



## ACHTERUIT VOORWAARTS

PROF. DR. CURT W. BURGER



**ACHTERUIT VOORWAARTS**

Oplage 30  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Canon Business Services

ISBN 978-94-914-6226-9

© Prof. dr. Curt W. Burger, Erasmus MC  
9 oktober 2015

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).

# ACHTERUIT VOORWAARTS

REDE

In verkorte vorm uitgesproken  
bij het afscheid als hoogleraar  
Verloskunde en Gynaecologie, in het  
bijzonder hormoongerelateerde  
tumoren, van het Erasmus MC  
op 9 oktober 2015

door

Prof. dr. Curt W. Burger



*Mijnheer de rector magnificus, leden van de Raad van Bestuur, dames en heren, collegae medici, bestuurders, onderzoekers, verpleegkundigen, studenten en andere medewerkers, patiënten, familie en vrienden.*

## **Inleiding**

**O**p negen juni 2000 heb ik in deze universiteit mijn inaugurele rede uitgesproken. Ik wil graag met u terugblikken (achteruit) maar vooral vooruit (voorwaarts) kijken op 36 jaar academische carrière, waarvan 16 jaar in het Erasmus MC. Een specialist-hoogleraar-afdelingshoofd is een multifunctionele duizendpoot met als voornaamste taken wetenschappelijk onderzoek, patiëntenzorg, onderwijs en management. Ik wil aan u voorleggen welke dromen zijn uitgekomen en welke niet.

## De patiëntenzorg

De gynaecologische oncologie is zoekende; hoort het bij de Verloskunde of bij de Oncologie. De relatie met de chirurgie, radiotherapie en interne oncologie is de laatste decennia sterker geïntegreerd, mede dankzij pioniers als Peter Heintz uit Utrecht. Gynaecologische oncologie is een operatief vak in een oncologisch multidisciplinair team. Tot eind de jaren negentig werden in Zuidwest-Nederland gynaecologisch oncologische ingrepen gedaan in alle perifere ziekenhuizen. Het kon voorkomen dat in een ziekenhuis 2 radicale operaties werden gedaan in één jaar.

Gelukkig is dat vanaf 2000 veranderd. Collega's als Sjarlot Kooi, wijlen Harrie Feijen en andere perifere collega's hebben mede hieraan bijgedragen. Alle radicale chirurgie wordt nu verwezen naar het Erasmus MC als tertiair centrum. Over het ovariumcarcinoom, eierstokkanker, kon landelijk nog altijd geen consensus worden bereikt. Dat betekende dat er gepolderd moest worden.

In het begin reisde ik zelf met auto of motor naar de perifere klinieken om mee te opereren. Maar files en drukte in de eigen kliniek maakten dat ik vaker moest afzeggen. Niet goed voor de zorg van het ovariumcarcinoom. Tussen 2005 en 2010 werden veel operaties op locatie gedaan door Adriaan Logmans, door wind en regen op zijn BMW-motor. De laatste vijf jaar opereren de collega's uit onze afdeling op locatie. Toch was dit verre van ideaal. Veelal moesten operaties ad hoc geregeld worden.

De inbreng van de stichting Beter Keten bracht hierin verandering. De stuwende krachten hierachter waren Rianne Ruit, directeur van de stichting, en Celesta Wensveen, staflid van onze afdeling. Dankzij hun inspanning is er nu een professionele detachering naar vier perifere ziekenhuizen, te weten het Sint Franciscus Gasthuis en het Maasstad Ziekenhuis te Rotterdam, het Bravis ziekenhuis te Bergen op Zoom en het Albert Schweitzer ziekenhuis te Dordrecht. Alle vrouwen met een ovariumcarcinoom in Zuidwest-Nederland worden nu geopereerd en behandeld volgens hetzelfde protocol door een gynaecoloog-oncoloog. De hoogcomplexere patiënten worden in het Erasmus MC geopereerd.

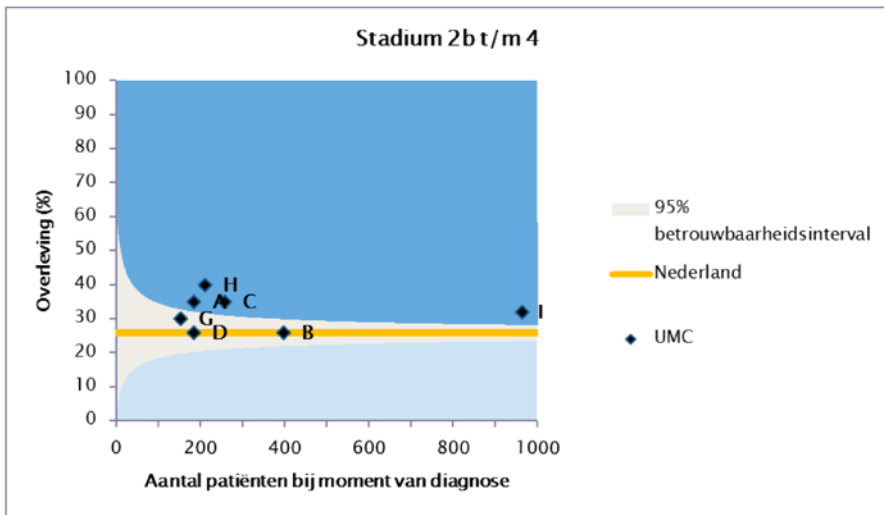
Men kan zich afvragen of dat een goede ontwikkeling is, derdelijns oncologie in een perifere ziekenhuis. Mijn antwoord is volmondig ja, maar deze zorg is wel afhankelijk van gepassioneerde collega's en goede protocollen. Verzekeraars zijn hier ook blij mee want zij kijken over onze schouders mee. Mijn perifere collega's bedank ik voor deze prettige samenwerking gedurende de afgelopen 16 jaar.

Als ik *achteruit* kijk mag ik concluderen dat de samenwerking met de periferie goed gelukt is. Kleinere ziekenhuizen kunnen nu patiënten met een ovariumcarcinoom verwijzen naar ons of naar een van de vier perifere klinieken, voor patiënten wel zo prettig. Dichtbij als het kan, ver weg als het moet. Patiënten vinden het absoluut geen probleem te moeten reizen, als ze daar de beste behandeling kunnen krijgen.



**Voorwaarts** kijkend is het zeker nog niet “The Greater Boston model”, maar we zijn op weg. De volgende stap voorwaarts is academische stafleden parttime aangesteld in perifere ziekenhuizen en vice versa. Dan krijg je pas echte kruisbestuiving. Hier ligt een taak voor de Raden van Bestuur.

Onze goede zorg en samenwerking is ook landelijk zichtbaar. In 2014 heeft het bestuur van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, de NFU, besloten de gynaecologisch oncologische overlevingsdata van de 8 UMC's openbaar te maken en tegen elkaar af te zetten in zogenaamde funnelplots.<sup>1</sup>



Figuur 1: Funnelplot Ovariumcarcinoom, 2014

De gele horizontale lijn is het gemiddelde van Nederland. De verticale lijn geeft het percentage kans op overleving. U ziet hier dat kliniek H, het Erasmus MC, in dit geval een beduidend betere overleving heeft voor stadium 2b t/m 4 ovariumcarcinoom. Dit is niet alleen het resultaat van goede chirurgie maar ook het gevolg van de optimale samenwerking met de afdeling Interne Oncologie, de afdeling Heelkunde en niet te vergeten de uitstekende gespecialiseerde verpleegkundigen van het Erasmus MC. Wijlen Maria van der Burg heeft zich altijd ingezet voor de vrouw met eierstokkanker. Lia van Zuylen en Ingrid Boere hebben dit van haar overgenomen en ik hoop dat deze samenwerking lang mag doorgaan.

De subafdeling Gynaecologische Oncologie heeft zich in de afgelopen 16 jaar toegelegd op de operatieve behandeling van vrouwen met kanker. In de locatie Daniel den Hoed wordt het merendeel van de radicale ingrepen verricht. Lena van Doorn heeft zich met name toegelegd op het vulvacarcinoom, kanker aan de uitwendige vrouwelijke geslachtsdelen. Een kwart van alle vulvacarcinomen in Nederland wordt door onze afdeling geopereerd.

Een afdeling die niet innoveert loopt het risico achter te blijven. Laparoscopische benadering van gynaecologische kanker lijkt heel logisch. Deze expertise is al 40 jaar bij de gynaecoloog sinds Kurt Semm in 1976 zijn eerste laparoscopie verrichtte en hij zijn boek "Pelviskopie und Hysteroskopie" publiceerde.<sup>2</sup> Het blijft een niche van maar 10-15 gynaecologische patiënten per jaar en het is alleen mogelijk als alle chirurgische afdelingen meedoen om de dure operatierobot rendabel te houden. Als klein specialisme kunnen wij dit niet alleen doen. Dit wordt helemaal urgent nu de tweede, veel betere generatie operatierobot beschikbaar is. Maar vooral doe ik een oproep om samen te werken in onze regio met de robots en bij elkaar te opereren en gebruik te maken van elkaars faciliteiten. Dat scheelt denk ik een robot, oftewel enkele honderdduizenden euro per jaar.

Het aantal nieuwe gevallen van gynaecologische kanker in Nederland neemt per jaar toe. In 2014 waren het 4580 nieuwe casus per jaar, die wij behandelen in 8 UMC's, het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam en het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven.<sup>3</sup> Bovendien wordt in de grotere perifere ziekenhuizen ook oncologische zorg gegeven.

### **Ik noem u een voorbeeld: vulvacarcinoom komt relatief zelden voor.**

Ongeveer 300 vrouwen werden in 2014 geopereerd in 10 locaties, hetgeen neerkomt op gemiddeld 30 operaties per jaar uitgevoerd door 4 tot 6 gynaecologen per locatie. Dat bevordert niet de handvaardigheid en de overlevingskans voor de patiënt. Het moge duidelijk zijn dat we voor zeldzame ziekten meer moeten concentreren, maar dan moeten wij dat elkaar ook gunnen en die bereidheid is soms ver te zoeken! Alle oncologieklinieken willen nog steeds alles doen, maar het polderen houdt een keer op. Tijdens het laatste TRF-portaltraject van de NFU om de website die patiënten en verwijzende artsen informeert over de topreferente functies her in te richten, bleek hoe moeilijk het was om keuzes te maken in het aanbod van zorg. Liefst willen we alles blijven doen. Verstandig? Nee, zeker niet, want de patiënt wil de beste zorg. Volume en handvaardigheid zijn aan elkaar gekoppeld.

Mijn oproep is om zeldzame gynaecologische zorg te concentreren in vier klinieken, regionaal verdeeld. Goed voor de patiënt en de ervaring van de dokter, met als gevolg betere uitkomst voor de patiënt met minder complicatiekansen. De verzekeraar en de politiek moeten hier wel achter staan.

De afdeling Verloskunde en Gynaecologie zal gesplitst worden in de nieuwe afdelingen Verloskunde en Voortplantingsgeneeskunde en Gynaecologische Oncologie. Niet gemakkelijk, maar wel noodzakelijk en ook een hele uitdaging. Het vak wordt te complex om het gehele vak, met name in de nacht, te beheersen. Scheiding van diensten is dan ook vereist om topzorg te bedrijven op 3<sup>e</sup>-lijnsniveau.

De cultuuromslag is allang gebeurd, nu nog de budgettaire afwikkelingen: die nemen wat meer tijd in beslag. Eric Steegers zal het nieuwe hoofd van de nieuwe afdeling Verloskunde en Voortplantingsgeneeskunde worden. Ik heb veel vertrouwen in hem en wens hem alle succes toe.

Het was en is nog steeds mijn ultieme wens om de nieuwe afdeling Gynaecologische Oncologie samen te voegen met de afdeling Gynaecologische Oncologie van het LUMC om zo tot een nieuwe afdeling te komen op twee locaties. Zo zouden we optimaal patiënten kunnen behandelen met gezamenlijke protocollen en onderzoeken. Dat is dan pas topzorg. Het is nog niet gelukt om een opvolger Hoogleraar Gynaecologische Oncologie te vinden, maar ik ben ervan overtuigd dat wij hem of haar binnen een half jaar vinden.

## De wetenschap: epidemiologie

Tijdens mijn inaugurele rede in 2000 heb ik u uitgelegd dat mijn onderzoek zou gaan over hormoongebruik en kankerrisico.<sup>4</sup> In 1992 publiceerden wij over een mogelijke relatie tussen ivf en borderlinetumor van het ovarium, zogeheten BTO.<sup>5</sup> Was het toeval of was er een causaal verband. Dit hebben we gedurende de afgelopen 23 jaar onderzocht samen met de afdeling Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie van het Nederlands Kanker Instituut. Aanvankelijk begon ik hiermee in het VUmc te Amsterdam, maar vanaf 1999 in het Erasmus MC.

Het werd de OMEGA-studie (Ovariumstimulatie en Gynaecologische Aandoeningen). Hoe is de Omega-studie ontstaan? Tijdens een borrel van het VUmc (ja, zo gaat wetenschap soms) kwam tussen prof. Schoemaker en prof. Kenemans de publicatie van Alice Whittemore ter sprake, waarin een sterk verhoogd risico op ovariumcarcinoom werd gevonden na het gebruik van fertiliteitsbevorderende hormonen.<sup>6</sup> Het was 1992. De heren vonden het echt iets voor mij: oncoloog maar gepromoveerd op het polycysteus ovariumsyndroom.

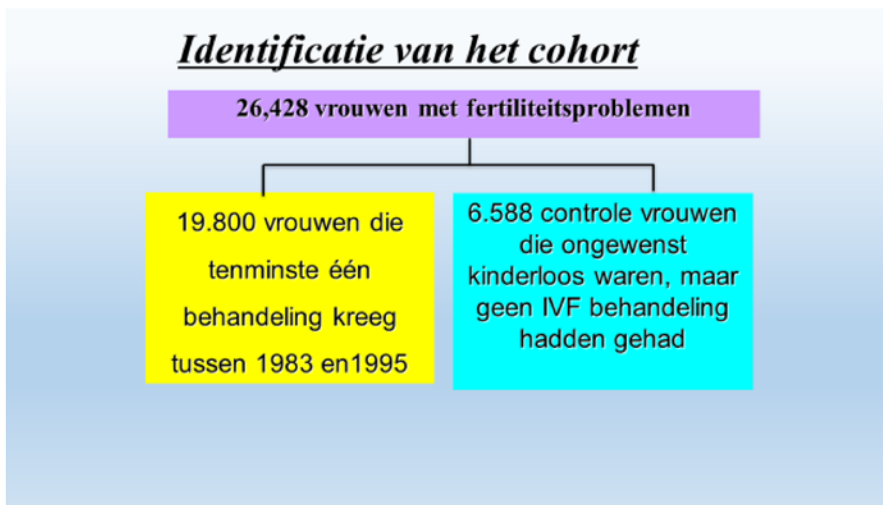
Ik heb contact gezocht met epidemioloog Floor van Leeuwen en gevraagd of wij samen het risico van gynaecologische kanker na ivf (in vitro fertilisatie) wilden onderzoeken. Zo is onze samenwerking ontstaan die nu al 23 jaar standhoudt. Floor de epidemiologische kant en ik de medische. Wij wilden dit risico onderzoeken in alle 12 ivf-klinieken. Want hoe vreemd was het toch dat wereldwijd vanaf 1977 hoge doses oestrogene hormonen werden toegediend aan vrouwen zonder dat ooit was onderzocht of het veilig was? Wij wilden uitzoeken of de methode wel veilig was en met name of er geen risico voor gynaecologische kanker bestond.

**Achteruit** kijkend zijn er in het verleden een aantal medische missers geweest met de introductie van nieuwe medicijnen. Ik noem u een aantal. Eind jaren vijftig veroorzaakte Softenon aangeboren afwijkingen aan de ledematen.<sup>7</sup> Entero-Vioform veroorzaakte verlamningsverschijnselen bij 11.000 mensen.<sup>8</sup> DES is wel het meest bekende medicijn in de gynaecologie. Het werd na de introductie in 1938 gebruikt ter voorkoming van abortus.<sup>9</sup> Pas veel later bleek dat de dochters sterk verhoogd risico hadden op afwijkingen aan de geslachtsorganen. Pas 20 jaar na het eerste gebruik werd dit ontdekt. De vraag is hoe goed deze middelen in dieren waren getest voordat ze bij mensen werden toegepast.

Waarom noem ik deze voorbeelden? Het is opvallend hoe weinig onderzoek is gedaan naar de “*cancer-safety*” van ivf. Steptoe en Edward voerden de eerste succesvolle ivf-behandeling uit in 1977 en in 1978 werd Louise Brown geboren.<sup>10</sup> Dat was echt wereldnieuws en betekende grote hoop voor veel vrouwen die ongewenst kinderloos waren. Pas in 1985, zeven jaar na de eerste ivf-behandeling, verschenen de eerste studies over veiligheid van ivf bij muizen, maar daar bleef het bij.<sup>11</sup>

Hormoonbehandeling met clomifeen en gonadotrofinen bestonden al veel langer.<sup>12</sup> Bettendorf publiceerde zijn eerste zwangerschap na gonadotrofinebehandeling in 1964.<sup>13</sup> De eerste rapportage over kankerrisico na ovulatie-inductie met gonadotrofinen werd pas in 1992 door Alice Whittmore beschreven.<sup>6</sup> Dit was 30 jaar na de eerste publicatie over clomifeen.

Wij zochten midden jaren negentig financiële steun bij farmaceutische industrieën om de langetermijnveiligheid van ivf-medicatie te onderzoeken. Maar we kregen geen respons, op één uitzondering na. Het voormalige Organon gaf een “*unrestricted grant*” van 200.000 gulden om de langetermijnveiligheid te onderzoeken. Organon oefende geen invloed uit op de resultaten als die gepubliceerd zouden worden, ook als het negatieve resultaten zouden zijn geweest, want de resultaten zouden pas 10 jaar later bekend worden. Jammer alleen dat Organon niet meer bestaat, het was een icoon in de Nederlandse gynaecologie. De industrie van de ivf-medicatie geeft veel geld uit aan onderzoek naar de optimale doseringen en nieuwe middelen. Maar of hun middel op de lange termijn bijwerkingen heeft is klaarblijkelijk minder interessant. We hebben wel financiële steun gekregen van ZonMw, KWF, KiKa en het NKI. We begonnen in 1995 door een historisch cohort te maken dat we prospectief gingen vervolgen. *Achteruit registrerend - voorwaarts analyserend.*



Figuur 2

Alle Nederlandse ivf-klinieken participeerden in de OMEGA-studie. Zonder hun medewerking was deze studie niet mogelijk geweest. Negentienduizend achthonderd vrouwen die ten minste één ivf-behandeling hadden gehad participeerden aan de studie en bijna 6600 subfertiele vrouwen die geen ivf hadden gehad deden mee als controlegroep.

Helen Klip begon als onderzoeker. Het zou het grootste onderzoek in de wereld worden. Nooit eerder was een subfertiele groep vrouwen als controlegroep meegenomen. Ik heb gedurende de afgelopen 23 jaar steeds meer respect gekregen voor epidemiologisch onderzoek. Het duurt lang om alle data te verzamelen. En dat hadden we nooit kunnen doen zonder onze datamanagers en studenten.

### **Eierstokkanker**

De eerste resultaten waren zeer geruststellend: geen verhoogd risico op benigne eierstokcysten e.d. Maar belangrijker voor alle vrouwen die ivf hadden ondergaan: er werd geen verhoogd risico gevonden op borst-, eierstok-, baarmoederkanker of melanomen.<sup>14,15</sup> Waarom werd ook het melanoom meegenomen in het onderzoek? Melanomen zijn oestrogeengevoelig en komen bij vrouwen vaker voor dan bij mannen. Er hoorde wel een grote kanttekening bij deze resultaten. De observatieperiode was gemiddeld maar 5 jaar en dat is eigenlijk te kort om een langetermijnbijwerking te onderzoeken. De tijd om kanker te ontwikkelen duurt nu eenmaal 15-20 jaar. Daarom werd gewacht tot 2011 om het risico van eierstokkanker te kunnen publiceren. We vonden na een gemiddelde expositietijd van 15 jaar wel een verhoogd risico op eierstokkanker.<sup>16</sup>

Subfertiele vrouwen hadden na ivf een kleine verhoogde kans op eierstokkanker en met name op borderlinetumor van het ovarium: voor een vrouw van 50 jaar is dit individuele risico 0,45 % en na ivf stijgt dit tot 0,75%. Nog altijd een zeer laag risico. Dat betekent dat ivf nog steeds een veilige behandeling is.

Opvallend was dat het risico op borderlinetumoren in de eerste 10 jaar na ivf verhoogd was en van eierstokkanker pas na 15 jaar en later. Of borderlinetumor een voorloper is van eierstokkanker konden wij niet aantonen, maar het is goed mogelijk dat het twee verschillende ziektes zijn, dat wordt ook door verschillende studies ondersteund.

### **De borst**

De borst is een hormoongevoelig orgaan en borstkanker kan ontstaan door oestrogeen. Omdat vrouwen tijdens de ivf-procedure voor korte tijd worden blootgesteld aan hoge oestrogenendoses wilden we weten of het borstkankerrisico verhoogd was. In de korte follow-upperiode van 5 jaar was dat niet het geval. Maar om het zeker te weten was een langere vervolgtijd nodig. Sandra van den Belt uit

onze groep vond dat er 21 jaar na ivf geen verhoogd risico op borstkanker bestond ten opzichte van de algemene bevolking én subfertiele vrouwen die geen ivf hadden ondergaan.<sup>17</sup> De enige uitzondering bleek vrouwen die meer dan eens hebben gebaard, boven de 35 jaar, zij hadden een licht verhoogd risico ten opzichte van de vrouwen die niet zwanger werden. De leeftijd van de vrouw lijkt dan ook een belangrijke risicofactor bij ivf te zijn. Niet te lang wachten is hier dus het advies.

Vrouwen met meer dan 7 ivf-pogingen hadden juist een verlaagd risico, waarschijnlijk veroorzaakt door hun van nature verlaagde oestrogenenspiegel en daardoor lagere risico op borstkanker. Opmerkelijk is dat vrouwen die kinderloos bleven na ivf-behandeling een lager risico voor borstkanker hadden dan de algemene bevolking. Uit eerder OMEGA-onderzoek van Evelien de Boer bleek dat deze groep vrouwen een vroege menopauzeleeftijd had en vroege menopauze gaat gepaard met een lager borstkankerrisico.

### **Baarmoederslijmvlies**

Langdurig verhoogde oestrogeenspiegels, zoals bij vrouwen met polycysteus ovariumsyndroom, kunnen een endometriumcarcinoom, baarmoederslijmvlieskanker, veroorzaken. Onbekend is of dit ook het geval is bij kortdurende perioden van hoge oestrogeenspiegels, zoals bij ivf. Oestrogeenspiegels kunnen tijdens een ivf-behandeling kortdurend 10 maal hoger zijn dan normaal. Met een lange vervolgtijd van 21,9 jaar vonden wij geen verhoogd risico op endometriumcarcinoom.<sup>18</sup> Opnieuw een geruststellende mededeling voor al die tienduizenden vrouwen die in de afgelopen 30 jaar ivf-behandelingen hebben gehad.

### **De darm**

Ook onderzochten wij het risico op coloncarcinoom, dikkedarmkanker. Het coloncarcinoomrisico is verhoogd bij overgewicht, weinig lichamelijke activiteit en roken. Uit de Women's Health Initiative en andere studies bleek dat oestrogeen het risico op coloncarcinoom verlaagde.<sup>19</sup> Het was voor ons een uitdaging om dat in de ivf-behandelde vrouwen te onderzoeken. Mandy Spaan heeft dit de afgelopen jaren bestudeerd. Honderddertien vrouwen met coloncarcinoom werden gevonden in de OMEGA-studie. Subfertiele vrouwen die geen ivf hadden ondergaan hadden een significant verlaagd risico voor coloncarcinoom, maar daarentegen was het risico na ivf juist verhoogd, tot een niveau gelijk aan de algemene bevolking.<sup>20</sup> Wat is de verklaring hiervoor. Subfertiele vrouwen leven in het algemeen gezonder en zijn hoger opgeleid dan de algemene bevolking. Dat zou het verlaagde risico kunnen verklaren. In tegenstelling tot langdurige hormonale substitutie, zoals bij vrouwen met overgangsklachten, zou kortdurende verhoogde oestrogenen tijdens ivf het colonkankerrisico juist verhogen. Er zijn verschillende verklaringen hiervoor en verder onderzoek hiernaar zal moeten worden uitgebreid. Wellicht een uitdaging voor mijn opvolger.

Inmiddels is de OMEGA-I-studie uitgebreid met OMEGA-II. Het totale aantal vrouwen is uitgebreid tot meer dan 43.000 vrouwen. Wij zullen binnenkort in staat zijn om met een follow-up van 21 jaar het eierstokkankerrisico te berekenen met een hoge mate van betrouwbaarheid. Als het risico met langere vervolgtijd gelijk blijft of groter wordt zal dat de eerste bevindingen consistent maken.

### **Het kind**

Een andere belangrijke vraag is natuurlijk of ivf een nadelig effect heeft voor het kind. Elbling vond in 1973 dat superovulatie in muizen gepaard ging met een hoger percentage misvorming aan de ledematen en afwijkingen in het centraal zenuwstelsel.<sup>21</sup> Dit was de eerste publicatie van mogelijke nadelige effecten op de nazaten bij de muis. Het afgelopen decennium zijn meerdere grote studies over kankerrisico bij kinderen na ivf verschenen, met name uit Denemarken en Zweden. Källén e.a. vonden een licht verhoogd risico op kanker bij kinderen na ivf.<sup>22,23</sup> Het betrof hier echter maar 53 casus met kanker tegen 38 verwacht in de algemene bevolking.

In totaal bevat het OMEGA-kindercohort op dit moment meer dan 50.000 kinderen, waarvan 26.636 kinderen na ivf zijn geboren. De eerste bevindingen tot nu toe geven een geruststellend beeld. We zien geen verhoogd risico van betekenis in de ivf-groep ten opzichte van kinderen die op een natuurlijke manier zijn verwekt (on gecorrigeerde HR: 1.11; 95% CI 0.78-1.60; gecorrigeerde HR: 1.20; 95% CI 0.81-1.79). Ook ten opzichte van de algemene bevolking zien we geen significant verhoogd risico in de ivf-groep (SIR:1.17; 95% CI 0.93-1.45).<sup>24</sup> Dit zijn gelukkig geruststellende berichten voor de ouders en kinderen. Wat verklaart dan het verschil met de Deense studies? Ik denk dat onze studie een betere controlegroep heeft en meer gedetailleerde informatie.

Ik wil vooral al die tienduizenden vrouwen bedanken die aan dit onderzoek hebben meegewerkt. Zij hebben lange vragenlijsten ingevuld en als je na de hormoonbehandelingen een kind hebt gekregen vul je graag de lijst in. Maar met name die vrouwen die daarna ongewenst kinderloos zijn gebleven wil ik bedanken. Voor hen is het vaak heel moeilijk geweest om de lijst in te vullen want een niet ingevulde kinderwens is niet makkelijk te accepteren, dat weet je als gynaecoloog maar al te goed.

We zijn in staat geweest om achteruit te analyseren en vooruit te concluderen. *Achteruit voorwaarts*. Het was een ingewikkeld, lang en vooral duur onderzoek. Hoe anders had het kunnen zijn als van meet af aan gezondheidsbijwerkingen werden geregistreerd in een nationale ivf-database. Ik weet dat het moeilijk is, maar het moet toch mogelijk zijn in deze e-tijd een nationale digitale bijwerkingendatabase te ontwikkelen.



Uit onze OMEGA-studie bleek dat tijdelijke hoge doses endogene, lichaamseigen, oestrogenen geen nadelig effect hebben op de borst. Wereldwijd, maar zeker ook in Nederland, is er geen overeenstemming over oestrogeensubstitutie bij dragsters van het BRCA 1 of 2 gen, die rond de 40 jaar hun ovaria preventief laten verwijderen om het risico op borstkanker en eierstokkanker te verkleinen. Verschillende studies hebben aangetoond dat het risico op borstkanker daarna significant verlaagd is, maar leven zonder eierstokken, zonder hormonen kan voor veel vrouwen een hel zijn. Overgangsklachten als je 40 bent is vaak niet mee te leven. Medici denken daar niet vaak genoeg aan. Behandeling met hormonen kan dit zeker verbeteren.

Grofweg de helft van deze vrouwen krijgt in Nederland hormoonsubstitutie en de andere helft niet. Omdat er geen consensus in de wereld bestaat is de HIRISE-studie gestart om de veiligheid van hormoonsubstitutie op de borst bij deze vrouwen te onderzoeken. Gezien de strikte inclusie en het relatief gering voorkomen heeft het uiteindelijk 10 jaar geduurd voordat de studie klaar was. Christien Buis vond dat het voorsnog zo lijkt te zijn dat hormoonsubstitutie therapie bij vrouwen met deze BRCA-genmutatie geen negatieve invloed heeft op de borst voor de korte en lange termijn.<sup>125</sup> Dat is wel een bijzondere bevinding die bevestigd moet worden in een grotere groep vrouwen, maar HIRISE is de eerste prospectieve studie waarin dit is onderzocht. Dat zou betekenen dat vrouwen na preventieve verwijdering van de ovaria veilig hormoonsubstitutie therapie kunnen gebruiken.

Dat de vrouwen met een BRCA-genmutatie een bijzondere groep is bleek ook wel uit het proefschrift van Peggy Vencken dat samen met Caroline Seynaeve en Mieke Kriege is gerealiseerd. Zij toonde aan dat vrouwen met een BRCA-genmutatie-ovariumcarcinoom een betere overleving hebben met chemotherapie ten opzichte van het gewone ovariumcarcinoom.<sup>26,27</sup> Het is zeer de moeite waard om bij hen te onderzoeken of PARP-remmers een langere overleving kunnen geven. De bevindingen van Peggy pleiten ervoor om alle vrouwen met een ovariumcarcinoom genetisch te testen en op basis daarvan selectief chemotherapie te geven, met een mogelijk betere en langere overleving.

Ten slotte vonden wij in het OMEGA-bestand dat endometriose een risicofactor is voor eierstokkanker. Een belangrijke bevinding. Endometriose komt steeds meer op jonge leeftijd voor en wordt door collega's niet altijd serieus genomen. Juist bij endometriose is het belangrijk deze vroegtijdig op te sporen en te behandelen. Endometriose is een lastig te behandelen ziekte en goede, vroege behandeling kan voor de vrouw veel pijn en andere ellende voorkomen.

## De basale research

In 1997 startte Leen Blok moleculair biologisch onderzoek van het endometrium van de baarmoeder samen met Theo Helmerhorst en Frans Huikeshoven. Het onderzoek betrof het genereren van genexpressiepatronen van endometriumkanker om op die manier te kunnen onderscheiden tussen agressieve en minder agressieve tumoren; en om de achterliggende oncogenese beter te kunnen begrijpen. Ellen Smid-Koopman maakte hierbij gebruik van de eerste cDNA expression arrays.<sup>128,29</sup> Eline Hanekamp werd in januari 1999 aangesteld op een NWO-grant om de rol van progesteron en de receptoren in endometriumcarcinogenese vast te stellen. Zij vond dat de remmende werking van progesteron op de ontwikkeling en uitzaaiing van endometriumkanker waarschijnlijk werkt via remming van het Wnt-siginaaltransductiepad.<sup>30</sup>

Naar aanleiding van deze bevinding kon Susanne Gielen in september 2001 in samenwerking met prof Ricardo Fodde van de afdeling Pathologie beginnen aan haar onderzoek naar de oestrogeen- en antioestrogeenwerking van Tamoxifen in het endometrium.<sup>31</sup> Gebruikmakend van uniek humaan endometriumweefsel bleek het ook mogelijk om de in vivo resultaten in de mens te bevestigen.

Van 2002-2007 is in samenwerking met Lenus Kloosterboer van Organon onderzoek verricht naar het werkingsmechanisme op het endometrium van Tibolone, bekend als Livial; een hormoon dat gebruikt wordt door vrouwen met overgangsklachten. Samen met Payman Hanifi-Moghaddam, Bianca Boers-Sijmons, Annette Klaassens en Heidy van Wijk konden we laten zien dat Tibolone inderdaad een zowel progestagene als licht oestrogene werking heeft op het endometrium.<sup>32</sup>

Marten van der Zee en Paul van der Horst konden, met behulp van een KWF-grant, in geconditioneerde APC-knockoutmuizen laten zien dat activering van Wnt-siginaaltransductie leidt tot voorloperstadia van endometriumkanker. Paul van der Horst heeft in samenwerking met de groep van prof. Frederic Amant uit Leuven gevonden dat verhoogde Wnt-siginaaltransductie waarschijnlijk ook een rol speelt bij de metastasering van endometriumkanker.<sup>33</sup>

Verder heeft Paul laten zien dat ovariumkanker ontstaat vanuit het uiteinde van de eileider. Dit werk laat zien dat vroege detectie van ovariumkanker zich vooral moet richten op de eileider en niet zozeer op de ovaria.

Prachtig onderzoek. Toch is het onderzoek gestopt. Het onderzoek was dicht bij de identificatie van de stamcel in de eileider. Dé cel die uiteindelijk een verklaring kon geven voor het ontstaan van eierstokkanker, maar deze niche bleek niet voldoende voor financiering van de NWO of het KWF. Na 4 jaar afgewezen aanvragen heb ik tenslotte in 2013 de beslissing moeten nemen om dit prachtige onderzoek te beëindigen en dat doet pijn, heel veel pijn. Geen postdoc, geen oio, geen laboranten, geen hoofdonderzoeker. Dit is de zwarte kant van onderzoek doen. Niet voorwaarts meer, maar achteruit. Leen Blok heeft gelukkig een mooie baan in het onderwijs van het Erasmus MC gekregen en daar ligt ook zijn passie.

## Het onderwijs

Een van de mooiste aspecten van het hoogleraar zijn is onderwijs geven aan studenten, coassistenten, arts-assistenten en fellows. De tips en trucs die je zelf door de jaren heen in verschillende instituten hebt mogen leren, kun je overdragen aan jonge mensen. De progressie van de handvaardigheid van de jonge dokter is een genoegen om mee te maken. Operatieve talenten geven je energie. U begrijpt dat ik het opereren een van de belangrijkste onderdelen van mijn vak vind. Dit is wel een deel van het vak dat ik zeker ga missen.

Handvaardigheid is een steeds groter probleem in het chirurgische deel van onze opleiding. Kilometers maken is belangrijk en ik ondersteun dan ook van harte BOEG: Bezinning Op Eindtermen Gynaecologie: niet iedereen hoeft te opereren.

Nog altijd vind ik het onbegrijpelijk dat wij in de buik opereren en niet meedoen aan de vooropleiding chirurgie, terwijl andere buikoperateurs, zoals urologen, dat wel doen. Een gemiste kans. Indien de aios kiest voor het chirurgische deel van de gynaecologie zou een stage abdominale chirurgie van minimaal 6 maanden verplicht moeten zijn. Dit is een gratis advies aan het Concilium van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie.

Het onderwijs in volle collegezalen met patiëntendemonstraties is naar mijn mening een zeer belangrijk onderdeel van de opleiding van studenten. Het huidige onderwijs wordt te veel versnipperd door te veel docenten die zo nodig allemaal hun eigen ding moeten vertellen. De student ziet vaak meer dan 40 verschillende docenten in een onderwijsblok. Laat de hoogleraar weer een groot deel van het onderwijs naar zich toe trekken. Het is tenslotte een van haar/zijn belangrijke taken die tegenwoordig maar al te makkelijk aan anderen wordt overgegeven.

Hoe moet het nu verder met ons vak. De Gynaecologische Oncologie heeft meer relatie met de Interne en Chirurgische Oncologie. Maar hoe moet het dan met de opleiding. Moet een gynaecoloog-oncoloog nog een gehele opleiding in de verloskunde volgen, of alleen een basis om goed te begrijpen wat een zwangere vrouw is. Dan zou het fellowship gynaecologische oncologie kunnen worden afgeschaft. Twee jaar basisverloskunde is voldoende en aansluitend 1 jaar gynaecologie, 1 jaar chirurgie en vervolgens – binnen de opleiding van 6 jaar – 2 jaar gynaecologische oncologie. Dit vereist wel radicale veranderingen, maar ik denk dat de tijd er rijp voor is. Ruud Bekkers adviseerde in zijn artikel van februari 2015 in het Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie terecht om de opleiding te splitsen, maar wel met elkaar verbonden te blijven in één vereniging.<sup>34</sup> Maar er kan nog meer wellicht. Moeten we niet net als in andere landen, zoals bijvoorbeeld de VS, naar een gynaecoloog-oncoloog die ook bevoegd is om een sigmoïdrectie te verrichten. Nu moet daarvoor elke keer een chirurg bij geroepen worden. Moeten we niet nadenken over een nieuw specialisme oncologische bekkenchirurg opgeleid vanuit de heelkundige, urologische en gynaecologisch visie? Misschien ben ik een roepende in de woestijn, maar ik vind dit een uitdaging voor de federatie van medisch specialisten.

## Het management

**A**fdelingshoofden zijn meestal niet opgeleid voor het management: dat gaat vanzelf of je groeit er wel in, wordt vaak gezegd. Jazeker, je verdrinkt er in als je er geen gevoel voor hebt. Dus het credo is en blijft: vooral niet doen als je er geen binding mee hebt. Ik heb management altijd boeiend gevonden en wellicht is dat ook direct mijn valkuil. Als hoogleraar-afdelingshoofd word je geacht alle 4 taken te kunnen. Kun je één van de activiteiten laten schieten en zo ja welke dan? Management is een grote verantwoordelijkheid waarin je de koppeling bent tussen de Raad van Bestuur en de medewerkers van de afdeling, maar patiëntenzorg is de hoeksteen van het ziekenhuis en als afdelingshoofd moet je actief bij de zorg betrokken blijven. Een afdelingshoofd achter het bureau zal binding met zijn kliniek gaan missen.

Het NFU-rapport “Governance voor kwaliteitsverbetering in opleidingsziekenhuizen” is duidelijk over een aantal managementaspecten.<sup>35</sup> In het rapport wordt kritisch nagedacht over wat de kernelementen van een goede organisatie zijn om van projectmatige kwaliteitsverbetering te komen tot inbedding ervan in de organisatie. En wat is de rol van de Raad van Bestuur en de afdelingshoofden hierin?

Verschillende gremia spelen een belangrijke rol:

1. Raad van Bestuur
2. Lijnmanagement
3. Stafbestuur
4. Commissies
5. Bureau kwaliteit

De samenhang en afstemming tussen deze vijf gremia (wat beleg je waar) bepaalt hoe de kwaliteitsstructuur functioneert. Kwaliteit is de haarlemmerolie en speelt een belangrijke rol in de afstemming en coördinatie tussen deze vijf gremia. Opvallend is dat de betrokkenheid van patiënten en patiëntenorganisaties bij de kwaliteitsgovernance nog altijd niet genoemd wordt. De opleidingsziekenhuizen benoemen dat zij overleg voeren met de cliëntenraad, maar participatie van patiënten lijkt geen duidelijk herkenbare rol te spelen. Ik ben van mening dat juist patiëntenorganisaties een belangrijke rol hierin verdienen. Zij zijn tenslotte onze belangrijkste klanten.

## Het Stafconvent

In Nederlandse ziekenhuizen verschilt de functie van het bestuur stafconvent. In één UMC is er zelfs geen bestuur stafconvent meer, omdat het ziekenhuis een lijngestuurde organisatie wil zijn. Maar waar is dan nog de onafhankelijkheid van de staf, wie geeft dan nog commentaar op een besluit van de Raad van Bestuur? Er is geen eenduidigheid in de ziekenhuizen: sommige stafconventen adviseren alleen over kwaliteit van zorg terwijl andere juist beleidsvormend zijn. Het is een goede zaak om leden van het bestuur stafconvent ambassadeur te maken van kwaliteits-, veiligheids- en andere commissies, die als taak hebben het middenmanagement te enthousiasmeren en te zorgen voor het overdragen van de gekozen strategie.

Er zijn 328 artikelen in Medisch Contact verschenen over stafbesturen, een opmerkelijk grote hoeveelheid. Het merendeel gaat over problemen van een stafbestuur met de raad van bestuur of binnen het stafbestuur en verbetertrajecten in de communicatie. Behoort het aanspreken van disfunctionerende collega's bij het stafconvent of bij de lijnverantwoordelijken? Het Ruwaard van Putten ziekenhuis moest haar poorten sluiten wegens een aantal disfunctionerende specialisten. Was het eerder te voorzien geweest dat er forse problemen waren in die maatschap? In het onderzoeksrapport over veiligheid in het Ruwaard van Putten ziekenhuis staat daarover het volgende.<sup>36</sup> Ik citeer uit het rapport: "het ontbreken van een productief sociaal contact tussen de Raad van Bestuur en medisch specialisten binnen het Ruwaard van Putten ziekenhuis zorgde ervoor dat de formele sturingsinstrumenten hun kracht verloren". Uiteindelijk nam niemand echt verantwoordelijkheid voor de kwaliteit en veiligheid van zorg in het ziekenhuis. Een goed functionerend stafbestuur had hier corrigerend kunnen optreden, zonder de collegialiteit te verliezen. Transparantie is het enige dat helpt. "Als je de dokters niet mee hebt, wordt het niks", zei bestuurder Marianne Sint in 2012 in een interview.<sup>37</sup> Het adstrueert weer eens hoe belangrijk de rol van een stafconvent is, niet alleen in een UMC maar in alle ziekenhuizen. Raden van bestuur die geen contact hebben met hun medische staf dreigen in isolement te komen.

Toch zijn stafvoorzitters niet altijd te benijden, concludeert Joost Visser in Medisch Contact van 28 oktober 2011.<sup>38</sup> Onder de waakzame blik van hun medestafbestuurders en achterban moeten zij zó zaken doen met de raad van bestuur dat die de best mogelijke besluiten neemt – het best voor het ziekenhuis, natuurlijk, maar ook voor de medische staf. Een lastige klus. Belangrijk is daarbij een goede relatie te hebben met de raad van bestuur in een open en soms vertrouwelijke relatie. Als stafvoorzitter weet je soms zaken waar je vaak nog niet over kan praten. Dat vereist discretie en politiek gevoel.

Scholten en Van der Grinten constateren al in 2003 dat ten gevolge van de Wet op het geïntegreerd medisch-specialistisch bedrijf, de medische staf van de ziekenhuizen zich is gaan organiseren en professionaliseren.<sup>39</sup> Tevens constateren zij dat de raden van bestuur die te maken hebben met zo'n goed georganiseerde, sterke staf daar ook echt blij mee zijn. Dit is te begrijpen: adequate organisatie rond nieuwe medisch inhoudelijke ontwikkelingen is alleen mogelijk is als de professionals zelf de ideeënstream en prioritering daarvan organiseren.

Het Erasmus MC heeft gekozen voor negen themabesturen. De themavoorzitter is lid van het Stafconvent. Vier jaar heb ik het Stafconvent mogen voorzitten. Het waren spannende tijden, maar ook leerzame tijden. Belangrijk is ook de rol die de Raad van Toezicht hierbij speelt. Het hoeft geen betoog dat het Erasmus MC bestuurlijk een moeilijke tijd heeft gehad. De Raad van Toezicht moet mijns inziens alle nodige informatie krijgen om zich een beeld te kunnen vormen. In mijn periode was dat telefonisch. Dat moest beter. De raden van toezicht moeten, naast het structureel overleg met de raad van bestuur, ook minimaal twee of drie keer per jaar met het stafconvent overleggen. Stafconventen willen dat ook. De onderbuikgevoelens van een organisatie als een ziekenhuis zijn goed bekend bij een stafconvent. Transparantie staat daarbij bovenaan.

Hoe moet het Stafconvent verder. Ik zou zeggen niet te veel achteruit kijken maar voorwaarts kijken. Wij kijken alleen vooruit in Koers 18 en ongetwijfeld straks naar Koers 023. Het Erasmus MC gaat een prachtige toekomst tegemoet in een fantastisch nieuw ziekenhuis.

## Dankwoord

**I**k dank het College van Bestuur en de Raad van Bestuur voor het vertrouwen dat zij in de afgelopen 16 jaar in mij hebben gehad. Het was een genoegen hier te mogen werken. Het prachtige nieuwe ziekenhuis is bijna klaar met belangrijke veranderingen. Daniel eindelijk in de centrumlocatie.

Een afdeling besturen doe je niet alleen maar met iedereen samen, ieder met zijn eigen verantwoordelijkheid en mandaat. Transparantie is voor mij altijd het allerbelangrijkste geweest, ook al vinden mensen een directe aanpak soms lastig.

Ik was dit vak nooit begonnen zonder de colleges van prof. Janssens en zijn uitbeelding van uterus en tubae tijdens colleges. Prof. Schoemaker, beste Joop, ik was je eerste eigen promovendus. Je leerde mij wetenschappelijk denken en vooral het steroidschema uit het hoofd te leren. Prof. Kenemans, beste Peter, kort na mijn promotie ging ik met jou in de oncologie. Ik heb er nooit spijt van gehad. Jouw credo was: als je het niet meer begrijpt ga je terug naar de basis. Ik heb het vele malen toegepast. Beste Theo, toen je in 1998 vroeg om in Rotterdam te komen werken, wilde ik eerst er over nadenken, een Amsterdammer in Rotterdam? Ik heb er geen seconde spijt van gehad.

Dank subafdelingshoofden Marianne, Joop en Eric voor de mooie samenwerking, we waren het niet altijd met elkaar eens maar we kwamen er samen altijd weer uit. Eric, succes met de nieuwe afdeling. Jullie gaan een spannende tijd tegemoet. Gescheiden, maar met een gezamenlijke opleiding. Dank andere leden van het subafdelingsoverleg Ineke, Yvonne, André en Dick: geen vervelende opdrachten meer over financiën, jullie houden tijd over. Dank afdelingshoofden en Anneke voor de mooie samenwerking in het Bestuur Thema Sophia. Dank Themavoorzitters van het Stafconvent, Heleen, Nicky en Steven voor de fantastische tijd in Stafconvent. Ernst, dank voor de vele uren sparren over de toekomst van het ziekenhuis. Het waren intrigerende momenten die je energie gaven.

Gynaecologische Oncologie is primair een chirurgisch vak. Ik kan achteruit kijken op een prachtige tijd met mijn collega's Lena, Celesta, Eva Maria, Ramon en Heleen. Het is duidelijk dat ik gemist kan worden. Ik laat een mooie afdeling achter. Dank radiotherapeuten en internist-oncologen voor de fijne en vooral open samenwerking.

Ik zal het missen maar vooral de operaties, want daar ligt mijn hart toch voor het grootste deel. Ik ben primair altijd een dokter-operateur geweest.

Verloskunde is de corebusiness van een afdeling Verloskunde en Gynaecologie, een 24 urenbedrijf met veel pathologie. Dank zij de inzet van alle V&G-collega's zijn we een topafdeling in Nederland geworden. Niet in de laatste plaats ook dankzij een top-verpleging en dat mag wel eens hardop worden gezegd. Dank allen hiervoor.

Dank aan alle aios, anios en onderzoekers voor de mooie jaren.

Dank alle promovendi die ik niet bij naam heb genoemd, jullie resultaten waren er niet minder om. Met groot plezier denk ik terug aan onze skiweekenden met staf en assistenten.

Dank alle OMEGA-onderzoekers en datamanagers. Ik blijf voorlopig nog bij de OMEGA-groep.

Wat is een universiteit zonder studenten; de grote vijver waar wij talenten uit moeten selecteren. De studenten bedank ik voor al de tijd die we samen doorbrachten op college of aan de operatietafel. Zij zijn onze toekomst.

Veel respect heb ik altijd gehad voor mijn patiënten; wat zij doorstaan is met geen pen te beschrijven. Kankerdiagnose, operatie, chemotherapie, radiotherapie met veelal complicaties en zij ondergingen het allemaal zonder ook maar één keer te klagen. Chapeau.

Ten slotte dames en heren, is werken zonder een thuisfront onmogelijk. Ik heb altijd een mooi thuisfront gehad met twee kinderen en twee schoonkinderen. De belangrijkste is Beatrice, mijn altijd steunende vrouw, die er ondanks haar eigen praktijk altijd voor mij was. Er zal nu zeker meer tijd zijn om verder te zeilen, samen met Rosa.

Wat wil een mens nog meer.

Ik heb gezegd.



## Referenties

- <sup>1</sup> <http://www.nfu.nl/thema/transparantie-oncologische-zorg>.
- <sup>2</sup> Semm Pelviskopie und Hysteroskopie, Schattauer 1976.
- <sup>3</sup> <http://www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/rapport-Kanker-in-Nederland-tot-2020.pdf>.
- <sup>4</sup> Inaugurele rede CW Burger: hormonen en kanker. 9 juni 2000.
- <sup>5</sup> Nijman HW<sup>1</sup>, Burger CW, Baak JP, Schats R, Vermorken JB, Kenemans P. Borderline malignancy of the ovary and controlled hyperstimulation, a report of 2 cases. *Eur J Cancer*. 1992;28A(12):1971-3.
- <sup>6</sup> Whittemore AS, Harris R, Iltis J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*. 1992 Nov 15;136(10):1212-20.
- <sup>7</sup> MILLEN JW Thalidomide and limb deformities. *Lancet*. 1962 Sep 22;2(7256):599-600.
- <sup>8</sup> Osterman PO Myelopathy after clioquinol treatment. *Lancet*. 1971 Sep 4;2(7723):544.
- <sup>9</sup> Robboy SJ, Scully RE, Herbst AL Pathology of vaginal and cervical abnormalities associated with prenatal exposure to diethylstilbestrol (des). *J Reprod Med*. 1975 Jul;15(1):13-18.
- <sup>10</sup> Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy JM, Slater JM, Steptoe PC, Webster JM. Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1984 Mar;1(1):3-23.
- <sup>11</sup> Ackermann SB, Stokes GL, Swanson RJ, Taylor SP, Fenwick L. Toxicity testing for human in vitro fertilization programs. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1985 Sept;2(3):132-7.
- <sup>12</sup> Charles d, Barr w, Bell et, Brown jb, Fotherby k, Loraine ja. Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1964 aug 1;86:913-22.
- <sup>13</sup> Bettendorf g, Breckwoldt m, Knoerr K, Stegner HE. Pregnancy after hypophysectomy and treatment with human pituitary gonadotropin. *Dtsch Med Wochenschr*. 1964 Oct 9;89:1952-7.
- <sup>14</sup> Klip H, Burger CW, de Kraker J, van Leeuwen FE; OMEGA-project group. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. 2001 Nov;16(11):2451-8.
- <sup>15</sup> Klip H, Burger CW, Kenemans P, van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control*. 2000 Apr;11(4):319-44. Review.
- <sup>16</sup> van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, Jansen CA, Helmerhorst FM, Cohlen BJ, Willemsen WN, Smeenk JM, Simons AH, van der Veen F, Evers JL, van Dop PA, Macklon NS, Burger CW. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod*. 2011 Dec;26(12):3456-65.
- <sup>17</sup> Alexandra W. van den Belt-Dusebout; Mandy Spaan; Cornelis B. Lambalk; Marian Kortman; Joop S.E. Laven; Evert J.P. van Santbrink; Lucette A.J. van der Westerlaken; Ben J. Cohlen; Didi D.M. Braat; Jesper M.J. Smeenk; Jolande A. Land; Mariëtte Goddijn; Ron J.T. van Golde; Minouche M. van Rumste; Roel Schats; Michael Hauptmann; Matti A. Rookus; Curt W. Burger; Flora E. van Leeuwen. Long-term risk of breast cancer after ovarian stimulation for in vitro fertilization. Submitted JNCI.
- <sup>18</sup> Alexandra W. van den Belt-Dusebout et al. In preparation.
- <sup>19</sup> Lavasani S, Chlebowski RT, Prentice RL, Kato I, Wactawski-Wende J, Johnson KC, Young A, Rodabough R, Hubbell FA, Mahinbakht A, Simon MS. Estrogen and colorectal cancer incidence and mortality. *Cancer*. 2015 Sep 15;121(18):3261-71
- <sup>20</sup> Mandy Spaan, Alexandra W. van den Belt-Dusebout, Curt W. Burger, Flora E. van Leeuwen, on behalf of the OMEGA-project group. Colorectal cancer risk after ovarian stimulation for in vitro fertilization. Submitted.
- <sup>21</sup> Elbling L. Does gonadotrophin-induced ovulation in mice cause malformation in the offspring? *Nature* 1973;246:37-9.

- <sup>22</sup> Källén J, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):270.
- <sup>23</sup> Källén B1, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2011 Jan;26(1):253-8.
- <sup>24</sup> Spaan M. et al. in preparation
- <sup>25</sup> Buis C, van Doorn HC, Burger CW. In preparation.
- <sup>26</sup> Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg ME, Hooning MJ, Berns EM, Jager A, Collée M, Burger CW, Seynaeve C. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22(6):1346-52.
- <sup>27</sup> Vencken PM, Reitsma W, Kriege M, Mourits MJ, de Bock GH, de Hullu JA, van Altena AM, Gaarenstroom KN, Vasen HF, Adank MA, Schmidt MK, van Beurden M, Zweemer RP, Rijcken F, Slangen BF, Burger CW, Seynaeve C. Outcome of BRCA1- compared with BRCA2-associated ovarian cancer: a nationwide study in the Netherlands. *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2036-42.
- <sup>28</sup> Blok LJ, De Ruiter PE, Kühne EC, Hanekamp EE, Grootegoed JA, Smid-Koopman E, Gielen SC, De Gooyer ME, Kloosterboer HJ, Burger CW Progesterone effects of tibolone on human endometrial cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2327-34.
- <sup>29</sup> Smid-Koopman E, Blok LJ, Kühne LC, Burger CW, Helmerhorst TJ, Brinkmann AO, Huikeshoven FJ. Distinct functional differences of human progesterone receptors A and B on gene expression and growth regulation in two endometrial carcinoma cell lines. *J Soc Gynecol Investig*. 2003 Jan;10(1):49-57.
- <sup>30</sup> Hanekamp EE, Gielen SC, De Ruiter PE, Chadha-Ajwani S, Huikeshoven FJ, Burger CW, Grootegoed JA, Blok LJ. Differences in invasive capacity of endometrial cancer cell lines expressing different progesterone receptor isoforms: possible involvement of cadherins. *J Soc Gynecol Investig*. 2005 May;12(4):278-84.
- <sup>31</sup> Gielen SC, Burger CW, Kühne LC, Hanifi-Moghaddam P, Blok LJ. Analysis of estrogen agonism and antagonism of tamoxifen, raloxifene, and ICI182780 in endometrial cancer cells: a putative role for the epidermal growth factor receptor ligand amphiregulin. *Soc Gynecol Investig* 2005 Oct;12(7):e55-67
- <sup>32</sup> Hanifi-Moghaddam P, Boers-Sijmons B, Klaassens AH, van Wijk FH, den Bakker MA, Ott MC, Shipley GL, Verheul HA, Kloosterboer HJ, Burger CW, Blok LJ. Molecular analysis of human endometrium: short-term tibolone signaling differs significantly from estrogen and estrogen + progestagen signaling. *J Mol Med (Berl)*. 2007 May;85(5):471-80.
- <sup>33</sup> van der Horst PH1, van der Zee M, Heijmans-Antonissen C, Jia Y, DeMayo FJ, Lydon JP, van Deurzen CH, Ewing PC, Burger CW, Blok LJ. *Int J Cancer*. 2014 Sep 1;135(5):1028-37. doi: 10.1002/ijc.28746. Epub 2014 Mar 20. A mouse model for endometrioid ovarian cancer arising from the distal oviduct.
- <sup>34</sup> Ruud Bekkers. *Gynaecologen anno 2015...de opleiding ter discussie*. *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie*. Vol 128, februari 2015.
- <sup>35</sup> NFU rapport "Governance voor kwaliteitsverbetering in opleidingsziekenhuizen" 2014.
- <sup>36</sup> Inspectie voor de Gezondheidszorg Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. *Inspectierapport over verscherpt toezicht op het Ruwaard van Putten Ziekenhuis* Publiekversie december 2013 Utrecht, december 2013
- <sup>37</sup> Zomerportret 4: Isala-bestuurder Marjanne Sint. *Medisch Contact* Nr. 31/32 - 03 augustus 2012, Jaargang 2012: pagina's 1806-1808
- <sup>38</sup> Joost Visser. *De dokter als baas. Specialist en manager in een nieuwe verhouding* *Medisch Contact* 2002; 35 - 27 augustus.
- <sup>39</sup> Scholten GRM, Grinten TED van der. *Medische staf op weg naar partnership? De deelname van de medisch specialisten in de besturing van Nederlandse ziekenhuizen*. *Acta Hospitalia* 2003; 2: 7-66. Het stafconvent.



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

ISBN 978-94-914-6226-9

