrouwen bij wie geen virus kan worden aangetoond.⁴⁴

6. Een voorstadium betekent nog geen kanker. Bij 90% van de vrouwen met een voorstadium ontstaat uiteindelijk geen kanker, maar het merendeel wordt desalniettemin behandeld, omdat de vrouwen met het verborgen risico (10%) in het verleden niet konden worden geselecteerd. Door het oncogene HPV-type hierin te betrekken wordt het duidelijker: vrouwen met een *afwijkend* strijkje en een oncogeen HPV-type hebben een 30x grotere kans op het ontwikkelen van kanker, vergeleken met vrouwen zonder virus.^{44,45} Omdat de meest voorkomende oncogene HPV-typen (16, 18, 31 en 33) deze toegenomen kans op kanker veroorzaken, worden deze typen door ons 'hoog-risico' typen genoemd.
7. Deze waarnemingen zijn passend in het huidige epidemiologische model van de ontstaanswijze van baarmoederhalskanker.^{46,47} Volgens dit model is het HP-virus de eerst-aanwezige risicofactor voor het ontstaan van baarmoederhalskanker. De meeste HPV-infecties zijn van voorbijgaande aard en leiden niet tot celveranderingen van het weefsel van de baarmoederhals, waar dit virus zich zo gemakkelijk kan vestigen. Langer bestaande virus-infecties van het oncogene type veroorzaken celveranderingen, die ook bij weefselonderzoek zichtbaar zijn en worden beschouwd als een 'voorstadium' van kanker. Bij een minderheid van de vrouwen zal de infectie met oncogeen HPV leiden tot een progressieve ziekte en bij een nog kleiner percentage tot baarmoederhalskanker. De fase van deze ziekte, die door middel van een uitstrijkje is vast te stellen, duurt volgens onze waarnemingen 13 jaar, hetgeen door onderzoekers uit Canada en Zweden wordt bevestigd.^{48,49,50}

Deze resultaten waren niet tot stand gekomen zonder een betrouwbare test die het virus (niet meer en niet minder) kan aantonen. De hooggeleerde Jan Walboomers heeft in de afgelopen jaren een test ontwikkeld die in vergelijking met andere methoden sterk is gebleken: gevoelig, reproduceerbaar en goedkoop.^{51,52,53}

Hoewel bovengenoemde feiten in een enkele ademteug kunnen worden genoemd, moet u zich realiseren dat dit het resultaat is van meer dan 10 jaar onderzoek door een groot aantal onderzoekers. Dat onderzoek heeft tevens nieuwe inzichten gegenereerd op het gebied van het ontstaan van en afweer tegen kanker in het algemeen, en kanker door een virus in het bijzonder.^{54,55,56} Onderzoek met een dergelijk potentieel aan basale en klinisch toepasbare, maatschappelijk relevante onderzoeksresultaten heeft natuurlijk een beschermde status, en zou ook goed passen in een nationale top-onderzoekschool, waar de hooggeleerde Piet Borst zich zo sterk voor inzet. Voor jarenlange daadwerkelijke steun is de groep het Praeventiefonds zeer erkentelijk.

De harde kern van de onderzoeksgroep bestaat uit de zeergeleerden Feja Voorhorst, Rence Rozendaal en Marjolein van Ballegooijen onder aanvoering van de volhardende, hooggeleerde Jan Walboomers en de energieke, hooggeleerde Chris Meijer, door wiens vasthoudendheid het Nederlandse HPV-onderzoek een plaats heeft gekregen op de wereldkaart. En ik ben dankbaar dat ik in deze groep de klinische vragen kan formuleren die aanleiding geven tot antwoorden, oplossingen en toepassingen, die op microniveau ten goede komen aan het individu.

Op grond van de besproken resultaten zijn wij binnenkort in staat vrouwen met een *normaal* strijkje, maar met een verhoogd risico ten gevolge van de aanwezigheid van oncogeen HPV, sneller op te sporen.⁵⁷ Maar nog belangrijker is dat in de grote groep van vrouwen met een *afwijkende* uitstrijk (circa 15.000 per jaar) de veel kleinere groep vrouwen (naar schatting 60%), die ook een oncogeen virustype dragen, te detecteren.⁵⁸ En alleen die vrouwen hebben medisch specialistische zorg nodig. Op die manier worden alleen de vrouwen met het 'ware' voorstadium van baarmoederhalskanker behandeld. Ook hier dus fijnmaziger geneeskunde, toegespitst op de groep vrouwen die werkelijk risico loopt.

In dit kader is het goed te constateren dat de Ziekenfondsraad, althans de Cocomba, heeft ingestemd met een grootschalig onderzoek binnen de doelstellingen van het bestaande bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker en met de toetsing en logistieke uitwerking van bovenvermelde onderzoeksresultaten. Ook kosten en baten zullen in dat onderzoek betrokken worden,⁵⁹ dat opnieuw zal worden gefinancierd door het Praeventiefonds.

De fraaiste vorm van preventieve geneeskunde op het gebied van de bestrijding van baarmoederhalskanker zou zijn: antivirale therapie of vaccinatie van vrouwen met een voorstadium van baarmoederhalskanker en een aangetoond oncogeen HPV-type. Niet alleen ik zou verheugd zijn als deze vorm van preventie tot stand zou komen door samenwerking van de bovengenoemde onderzoeksgroep en de hooggeleerde Ab Osterhaus, hoofd van het Instituut voor Virologie aan het Academisch Ziekenhuis hier ter stede.

Het Nederlandse HPV-onderzoek komt mijns inziens voort uit de sterke traditie van het wetenschappelijk onderzoek naar de gedragingen van het voorstadium van baarmoederhalskanker: de **premaligne afwijkingen van de cervix uteri**. Op velerlei gebied en vanuit vele disciplines zijn uiteenlopende onderwerpen bestudeerd en de resultaten op schrift gesteld. Alleen al uit onze eigen beroepsgroep zijn meer dan 10 proefschriften over dit onderwerp verschenen. Veel van dat onderzoek heeft geleid tot validering van nieuwe

gezichtspunten en tot introductie van moderne technieken, zoals cryo-behandeling, lasertherapie of toepassing van de diathermische lus. Ongetwijfeld heeft de Werkgroep Cervix Uteri, al lange tijd onder de inspirerende leiding van de zeergeleerde Hans Wijnen, hier een positieve invloed op gehad.

Niet alleen het onderzoek naar vraagstellingen betreffende het voorstadium van baarmoederhalskanker, maar ook het onderzoek naar kanker van de baarmoederhals, het **cervixcarcinoom**, heeft in ons land veel aandacht gekregen. Des te verbazingwekkender is het feit dat dit niet heeft geleid tot herbezinning, heroriëntatie, verandering en vernieuwing op het gebied van de behandeling van het cervixcarcinoom. Al deze deskundigen en al deze kennis in ons land heeft niet geleid tot verbetering van de overlevingscijfers van vrouwen bij wie, deze kanker is vastgesteld. Sedert Joe Meigs is er op therapeutisch gebied voor vrouwen met een stadium I en II kanker vrijwel niets veranderd. Er heeft een kleine verschuiving van de indicatie tot operatieve behandeling plaatsgevonden ten gunste van de radiotherapie bij stadium IIB en natuurlijk is de operatieve techniek vervolmaakt door inspanning van de hooggeleerde en alom gewaardeerde Frits Lammes. Maar voor het overige is er een volstrekte roerloosheid opgetreden op therapeutisch gebied in de gynaecologische gelederen. Niet dat er te weinig onderzoek heeft plaatsgevonden. We zijn nauwkeurig op de hoogte van de invloed van ongunstige factoren als de omvang van het kankerproces, het weefseltype, de aanwezigheid van kanker in de lymfspleten en de lymfklieren.^{60,61} Maar er is geen poging tot verbetering van de prognose tot stand gekomen, die ten gevolge van deze ongunstige factoren soms de overleving na 5 jaar met tientallen procenten doet dalen. Met andere woorden, ons ontbreekt niet de vraagstelling, maar de klinische studies die antwoord geven op de vragen: wat is de juiste behandeling bij een omvang van het kankerproces groter dan 4 cm? Is er een andere behandeling voor kanker van het klierweefsel nodig? Wat is de handelwijze bij het vinden van een lymfklier met kanker tijdens de operatie? Welke maatregelen moeten er worden genomen indien er weefselkenmerken met ongunstige prognose worden gevonden? Wat is de regel, wanneer het kankerproces tijdens de bestraling niet voldoende reageert? Wat is de rol van 'minimaal belastende chirurgie'? Ik hoop vurig dat de leden van de WOG erkennen dat het bestaansrecht van onze werkgroep is gelegen in het uitvoeren van landelijke studies met deze vragen als onderwerp en dat de WOG uiteindelijk in staat zal blijken een bijdrage te leveren aan de vooruitgang van de oncologische gynaecologie, anders dan de kennelijk nimmer eindigende discussie over de vraag wie de operatie bij de vrouw met baarmoederhalskanker mag uitvoeren. Inzake dit laatste discussiepunt is het wellicht nuttig de neerslag van de voor-

dracht van de Leuvense hoogleraar Ignace Vergote met als titel 'Hoe wordt in de toekomst de gynaecologische oncologische heilkunde het best georganiseerd?' na te lezen.⁶²

Over het klinisch wetenschappelijk onderzoek bij vrouwen met eierstokkanker, het **ovariumcarcinoom**, wordt nogal eens neerbuigend gesproken, waarschijnlijk omdat op dit gebied de vooruitgang zo gering zou zijn. Dat is naar mijn mening onjuist.

Over het beloop van de ziekte in een vroeg stadium zijn we momenteel beter geïnformeerd door de werkzaamheden van de hooggeleerde Baptist Trimbos en dat zal dientengevolge leiden tot een meer genuanceerde behandeling.⁶³

Weliswaar is de 5-jaarsoverleving van vrouwen met een door de gehele buikholte verspreide ziekte buitengewoon bedroevend, maar door verbetering van het inzicht in het doel van chirurgie en verbetering van de effectiviteit van chemotherapie kruipt dat kille cijfer van 20% langzaam, maar gestaag naar 30%. Nu er, na bijna 20 jaar, recent twee nieuwe werkzame medicijnen zijn gevonden, verwacht ik dat deze vooruitgang door zal zetten.⁶⁴

Het ligt voor de hand om het onderzoek te richten op het moment na de behandeling in de eerste lijn, omdat veel vrouwen met deze bedreigende ziekte een bijna-genezing bereiken, na de eerste chirurgische en chemotherapeutische behandeling. Daarna gaat de afwijking meestal weer groeien en dat loopt vrijwel altijd fataal af. Daartoe werd door de zeergeleerden Ruth Veenhuizen en Fiona Stewart de fotodynamische therapie getest in het laboratorium teneinde de minimale rest-afwijkingen in de buikholte te attaqueren.⁶⁵ Klinisch onderzoek is nodig om de bruikbaarheid buiten het laboratorium te bevestigen. Ook het ultra-intensieve behandelingschema van chirurgie, lichaamsopwarming en gelijktijdige spoelingen met chemotherapie, gepropageerd door de zeergeleerden Nine van der Vange en Frans Zoetmulder, verdient voortgaande aandacht.⁶⁶ Daarnaast moeten voor een aantal subgroepen nog oplossingen worden gevonden: zoals voor vrouwen met een clearcell carcinoom of met een endometroid carcinoom.

In ons land is de richting aan het onderzoek op het gebied van kanker van de baarmoederholte, het **endometriumcarcinoom**, aangegeven door de hooggeleerde Jan Aalders en de zeergeleerde Hans van der Putten.^{67,68} Deze vorm van kanker kent de beste prognose en de hoogste overlevingscijfers. Toch is onderzoek ten behoeve van vrouwen met een verhoogd risico, zoals bestaat bij het papillair groeiend klierweefsel, gewenst. En het is te verwachten dat het laboratoriumonderzoek naar het verschil in gen-expressie tussen hormoongevoelige en hormoon-ongevoelige kankercellen van de baarmoederholte,

opgezet door de zeergeleerden Frans Huikeshoven en Albert Brinkman, tot voordeel van de vrouwen zal zijn, bij wie de ziekte na jaren weer de kop opsteekt.

Ook het onderzoek inzake kanker van de schaamlippen, het **vulvacarcinoom**, biedt mogelijkheden voor individualisering, door toepassing van het principe van de schildwachtklier: er zijn aanwijzingen dat indien een klier niet door de ziekte is aangetast, de volgende stations eveneens vrij van kanker zijn.⁶⁹

Samenvatting

Dames en Heren,

Aan het eind gekomen van deze openbare les zal ik het besprokene voor u samenvatten.

In de laatste 10 jaar is er grote vooruitgang geboekt inzake de kennis over het ontstaan van kanker. Maar er is twijfel of deze vooruitgang ook heeft geleid tot verbetering van de behandeling en dus van de overleving van de kankerpatiënt. Mag dit voor kanker op andere plaatsen van het lichaam zo zijn, in de oncologische gynaecologie is er sprake van kleine stappen voorwaarts, deels ten gevolge van preventieve maatregelen zoals bij baarmoederhalskanker, deels ten gevolge van verbetering van de behandeling zoals bij eierstokkanker. In beide gevallen is deze verbetering tot stand gekomen door het samengaan van basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek. De relatieve 5-jaarsoverleving, als maat voor genezing, van vrouwen met gynaecologische kanker ligt voor alle vormen van deze ziekte boven de 50%, behoudens voor vrouwen boven de 60 jaar met eierstokkanker.¹⁵ Dat wil zeggen dat meer dan de helft van de vrouwen waarbij gynaecologische kanker wordt vastgesteld, zal genezen of langdurig zal overleven.

Misschien is de vooruitgang die er is geboekt ten aanzien van de winst in levensdagen op dit moment te gering, maar gegeven de huidige kennis zijn wij in staat een op het individu afgestemd behandelplan voor de vrouw met gynaecologische kanker op te stellen en uit te voeren. Een genuanceerd plan voor deze specifieke vorm van kanker bij deze speciale patiënt.

Ik was niet van plan u het einde van het tijdperk der algemeen geldende klinische protocollen te voorspellen. Het gaat mij veeleer om de daarop volgende stap, die ik maar modieus die van het 'flexi-protocol' heb genoemd. Mijn rondgang door de oncologische gynaecologie heeft duidelijk gemaakt waar dit al verantwoord is, en waar er door gericht onderzoek nog leemten moeten worden opgevuld. Deze hiaten moeten worden gedicht door klinisch onderzoek, gebaseerd op de regels van de 'evidence-based medicine', uitgevoerd door onderzoekers die daartoe adequaat zijn opgeleid.

Creativiteit, een belangrijke eigenschap voor de dokter, krijgt aldus de ruimte, zowel ten behoeve van de ontwikkeling van de geneeskunde, als in het belang van het onderwijs en het onderzoek. Maar bovenal tot welzijn van de patiënt: voor *ieder het hare*.

Dankwoord

Meneer de Rector,

Het bekleden van een leerstoel aan de Erasmus Universiteit Rotterdam is juist zo uitdagend, omdat aan deze jonge universiteit het pionierswerk door de voorgaande generatie hoogleraren zó grondig ter hand is genomen, dat nu welhaast hier ter stede alles mogelijk lijkt op gebied van onderzoek, patiëntenzorg en onderwijs. Dat geldt met name voor het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, het conglomeraat van voorzieningen op medisch en bio-technisch gebied van de Faculteit voor Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en het Academisch Ziekenhuis Rotterdam. Ik beschouw het als een voorrecht hier te mogen werken.

Ik dank de Faculteitsraad en de Raad van Bestuur voor het in mij gestelde vertrouwen, leidend tot mijn benoeming aan de Universiteit en mijn aanstelling bij het Academisch Ziekenhuis, als hoofd van de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten.

Dames en Heren hoogleraren en wetenschappelijk medewerkers van de Faculteit. Ik verheug mij deel te nemen aan de intensieve samenwerking die er tussen onze instituten en afdelingen op velerlei gebied bestaat. En het doet mij groot genoeg dat er in het afgelopen jaar ook op het gebied van de oncologische gynaecologie nieuwe samenwerkingsverbanden tot stand zijn gebracht.

Dames en Heren, leden en medewerkers van het Instituut en de Afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten. Wij vormen één der grootste afdelingen in dit academisch bedrijf. Dat maakt het niet altijd even gemakkelijk, maar de soepelheid waarmee het dagelijkse werk wordt verricht, heeft mij van meet af aan veel plezier gedaan. Ik hoop een steentje bij te dragen aan de ontwikkeling van het Instituut en de Afdeling in de komende jaren. En met uw inzet en werkzaamheid verwacht ik dat wij onze plaats blijven innemen in de nationale en internationale gezondheidszorg en geneeskunde.

Samen met de verpleegkundig manager, mevrouw Carla Jonquière-Dees en de manager bedrijfsvoering, de geleerde Steef Blok, is het mij vergund 'met het hoofd en met het hart' de sectoren, de klinische afdelingen, de polikliniek en de diensten met raad en daad bij te staan. Nu ik één jaar in het centrum van de afdeling heb mogen werken, kan ik uit eigen ervaring stellen dat het een groot genoeg is in uw midden te zijn.

Hooggeleerde Wladimiroff, beste Jurij; hooggeleerde Fauser, beste Bart. Onze daadkrachtige samenwerking binnen het sectorhoofdenoverleg heeft niet alleen tot doel de verbroekeling van ons vak tegen te gaan, maar ook om iedere sector het hare te geven. Ik zie dan ook met vertrouwen de toekomst tegemoet in de wetenschap, dat de vreugde in de uitoefening van ons vak ons bindt.

Leden van de sector Algemene en Oncologische Gynaecologie. De leiding van de klinische afdeling is in betrouwbare en deskundige handen van de *chef de clinique*, de zeergeleerde Frans Huikeshoven. Beste Frans, ik constateer tot mijn genoegen dat onze samenwerking voortreffelijk verloopt en ik weet je scherp inzicht en je zorgzaamheid zeer te waarderen. Onze sector heeft niet alleen de zorg voor geopereerde patiënten, maar heeft daarnaast de verantwoordelijkheid voor de dagbehandelingsunit, en een omvangrijk poliklinisch taakpakket. De sector is tevens ingeschakeld bij het klinisch onderzoek en bij het onderwijs aan verpleegkundigen, studenten, co-assistenten en assistent-geneeskundigen. Dat in deze sector de oncologische gynaecologie een belangrijk aandachtspunt is, zal wel niemand verbazen.

Maar ook het gebied dat door de inspanning van de emeritus Aat Drogendijk hier is ontwikkeld, de bekkenbodempathologie, zal blijvend aandacht krijgen. Het is verheugend dat - volgens Engels model - de sector gebruik kan maken van een expert uit de regio, de zeergeleerde Marc Vierhout, die door middel van een deeltijdaanstelling aan onze afdeling verbonden zal worden. De opzet van een derdelijns polikliniek voor bekkenbodempathologie en incontinentie, met de afdelingen heelkunde en urologie, past in dat kader.

Het samengaan van de functie sectorhoofd en hoofd van de afdeling is een combinatie die niet te lang moet duren teneinde minder gelukkige compromissen in de besluitvorming te voorkomen. Ik verwacht en vertrouw erop dat de zeergeleerde Curt Burger in de loop van het volgend jaar de leiding van de sector zal overnemen.

Vanzelfsprekend bestaan bovengenoemde taken ook in de twee andere sectoren: de sector Verloskunde en Prenatale Diagnostiek, die op voortreffelijke wijze wordt geleid door de hooggeleerde Jurij Wladimiroff, gesteund door de *chefs de clinique*, de zeergeleerde Fred Lotgering en de zeergeleerde Hajo Wildschut, en de sector Voortplantingsgeneeskunde onder leiding van de hooggeleerde Bart Fauser.

De polikliniek, onder leiding van de leden van het poli-team, mevrouw Lucienne Bax-Lavertu, mevrouw José Glavimans en de zeergeleerde Wout Huisman, als *chef de policlinique*, is de basis van onze afdeling. Gerekend naar

het aantal polikliniekbezoeken behoort onze polikliniek tot de grootste in zijn soort, en door de inzet van de medewerkers staat onze afdeling niet op lemen voeten.

Dames en Heren studenten. Het is u en mij - en de onderwijsvisitatie-commissie - opgevallen dat het medisch curriculum momenteel niet het meest vooruitstrevend in den lande is, ongetwijfeld als gevolg van de krachten die optreden onder invloed van de 'wet van de remmende voorsprong'. Ik hoop samen met het docentencorps mijn bijdrage te leveren aan de reeds ingezette vernieuwing.

Dames en Heren assistent-geneeskundigen in opleiding tot gynaecoloog. De opleiding in onze afdeling heeft kortgeleden tijdens de visitatie wederom de goedkeuring gekregen van de Specialisten Registratie Commissie. Ik zal mij inzetten de kwaliteit van de opleiding, tot stand gekomen door de onverwoestbare inzet van uw huidige opleider, de hooggeleerde Henk Wallenburg, voort te zetten en waar mogelijk te verbeteren.

Dames en Heren gynaecologen in de regio, geachte collegae. Ik heb u in het afgelopen jaar vrijwel allemaal bezocht. Het vormgeven aan de in deze rede genoemde regionale zorgketens met als middelpunt de patiënt, wil ik graag met u ter hand nemen. Voordat de ketens met bajonetsluitingen in elkaar klikken, zal er nog wel veel water door de Maas stromen. Maar als wij nu niet starten, zal de overtocht nog langer duren.

Dames en heren collegae van het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit en van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis te Amsterdam. Mijn geneeskundige vorming, mijn huidige kijk op de rol van onderwijs en onderzoek in ons vak heb ik in belangrijke mate aan u te danken en ik ben u daar zeer dankbaar voor.

Dames en Heren, staat u mij toe enkele persoonlijke woorden te richten tot mijn leermeesters en dierbaren.

Hooggeleerde Stolk, waarde Hans.

Je was mijn promotor en opleider, in velerlei opzicht. En je hebt op je karakteristieke en hoffelijke wijze mij veel meegegeven: een degelijke operatieve vorming, ervaringen in de functie van *chef de policlinique* en *chef de clinique*, en bovenal een visie op de beoefening van de oncologische gynaecologie. Ik beschouw je graag als mijn leermeester, en hoop dat ik je verwachtingen waar zal maken.

Hooggeleerde Kenemans, beste Peter.

Samen met Hans Stolk was je mijn promotor en bij die gelegenheid heb ik geschreven, dat ik zeer onder de indruk was van 'je positieve inzet, je logische denktrant, je glasheldere inzicht'. Aan die opvatting is niets veranderd. Daar is aan toegevoegd een wetenschappelijk vruchtbare samenwerking en hechte vriendschap. Ik was jouw eerste promovendus en kort geleden heb ik met jou als mede-promotor de afronding van de werkzaamheden van mijn eerste promovenda, Ruth Veenhuizen beleefd. Voor jou een soort wetenschappelijk grootvaderschap, dat wij op gepaste wijze hebben gevierd. Door je werkzaamheden dit jaar in het buitenland ben je vandaag hier niet aanwezig, hetgeen ik betreur, maar het zou mij niet verbazen, als dat jaar voor de ontwikkeling van ons vak van grote betekenis zal blijken.

Hooggeleerde Meijer, beste Chris. Van de tegelijkertijd onstuimige en doortastende leiding die jij geeft aan de HPV-onderzoeksgroep, heb ik veel geleerd. Dat je tevens de gave hebt een teamspeler te zijn, waardeer ik zeer. Het voornemen tot geïnstitutionaliseerde samenwerking, vastgelegd in een convenant zal naar verwachting alle betrokken instituten ten goede komen.

Vader. Lieve pa, jouw blijvende aanmoedigingen en optimisme hebben mij al vroeg gesterkt in de overtuiging, dat het leven in al zijn aspecten waard is om intens geleefd te worden. Dat ma deze dag niet kan bijwonen, ervaren wij allen als een groot gemis.

Zussen en broer. Beste Frans. Onze immer voortdurende discussie over vrijwel alle aspecten van ons vak dateert al van eind jaren zestig. Veel nieuwe gezichtspunten zijn op deze wijze gerijpt. Ik zou jouw intellectuele en emotionele steun niet graag willen ontberen.

Zeergewaardeerde toehoorders, ik dank u voor uw aanwezigheid, uw geduld en belangstelling.

Tenslotte, lieve Moniek, Katrien, Gijsbert, en Hendrik. De gewoonte om het huisgezin bij deze gelegenheid toe te spreken vinden wij alle vijf overdreven. Maar, omdat ik meen dat onze wederzijdse liefde mijn belangrijkste bron van vreugde is, doet het mij persoonlijk veel genoegen dat *ik dat heb gezegd!*

Literatuur

- 1 Treub H. Leerboek der gynaecologie. Leiden 1892: 286-310.
- 2 Ruwaard R. Volksgezondheid Toekomst Verkenningen 1997. Rapport RIVM 1997.
- 3 Weinberg RA. How cancer arises. *Sci Am* 1996; 275:62-9.
- 4 Meigs JV. Surgical treatment of cancer of the cervix. New York 1954: 1-24.
- 5 Hulst EH, Tiems I. Geïntegreerde zorg en professionele autonomie. *Med Contact* 1997; 52: 1251-4.
- 6 Curie E. Madame Curie, haar leven en werk. Den Haag 1948.
- 7 Helmerhorst ThJM. Het tweede WOG congres. Redactioneel commentaar. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1997; 110: 195.
- 8 Helmerhorst ThJM, Aalders JG, Kousemaker PG, Massuger LFAG, Trimbos JBMZ. Stervensbegeleiding in de oncologische gynaecologie. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1997; 110: 431-4.
- 9 Hoogland HJ, ed. Gynaecologische oncologie klapper. WOG. Eerste editie, 1990.
- 10 Aaronson NK. De bakens verzetten. Oratie Vrije Universiteit Amsterdam 1996.
- 11 Kenemans P. Hormoon replacement therapie en kanker. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1997; 110: 242-3.
- 12 Ballegooijen M van, Bos AB, Akker ME van de, Oortmarssen GJ van, Boer R, Meerding WJ, Habbema JDF. Een eerste beschrijving van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland in 1994 op grond van gegevens uit het centrale PALGA. *Inst Maatsch Gezondheidsz Erasmus Universiteit Rotterdam* 1997.
- 13 SIG/PALGA. Data ter beschikking gesteld, met medewerking Inst Maatsch Gezondheidsz Erasmus Universiteit Rotterdam 1997.
- 14 Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst ThJM. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri; an overview of literature. *Obstet Gynecol Survey* 1998; *in press*.
- 15 Visser O, Coebergh JWW, Otter R. Neth Cancer Registry. Gynaecological tumours in the Netherlands 1989-1993. *Ver Integrale Kankercentra. Almelo* 1997.
- 16 Burger CW, Helmerhorst ThJM, Verheijen RHM. Laparoscopie pelvic lymph-node dissection: efficacy confirmed by laparotomy. [Abstract p109] *Wrld Congr Gynaecol Endosc Rome June* 1997.
- 17 Dargent D, Brun JL, Roy M. La trachélectomie élargie. Une alternative à l'hystérectomie élargie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *J Ob Gyn* 1994; 4: 285-92.
- 18 Dam van PA, Tjalma W. Is er een rol voor laparoscopie bij de behandeling van het cervixcarcinoom? *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1997; 110: 228-9.
- 19 Gezondheidsraad: Commissie herziening planningsbesluit IVF. Publicatienr 1997/03. Rijswijk 1997.
- 20 Zee van der J, González González D, Rhoon van GC, Dijk van JDP, Putten van WLJ, Hart AAM, Koper PCM. Hyperthermie standaardbehandeling bij

- cervixcarcinoom. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 1997; 110: 232-3.
- 21 Creutzberg CL. PORTEC: een landelijk, prospectief, gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van postoperatieve radiotherapie bij pT1-endometriumcarcinoom. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 1997; 110: 244-5.
 - 22 Trimbos JB. Het vulvacarcinoom. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 1995; 108: 94-7.
 - 23 Zoetmulder FAN, Helmerhorst ThJM, Coevorden F van, Wolfs PE, Leyer JPH, Hart AAM. Management of bowel obstruction in patients with advanced ovarian cancer. Eur J Cancer 1994; 30: 1625-8.
 - 24 Raan T van. Nut op commando. Column NRC Handelsblad 24 oktober 1995.
 - 25 Leopold M. Wagenings Inst Bos- Natuuronderz. Mededeling congres Glasgow, april 1997. Geciteerd in HP/De Tijd 4 juli 1997: 82.
 - 26 Ministerie VWS. Voortgangsrapportage Drugsbeleid. Rijswijk 1997.
 - 27 Borst P. Abortus, borstkanker, roken. Column NRC Handelsblad 3 mei 1997.
 - 28 Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr, Doll R. Mortality from smoking worldwide. Br Med Bull 1996; 52: 12-21.
 - 29 Everdingen JJE van, Kaandorp CJE, eds. De dokter abuïs; medische misvattingen. Bohn, Stafleu, Van Loghum. Houten 1996.
 - 30 Vandenbroucke JP. De vele gezichten van de epidemiologie. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 182-4.
 - 31 Smith OW. Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1948; 56: 821-34.
 - 32 Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? Am J Obstet Gynecol 1953; 66: 1062-81.
 - 33 Stolk JG, Vooijs GP, Aartsen EJ, Heintz AP. Het teratogene effect van diethylstilbestrol in de zwangerschap; de omvang van het DES-probleem in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 1350-8.
 - 34 Helmerhorst ThJM, Wijnen JA, Direcks APMH. Nieuwe richtlijnen voor gynaecologisch onderzoek bij DES-dochters. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 2065-7.
 - 35 Rees-Wortelboer van MM, Lamberts SWJ, Klasen EC. Assistent-geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker (AGIKO); opleidingsmodel ter versterking van klinisch-wetenschappelijk onderzoek door huisarts en specialist. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 1247-51.
 - 36 Bailar III JC, Gornik HL. Cancer undefeated. N Eng J Med 1997; 336: 1569-74.
 - 37 Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg Erasmus Universiteit Rotterdam.
 - 38 News. Human papillomavirus classified as carcinogenic. Br Med J 1996; 313: 70.
 - 39 Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995; 9.
 - 40 Jacobs MV, Manos MM, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJLM, Shah KV, Snijders PJF, Walboomers JMM. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer:

- extension of the worldwide IBSCC study. *J of Path in press*.
- 41 Melkert PWJ, Hopman EH, Brule van den AJC, Risse EKJ, Diest PJ van, Bleker OP, Helmerhorst ThJM, Schipper MEI, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993; 53: 919-23.
 - 42 Rozendaal L, Walboomers JMM, Helmerhorst ThJM, Kenemans P, Meijer CJLM. Humaan papillomavirus en baarmoederhalskanker screening: epidemiologische aspecten van HPV infectie van normaal cervix-epitheel in relatie tot het ontstaan van abnormale cytologie. Eindverslag project HPV Ziekenfondsraad. 1997: 1-59.
 - 43 Rozendaal L, Walboomers JMM, Linden JC van der, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst ThJM, Ballegooijen M van, Meijer CJLM. PCR-based high-risk HPV test in cervical-cancer screening gives objective risk assessment of woman with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996; 68: 766-9.
 - 44 Remmink AJ, Walbommers JMM, Helmerhorst ThJM, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EKJ, Meijer CJLM, Kenemans P. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995; 61: 306-11.
 - 45 Nobbenhuis M, Rozendaal L, Helmerhorst ThJM, Walboomers JMM, Remmink AJ, Voorhorst FJ, Meijer CJLM. Evaluatie na 72 maanden van studie ref. 41: publicatie in voorbereiding.
 - 46 Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995; 76: 1888-901.
 - 47 Meijer CJLM, Snijders PJF, Brule AJC van den, Helmerhorst ThJM, Remmink AJ, Walboomers JMM. Can cytological detection be improved by HPV screening? In: Monsonago J., ed. Challenges of modern medicine, Vol 9: Papillomavirus in human pathology. Ares Sero Symposia Publ. Eurogin Paris 1995: 493-7.
 - 48 Oortmarssen GH van, Habbema JDF, Ballegooijen M van. Predicting mortality from cervical cancer after negative test smears results. *BMJ* 1995; 305: 449-53.
 - 49 Boyes DA. The value of a Pap smear program and suggestions for its implementation. *Cancer* 1981; 48: 613-21.
 - 50 Gustafson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *Br J Cancer* 1989; 60: 132-41.
 - 51 Jacobs MV, Brule van den AJC, Snijders PJF, Meijer CJLM, Helmerhorst ThJM, Walboomers JMM. A general primer GP5+/6+ mediated PCR-EIA for rapid detection of 14 high- and low-risk HPV types in cervical scrapes. *J Clin Microbiol* 1997; 35:791-5.
 - 52 Zehbe I, Wilander E. Two consensus primer systems and nested polymerase chain reaction for human papillomavirus detection in cervical biopsies: a study of sensitivity. *Hum Pathology* 1996; 27: 812-5.
 - 53 Qu W, Jiang G, Cruz Y, Chang CJ, Ho GYF, Klein RS, Burk RD. PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1304-10.

- 54 Cromme FV. Expression of MHC class I and II antigens in HPV associated cervical neoplasia. Thesis Vrije Universiteit, Amsterdam 1994.
- 55 Steenberg RDM. High-risk human papillomavirus-mediated carcinogenesis. Thesis Vrije Universiteit, Amsterdam 1997.
- 56 Gruijl TD de, Bontkes HJ, Walboomers JMM, Schiller JT, Stukart MJ, Groot BS, Chabaud MMR, Remmink AJ, Verheijen RHM, Helmerhorst ThJM, Meijer CJLM, Scheper RJ. Immunoglobulin G responses against human papillomavirus type 16 virus-like particles in a prospective nonintervention cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 630-8.
- 57 Meijer CJLM, Rozendaal L, Linden JC van der, Helmerhorst ThJM, Voorhorst FJ, Walboomers JMM. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. In: Franco E, Monsonego J, eds. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford 1997: 338-47.
- 58 Helmerhorst ThJM, Remmink AJ, Rozendaal R, Walboomers JMM, Meijer CJLM. HPV en beleid bij premaligniteit van de cervix. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1996; 109: 252-3.
- 59 Ballegooijen van M, Marle van ME, Warmerdam PG, Meijer CJLM, Walboomers JMM, Habbema JDF. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost)-effectiveness. *Br J Cancer* 1997 *in press*.
- 60 Bommel PFJ van. Prognostic factors in early cervical carcinoma. Thesis Vrije Universiteit, Amsterdam 1996.
- 61 Kenter GG. Low stage carcinoma of the uterine cervix. Thesis Rijksuniversiteit, Leiden 1991.
- 62 Vergote IB. Hoe wordt in de toekomst de gynaecologische oncologische heekunde het best georganiseerd? *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1997; 110: 235-6.
- 63 Trimboos JB. Treatment of early ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1196-8.
- 64 Bokkel Huinink WW ten. Chemotherapy studies in ovarian cancer. Thesis Universiteit van Amsterdam, 1997.
- 65 Veenhuizen RB. Photodynamic therapy for minimal residual cancer in the peritoneal cavity; preclinical studies. Thesis, Vrije Universiteit, Amsterdam 1997.
- 66 Vange N van der, Zoetmulder FAN, Beurden M van, Bokkel Huinink WW ten. Ultraradicale chirurgie bij het ovariumcarcinoom. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1997; 110: 204-5.
- 67 Aalders JG. Endometriumcarcinoom, biologisch gedrag en consequenties voor de behandeling. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1995; 108: 82-5.
- 68 Putten HWHM van der. Het sereus papillaire adenocarcinoom van het endometrium. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1997; 110: 246-7.
- 69 Ansink AC. Minder ingrijpende behandeling van het vulvacarcinoom. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1995; 108: 114-5.
- 70 Huizinga J. Erasmus van Rotterdam. Haarlem 1924.

Naar ik zie, is het het veiligste helemaal niets te schrijven!
*Erasmus D. Apologiae. Bazel 1540.*⁷⁰

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door een bijdrage van
Bristol-Myers Squibb en
SmithKline Beecham Farma.