

Prof.dr. V.T.H.B.M. Smit

Een kwestie van de juiste stip



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Een kwestie van de juiste stip

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. V.T.H.B.M. Smit

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Klinische Pathologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 13 juni 2014



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de rector magnificus, leden van de raad van bestuur van het LUMC, zeer gewaardeerde toehoorders,

“Onbekend maakt onbemind”. In het Nederlandse taalgebied geldt dit gezegde helaas nog steeds voor mijn vak, de ‘klinische pathologie’. Het ware beeld wordt, tot aan vandaag, onterecht vertoebeld door het imago van de obductiepathologie in combinatie met de veel grotere zichtbaarheid van onze ‘vrienden’ in de forensische pathologie, zowel in het geschreven woord als in de visuele media. Onterecht, omdat, als we de huidige werkzaamheden van de klinische patholoog in maat en getal proberen uit te drukken, de obductiepathologie letterlijk op sterven na dood is. Werden in ons land in 1990 nog ruim 11.000 klinische lijkopeningen verricht, in 2013 bedroeg dat nog geen 4000.¹ Een daling van meer dan 65% in een periode van bijna 25 jaar. Daar staat tegenover dat het aantal weefselonderzoeken bij de ‘levende’ patiënt in 1990 ruim 880.000 bedroeg en in 2013 meer dan 1.400.000, een stijging van bijna 60%. De ratio tussen beide activiteiten (zorg voor de ‘dode patiënt’ versus zorg voor de ‘levende patiënt’) ging dus van 1:88 naar 1:350, en zal de aankomende jaren nog verder afnemen. Toch kost het onze beroepsgroep, blijkens de krampachtige defensieve reactie, in een recente TV-uitzending van het programma Zembla, nog steeds veel moeite los te komen van het zogenaamde ‘Zeldenrust-syndroom’²: Jan Zeldenrust, een in Leiden opgeleide patholoog, die in de vorige eeuw furore maakte in de gerechtelijke pathologie en model stond, voor, de u wellicht meer bekende, patholoog-anatoom Rusteloos, uit de boeken over inspecteur de Cock, geschreven door Appie Baantjer. Bij het transitieproces dat ons vakgebied nu doormaakt moeten we, zeker met de bovengenoemde trend inachtneming, accepteren dat we merendeels afscheid nemen van oude ‘rituelen’, zoals de obductiepathologie en zó erg zullen velen van ons, inclusief mijzelf, dat niet vinden. Overigens moet ik daarbij wel erkennen dat ik een trouw fan ben van de televisieserie Silent Witness, zeker in de periode dat Amanda Burton de hoofdrol voor haar rekening nam. Haar

had ik vermoedelijk blindelings aangenomen voor de opleiding tot klinisch patholoog.

Als het verrichten van obducties niet het reguliere werk meer is van de huidige klinisch patholoog, “wat doe je dan eigenlijk wel?”. Het is de titel van de oratie van mijn voorganger, hooggeleerde Fleuren³, en een frequent gestelde vraag aan mij op bruiloften en partijen.

De klinische pathologie, samengesteld uit de Griekse woorden ‘pathos’, hetgeen ziekte betekent en ‘logos’, de logica of leerstelling, houdt zich bezig met het bestuderen van vormen en structuurveranderingen in cellen en weefsel, opdat het onderliggende ziektemechanisme wordt herkend en een zo specifiek mogelijke weefseldiagnose kan worden vastgesteld. Hiertoe bestudeert de patholoog onder een microscoop een heel dun plakje, (3 tot 4-duizendste millimeter dik) van het afwijkende weefsel dat op een objectglaasje ligt, een zogenaamde weefselcoupe. Het weefsel is afkomstig uit het aangedane orgaan bij een zieke patiënt en kan een diagnostisch bipt zijn dan wel een groter operatie-preparaat. Hij, en in toenemende mate ook zij, komt tot de juiste diagnose door de waargenomen veranderingen te toetsen aan essentiële criteria waaraan een specifieke diagnose moet voldoen. Op het moment dat tijdens het handmatig ‘schuiven’ van het objectglaasje, één van de kenmerken waar je overigens een typisch Leidse patholoog aan kan herkennen, de essentiële verandering wordt waargenomen, is het gebruikelijk die met een watervaste stift te markeren; ‘de juiste stip’. Tijdens latere intercollegiale herbeoordelingen en in het kader van de opleiding, zijn deze ‘stippen’ zeer bruikbaar, mits natuurlijk gezet op de juiste plaats. Zij markeren immers de essentie van het ziektebeeld. Vanuit deze symbolische betekenis neem ik u in deze openbare les graag mee langs de ‘stippen’ van de ontwikkeling van ons vakgebied en in het bijzonder die van de Leidse pathologie. Ik zal stilstaan bij, de voor mij, belangrijkste stippen uit het verleden die hebben bijgedragen aan de huidige positionering van onze afdeling op de kerntaken patiëntenzorg,

wetenschap, onderwijs, en opleiding alsmede ‘nieuwe’ stippen plaatsen op de toekomstige tijdslijn waarlangs ik vind dat ons vak, zich op deze kerntaken, moet gaan ontwikkelen.

Eerst terug naar de oorsprong van ons vakgebied. Die start voor mij bij Rudolf Virchow, de grondlegger van de cellulaire pathologie.^{4,5,6} Op de leeftijd van 34 jaar publiceerde hij zijn fameuze aforisme “omnis cellula e cellula” (vrij vertaald iedere cel ontstaat vanuit een andere cel). Hij opperde daarbij dat alle ziektes worden veroorzaakt door veranderingen in de normale cellen van organen en/of orgaandelen. Het procesdenken deed daarbij zijn intrede en termen als degeneratie, gezwel, en ontsteking als onderliggend ziektemechanismen werden gangbaar. De Pathologische Anatomie, de PA, later omgedoopt tot klinische pathologie, zorgde voor een meer accurate classificatie van ziektebeelden dan ooit voorheen en verschaft daarmee de behandelaars betere informatie voor de juiste behandeling en de prognose van de patiënt.

4

Reeds in 1898 beseftte Virchow dat de morfologische pioniersperiode in de pathologie voorbij was. In zijn rede bij de oprichting van de Deutsche Pathologische Gesellschaft pleitte hij al voor meer onderlinge samenwerking tussen klinische pathologen en kliniek, feitelijk een pleidooi voor het huidige moderne multidisciplinair overleg. Virchow was zijn tijd echt ver vooruit.

Wellicht minder bekend bij u is het feit dat hij ook als politicus heeft geacteerd. Hij speelde een belangrijke rol in de Maartrevolutie in 1848, waarbij de Duitse revolutionairen, liberale en democratische hervormingen afdwongen.⁷ Hij was daarnaast actief in de Berlijnse gemeentepolitiek, en later afgevaardigde in het landelijke parlement waar hij zich sterk maakte voor overheidsbemoediging met de (basis-)gezondheidszorg. Politiek en pathologie gaan dus klaarblijkelijk goed samen. Dat gold voor Virchow, maar zeker ook nu nog voor meerdere klinisch pathologen onder ons.

De eerste stip in de Leidse pathologie werd begin 1900 gezet door Nicolaas Philip Tendeloo.⁸ Zijn scherp en hoekig uiterlijk was een weerspiegeling van zijn innerlijke aard. De woorden compromis en concessie kwamen in zijn vocabulaire niet vaak voor, maar gaf hij éénmaal zijn vriendschap dan kon men daarop bouwen als een rots. Een man naar mijn hart. Zijn bronzen beeltenis staat dus ook nog steeds prominent op onze afdeling. Het begrip ‘constellatie-pathologie’ is van zijn hand. Er wordt mee bedoeld dat ziektes worden veroorzaakt door een constellatie aan factoren, deels genetisch bepaald maar zeker ook omgevingsgerelateerd, die met elkaar interacteren en dientengevolge soms wel, maar óók soms niet, tot daadwerkelijk een klinisch ziektebeeld leiden in het individu, waarmee direct de moeilijkste te doorgronden factor wordt benoemd; de eigen aard, de ‘constitutie van de getroffene’ aldus Tendeloo. De constellatie-patholoog, en ik beschouw mijzelf als één van hen, erkent dat in de geneeskunde geen geïsoleerde systemen bestaan waar de wet van oorzaak en gevolg zuiver werkt. In diezelfde periode groeit ook het besef dat de (bio)chemie van de individuele cel maar ook het ‘milieu interieur’, de extracellulaire omgeving van de cellen, onlosmakelijk is verbonden met de klinische pathologie.⁹

De opvolger van Tendeloo, George Otto Lignac, helaas vroegtijdig overleden bij een vliegtuigramp op 5 september 1954, verbond derhalve aan de toenmalige afdeling de biochemicus Piet van Duijn. Een uitmuntend wetenschapper maar ook kritisch mens blijkens ondermeer zijn attitude tijdens de maatschappelijk onrustige periode eind jaren '60, waarin hij zich verzette tegen bestaande bestuursstructuren. Het is plezierig te mogen constateren dat, met mensen als Van Duijn, Lignac en Tendeloo, de Leidse pathologie al vroeg ‘behept’ was met kritische mensen. Dat virus heb ik klaarblijkelijk hier opgelopen.

De inaugurele rede van Van Duijn, getiteld ‘moleculair denken in de biologie’¹⁰, in feite de moleculaire celbiologie ‘avant la lettre’, was de belangrijke ‘stip’, die met de hoogleraren Ploem, Van der Ploeg, en daarna Raap, Tanke en Cornelisse een stevig fundament heeft gelegd binnen de Leidse pathologie en zich

vervolgens met de hoogleraren Fleuren, Hogendoorn en later Bovée, Morreau, en de biologen Devilee, Cleton en Van Wezel zich zou ontwikkelen tot een onmisbaar onderdeel in ons vakgebied; de moleculaire pathologie.¹¹

Welke uitdagingen staan, wat mij betreft, de patiëntenzorg binnen ons vakgebied de aankomende jaren te wachten? Daarvoor eerst terug naar de basis. Ondanks standaardisatie, toenemende protocollering en accreditatie, ook binnen de pathologie, is, anno 2014, de primaire weefselbewerking in Nederland nog steeds suboptimaal. Bij de centrale herbeoordeling in het kader van de PORTEC trials (ik kom daar later in detail nog op terug) wordt de standaard morfologische weefselbeoordeling soms sterk bemoeilijkt. Te vaak wordt een resectiepreparaat, in deze studies, de baarmoeder (ofwel de uterus), zonder primaire (voor) bewerking op een te kleine hoeveelheid fixatievloeistof (formaline) gezet. De aanvullende kleuringen die soms nodig zijn voor de juiste diagnose maar ook voor het optimale behandelplan worden hierdoor eveneens minder betrouwbaar. Kortom een klassieke GIGO: 'garbage in, garbage out'. Ik vind dat wij hier als beroepsgroep snel en niet-vrijblijvende stappen in moeten zetten. Een optimale primaire weefselbewerking inclusief een adequate macroscopische beoordeling mogen nimmer ondersneeuwen in onze, vaak enthousiaste dialogen achter de microscoop om tot de juiste diagnose te komen. 'Wie 't grote niet eert is 't kleine niet weerd', een typisch Eulderiaanse uitspraak, die de kern van dit probleem uitstekend omschrijft. Met 'Eulderiaans' bedoel ik natuurlijk hoogleraar Frits Eulderink, voor mij een belangrijk rolmodel in de klinische pathologie en vandaag ook hier aanwezig. Zijn taalgevoel, precisie, compleetheid en nuances klinken tot op de dag van vandaag nog sterk door in de schriftelijke verslagen van velen van ons. Daar is wel direct een bron van zorg richting de toekomst. De nieuwe generatie klinische pathologen, groot geworden met ondermeer facebook, what's app, twitter en andere social media, communiceert in toenemende mate uitsluitend met woorden en hecht daarbij van nature veel

minder aan de compleetheid en pureiteit van de Eulderiaanse formuleringen. De groeiende sjablonering en protocolmodules, opgebouwd uit simpele vinklijstjes, versterken, mijns inziens, deze ongewenste verschraving van de genuanceerde schriftelijke rapportages binnen de klinische pathologie en zetten de kwaliteit van de patiëntenzorg daarmee onnodig onder druk. Een illustratie hiervan zijn de vrijwel onleesbare verslagen in het kader van het recent gestarte bevolkingsonderzoek darmkanker waarmee zelfs verplicht gewerkt moet worden.¹² Ideaal voor registratie-fanatici, een ramp voor mij, als constellatie-patholoog, die met zorgvuldigheid alle weefselveranderingen ten gevolge van het ziekteproces, zo goed mogelijk beschrijft en in een context probeert te interpreteren zonder daarbij geforceerde 'zwart-wit' conclusies te moeten trekken vanwege de beperkt keuzemogelijkheden bij de items in een sjabloon. In deze nieuwe 'zwart-wit' wereld is helaas weinig ruimte en begrip voor het grijze, dat soms zo kenmerkend is voor ons vakgebied.

5

De aankomende periode zal, naar mijn verwachting, de digitalisering van de pathologie stevig doorzetten. Ik zal de laatste zijn, in het rijtje van mijn voorgangers, die de microscoop als primair werkinstrument zal gebruiken. Ons werkstation zal, naar analogie van de radiologen, binnen nu en 5 jaar, volledig bestaan uit een aantal beeldschermen waarop de patholoog de gedigitaliseerde weefselcoupes beoordeeld. De relatie van de morfologie en de aanvullende informatie, zoals verkregen met bijvoorbeeld immunohistochemie, zal sterk vereenvoudigen door fusie van de verschillende digitale beelden. De watervaste viltstift voor het 'stippen' van de essentie zal eveneens zijn gedigitaliseerd. Gekoppeld aan een papierloos laboratoriuminformatie managementsysteem en het elektronische patiëntendossier komen we zo in een Pathologie 3.0 tijdperk. Ik zie alleen maar voordelen. Alleen nog een paar gaten in de ICT firewalls rondom de ziekenhuizen, afspraken over uniformering van het beeldformat, bekostiging van de digitale beeldopslag en we kunnen starten. Met de collega-afdelingshoofden van de

andere UMC's zijn we in een vergevorderd stadium om een Digitaal Consultatie Netwerk op te starten voor de verschillende deelspecialismen binnen ons vakgebied, met vorming van expert-teams die laagdrempelig kunnen worden geraadpleegd. Het aanhaken van niet-UMC's in een dergelijk netwerk is een logische vervolgstap die bijdraagt aan een hogere kwaliteit van de patiëntenzorg in Nederland. Voor wat betreft de oncologische zorg, sluiten dergelijke netwerken naadloos aan bij de ontwikkelingen rondom z.g. Comprehensive Cancer Centers die op dit moment gaande zijn. Ook PALGA dient wat mij betreft hier een prominente rol in te spelen. De stichting, in 1971 mede opgezet door Flip Hoedemaeker, oud afdelingshoofd in Leiden, is een landelijk geautomatiseerd archief waar de pathologie uitslagen van alle patiënten in Nederland worden opgeslagen en automatisch beschikbaar komen bij ieder nieuw weefselonderzoek van een patiënt, zodat de klinische patholoog optimaal is geïnformeerd over de voorgeschiedenis.¹³ Helaas heeft PALGA een periode van stilstand gekend, in een wereld van snelle ICT veranderingen om hen heen. Het resultaat is een sterk verouderde ICT-‘backbone’, die onvoldoende aansluit bij de huidige wensen van gebruikers en nauwelijks voldoet aan de randvoorwaarden om te communiceren met andere softwaresystemen. De genoemde digitalisering die in sneltreinvaart op ons afkomt, biedt PALGA een unieke mogelijkheid zich te moderniseren en een centrale rol op te eisen in dit dossier. Daarnaast dient de stichting zich, wat mij betreft, verder te profileren als virtuele biobankbeheerder voor al het decentraal opgeslagen patiëntenmateriaal, de paraffineblokje. Een unieke weefselbiobank, waar onuitputtelijk translationeel onderzoek mee kan worden verricht, natuurlijk binnen de wettelijk gestelde kaders. Het pilotproject van collega Van Kemenade, vanuit het Erasmus Medisch Centrum/EMC, met stichting PALGA, het Dutch National Tissue Portal (DNTP) is een goede start hiervan.¹⁴ Het huidige PALGA bestuur is volgens mij zich zeer bewust van deze uitdagingen en verdient ons aller steun om deze inhaalslag vorm te geven.

Een volgende ‘stip’ binnen de patiëntenzorg is een vergaande deelspecialisatie die ik verwacht binnen ons vakgebied. De algemene patholoog, die in den volle breedte, het vak uitoefent zal uitsterven. In navolging van andere klinische specialismen zal deze deelspecialisatie op de 21 benoemde themagebieden (orgaan-pathologie) krachtig doorzetten en dat is een uitstekende ontwikkeling. Het betekent ook het verdwijnen van de kleinere praktijken, met 2 tot 3 pathologen, en, naar mijn verwachting, het ontstaan van hooguit 20-30 (virtuele) afdelingen in Nederland met een gemiddelde stafgrootte van 20-40 klinische pathologen. Om een dergelijke hoeveelheid professionals in één ‘kruiwagen’ te houden lijkt mij nog wel een grote bestuurlijke uitdaging maar zeker niet onmogelijk.

Naast deze inhoudelijke en technologische transitie binnen de klinische pathologie verandert ook onze rol in de dagelijkse interactie met de klinici. Was die rol vroeger meer één van het ‘laatste consult’, hedentendage is dat er veel vaker één van het ‘eerste consult’: vooraf betrokken bij, en op welke manier het best, de eerste weefseldiagnose kan worden verkregen en welke informatie de clinicus daadwerkelijk moet hebben voor het goede behandelplan. Deze actieve deelname van de klinische pathologen in het pre- en postoperatieve multidisciplinair overleg, het eerder genoemde MDO, maakt het noodzakelijk dat hij of zij beschikt over een aantal algemene competenties en vaardigheden, zoals goede communicatie, professioneel gedrag, samenwerking en maatschappelijk handelen. Bij de selectie aan de poort van onze basis- en medische vervolgopleiding kan, wat mij betreft, daar nimmer voldoende aandacht voor zijn.

Een volgende belangrijke ‘stip’ in de patiëntenzorg is de verdere implementatie van de moleculaire pathologie en daaraan gekoppeld de prognostische maar vooral predictieve biomarkertesten in de oncologische weefseldiagnostiek. Deze biomarkers zijn van groot belang voor het voorspellen van reactie op veelal dure therapie. Een optimaal betrouwbare uitslag is dus essentieel zodat alleen de juiste patiënt wordt

geselecteerd voor deze ‘precisie’ behandeling. Casus-pars-pro-toto is de relatief eenvoudige biomarkertest ten aanzien van de hormoonreceptorstatus bij patiënten met borstkanker (primair mammacarcinoom). Deze receptor, de oestrogenreceptor, komt tot expressie in ongeveer 60-80% van de tumoren, en met het geven van een antioestrogeen Tamoxifen, wordt de receptor geblokkeerd en de tumorgroei geremd. Het moge duidelijk zijn dat alleen bij receptorpositieve tumoren toediening van Tamoxifen zinvol is. Ruim 30 jaar na de introductie van deze test is het onvoorstelbaar en niet acceptabel dat, anno 2014, bij externe kwaliteitsronzzendingen 20-25% van de deelnemende laboratoria een onvoldoende scoort.¹⁵ Ook de resultaten van rondzendingen voor andere biomarkertesten zoals HER2, KRAS, BRAF en EGFR tonen soortgelijke percentages. Ondanks vele inspanningen, waaronder de genoemde rondzendingen en interactieve debatten in onze beroepsgroep, zijn we er nog niet in geslaagd tot een 100% betrouwbare testuitslag te komen. Ook hier speelt, volgens mij, de vrijblijvendheid waarmee we tot nu toe handelen een remmende rol. Het aantal moleculaire biomarkertesten in de pathologie groeit exponentieel en de bijbehorende geneesmiddelen kosten een veelvoud van Tamoxifen. Kost een aanvullende behandeling met dit geneesmiddel slechts € 500, een aanvullende behandeling met Herceptin, een geneesmiddel dat wordt gegeven bij vrouwen met een HER2 positieve borsttumor kost maar liefst € 30.000. Naar mijn schatting zijn in 2013, 200 vrouwen op basis van een fout-positieve HER2-uitslag ten onrechte behandeld met Herceptin, een totale uitgavenpost van maar liefst € 6.000.000.¹⁶ Er dient dus haast gemaakt te worden met serieuze verbetermaatregelen. Een goed functionerend kwaliteitssysteem is randvoorwaardelijk en draagt bij tot een hoge en constante kwaliteit van het logistieke proces. Wel is een waarschuwing hier op zijn plaats. De controlerende instanties maken, in hun drang tot handelen, in steeds mindere mate gebruik van uitkomst-indicatoren (gaat het goed?) en stappen over naar z.g. proces-indicatoren (doen ze het goed?). De normen voor deze laatste categorie indicatoren worden steeds verder aangescherpt maar vrijwel

nooit onderbouwd. ‘Strenger is altijd beter’ lijkt hier het adagium.¹⁷ Het effect is een groeiende aversie vanuit de professional die de ‘lasten’ vanuit deze controlerende instanties intensiever begint te ervaren dan de beoogde ‘lusten’. Dat is, wat mij betreft, pas echt zorgelijk.

Een tweede serieuze verbetermaatregel om te komen tot betrouwbare biomarkerruitslagen is de verplichte deelname van PA-laboratoria aan onafhankelijke externe rondzendingen met transparante weergave van de resultaten. Laten we stoppen met rondzendingen, georganiseerd door onze eigen beroepsgroep. Deze hebben een te hoog ‘slager-keurt-zijn-eigen-vlees’ gehalte en aantoonbaar niet geleid tot de gewenste kwaliteit. Bij herhaaldelijk falen, ‘het 2x geel is rood principe’, pleit ik ervoor dat het desbetreffende laboratorium stopt met het uitvoeren van de betreffende biomarkertest totdat aantoonbaar de kwaliteit weer op niveau is

Ook de technologische ontwikkelingen binnen de moleculaire pathologie zijn nog lang niet in een plateaufase. Op dit moment zitten we in de transitie van het testen van één genafwijking per assay naar een technologie, Next Generation Sequencing (NGS), waarbij met een minimale hoeveelheid DNA, 10-20 ng, in één test tot honderden ‘delen’ van genen tegelijkertijd kunnen worden geanalyseerd. Deze nieuwe techniek vereist én dure apparatuur én bijzondere expertise met name op het vlak van de bio-informatische verwerking van grote hoeveelheden data die geïnterpreteerd moeten worden in de complexe context van tumorpercentage en (tumor)heterogeniteit. Pathologie Nederland zou er verstandig aan doen om, in navolging van Frankrijk, deze complexe bepalingen fysiek te centraliseren in hooguit 4-8 laboratoria, bij voorkeur gelieerd aan de UMC’s zodat innovatie voortkomend uit het wetenschappelijk onderzoek hierin is gegarandeerd (z.g. Genomics Centra). Met een dergelijke constructie kan voldoende testvolume worden opgebouwd, noodzakelijk om de kwaliteit van de uitslag te waarborgen en wordt onnodige kapitaalvernietiging van dure apparatuur

voorkomen. De inhoudelijke betrokkenheid, opleiding en (na)scholing van de gehele beroepsgroep in Nederland moet worden geborgd met de eerder genoemde digitalisering en onderlinge netwerkvorming. Alleen door mét elkaar in dit lastige dossier op te trekken zonder de polarisatie op te zoeken blijft de klinische pathologie aan het stuur van deze belangrijke moleculaire ontwikkelingen.

In het wetenschappelijk onderzoek fungeert de academische patholoog idealiter als brugfunctionaris tussen kliniek en de basale fundamentele wetenschappen. Het kan dan ook geen toeval zijn dat onze afdeling fysiek nabij de loopbrug is gesitueerd die het klinische gedeelte van het LUMC verbindt met het onderzoeksgebouw. Van nature sterk translationeel georiënteerd onderzoek waarbij gebruikmakend van patiëntmateriaal getracht wordt meer inzicht te krijgen in de 'etiologie', de oorzaak, en de 'pathogenese', hoe ontwikkelt zich de ziekte. Dit inzicht kan verder worden vergroot door ook gebruik te maken van modelsystemen zoals proefdieren en/of celkweken bijvoorbeeld van primaire tumoren. Natuurlijk weerspiegelt een dergelijke celkweek niet de complexiteit en constellatie van het organisme maar als model wel geschikt om onder gecontroleerde omstandigheden meer fundamentele celbiologische en mechanistische vraagstellingen te beantwoorden en daarmee de 'pathogenese' beter te begrijpen. Met uiteindelijk als doel medische behandelingen meer en effectief te richten op de daadwerkelijke oorzaken van het ziekteproces.

Een belangrijke 'stip', die heeft bijgedragen aan het huidige onderzoeksprofiel is de periode van de hoogleraren Theo van Rijssel en Aart Schaberg. Met Van Rijssel, nauw betrokken bij de oprichting van de Nederlandse Commissie voor Beentumoren in 1953¹⁸ werd een periode gestart, waarbij niet alleen een unieke verzameling van zeldzame bot- en wekedelentumoren is ontstaan, maar ook hieraan gekoppeld uitstekend translationeel en fundamenteel onderzoek, thans geleid door de recent benoemde hoogleraar patholoog Judith

Bovée en bioloog Annemarie Cleton. Arjen Cleven, onze 10de patholoog, maakt eveneens onderdeel uit van deze onderzoeksgroep.

Met de komst van de Groningse hoogleraar Hoedemaeker, medio jaren '80, met in zijn kielzog de pathologen Fleuren, Wening en Nap (door sommige onder ons gezien als de 'Groningse invasie') werd gestart met een zeer succesvolle onderzoeksgroep op het terrein van de immunopathologie. Het gebruik van proefdiermodelsystemen om de pathogenese van vooral nefropathologische ziektebeelden beter te begrijpen zorgden voor een sterke wetenschappelijke output. De onderzoeksgroep is thans iets meer translationeel georiënteerd en daarmee zeer succesvol, met onder meer een prominente internationale rol bij verschillende nefropathologische classificatiesystemen en wordt thans geleid door de hoogleraar Bruijn, patholoog Bajema en bioloog De Heer.

Het gynaecopathologisch onderzoek vindt zijn oorsprong bij Aart Schaberg en kreeg daarna met mijn voorganger Fleuren een succesvol vervolg. Ik zal, samen met onze nieuwe gynaecopatholoog Tjalling Bosse, de lijn krachtig doorzetten, conform het vastgestelde structuurrapport behorend bij mijn benoeming.

In onze groep wordt onder meer gewerkt aan het beter begrijpen van het ontstaan van gynaecologische kwaadaardige tumoren waaronder schaamlip, baarmoederhals- en baarmoederkanker, respectievelijk vulva, cervix- en endometriumcarcinoom genoemd. De eerste twee genoemde tumoren zijn relatief weinig frequent en zijn voor hun chirurgische behandeling daarom gecentraliseerd en vallen binnen het LUMC onder de zogenaamde Topreferente zorg, de TRF's.

Kwaadaardige tumoren van het endometrium zijn daarentegen de meest voorkomende gynaecologische kanker in Nederland. De incidentie neemt nog steeds toe door vergrijzing van de bevolking en toename van de welvaartsaandoening obesitas

(=vetzucht). De tumor ontstaat vanuit het bekleedend slijmvlies aan de binnenzijde van de baarmoeder, het endometrium. Bij het voortschrijden van de ziekte kan de primaire tumor lokaal doorgroeien en ook aanleiding geven tot uitzaaiingen in de omgevende lymfklieren en/of organen op afstand (longen en lever). De meeste patiënten presenteren zich gelukkig in een vroeg-stadium van de ziekte waardoor een relatief eenvoudige operatie afdoende is (verwijdering van de uterus). Helaas moet een deel van hen een aanvullende behandeling ondergaan in de vorm van radiotherapie en/of chemotherapie. Daarbij speelt de pathologie een cruciale rol. Naast de macroscopische beoordeling waarbij vooral de uitbreiding van de tumor in de spierwand (het myometrium) en/of doorgroei naar de baarmoederhals (de cervix) van belang is voor een correcte FIGO-stagering is ook de histologische subtypering en gradering van de tumor uiterst relevant. Een optimale morfologie is hierbij essentieel. De door hoogleraar Creutzberg geïnitieerde PORTEC trials onderzochten de noodzaak en toegevoegde waarde van postoperatieve radiotherapie bij ruim 1.100 patiënten met een vroeg stadium endometriumcarcinoom. De uitkomsten laten zien dat, bij een substantieel deel van hen, de bestraling, met alle bijwerkingen, achterwege kon blijven, dan wel een beperkte omvang mocht hebben (brachytherapie), zonder dat de overleving nadelig werd beïnvloed.^{19,20} Wij weten inmiddels dat de selectie van deze groep nog verder verbeterd kan worden door een gedetailleerde moleculair genetische analyse van de tumoren waarbij specifieke veranderingen in het DNA, het biologisch gedrag beter kunnen voorspellen dan de traditionele morfologische beoordeling alleen.^{21,22} Ik verwacht dat, binnen nu en twee jaar, een dergelijke genetisch profiel, routinematig deel uitmaakt van de tumoranalyse door de klinisch patholoog, zodat we nog beter die patiënten kunnen selecteren die wél gebaat zijn bij een aanvullende behandeling of waar deze juist achterwege kan blijven.

Het moge duidelijk zijn dat dit soort trials en de bijbehorende weefselbiobanken uniek uitgangsmateriaal zijn voor translationeel onderzoek: 'een potentiële kip met gouden

eieren'. Bij uitstek geschikt om door (klinische) pathologen te worden uitgevoerd en waarvan het resultaat uitstraalt op onze gehele beroepsgroep en daarmee de klinische pathologie in de wetenschappelijke etalage zet. Helaas wordt ook dit soort onderzoek bedreigd door absurde Europese regelgeving, waar vooralsnog geen halt aan toe te roepen lijkt.^{23,24} Na recente instemming van het Europese parlement ligt het lot hiervan thans in handen van de Raad van de Europese Unie. Mocht iemand hier aanwezig, toevallig bevriend zijn met één of meerdere Europese regeringsleiders, dan roep ik deze hierbij op zijn of haar invloed uit te oefenen om dit voorliggende besluit alsnog terug te draaien.

Zowel het immunopathologisch- als het oncologisch onderzoek van onze afdeling zijn thans ondergebracht binnen meerdere profileringsgebieden, geïnitieerd door onze Raad van Bestuur. Een uitstekend initiatief waarbij optimale kruisbestuiving van de wetenschappelijke kennis/knowhow tussen afdelingen wordt bevorderd en daarmee de krachten gebundeld. De afdeling ziet voor zichzelf, op basis van een sterke inhoudelijke betrokkenheid, samen met onder meer de afdelingen moleculaire celbiologie, humane genetica en de IHB, een prominente en meer zichtbare rol binnen de profileringsgebieden waarin zij vertoeven. Ik wil, natuurlijk in goed overleg met mijn Divisiebestuur en de RvB, daar graag op korte termijn concrete stappen inzetten. Vanuit deze wens past ook een rol voor het willen onderbrengen en accommoderen van eventuele centrale onderzoeksfaciliteiten fysiek dicht bij onze afdeling, waarover ik óók graag in gesprek kom. Daarnaast zal in het LUMC de aankomende periode zich een aantal 'centres of excellence' uitkristalleren op het terrein van de zorg in de oncologie. Ook hier ziet onze afdeling kansen en mogelijkheden en sluiten wij ons graag aan bij deze centra op het terrein van de bot- en wekedelentumoren, endocriene tumoren en binnen het Female Cancer Centre. Drie centra waar afdelingen van 'bench-to-bedsite' in vertegenwoordigd zijn en waar excellent onderzoek en topreferente oncologische patiëntenzorg worden gecombineerd.

Een spannende ‘stip’ in het toekomstige onderzoeksveld van de pathologie is voor mij de gedetailleerde analyse van eiwitten, peptides, proteoglycanen en metabolieten in weefselcoupes van talrijke ziektebeelden in relatie tot de bestaande morfologie:^{25,26} de zogenaamde MALDI-MSI: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometrie Imaging. De weefsel-biochemie en daarmee feitelijk de moleculaire celbiologie, komt met deze imaging modaliteit weer dicht terug bij de afdeling, van waar zij ooit, 40 jaar geleden, ten tijde van de periode van Van Duijn, uit was verzelfstandigd, de (klinische) pathologie. Ik zie enorme kansen voor beide afdelingen om gezamenlijk op te trekken in dit spannende onderzoeksveld met brede toepassingen binnen de klinische pathologie/ons vakgebied.

10 Tenslotte, in het verlengde van deze Mass Spectrometrie Imaging (MSI) ontstaan grote mogelijkheden richting de z.g. ‘Next-generation’-immunohistochemie.^{27,28} Worden nu één of hooguit twee eiwitten zichtbaar gemaakt in een weefselcoupe met specifieke antilichamen met deze imaging modaliteit kunnen in potentie meer dan 100 verschillende eiwitten in één weefselcoupe nauwkeurig en in onderlinge relatie met elkaar worden gevisualiseerd en zelfs gekwantificeerd. In combinatie met de bestaande morfologie zal hiermee de constellatie-pathologie een reusachtige sprong voorwaarts maken.

Terug naar een andere kerntaak binnen de academische ‘klinische pathologie’, het ‘onderwijs en de medische vervolgopleiding’. Niets is zo veranderlijk en vernieuwend als het onderwijs. Vernieuwing op vernieuwing op vernieuwing, helaas zonder veel nulmetingen vooraf, laat staan rendement- en uitkomstanalyses.

Met een houdbaarheidsduur van ongeveer tien jaar wordt het medisch onderwijs in Nederland en dus ook in Leiden cyclisch herzien. Centraal en terugkerende thema’s in al deze herzieningen zijn ‘meer aandacht voor algemene competenties en vaardigheden’ en een steeds grotere onderwijskundige drang naar verdere integratie van basis- en klinische vakken.

De klassieke, vaak aan de Leidse hoogleraar Boerhaave toegeschreven opbouw waarbij een afgrensbare gedeelte werd besteed aan de preklinische vakken, zoals de pathologie wordt nauwelijks meer terug gevonden. Tot aan het begin van al deze herzieningen werd gemiddeld bijna 70% van de tijd besteed aan de basisvakken.²⁹ De pathologie was daarin duidelijk herkenbaar. Hoorcolleges waren de dominante onderwijsvorm. Anekdotisch is de manier waarop Nicolaas Philip Tendeloo zijn colleges voorbereidde. Vlak voor aanvang werd hij door de assistenten van zijn kamer gehaald. Hij lag daar dan op de divan, met zijn benen omhoog. Want hij moest nu immers drie kwartier staan en vond het wenselijk om van te voren de bloed- en vochtstroom zoveel mogelijk centraal te richten.³⁰ Vanuit deze wijselijke gedachte, kunt u zich vast inbeelden hoe ik mij vandaag heb voorbereid.

De integratie tussen medische faculteiten en academische ziekenhuizen, de continue bezuinigingen op het facultaire onderwijs en het ontbreken van duidelijke eindtermen voor de basisvakken in het meest recente raamplan hebben in wisselende mate bijgedragen tot een verminderde zichtbaarheid van de pathologie binnen veel onderwijscurricula in Nederland. Het is overigens plezierig te constateren dat in het huidige nieuwe Leidse curriculum (C2012) het 2^{de} jaar start met drie maanden ‘ziektemechanismen’ als blokonderwijs. De pathologie heeft in beide blokken een prominente en zichtbare rol zodat deze herziening nog niet geleid heeft tot fragmentatie c.q. verdamping van ons vakgebied in allerlei klinische vraagstukkenblokken. Een schrikbeeld dat helaas in veel andere UMC’s wel heeft plaatsgevonden.

Dames en heren studenten, de aankomende tien jaar hoeft u zich dus geen zorgen te maken dat de klinische pathologie in Leiden onzichtbaar wordt. Goed herkenbaar onderwijs in de basisvakken is, wat mij betreft, essentieel voor úw wetenschappelijke vorming, één van de belangrijke kenmerken waarmee het Leidse curriculum zich wil onderscheiden. In de masterfase is ons vak weliswaar zichtbaar geworden door

de mogelijkheden van keuze-coschappen, wetenschapsstages en semi-artsstage te benutten maar een extra inspanning hierop is nog wel wenselijk om meer studenten aan te trekken. Het zijn ideale langdurige periodes voor studenten om te zien of zij passen bij de klinische pathologie en ideaal voor ons om nieuw aanstormend talent te selecteren. Hier geloof ik heilig in het afgeleide gezegde 'bekend maakt ook bemind'.

Het schakeljaar dat reeds werd gepresenteerd in het rapport 'de Arts van Straks' uit 2002, maar nu wordt opgediend als één van de maatregelen, om een immense bezuiniging van maar liefst € 325 miljoen euro (50%!) uit het Opleidingsfonds, te realiseren, beoogd de opleiding geneeskunde en de medische vervolgopleiding in elkaar te schuiven om zo de totale opleidingsduur te verkorten. In 2015 zullen in Leiden de eerste studenten de mogelijkheid van een schakeljaar mogen benutten en ook onze afdeling doet hieraan mee.

Daarmee kom ik bij de medische vervolgopleiding, en onze arts-assistenten. Het is voor mij een groot voorrecht om jullie opleider te mogen zijn. De ingezette feminisering, en de daaraan gekoppelde diversiteit binnen ons vakgebied, zet zich meer dan gestaag voort. Het is de resultante van hetzelfde proces gaande in de vooropleiding en maakt het mij en de leden van onze opleidersgroep, relatief eenvoudig. De eerder genoemde algemene competenties en vaardigheden zijn nu eenmaal van nature beter ontwikkeld bij vrouwen dan bij mannen. We kunnen het ons daarom permitteren om bij jullie, vooral het verwerven van medische kennis/handelen/expertise centraal te blijven stellen. Ook in de staf neemt het aantal vrouwen snel toe. Kwaliteit komt vanzelf bovendrijven. De Commissie Monitoring Talent naar de Top, onder leiding van oud-2^{de}-kamer voorzitter Gerdi Verbeet hebben wij daarbij niet echt nodig maar zij mogen gerust langskomen, al is het alleen maar voor een goed advies. Ons dagelijks bestuur bestaat inmiddels voor 50% uit vrouwen, 20% meer dan hun eigen 'norm'.³¹

Ik heb in het verleden meerdere malen geschreven over de modernisering van de medische vervolgopleiding. Met titels/stukken als 'Papierwinkel funest voor de opleiding', 'Pimpen of verzuipen', 'Geen keurslijf voor vervolgopleiding' en 'Moderne opleiding infantiliseert', moge duidelijk zijn hoe ik over deze vernieuwingsdrift dacht en feitelijk nog steeds denk.^{31,32,33,34,35}

Ook hier slaat de waanzin van de procesindicatoren breed om zich heen. Nog voor het einde van de implementatie van de 1^{ste} vernieuwingsgolf, komt de volgende Tsunami van veranderingen al weer op ons af³⁶: projecten als CANBetter, Niet Vinken maar Vonken, actualisering Scherpbierindicatoren 2.0, en, in het kader van individualisering opleidingsduur, de projecten VIO en straks, per 1 juli, project RIO. Of alleen een brede academische discussie, waar 'these' en 'antithese' in volle omvang kan en mag plaatsvinden, voldoende zal zijn om te komen tot de gewenste synthese, waar opleiders, AIO's en de controlerende instanties, RGS en VWS, zich allen in gaan vinden, betwijfel ik. Een revolutie, naar analogie van die in Maart 1848, maar dan bedoeld om deze doorschietende hervormingen te stoppen, zal wellicht meer bereiken. Genoeg is genoeg: buitenwereld, RGS en vooral VWS, vertrouwen meer op de intrinsieke motivatie van opleiders en die van arts-assistenten om goede dokters af te leveren. Gun het opleidingsveld een paar jaar rust en zet de kwaliteit van de medische specialist van de toekomst niet verder op scherp. Het verkorten van de Nederlandse specialistenopleidingen tot Europese minimumeisen, gebaseerd op een richtlijn uit 1975, getuigt van kortzichtigheid en zal leiden tot 'minimumspecialisten'.³⁷

Nog een paar woorden over besturen en organiseren. Een complexe organisatie als het LUMC is gebaat bij een helder organogram. De goed functionerende lijnorganisatie die wij sinds jaren hebben is daarbij gebaseerd op vergaande bestuurlijke mandatering en vertrouwen vanuit de top naar de gemotiveerde professional in de lijn en weer terug. Met de toenemende afdeling overstijgende complexiteit van zorgprocessen, bundeling van onderzoek in profileringsgebieden buiten de afdelingen,

regionale en supra-regionale samenwerkingsverbanden, en een aparte ondersteunende onderwijsorganisatie komen additionele proces- en projectorganogrammen in beeld. In een dergelijk complex 3- en soms zelfs 4-dimensionale organisatiestructuur is rolbewustheid en rolvastheid van ieder individu in de afzonderlijk organogrammen cruciaal. Een goed bestuurder draagt alleen die pet in een bestuurlijk overleg welke daarbij hoort. Laten we daarnaast gezamenlijk weerstand bieden aan het maatschappelijk wantrouwen van de buitenwereld richting de zorgsector in algemene zin en richting de UMC's in het bijzonder en ons niet laten infecteren door hetzelfde virus waarmee een 'attractief academische werkklimaat' verloren dreigt te gaan.

Tot slot, aan het einde van deze oratie, enkele woorden van dank. In de eerste plaats aan de leden van de benoemingscommissie en in het bijzonder de voorzitter, hoogleraar Trimbos. Beste Baptist, het was een boeiende, enerverende en leerzame procedure waar ik uiteindelijk met grote voldoening op terugkijk. In het bijzonder dank ik ook het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de leden van de Raad van Bestuur van het LUMC. Ik ben weliswaar geen 'schaap met (de zeldzame) 5 poten' maar zal mijn uiterste best doen om het, door u uitgesproken vertrouwen, niet te beschamen. Om het ideaal beeld van dit vermeende schaap overigens wat te relativieren wil ik u een bewerkt fragment uit het verhaal "Herfstwandeling langs de Amstel" van de Nederlandse schrijver Bertus Aafjes toch niet onthouden³⁸: *"Uithoorn, 5 uur, nachtelijk duister. In de dichte ochtendmist zien wij de veeboot die ons naar Amsterdam zal brengen. Aan dek - als een schildwacht - doemt het silhouet van de schipper op, een waar Herculesgestalte. Ook zijn broers die, ten getale vier, uit de mist opduiken hebben stuk voor stuk gestalten van atleten. Met deze lieden, maar ook zeker hun nageslacht, is het kwaad gekscheren. Na vertrek legt de boot aan bij meerdere boerderijen langs de Amstel om het vee in te laden op weg naar het abattoir in Amsterdam. Bij één van de boerderijen nadert vanuit de mist een boer met een kruitwagen.*

* De genoemde veeboot in het fragment is de 'Landbouw III' van de familie Smit, die begin vorige eeuw werd gebruikt om het vee naar het abattoir te brengen in Amsterdam. De schipper met het 'Hercules-gehalte' is Apollo (Pol, 1905) Smit, De 4 genoemde broers van hem zijn respectievelijk Bernardus (Bernard, 1890), Elibertus (Bertus, 1894), Johannes (Jook, 1907) en Wilhelmus (Willem, 1892) Smit. Bernard Smit is de grootvader van Vincent Smit.

*Er ligt een jong verzwakt schaap in, van nog maar 3 dagen oud, een schaap met 5 poten. Het beestje is stervende. De kruitwagen wordt op het dek omgekeerd. Kleine witte wolkjes dampen op uit zijn open neusgaten. Zijn bek mummelt om zijn moeder. Maar de stad kent geen pardon. De stad moet eten. De stad vraagt vlees. Het schaap zou zelfs het abattoir niet halen".**

Begin januari 1985, volgde ik een kortdurende stage obductiepathologie onder leiding van hooggeleerde Eulerink om zo de verplichting om tien obducties bij te wonen en daar een verslag over te moeten schrijven te kunnen omzeilen. Ik ben, zoals velen weten, überhaupt niet zo van verplichtingen in het academisch onderwijs. Dat deze stage daarna zou uitgroeien tot een min of meer permanent verblijf van nu ruim 29 jaar kon ik op voorhand niet bevroeden, maar Frits was wel degene die daar de aanzet toegaf, grote dank daarvoor.

Mijn wetenschappelijke interesse binnen de pathologie werd verder gestimuleerd door een student-assistentschap en later een promotieonderzoek onder directe begeleiding van hoogleraar Cees Cornelisse: Cees, jij hebt mij de grondbeginselen van de kankerbiologie bijgebracht: 'cancer it is all in the genes'. Jouw kenmerkende enthousiasmerende manier van doceren zal ik nimmer vergeten. Jij bent voor mij een groot voorbeeld van de combinatie erudiete persoonlijkheid en een intrinsiek goed mens.

Mijn opleiders, hooggeleerde Hoedemaeker en, na diens vertrek als decaan van het LUMC, hooggeleerde Fleuren. Flip en ik hadden een bijzondere relatie die op meerdere momenten ook zwaar op de proef is gesteld. Toch was het zijn advies om eerst te promoveren en daarna de opleiding te starten: 'je bent nog jong genoeg' zei hij en de mondelinge toegezegde opleidingsplaats werd zonder enige vertraging ingevuld, ook al kwam het eigenlijk niet zo uit. Flexibel was het opleidingsstelsel toen nog zeker wel.

Beste GJ, in onze 15 jaar samenwerking is onderling feitelijk nooit één onvertogen woord of dispuut geweest. Dat is ongetwijfeld alleen jouw verdienste. Jij leerde mij dat een goed afdelingshoofd feitelijk niets meer is dan een goede ‘hovenier’. Iedere dag ‘onkruid wieden’, ‘bemesten’, ‘water geven’, op tijd ‘snoeien’ en zorgen voor ‘nieuwe aanplant’. Het zal niet eenvoudig zijn om het ‘gras’ in Leiden zo groen te houden als in jouw bestuurlijke periode. Mocht ik gele plekken ontwaren dan kom ik graag langs voor een goed tuinadvies.

Collega-pathologen en biologen, ik vind het een grote eer om jullie afdelingshoofd te mogen zijn. Een aantal van jullie hebben mij als student zien komen en maken mij nu mee als leidinggevende. Ik vind dat best bijzonder. Een beter team stafleden om mij heen kan ik me echter nauwelijks voorstellen, we gaan er wat moois van maken!

Hooggeleerde Creutzberg, zeergeleerde Nout, beste Carien en Remi, onze onderlinge samenwerking binnen de gynaecopathologie is een toonbeeld van bundeling van krachten. Ik kijk uit naar een verdere voortzetting en uitbreiding hiervan binnen het Female Cancer Centre met alle klinische afdelingen, betrokken bij de behandeling van gynaecologische tumoren. Tevens ligt er de uitdaging om ook afdelingen ‘aan de andere kant van de loopbrug’ zoals de moleculaire celbiologie maar ook de humane- en toxicogenetica in dit centrum nóg intensiever te betrekken. Met onze fameuze Pizza-avonden zal dat overigens geen enkel probleem zijn.

Collega-klinici, zonder kliniek geen klinisch patholoog. Vanuit een gezamenlijke ambitie om de beste zorg voor iedere patiënt te leveren, het beste onderwijs aan studenten te verzorgen en top klinisch-pathologisch onderzoek te verrichten, voeren we, soms scherp, het inhoudelijke debat. Daarbij geldt in mijn optiek altijd de stelregel van Theo van Rijssel: ‘het voeren van een scherp debat is niet bedoeld om te winnen ten koste van anderen, maar om elkaar uit te dagen en zo tot een optimaal gezamenlijk resultaat te komen’. Het blijft een groot voorrecht om met zovelen van jullie te mogen werken, iedere dag weer, dank daarvoor.

Alle medewerkers van onze afdeling: secretariaat, analisten, arts-assistenten, studenten, postdocs, kwaliteitsfunctionaris, IT-ondersteuners en natuurlijk Marian en Lambert. Zonder al jullie inzet geen afdeling en dus ook geen afdelingshoofd. Ik fiets iedere dag met veel plezier naar het LUMC, vanuit het besef dat een dergelijk fantastische afdeling als die van ons een zeldzaamheid is.

Pa en Ma, dank voor jullie DNA, opvoeding en mogelijkheden die jullie mij geboden hebben. Het was in de jaren ‘80 niet een vanzelfsprekendheid dat, met een groot gezin van zes, iedereen zijn of haar studie mocht uitzoeken en schuldenvrij kon afronden. Bij ons wel.

Broers en zussen, de algemene competenties heb ik door onze interactie over en weer in mijn jeugd ontwikkeld. Ik ben ervan overtuigd dat, naast een genetische component, dergelijke competenties en vaardigheden voor meer dan 95% vroeg in het leven worden opgedaan en waaraan hooguit enig schaaftwerk kan plaatsvinden gedurende welke latere vervolgopleiding dan ook. Grote dank hiervoor.

Judith, Stephan, Huub, Hannah, Alexander en ook Steven; een groot voordeel van het jonge vaderschap is de wijsheid en eigenwijsheid die ik nu reeds van jullie ontvang. Het helpt mij enorm in het relativeren van, en functioneren in, deze nieuwe job/baan.

Lieve Els, mijn lootje uit de loterij. Jouw aanwezigheid op de afdeling in 1985 was feitelijk mijn belangrijkste stimulans om er te blijven. Het heeft even geduurd voordat ook jij was overtuigd maar inmiddels ruim 25 jaar samen. Ons gehele leven is voor mij een relatief eenvoudig project; Op onze boot ben jij de schipper en stuurvrouw, ik het maatje. Jij vaart, stuurt en koerst het schip richting onze gezamenlijke ‘stip’ op de horizon. De ‘juiste stip’. Het is allemaal ‘een kwestie van de juiste stip’.

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 Pathologie onderzoek op overledenen in Nederland: 60% minder in 20 jaar. (Persbericht bij presentatie dalend aantal obducties in Nederland door NVVP i.s.m. PALGA, in verband met uitzending van ARGOS (uitzending 12 april 2014, Radio 1, 14.00).
- 2 ‘Dr. J. Zeldenrust, patholoog-anatoom’, 1978, ISBN 90-218-2438-8.
- 3 http://books.google.nl/books/about/Wat_doe_je_dan_eigenlijk_wel.html?id=pNaoGwAACAAJ&redir_esc=y.
- 4 The Croonian Lecture on the Position of Pathology among the Biological Studies: Delivered before the Royal Society, March 16th, 1893. Virchow R. Br Med J. 1893 Mar 18; 1 (1681); 561-5.
- 5 Medicine in Stamps Rudolph Virchow (1821-1902): “pope of pathology”. Singapore Med. J. 2006, 47(7); 567-568.
- 14 6 Virchow R (1849). Zur Diagnose der Krebse im Unterleibe. Die medicinische Reform. 45: 248 et seq.
- 7 <http://nl.wikipedia.org/wiki/Maartrevolutie>.
- 8 www.dwc.knaw.nl/DL/levensberichten/PE00003282.pdf.
- 9 Het aandeel van Nederland in de vooruitgang der geneeskundige wetenschap van 1900 tot 1950. Pathologische Anatomie, M. Straub, Ned Tijdschr Geneeskd, 1951, 7 april: 95(II-14); 1026-1033.
- 10 Oratie “Moleculair denken in de biologie” P. van Duijn, 1960. RUL.
- 11 Moleculaire pathologie: kruispunt van morfologie, biochemie en genetica. F.T.bosman. Ned Tijdschr Geneeskd, 1999, 6 november: 143(45); 2269-2275.
- 12 www.rivm.nl/onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoek_darmkanker_voor_professionals.
- 13 www.palga.nl.
- 14 www.bbmri.nl/nl-nl/activiteiten/regenboogprojecten/182.
- 15 www.nordiqc.org/run-40-b17-h5/assessment/run_B17_ER.pdf.
- 16 Determining sensitivity and specificity of HER2 testing in breast cancer using a tissue micro-array approach. T.J. Dekker, S.T. Borg, Hooijer G.K. Breast Cancer Res, 2012, 14(3); R93.
- 17 De Meet en normgekte. M. Ekkelenkamp Bulnes. NRC, Opinie&Debat , zaterdag 15 maart; pg. 4-5.
- 18 Arts en Samenleving: Register voor Beentumoren. Prof. dr. Th G van Rijssel, secretaris der CvB. Ned Tijdschr Geneeskd, 1956, 15 september: 100 (III-37); 2680-2682.
- 19 Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial cancer; multicentre randomised trial. PORTEC study group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. C.L. Creutzberg, W.L. van Putten, P.C. Koper et al. Lancet, 2000, 355(9213); 1404-14011.
- 20 Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2); an open-label, non-inferiority, randomised trial. R.A. Nout, V.T. Smit, H. Putter et al. Lancet, 2010, 375(9717); 816-823.
- 21 Improved risk assessment of endometrial cancer by combined analysis of MSI, P13K-AKT, Wnt/ -catenin and P53 pathway activation. R.A. Nout, T. Bosse, C.L. Creutzberg et al. Gynecol Oncol, 2012, 126(3); 466-473.
- 22 Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. D.N. Church, E. Stelloo, R.A. Nout et al. *Submitted*.
- 23 Implications Draft General Data Protection regulation (letter). G. Peeters (NFU), J Engelen (NWO), K Dittrich (VSNU) en H. Clevers (KNAW), refnr. 14.1429/CB/GvE, 14-02-2014.
- 24 New data protection rules could harm research, science group say. E. Dolgin, Nature Medicine, 20; 224.
- 25 Multicenter matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging (MALDI MSI) identifies proteomic differences in breast cancer associated stroma. T.J. Dekker, B.D. Balluff, E.A Jones, et al. J Proteome Res, 2014, 2 mei (Epub ahead of print)

- 26 Imaging metabolites and metabolic pathways in cancer tissues. T.J. Dekker, E.A. Jones, W.E. Corver et al. *Submitted.*
- 27 Multiplexed ion beam imaging of human breast tumors. M. Angelo, S.C. Bendall, R. Finck, et al. *Nature Medicine*, 2014, 20(4); 436-442.
- 28 Next-gen Immunohistochemistry. D.L. Rimm, *Nature Methods*, 2014, 11(4); 381-383.
- 29 Basisvakken: een basis waarvoor? L.N. Bouman, H.A.M. Snellen-Balendong, *Ned Tijdschr Geneesk* 1996, 25 mei, 140(21); 1134-1137.
- 30 Patholoog-anatomen vóór ons. O.H. Dijkstra, 1970; 9-11.
- 31 www.talentnaardetop.nl.
- 32 Papierwinkel funest voor opleiding. V.T.H.B.M. Smit, *Medisch Contact*, 2008, 11 januari: 63(2); 58-59.
- 33 Pimpen of verzuipen. V.T.H.B.M. Smit, V. Cliteur, *Medisch Contact*, 2008, 17 oktober: 63(42); 1724-1726.
- 34 Geen keurslijf voor vervolgopleiding. V.T.H.B.M. Smit, *Medisch Contact*, 2009, 19 november: 64(47); 1954-1957.
- 35 Moderne opleiding infantiliseert. V.T.H.B.M. Smit, *Medisch Contact*, 2009, 19 februari: 64(8); 326-327.
- 36 <http://knmg.artsennet.nl/Opleiding-en-herregistratie/Project-MMV-Home/Over-MMV.htm>.
- 37 Korte opleiding geeft minimumspecialisten. W. Engelsman-Theelen, J. Dörr†. *Medisch Contact*, 2012, 19 oktober: 67(42); 2332-2333.
- 38 In de Nederlanden zingt de tijd. Hoofdstuk 'Herfstwandeling langs de Amstel'. B. Aafjes, 1976. ISBN 90-290-0542-4.

PROF.DR. VINCENT T.H.B.M. SMIT (1964)



- 1987 Doctoraal Geneeskunde, Universiteit Leiden
- 1987-1991 Promovendus, afdeling Pathologie, LUMC
- 1991 Promotie, afdeling Pathologie, LUMC. “ Genetic analysis of solid tumors at different levels of genomic organization”
- 1993 Artsexamen, Universiteit Leiden
- 1993-1997 Opleiding tot patholoog, LUMC
- 1997-heden Patholoog, LUMC
- 2013 Afdelingshoofd en opleider, afdeling Pathologie (1 mei 2013)
- 2013 Hoogleraar Klinische Pathologie (1 oktober 2013)

Vincent T.H.B.M. Smit werd per 1 mei 2013 benoemd tot hoofd en tevens opleider van de afdeling Pathologie in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Per 1 oktober 2013 volgde de benoeming tot hoogleraar Klinische Pathologie. Voorafgaand aan zijn artsexamen en opleiding tot klinisch patholoog, rond hij in 1991 eerst zijn promotie af. Kort na zijn aantreden als staf lid bij de afdeling werd hij chef de clinique patiëntenzorg en plaatsvervangend afdelingshoofd. Aandachtsgebieden zijn de mammopathologie en gynaecopathologie. Het gynaecopathologisch onderzoek omvat het beter willen begrijpen van verschillende vormen van kanker waaronder vulva-, cervix- en endometriumcarcinoom. De eerst twee genoemde tumoren zijn in verband met hun lage incidentie chirurgisch gecentraliseerd en vallen in het LUMC onder de Top Referente Functies (TRF). Het onderzoek aan het endometriumcarcinoom wordt in nauwe samenwerking uitgevoerd met de afdeling Radiotherapie en richt zich op het nauwkeurig moleculair genetisch karakteriseren van de tumoren om de diagnostiek en behandeling te verbeteren. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van weefselbiobanken die gekoppeld zijn aan de verschillende PORTEC trials (PORTEC 1 t/m 4) die zijn geïnitieerd door de afdeling Radiotherapie maar ook van modelsystemen (cellijnen van primaire endometriumcarcinomen), zodat meer fundamenteel en mechanistische vraagstellingen kunnen worden beantwoord. Het onderzoek en de daaraan gekoppelde patiëntenzorg vinden plaats in het Female Cancer Centre en beoogd excellent translationeel en fundamenteel onderzoek te combineren met top klinische patiëntenzorg. Naast zijn taken in de patiëntenzorg en het onderzoek is hij zeer betrokken bij het onderwijs in vooral de Bachelor-fase van het Geneeskunde curriculum en als opleider bij de medische vervolopleiding tot klinisch patholoog.



Universiteit
Leiden