



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Vulvar cancer : pathogenesis, molecular genetics and treatment

Nooij, L.S.

Citation

Nooij, L. S. (2018, June 28). *Vulvar cancer : pathogenesis, molecular genetics and treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/62866>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/62866>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/62866> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Nooij, Linda

Title: Vulvar cancer : pathogenesis, molecular genetics and treatment

Date: 2018-06-28

APPENDICES

Nederlandse samenvatting
List of abbreviations
List of publications
Dankwoord
Curriculum Vitae

Nederlandse samenvatting

Inleiding

Schaamlipkanker of vulvacarcinoom is een zeldzame gynaecologische tumorsoort die in Nederland jaarlijks bij ongeveer 300 nieuwe patiënten wordt vastgesteld. De laatste jaren is het aantal gevallen van vulvacarcinoom toegenomen, waarschijnlijk door de toegenomen gemiddelde leeftijd van de bevolking en een toename van het aantal infecties met het humaan papillomavirus (HPV), het virus dat ook baarmoederhalskanker kan veroorzaken. Het meest voorkomende tumortype van vulvacarcinoom is het plaveiselcelcarcinoom (90%), uitgaande van de epitheelcellen van de huid van de schaamlippen. Verspreiding van het vulvacarcinoom vindt behalve in de directe omgeving van de tumor soms ook via de lymfebanen plaats, waarbij de lymfeklieren in de liezen het eerste station zijn waar uitzaaiingen worden gevonden.

Behandeling van vulvacarcinoom

De behandeling van eerste keus voor patiënten met vulvacarcinoom is chirurgie. De afgelopen decennia is de chirurgische behandeling van vulvacarcinoom steeds verder ontwikkeld van radicale naar meer behoudende chirurgie. De uitgebreidheid van de chirurgische behandeling van de primaire tumor en de liezen wordt bepaald door de grootte en locatie van de tumor op de vulva. Patiënten met een vulvacarcinoom met een infiltratiediepte van <1 mm hoeven alleen lokaal behandeld te worden, door middel van een zogenaamde radicale lokale excisie van de tumor. Dit houdt in dat de tumor ruim verwijderd wordt, waarbij gestreefd wordt naar een tumor-vrije snijrand van 8 mm of meer. Patiënten met een vulvacarcinoom met een infiltratiediepte van ≥ 1 mm moeten naast een radicale lokale excisie ook een behandeling van de liezen ondergaan. Indien de tumor op één plek op de vulva is gelokaliseerd en kleiner is dan 4 cm, kan er een schildwachtklierprocedure worden uitgevoerd. De schildwachtklier is de eerste lymfeklier waar tumorcellen naar uitzaaien. De schildwachtklierprocedure bestaat uit het pre-operatief inspuiten van een radioactieve stof en een blauwe kleurstof rondom de tumor op de vulva. Tijdens de operatie kan dan met behulp van het opmeten van de hoeveelheid radioactiviteit en de kleurstof bepaald worden welke lymfklier de schildwachtklier is. Omdat dit het eerste station is waar uitzaaiingen te vinden zullen zijn, hoeft alleen deze klier verwijderd te worden om te onderzoeken of er inderdaad uitzaaiingen zijn naar de lymfeklieren in de lies. Indien er tumorcellen worden gevonden in de schildwachtklier is een uitgebreide operatie van de liezen noodzakelijk. Dit is ook nodig indien de tumor groter is dan 4 cm of indien er meerdere tumoren op de vulva aanwezig zijn. In deze gevallen worden ofwel alle lymfeklieren uit de lies verwijderd (liesklierdissectie), ofwel alleen de vergrote, mogelijk aangedane lymfeklieren verwijderd (een liesklier debulking). Deze uitgebreide liesoperaties zijn geassocieerd met een hoge kans op complicaties, zoals wondinfecties of lymfoedeem in de benen.

Prognose van vulvacarcinoom

De prognose voor patiënten met vulvacarcinoom is over het algemeen goed, met een totale vijfjaars overleving van 70%. De aanwezigheid van lymfkliermetastasen in de liezen heeft een negatieve invloed op de prognose, net als het ontwikkelen van een lokaal recidief na primaire behandeling. Voor vrouwen die een recidief in de lymfeklieren in de liezen ontwikkelen is de prognose zeer slecht; het grootste deel van deze patiënten overlijdt binnen twee jaar aan de gevolgen van dit liesklierrecidief.

Ontstaanswijze van vulvacarcinoom

Vulvacarcinoom kan via twee verschillende routes ontstaan, op basis van de aan- of afwezigheid van HPV. Ongeveer 30% van de vulvacarcinomen ontstaat na langdurige besmetting met HPV en heeft vulvaire high grade squamous intraepithelial neoplasia (HSIL) als voorstadium. Dit type vulvacarcinoom wordt voornamelijk bij jongere vrouwen gevonden en is geassocieerd met roken, promiscuïteit en een niet goed functionerend immuunsysteem.

Het overgrote deel van de vulvacarcinomen (70%) wordt echter niet veroorzaakt door HPV, maar door genetische mutaties en epigenetische veranderingen. Epigenetische veranderingen zijn omkeerbare veranderingen in de functie van genen die optreden zonder wijzigingen in het DNA van de genen. De meest gevonden genetische mutatie bij vulvacarcinomen en voorstadia is een mutatie in het tumor-suppressor gen *TP53*. De HPV-onafhankelijke vulvacarcinomen komen vaker voor bij oudere vrouwen en hebben differentiated vulvaire intraepitheliale neoplasie (dVIN) als voorstadium. Daarnaast bestaat er een sterke associatie tussen lichen sclerosus (LS) en dVIN. LS is een chronische auto-immuun ontsteking die leidt tot verdunning van de huid en uiteindelijk het verdwijnen van de kleine schaamlippen. Vrouwen met LS aan de vulva hebben zo'n 3-5% kans op het ontwikkelen van vulvacarcinoom gedurende hun leven.

Op dit moment is het meeste onderzoek gedaan naar de moleculaire mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van vulvaire HSIL en HPV-afhankelijke vulvacarcinomen. Dit komt mede doordat HPV ook betrokken is bij de ontwikkeling van andere tumorsoorten, zoals baarmoederhalskanker en hoofd-hals kanker.

Inhoud van dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift is tweeledig. In het eerste gedeelte hebben we geprobeerd een aantal belangrijke klinische vraagstukken ten aanzien van de behandeling van vulvacarcinoom te onderzoeken. In het tweede gedeelte hebben we onderzoek gedaan om meer duidelijkheid te krijgen over de ontstaanswijze van HPV-onafhankelijke vulvacarcinomen.

In **hoofdstuk 2** hebben we gekeken naar de relatie tussen tumor-vrije snijranden en het krijgen van een lokaal recidief. De tumor-vrije snijrand wordt weergegeven als de afstand in millimeters van de tumor tot de resectierand na bewerking door de patholoog. Op dit moment adviseren de meeste nationale en internationale richtlijnen om te streven naar een minimale tumor-vrije snijrand van 8 mm of meer. Dit wordt geadviseerd om de kans op een lokaal recidief te verkleinen en daarmee de prognose voor patiënten te verbeteren. Om deze marge te bereiken wordt tijdens de operatie ongeveer 15 mm gezond vulvaweefsel rondom de tumor verwijderd. Dit kan in sommige gevallen leiden tot problemen of complicaties, met name als de tumor zich dichtbij de urethra of de anus bevindt. In deze studie hebben wij een meta-analyse van de huidige literatuur verricht en daarbij gevonden dat een tumor-vrije snijrand van <8 mm een bijna 2 keer verhoogd risico geeft op een lokaal recidief. Bij het bestuderen van alle geïncludeerde studies viel echter op dat er veel verschillen waren met betrekking tot de onderzochte patiënten. Ook had vrijwel geen van de studies een duidelijke definitie van een lokaal recidief, iets waar binnen de literatuur veel discussie over bestaat. Deze discussie bestaat mede omdat bekend is dat er ook nieuwe primaire carcinomen in het vulvagebied kunnen voorkomen. Als aanvulling op de meta-analyse hebben wij vervolgens in een cohort patiënten uit het LUMC gekeken naar de relatie tussen de tumor-vrije snijrand en het optreden van een lokaal recidief. In deze cohort studie werd een lokaal recidief gedefinieerd als een nieuwe bewezen tumor die binnen twee jaar na de primaire behandeling en aan dezelfde zijde van de vulva was ontstaan. In deze cohort studie vonden we geen verschil in het aantal lokale recidieven als we patiënten met een tumor-vrije snijrand van <8 mm vergeleken met patiënten met een tumor-vrije snijrand van ≥ 8 mm (12.6% versus 10.2%). Patiënten waarbij nog tumorcellen in de snijrand werden aangetroffen (een tumor-positieve snijrand) hadden wel een sterk verhoogd risico op een lokaal recidief (30%). Dit betekent dat het sterk de vraag is of een minimale tumor-vrije snijrand van 8 mm inderdaad noodzakelijk is voor het voorkomen van een lokaal recidief. Het lijkt met name essentieel om de tumor volledig te verwijderen, waarbij de marge minder van belang is. Prospectief onderzoek, waarbij een duidelijke definitie voor lokaal recidief wordt gehandhaafd, is nodig om een definitief antwoord op deze vraag te krijgen.

Hoofdstuk 3 van dit proefschrift richt zich op een ander belangrijk klinisch vraagstuk bij de behandeling van vulvacarcinoom, namelijk de behandeling van de lymfeklieren in de lies. Zoals eerder beschreven hebben sommige patiënten een uitgebreide behandeling van de lymfeklieren in de lies nodig, die kan bestaan uit een volledige liesklierdissectie of een debulking van de lymfeklieren, gevolgd door radiotherapie. Adequate behandeling is van groot belang, omdat een recidief in de lymfeklieren in de lies bijna altijd fataal is voor patiënten. Het is echter bekend dat de liesklierdissectie gepaard gaat met een hoog risico op morbiditeit, zoals wondinfecties, wond defecten, lymfoceles en lymfoedeem in

de benen. Vooral lymfoedeem in de benen is een complicatie die leidt tot veel klachten op de lange termijn. Beperkte behandeling van de lymfeklieren in de lies, zoals een debulking, leidt mogelijk tot een afname van de kans op complicaties. In dit onderzoek hebben wij onder andere gekeken naar het verschil in het aantal recidieven in de lymfeklieren in de lies voor patiënten die een liesklierdissectie of een debulking hadden ondergaan. Daarbij vonden we dat het risico op een recidief in de lymfeklieren van de lies voor beide groepen gelijk is (13.3% in de liesklierdissectie groep versus 15.8% in de debulking groep). Patiënten die een recidief in de lymfeklieren in de lies ontwikkelden hadden een 9 keer verhoogd risico op overlijden in vergelijking met patiënten zonder een recidief in de lymfeklieren in de lies. Daarnaast hebben wij het verschil in complicaties tussen de verschillende behandelingen onderzocht. De kans op complicaties was veel lager in de patiëntengroep die een debulking had ondergaan dan in de patiëntengroep die een liesklierdissectie had ondergaan (13.2% versus 53.3%). Deze studie toont aan dat een debulking inderdaad de behandeling van eerste keus zou moeten zijn voor patiënten met een verdenking op uitzaaiingen in de lymfeklieren in de lies.

In **hoofdstuk 4** wordt een samenvatting van de literatuur ten aanzien van de behandeling van recidief vulvacarcinoom gegeven. De kans op het ontwikkelen van een vorm van recidief van vulvacarcinoom ligt tussen de 12-37%. Er zijn verschillende vormen van recidief van het vulvacarcinoom; een lokaal recidief, een regionaal recidief (in de lymfeklieren in de lies) of een recidief op afstand (buiten het kleine bekken). Ondanks verregaande verbeteringen en aanpassingen in de behandeling van vulvacarcinoom is dit aantal niet gedaald in de afgelopen jaren. De behandeladviezen verschillen per vorm van recidief. Voor een lokaal recidief is de eerste keus chirurgische behandeling. Mocht dit niet mogelijk zijn dan is (chemo)radiotherapie een alternatieve behandeling, danwel als definitieve behandeling, danwel om de tumor eerst te verkleinen waarna alsnog chirurgische behandeling kan plaatsvinden. Ook voor een recidief in de lymfeklieren in de lies is chirurgie de eerste behandelkeus. Indien patiënten tijdens de primaire behandeling geen aanvullende radiotherapie hebben ondergaan, wordt geadviseerd om nu wel aanvullend met radiotherapie te behandelen. Ook bij deze patiënten kan (chemo)radiotherapie overwogen worden als chirurgische behandeling niet mogelijk is. Voor recidieven op afstand bestaan alleen palliatieve behandelmethoden. Belangrijk is dat er geen eenduidig advies te geven is voor patiënten met een recidief vulvacarcinoom en dat het behandeladvies dus altijd geïndividualiseerd dient te worden. Behandeling dient dan ook plaats te vinden in een gespecialiseerd ziekenhuis door een multidisciplinair behandelteam.

Hoofdstuk 5 betreft een literatuurstudie waarin een overzicht wordt gegeven van alle tot nu toe beschreven genetische en epigenetische veranderingen in vulvacarcinomen en voorstadia van vulvacarcinomen. Uit deze studie blijkt dat (epi)genetische veranderingen

vaker worden gevonden in HPV-onafhankelijke tumoren dan in HPV-afhankelijke tumoren. Behalve frequent beschreven genetische mutaties in *TP53* is er weinig bekend over genetische veranderingen bij (voorstadia van) vulvacarcinomen. Er zijn enkele studies die epigenetische veranderingen beschrijven, waarbij voornamelijk epigenetische veranderingen in *CDKN2A* werden gevonden.

In **hoofdstuk 6** hebben wij onderzoek gedaan naar de waarde van een immunohistochemische marker, stathmine, om onderscheid te maken tussen laaggradige en hooggradige HPV-afhankelijke voorstadia van vulvacarcinoom. Deze marker wordt ook voor andere laesies gebruikt om dit onderscheid te maken. In dit onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen vulvaire low-grade intraepithelial lesions (LSIL) en HSIL. Dit onderscheid is belangrijk omdat LSIL niet tot vulvacarcinoom leidt, terwijl patiënten met HSIL zonder behandeling een kans van 9-16% hebben op het ontwikkelen van vulvacarcinoom. In deze studie hebben we aangetoond dat stathmine een sensitieve en specifieke biomarker is voor de diagnose vulvaire HSIL en met name gebruikt kan worden in aanvulling op huidige biomarkers indien er twijfel bestaat over de diagnose. In **hoofdstuk 7** hebben wij met behulp van next generation sequencing (NGS), onderzoek gedaan naar genetische mutaties bij vulvacarcinomen en voorstadia van vulvacarcinomen. In deze studie vonden wij, zoals verwacht, een hoog percentage mutaties in *TP53*, met name in de HPV-onafhankelijke vulvacarcinomen en premaligniteiten. Naast deze mutaties vonden wij ook mutaties in *NOTCH1* en *HRAS*, waarbij genetische mutaties in *NOTCH1* nog niet eerder in de literatuur zijn beschreven. Omdat er veel overeenkomsten waren tussen de mutaties aangetoond bij de voorstadia en de mutaties bij de vulvacarcinomen werd duidelijk dat deze genetische veranderingen al vroeg in de ontwikkeling van vulvacarcinoom een rol spelen. Ook werd duidelijk dat een aanzienlijk deel van de HPV-onafhankelijke vulvacarcinomen géén mutatie had in *TP53* (35%). Het is aannemelijk dat mutaties in *NOTCH1* en *HRAS* bij dit type vulvacarcinoom een belangrijke rol spelen. Deze bevindingen tonen aan dat vulvacarcinomen mogelijk niet in twee, maar in drie verschillende subtypes zou moeten worden ingedeeld. Om aan te tonen of dit ook klinisch van belang is hebben we vervolgens in een groot cohort vulvacarcinomen onderzocht of deze nieuwe indeling leidt tot een verschil in prognose. In dit cohort vonden we een duidelijk betere overleving bij de HPV-afhankelijke vulvacarcinomen in vergelijking met de HPV-onafhankelijke vulvacarcinomen. Daarbij lijkt het erop dat de HPV-onafhankelijke vulvacarcinomen zonder mutatie in *TP53* qua prognose tussen de HPV-afhankelijke vulvacarcinomen en de HPV-onafhankelijke vulvacarcinomen met een *TP53* mutatie in zitten. Deze bevinding moet in een grotere groep worden bevestigd.

De studies beschreven in dit proefschrift hebben tot nieuwe inzichten in zowel de behandeling als de ontstaanswijze van vulvacarcinoom geleid. In **hoofdstuk 8**

worden de bevindingen in dit proefschrift bediscussieerd en vergeleken met de huidige literatuur. Daarnaast worden mogelijke toekomstige studies beschreven, die hopelijk een opzet zullen zijn voor vervolgonderzoek. Deze ontwikkelingen kunnen bijdragen aan een meer geïndividualiseerd behandelplan voor patiënten met vulvacarcinoom met als uiteindelijk doel een verbetering van de prognose in combinatie met een vermindering van de morbiditeit ten gevolge van de vaak ingrijpende behandeling.

List of abbreviations

AI	Allelic imbalance
CI	Confidence interval
CIS	Carcinoma in situ
CR	Complete response
C-RT	Chemoradiotherapy
CT	Chemotherapy
dVIN	Differentiated vulvar intra-epithelial neoplasia
EBRT	External beam radiotherapy
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FIGO	International Federation of Gynaecology and Obstetrics
FISH	Fluorescence in situ hybridization
H&E	Hematoxylin and eosin
HNC	Head and neck cancer
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Human papillomavirus
HR	Hazard Ratio
HRCGH	High resolution comparative genomic hybridization
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
IFL	Inguinofemoral lymphadenectomy
ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease
ITC	Isolated tumour cells
KSC	Keratinizing squamous carcinoma
LCR	Ligand chain reaction
LOH	Loss of heterozygosity
LS	Lichen sclerosus
LSC	Lichen sclerosus chronicans
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
LVSI	Lymphovascular space invasion
MSI	Microsatellite instability
Ms-PCR	Methylation-specific polymerase chain reaction
NED	No evidence of disease
NGS	Next generation sequencing
NPV	Negative predictive value
NS	Not specified
OS	Overall survival
PCR	Polymerase chain reaction
PD	Progressive disease
PPV	Positive predictive value

PR	Partial response
RE	Restriction endonuclease
RR	Recurrence rate
RT	Radiotherapy
RT-PCR	Real time polymerase chain reaction
S	Surgery
SCCIS	Squamous cell carcinoma in situ
SCCP	Single strand confirmation polymorphism
SD	Stable disease
SN/SLN	Sentinel lymph node
TGGE	Temperature gradient gel electrophoresis
uVIN	Usual vulvar intra-epithelial neoplasia
VAAD	Vulvar acanthosis with altered differentiation
VC	Vulvar cancer
VLSC	Verruciform lichen simplex chronicus
VSCC	Vulvar squamous cell carcinoma
WHO	World Health Organization

List of publications

Adequate help for patients with cervical cancer? The referral system in Indonesia. A descriptive comparison study in four provinces.

Nooij LS, Sjahjenny S, Schadé E.

Folia Medica Indonesia 2005; 41(1): 36-41.

Trapezius aplasia: Indications for a dual developmental origin of the trapezius muscle.

Nooij LS, Oostra RJ.

Clinical anatomy 2006; 19(6): 547-549.

The reliability of methionine challenge test is not affected by a deficiency in pyridoxal phosphate, folic acid, or cobalamin.

Nooij LS, van Eyck J, Klip H, van de Leur J, Bosma J.

Hypertens Pregnancy 2011; 30(1): 11-7.

The optimal treatment of severe hypertension in pregnancy: update of the role of nicardipine.

Nooij LS, Visser S, Meuleman T, Vos P, Roelofs R, de Groot CJ.

Curr Pharm Biotechnol. 2014; 15(1):64-9.

The long-term immune response after HPV16 peptide vaccination in women with low-grade pre-malignant disorders of the uterine cervix: a placebo-controlled phase II study.

de Vos van Steenwijk PJ, van Poelgeest MI, Ramwadhoebe TH, Löwik MJ, Berends-van der Meer DM, van der Minne CE, Loof NM, Stynenbosch LF, Fathers LM, Valentijn AR, Oostendorp J, Osse EM, Fleuren GJ, **Nooij LS**, Kagie MJ, Hellebrekers BW, Melief CJ, Welters MJ, van der Burg SH, Kenter GG.

Cancer Immunol Immunother. 2014; 63(2):147-60.

Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: a review of the current literature.

Trietsch MD, **Nooij LS**, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI.

Gynecol Oncol. 2015; 136(1):143-57.

Groin surgery and risk of recurrence in lymph node positive patients with vulvar squamous cell carcinoma.

Nooij LS, Ongkiehong PJ, van Zwet EW, Bosse T, Creutzberg CL, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI.

Gynecol Oncol. 2015; 139(3):458-64.

‘See and treat’ approach for high grade squamous intra-epithelial cervical lesions.

Nooij LS, Kagie MJ.

European Journal of Gynecological Oncology. 2016; 37 (1): 22-25.

Stathmin is a highly sensitive and specific biomarker for vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions.

Nooij LS, Dreef EJ, Smit VT, van Poelgeest MI, Bosse T.

J Clin Pathol. 2016; 69(12):1070-1075.

Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: Does distance really matter?

Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM, Stijnen T, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, Smit VT, Bosse T, van Poelgeest MI.

Eur J Cancer. 2016; 65:139-49.

Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma.

Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, de Hullu JA, van Poelgeest MI.

Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 106:1-13.

Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance.

Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D, Rakislova N, van Wezel T, Smit VTHBM, Trimbos JBMZ, Ordi J, van Poelgeest MIE, Bosse T.

Clin Cancer Res. 2017; 23(22):6781-6789.

Brief report on 3-weekly paclitaxel carboplatin efficacy in locally advanced or metastatic squamous vulvar cancer.

Amant F, **Nooij LS**, Annibaldi D, van Rompuy A, Han S, van den Bulck H, Goffin F.

Accepted for publication in Gynecologic and Obstetric Investigation.

Dankwoord

Een proefschrift kan alleen tot stand komen dankzij de hulp van en samenwerking met vele anderen. Graag zou ik een aantal mensen speciaal willen noemen.

Allereerst natuurlijk mijn promotieteam, Prof. Dr. Trimbos, Dr. van Poelgeest en Dr. Bosse.

Beste Baptist, bedankt voor je begeleiding tijdens de totstandkoming van mijn proefschrift. Jouw nuchtere kijk op de stukken heeft mij steeds weer verder geholpen.

Lieve Mariette, bedankt voor de kansen die jij me hebt geboden. Zonder jou had ik nooit op dit punt gestaan. Jouw steun en toewijding aan ons vak en de wetenschap zijn een voorbeeld voor me.

Beste Tjalling, vele uren hebben wij samen achter de microscoop doorgebracht. Bedankt voor je support en de vele kritische discussies die we samen hebben gevoerd.

Daarbij ben ik veel dank verschuldigd aan de familie Rothfus, die vanuit een legaat geld beschikbaar hebben gesteld voor onderzoek naar vulvacarcinoom.

Prof. Creutzberg en Prof. Smit. Beste Carien en Vincent, veel dank voor het meedenken over de artikelen in mijn proefschrift en jullie kritische noot.

De pathologie afdeling, in het bijzonder Natalja, Michelle, Enno en mijn kamergenoten van p1-40. Natalja, zonder jou was al het laboratoriumwerk me nooit gelukt. Dank voor je geduld, uitleg en de vele uren DNA isoleren, microdissecteren en HPV analyseren. Ook veel dank aan mijn mede-onderzoekers en meiden van de p1-40; Ellen, Inge P, Inge v G, Jolijn, Marthe, en Stephanie. Wat fijn dat ik mijn eindeloze stroom aan vragen steeds aan jullie mocht stellen en dat er naast veel lol ook tijd was om af en toe mijn hart te luchten als er een tegenvaller was. Vanaf nu wordt het 'eat, sleep, work, relax and repeat'.

Mede-onderzoekers van de gynaecologie en verloskunde; Lukas, Sara, Evelien, Kim, Suzanne, Femke, Joost, Ada, Dacia, Mignon en Tess. Dank voor het luisterende oor en de vele gezellige en nuttige koffie en kroket momenten.

De studenten die ik tijdens mijn onderzoek heb mogen begeleiden; Tobias, Michelle, Paulien en Kimberley. Bedankt voor jullie inzet en frisse kijk op het onderzoek.

De afdelingen gynaecologie van het LUMC en Haaglanden MC; alle A(N)IOS, verloskundigen, VA(IOS), verpleegkundigen, secretaresses, doktersassistenten en gynaecologen. En in het

bijzonder mijn opleiders Jan van Lith en Marjolein Kagie. En natuurlijk Marijke Hendriks; dank voor al je hulp tijdens de vele stappen van mijn proefschrift.

Lieve Jiska, Eva, Maartje en Lisette, wat fijn om via de mannen zulke lieve vriendinnen erbij gekregen te hebben. Hopelijk volgen er nog vele etentjes en weekendjes weg! De mannen van Usque Bough en friends. Wat een bijzondere vriendengroep zijn jullie! En wat leuk dat ik daar af en toe deel van mag uitmaken. Dank voor de interesse, de steun en het af en toe wegnemen van de zorgen. Ik versla jullie graag nog een keer tijdens de komende pokeravondjes!

Mijn lieve vriendinnen Eva en Laura. Lieve Eef, wij kennen elkaar al zo lang! Wat een feest om jou als vriendin te hebben! Nooit een saai moment als wij samen op avontuur gaan. Alleen vergeten we steeds om ons vriendschapsjubileum te vieren. Laten we nog vele avonturen samen tegemoet gaan en misschien moeten we ons 30-jarig jubileum dan toch maar eens groots gaan vieren! Lieve Lau, ik ken weinig mensen die zo lief en oprecht zijn als jij. Al vanaf het oriëntatiejaar waren wij direct vriendinnen. Hoe fijn was het dat we allebei werden ingeloot voor geneeskunde! Jij doet over het algemeen altijd alles als eerste van ons vriendinnengroepje, behalve promoveren.

Mijn paranimf Ineke. Lieve Ien, vanaf het begin van onze studie hebben we samen al vele beleidsplannen succesvol laten aflopen. Wat een voorrecht om zo'n lieve, gezellige en dierbare vriendin te hebben en wat een eer om jou nu als mijn paranimf te hebben. Laten we nog vele mooie herinneringen gaan maken tot we oud en grijs zijn en gezellig in het bejaardentehuis klaverjastoernooien kunnen houden!

Mijn schoonfamilie, dank voor alle gezelligheid en jullie steun en interesse.

Lieve Coby, wat ben ik blij met jou als mijn schoonmoeder! Dank voor al je wijze woorden en de vele gesprekken. Jij hebt me vaak aan het denken gezet en erdoor heen geholpen als ik weer eens ergens tegenaan liep.

Lief zusje, wat ben ik trots op jou en hoe jij en Nien het allemaal voor elkaar hebben. Ik ben zo blij met jou als mijn zusje en nog gelukkiger dat ik naast mijn leuke neefje nog een nichtje erbij krijg!

Lieve pap en mam, dank voor jullie warmte, gezelligheid, eindeloze steun en interesse. En natuurlijk ook voor de liefdevolle opvang van onze kleintjes. Zonder jullie was mij dit nooit gelukt.

Liefste Tijmen, wie had gedacht dat een flirt tijdens mijn coschap chirurgie ons uiteindelijk op dit punt zou brengen. Het leven met jou is één groot feest, extra opgevrolijkt door onze drie prachtige kinderen. Zonder jouw steun, liefde en relativiseringsvermogen was dit me nooit gelukt. Bedankt voor ons fantastische leven samen. Het maakt me extra trots dat jij deze dag naast mij staat als mijn paranimf. Vanaf nu kunnen we gaan genieten van alle mooie dingen die nog gaan komen.

Liefste Jente, Gijs en Mette, jullie maken mijn leven oneindig veel leuker. Ik hou van jullie tot de film en weer terug. En ja, dat is echt nog veel verder dan tot de maan en weer terug.

Curriculum Vitae

Linda Suzanne Nooij was born on February 24th 1980 in Amsterdam and grew up in Almere. In 1998 she graduated from secondary school (VWO) at the Baken College. In 1999 she started with her medicine study at the Academic Medical Centre (AMC) in Amsterdam. During her study she went to Indonesia for a research project from the KWF on public information for prevention of cervical cancer. She combined her internships with a job as a tutor on the department of anatomy in the AMC. In 2006 she attained her medical degree and started working as a physician (ANIOS) in Obstetrics and Gynaecology at the Isala clinics, Zwolle and later at the Haaglanden Medical Centre (HMC), The Hague. In 2009 she started her residency in Obstetrics and Gynaecology at the HMC (Dr. M.J.Kagie) and at the LUMC, Leiden (Prof. Dr. J.M.M. van Lith). In October 2013 she started as a full-time PhD candidate at the departments of Gynaecology and Pathology at the Leiden University Medical Centre (LUMC) (promotor: Prof. Dr. J.B.M.Z. Trimbos, co-promotors: Dr. M.I.E. van Poelgeest and Dr. T. Bosse). The results obtained during this PhD are described in this thesis. During her PhD she presented the results at several national and international congresses. For her presentation during the gynaecology congress 2016 in Eindhoven she won the 'Wim Schellekens' award for best short presentation. In July 2016 she continued her residency which she will finish in December 2018. In 2006 she met her husband Tijmen Buddingh in Amsterdam with whom she has three children; Jente (2011), Gijs (2014) and Mette (2017).

