

Prof.dr.G.J. Fleuren

# Wat deed je dan eigenlijk wel?



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

# Wat deed je dan eigenlijk wel?

Rede uitgesproken door

Prof.dr. G.J. Fleuren

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de  
pathologie, in het bijzonder op het gebied van de oncologie  
aan de Universiteit Leiden  
op donderdag 18 september 2014



Universiteit  
Leiden



### **Verwondering**

Op een mooie zondag in mei 1972 stond ik langs de lijn bij de Groninger Studenten Hockey Club “Forward”. Rolf Eibergen, patholoog, kwam naast mij staan en vroeg: jongeman waar ben jij eigenlijk mee bezig. Ik keek hem wat verbaasd aan. Het was duidelijk waar ik mee bezig was: het gezellig hebben en de leden een beetje in het gareel houden. Ik probeerde het hem uit te leggen, maar zijn enige antwoord was: Zou je niet eens aan het werk gaan? Je moet eens met Flip Hoedemaeker gaan praten, die ken je vast nog wel van college. Hij is een vernieuwend iemand en een begenadigd docent.

Gestimuleerd door een elftalgenoot maakte ik een afspraak voor een paar dagen later. Een enthousiaste jonge lector, die ik overigens nog nooit had gezien, kwam de kamer binnen en pakte een krijtje. Hij schreef op het schoolbord enkele gedachten over het ontstaan van een bepaalde nierziekte en de mogelijke behandeling. Ik snapte niet alles wat hij zei, maar was onmiddellijk getriggerd door zijn enthousiasme. Daar in die kamer is het begonnen. Dat enthousiasme heb ik in de jaren erna proberen over te brengen op studenten, assistenten in opleiding en promovendi.

Toen ik in mei 1989 mijn ambt aanvaardde met de rede, getiteld: “wat doe je dan eigenlijk wel”, heb ik geprobeerd u inzicht te geven in wat een patholoog zoal doet en wat mijn specifieke ambities waren. In dit afscheidscollege zal ik u vertellen wat daar in de afgelopen 35 jaar van terecht is gekomen. Natuurlijk niet integraal, maar aan de hand van twee gebieden die bij mij verwondering en enthousiasme hebben opgeroepen. Beide gebieden vertellen iets over de nauwe relatie die bestaat tussen het begrijpen van het ontstaan van een ziekte, het stellen van de diagnose en het vervolgens behandelen van de ziekte. Als derde en laatste onderwerp zal ik iets vertellen over de structuur waarbinnen mijn werk plaats vond en wat die mij heeft geleerd.

Terug naar dat schoolbord in 1972. Na 5 minuten tekenen en uitleggen gaf Flip Hoedemaeker mij het proefschrift mee van de net gepromoveerde Bob van Es uit Leiden, en wenste mij veel succes met lezen. Hij hoorde nog wel. Aanvankelijk begreep ik weinig van de tekst, maar geleidelijk begon het te dagen. Daarom maakte ik een nieuwe afspraak met Flip. Tijdens die afspraak, keken wij samen door een speciaal soort microscoop naar een nierbiopsie met een indrukwekkend beeld. Langs de filters van de nier waren talrijke eiwitten afgezet die de functie van de nier belemmerden. Het intrigeerde mij hoe dit kon. De afgezette eiwitten bleken antilichamen te zijn. Normaliter ruimen antilichamen schadelijke elementen zoals bacteriën op. Hoe was het dan mogelijk dat deze antilichamen in de nier aanwezig waren, terwijl er niets viel op te ruimen? In de jaren ‘70 vonden wij daar de oplossing voor: wij waren in staat aan te tonen, dat deze antilichamen gericht zijn tegen de filters in de allerkleinste vaatjes van de nier zelf, waardoor deze verstopt en beschadigd raken. Door een fout in het immuunsysteem bleken deze antilichamen bestanddelen van het eigen lichaam als schadelijk te herkennen en daarom reageerden zij hier tegen. Deze directe binding van antilichamen aan doelwitte in de filters van de nier noemden we binding aan een fixed antigen. Fixed antigen werd vervolgens een onderwerp van mijn proefschrift én een gevleugelde term in ons jonge gezin. Uit onderzoek bleek ook, dat bij sommige nierziekten de in de nier afgezette antilichamen ter plaatse een ontstekingsreactie opriepen. De daardoor aangetrokken witte bloedlichaampjes gaven signaalstoffen af die uiteindelijk leidden tot littekenweefsel. Dit weefsel verstopte de nierfilters. Een ongewenste reactie. Omdat de afweer bij deze ziekte verkeerd was gericht, bestond de behandeling uit afweer onderdrukkende middelen waar door minder van de foute antilichamen werden aangemaakt en de schade langer uitbleef. Nu, 40 jaar later, is het molecuul waar tegen deze antilichamen gericht waren geïdentificeerd, onder andere door inbreng van de onderzoeksgroep nierpathologie van de Afdeling Pathologie in Leiden.

Tijdens mijn co-schappen, na mijn promotie in 1976, werd het tijd om vast te stellen welk vak binnen de geneeskunde ik zou gaan beoefenen. Pathologie lag voor de hand, maar de verschillende co-schappen brachten mij aan het twijfelen. Met name de biologische psychiatrie en werken met mensen vond ik interessant. Een voorbeeld: tijdens mijn co-schap psychiatrie was de zaaldokter op de afdeling acute psychiatrische opname afwezig. Dus ik was het aanspreekpunt. Ik kwam in contact met een mevrouw die een grote hartoperatie had ondergaan en was ingestuurd omdat zij bij het stofzuigen ernstige pijn ter plaatse van haar borstbeen had. De psychologen van de afdeling verklaarden dit als zou het stofzuigen bij haar een bijna onverdraaglijke mentale belasting oproepen. Mede geholpen door mijn propedeuse psychologie, leek stofzuigen mij nou ook weer niet zó heftig. Ik besloot daarom de thoraxchirurg te bellen. Het bleek dat zij vergeten waren de krammetjes uit haar borstbeen te verwijderen, die met name bij het buigen over de stofzuiger, in haar huid prikten.

Ik besloot toch maar patholoog te worden.

### **Technologische ontwikkelingen**

Terug naar de antilichamen. Zoals aangegeven kunnen antilichamen moleculen herkennen en zo ziekte veroorzaken. De vraag die daarna opkwam was of, in het licht van de opkomst van de immunologie, de kennis dat antilichamen in staat zijn zich aan weefsel te binden, ook gebruikt kon worden voor toepassing elders in de geneeskunde, zoals bijvoorbeeld bij het stellen van een diagnose of voor de behandeling van een ziekte. In het begin van mijn pathologie opleiding in het Westeinde ziekenhuis in Den Haag, maakte ik voor het eerst mee dat het inderdaad mogelijk bleek antilichamen te gebruiken om tot een betere diagnose te komen. Om celbestanddelen in weefselcoupes zichtbaar te maken, kleurden we deze aan met antilichamen. Deze techniek wordt immunohistochemie genoemd. Aangezien de aanwezigheid van sommige moleculen samenhangt met de aard van een ziekte, kon deze kleuringmethode worden gebruikt om tot een betere diagnose te komen. Met andere woorden, het met antilichamen microscopisch aantonen

van bepaalde moleculen bleek de afwijkende moleculaire processen en daar mee de aard van de ziekte in sommige gevallen beter te reflecteren dan de gewone standaard beoordeling van weefselcoupes met behulp van de microscoop. Deze techniek heeft het bijvoorbeeld mogelijk gemaakt om onderscheid te maken tussen eierstokkanker en darmkanker, twee vormen van kanker die bij de standaardmethode een identiek beeld kunnen laten zien. Door de immunohistochemie kan een patiënt nu voor de juiste vorm van kanker worden behandeld.

Dames en heren, we zijn nu aangekomen in de periode rond mijn oratie. Meerderen van u zeiden de laatste jaren, wanneer mijn oratie ter sprake kwam, praatte je toen niet over Cruijff? Terwijl ik probeerde uit te leggen wat ik deed als patholoog. Om de nieuwkomers niet teleur te stellen, het ging over Arnhem waar ik vandaan kom. Toen Ajax in de jaren '70 een uitwedstrijd moest spelen tegen Vitesse, kon Johan Cruijff de weg naar het veld niet vinden en vroeg daarom aan een buschauffeur: "Hoe kom ik bij Vitesse"? De man keek hem vriendelijk aan en zei: trainen mijnheer, trainen, trainen en nog eens trainen. Nu bent u weer helemaal bij en kan ik overstappen naar het tweede onderwerp: baarmoederhalskanker.

### **Baarmoederhalskanker**

Baarmoederhalskanker is een onderwerp dat mij gedurende het grootste deel van mijn werk in Leiden bezig heeft gehouden, overigens in samenwerking met andere specialisten in het Leiden Female Cancer program.

Het onderzoek naar baarmoederhalskanker heeft mij mede gevormd. Niet alleen vanwege de inhoudelijke component, maar ook doordat het mij heeft gebracht naar de Gordel van Smaragd, met zijn vele eilanden. Onze ouders en voorouders hadden een sterke band met Indië en ook wij werden vanaf het begin gegrepen door de schoonheid van het land en door de lieve mensen. Én niet te vergeten door de herkenbare taal als: dokter, notaris, kantor en knalpot! Maar hoe mooi het daar ook is, het is óók een land met grote gezondheidsproblemen, waarvan baarmoederhalskanker er één is.

Ik illustreer de ontwikkelingen op het gebied van baarmoederhalskanker aan de hand van een groot artikel met dito kop in de Telegraaf van maandag 29 november 1993, waarin wij als Leidse onderzoekers onze verwachtingen uitspraken voor onderzoek op dit terrein.

Ik citeer de krant uit 1993: *Proefvaccin tegen baarmoederhalskanker. Volgens de plannen zullen 15 tot 20 vrouwen het testvaccin ingespoten krijgen. Het gaat om patiënten die vanwege deze vorm van kanker kort tevoren een operatie hebben ondergaan, maar waarbij helaas niet al het tumorweefsel kon worden weggenomen. De onderzoekers hopen te bereiken dat met het proefvaccin kan worden tegen gegaan dat achtergebleven kankercellen zich alsnog kunnen ontwikkelen tot nieuwe tumorhaarden. Met het experimentele vaccin zal geprobeerd worden de afweerreactie van het lichaam te versterken tegen kankerverwekkende typen van het zogeheten humaan papilloma virus (kortweg HPV). Sommige van deze virussen blijken in staat cellen van het slijmvlies in de baarmoederhals te veranderen in kwaadaardige cellen. In de zeer nabije toekomst zal het, door middel van het alom bekende uitstrijkje van de baarmoedermond, ook mogelijk zijn volledige zekerheid te krijgen of er wel of geen kwaadaardige HPV virussen in het slijmvlies van de baarmoederhals aanwezig zijn. Uiteindelijk is het de bedoeling om in de toekomst te komen tot een preventief vaccin tegen het ontstaan van baarmoederhalskanker (einde citaat).*

Wat is er van deze plannen terecht gekomen?

Ik zal aandacht besteden aan de rol van het HPV bij het ontstaan van baarmoederhalskanker en aan de huidige stand van zaken voor wat betreft de drie genoemde onderwerpen: preventie, verbeterde diagnostiek en behandeling van baarmoederhalskanker.

### **Humaan Papilloma Virus (HPV)**

Het is gebleken dat baarmoederhalskanker vrijwel altijd wordt veroorzaakt door HPV. Op dit moment zijn meer dan 90 verschillende HPV typen bekend. Enkele daarvan, de hoog risico

typen, kunnen baarmoederhalskanker veroorzaken. Bijna alle vrouwen die seksueel actief zijn, lopen een keer in hun leven HPV op. Echter in meer dan 99%, wordt een HPV infectie door het lichaam van de vrouw effectief bestreden. Bij enkele vrouwen gaat dit mis en wordt het virus opgenomen in de cellen van de baarmoederhals en komt in haar DNA. Producten van dit virus verstoren vervolgens de normale regulatie van de celdeling doordat ze zich binden aan groeiremmende eiwitten. Het gevolg is, dat de cel ongeremd kan groeien: er ontstaat een nieuwvorming. Zolang de cellen zich nog binnen het weefselverband bevinden, kunnen ze nog niet uitzaaien Dit is de fase waarin opsporen door middel van een uitstrijkje tot volledige genezing leidt. Zodra echter op enige plaats groei in de omgeving, buiten het normale weefselverband, wordt waargenomen, spreken we van baarmoederhalskanker.

### **Het uitstrijkje**

Het 'uitstrijkje' is een bij iedereen bekende methode om baarmoederhalskanker vroegtijdig op te sporen. De cellen die middels een uitstrijkje zijn verkregen worden op een glaasje gedaan en gekleurd. De met de microscoop zichtbare veranderingen in grootte en vorm van de celkern zeggen iets over de ernst van de afwijking en de behandeling die moet volgen. Helaas worden in sommige gevallen HPV geïnfecteerde cellen met de microscoop niet herkend omdat de vorm van de cellen niet afwijkend is. Hier kan de opgedane kennis over de rol van HPV bieden. Toonaangevend onderzoek van de afdeling Pathologie van de VU heeft er toe geleid dat binnenkort de HPV test in het bevolkingsonderzoek wordt geïntroduceerd omdat deze test gevoeliger is dan de microscopische beoordeling. Hier door zal het fenomeen fout negatieve beoordeling vrijwel tot het verleden gaan behoren.

### **Preventieve vaccinatie**

Om een wereld zonder baarmoederhalskanker te realiseren, zal het HPV onschadelijk gemaakt moeten worden. Met een combinatie van preventief screenen en vaccineren is dat mogelijk. Het screenen dient om bestaande besmettingen op te

sporen en de preventieve vaccinatie zal niet besmette vrouwen een levenslange bescherming bieden. Immers, uit vooral Amerikaans universitair en industrieel onderzoek is gebleken, dat voor meisjes die nog niet met HPV in aanraking zijn gekomen een preventieve vaccinatie met eiwitten van HPV zeer effectief is. Deze vaccinatie leidt tot hoge antilichaamspiegels tegen het HPV virus. Deze antilichamen verhinderen de binding van HPV aan de cel.

De huidige vaccins beschermen tegen de meest voorkomende high risk types die in 75% van de vrouwen gevonden worden. Het is de verwachting dat vaccins op de markt komen die beschermen tegen (vrijwel) alle HPV types. Deze HPV vaccinatie is zo effectief gebleken, dat zij in het Nederlandse rijksvaccinatieprogramma is opgenomen.

### **Behandeling door vaccinatie**

Naast het gebruik van vaccinatie als preventiemiddel, kan vaccinatie ook worden gebruikt als behandelingsmethode. Deze methode maakt gebruik van het afweersysteem van de patiënt zelf, de zogeheten immunotherapie van kanker. Door vaccinatie wordt het immuunsysteem van de kankerpatiënt versterkt, zodat het lichaam zelf de tumor aanvalt.

Waarom is er behoefte aan deze nieuwe vorm van kanker behandeling?

Tumoren die beperkt zijn tot het orgaan waarin ze zijn ontstaan, kunnen vaak operatief worden verwijderd. Indien er evenwel uitzaaiingen zijn, wordt de situatie lastiger. Bij een deel van de vormen van uitgezaaide kanker wordt met behulp van chemotherapie of radiotherapie volledige genezing bereikt, maar nog steeds kan niet worden voorkomen, dat in ongeveer 40% van de gevallen een kankerpatiënt overlijdt aan zijn ziekte. Daarom blijft het van groot belang te zoeken naar nieuwe behandelingsmogelijkheden voor reeds uitgezaaide vormen van kanker.

De besproken preventieve vaccinatie om baarmoederhalskanker te voorkomen kan hier niet worden gebruikt, omdat de door die vaccinatie opgewekte antilichamen niet in staat zijn

een eenmaal met HPV geïnfecteerde cel te doden. Echter bepaalde immuuncellen, de zogenaamde cytotoxische T-cellen, kunnen dat wel door direct contact te hebben. Zij binden zich aan de tumorcellen en doden deze. Immunotherapie met T-cellen is veelbelovend. Gezien de specificiteit tegen maar één eiwit is dit een zeer doelgerichte therapie. Daarom wordt voor verschillende vormen van kanker momenteel het meest geëigende eiwit vastgesteld. Het onderzoek naar deze mogelijkheden van immunotherapeutische behandeling wordt steeds omvangrijker én succesvoller. Volgens het toonaangevende wetenschappelijke tijdschrift *Science* zelfs zo succesvol, dat immunotherapie is uitgeroepen tot dé doorbraak van het jaar 2014.

Toch blijft immunotherapie bij baarmoederhalskanker in de praktijk een weerbarstige behandelingsmethode. Welke elementen zijn van belang om immunotherapie effectief te maken?

In de eerste plaats is een doelwit nodig: een eiwit op de tumorcellen waarop de afweercellen hun afweer kunnen richten. In baarmoederhalskanker zijn de afwijkende eiwitten die als doelwit kunnen dienen de viruseiwitten afkomstig van het HPV.

In de tweede plaats dient de gekozen vorm van vaccinatie juist deze T-cellen te stimuleren. Deze therapie werd voor het eerst uitgetoet in een muizenmodel voor baarmoederhalskanker. Het bleek mogelijk de tumor volledig te laten verdwijnen door het genereren van specifieke afweercellen tegen de virus eiwitten. Bij vaccinatie van patiënten met baarmoederhalskanker bleek evenwel dat de tumorcellen een heel arsenaal aan ontsnappingsroutes ontwikkelden. De tumorcellen bleken verschillende manieren te hanteren om zich onzichtbaar te maken voor het afweersysteem en werden op die manier ongevoelig voor therapeutische vaccinatie. Het volgende voorbeeld illustreert zo'n ontsnappingsmechanisme.

Alle cellen hebben herkenningseiwitten voor T-cellen op hun oppervlakte, de zogenaamde HLA moleculen. Bij kankercellen ontbreken deze HLA eiwitten vaak. Mede hierdoor kunnen de tumorcellen aan het bewakingsstelsel van het lichaam ontsnappen. Recent onderzoek binnen het Leiden Female Cancer

Program heeft laten zien dat deze ontsnappingsroutes van tumorcellen bij voorstadiën van kanker minder zijn ontwikkeld. Door vaccinatie met deeltjes van HPV eiwit kon 60% van de veelal jonge patiënten met voorstadiën van kanker van de vulva effectief worden behandeld.

Het is van groot belang om de kennis over deze ontsnappingsroutes te vergroten omdat de effectiviteit van de behandeling daarmee toe neemt. Gelukkig worden er steeds meer medicijnen ontwikkeld die deze routes blokkeren.

### **Indonesië**

Baarmoederhalskanker is de op twee na belangrijkste aan kanker gerelateerde doodsoorzaak bij vrouwen: 660 vrouwen sterven per dag wereldwijd aan baarmoederhalskanker, waarvan 80% in ontwikkelingslanden.

Met behulp van DNA-technieken is vastgesteld dat dit verhoogde risico op baarmoederhalskanker samen hangt met het vóórkomen van HPV in de bevolking. In Indonesië bijvoorbeeld heeft meer dan 20% van de vrouwen bij een uitstrijkje een hoog risico HPV type. In de westerse wereld is dit percentage minder dan 5%. Ook blijkt dat in ontwikkelingslanden vaak meerdere HPV-typen tegelijkertijd worden aangetroffen. De rol van genetische- en omgevingsfactoren bij het ontstaan van dit verschil is een belangrijk onderwerp van ons onderzoek.

Het Female Cancer program heeft het mogelijk gemaakt, dat we onze kennis en behandelingsmethoden kunnen delen om ook in ontwikkelingslanden meer vrouwen te genezen. Het programma maakt gebruik van de zogenaamde See en Treat methode om afwijkingen in de baarmoederhals op te sporen. Het doel is niet alleen het screenen, maar ook om gevonden afwijkingen direct te behandelen. Dit gebeurt door het aanstippen van de baarmoederhals met azijnzuur om de afwijkingen zichtbaar te maken en daarna te bevriezen. Deze methode is een effectieve en betaalbare aanpak voor het opsporen en behandelen van voorstadiën van baarmoederhalskanker gebleken. Hoe gaat dat in de praktijk? Een mobiele kliniek trekt van

dorpscentrum naar dorpscentrum om vrouwen in en om het dorp te bereiken. Aangekomen op het dorpsplein zien we een zorgpad in zakformaat. Vrouwen van de lokale vrouwenvereniging geven de voorlichting, om de hoek achter een gordijn is de onderzoekskamer met gynaecologische stoel. Op de achtergrond zitten de mannen die een grote rol spelen bij het overdragen van HPV op een vlinder. De Female Cancer Foundation, opgericht door de Leidse gynaecoloog Lex Peters, heeft dit belangrijke werk in ontwikkelingslanden mogelijk gemaakt. Natuurlijk blijft er altijd een kans op terugkeer van de ziekte. Daarom zullen vrouwen iedere 5 jaar moeten blijven deelnemen aan het See en Treat programma.

Zoals eerder besproken, is de verwachting dat vaccins op de markt komen die beschermen tegen (vrijwel) alle HPV types. Uiteindelijk zal dat de meest effectieve methode zijn deze ziekte te bestrijden.

Het streven is om deze behandeling van baarmoederhals afwijkingen binnen het bereik van de gehele bevolking te laten komen. De Leidse bijdrage aan het See en Treat programma bestaat daarnaast vooral uit het geven van onderwijs aan studenten en medisch specialisten ter plaatse. Dit onderwijs is deels praktisch gericht, maar bestaat ook uit het overdragen van kennis die nodig is om wetenschappelijk onderzoek op te zetten en uit te voeren. Het Koningin Wilhelmina Fonds heeft ons vele jaren financieel gesteund om deze ambitie vorm te geven. Onderwijs in brede zin en uitvoeren van onderzoek door Indonesische wetenschappers in het land zelf, is de meest effectieve methode om verbeteringen voor de langere termijn te realiseren.

Nu terugkijkend, kan ik vaststellen dat van de drie onderwerpen die wij in 1993 in het krantenartikel hebben genoemd de preventieve vaccinatie en het gebruik van HPV als screeningsmethode door wereldwijd onderzoek vrijwel zijn geïmplementeerd. Een mooi resultaat. Tevens stel ik vast, dat een verdere ontrafeling van de ontsnappingsroutes van kankercellen aan het immuunsysteem noodzakelijk blijft om ook de vaccinatie

ter behandeling van kanker tot een succesvolle methode te maken.

Bij terugkijken valt ook op, dat de geboekte resultaten steeds in kleine stapjes zijn behaald.

### **Samenspel**

Na deze twee inhoudelijke onderwerpen kom ik nu op mijn derde onderwerp: waar en met wie is dit alles mogelijk gemaakt? Ik begin met de afdeling Pathologie.

### **De afdeling Pathologie**

Pathologie betekent letterlijk ziekteleer. De essentie van het specialisme is het leveren van een belangrijke bijdrage aan een juiste diagnose die op haar beurt weer leidt tot een juiste behandeling. De afdeling Pathologie in Leiden heeft nationaal en internationaal een vernieuwende bijdrage geleverd aan diagnostische toepassingen en aan het wetenschappelijk onderzoek in algemene zin. Dit onderzoek betrof nierziekten en transplantaties, verschillende vormen van al dan niet erfelijke tumoren en de neuropathologie. De kracht van deze wetenschappelijke deelgebieden is, dat zij elkaar aanvullen en nauw aansluiten bij de gekozen diagnostische deelspecialismen. Dit waarborgt een optimale kruisbestuiving tussen patiëntenzorg en onderzoek.

Mijn opvolger, professor Vincent Smit, heeft recent in zijn oratie ons vakgebied in Leiden uitstekend verwoord; vandaar dat ik mij nu beperk tot enkele impressies.

De belangrijkste vooruitgang in het vak is geweest, dat genetische veranderingen en een abnormale eiwitproductie in cellen en weefsels steeds beter zijn vast te stellen. Dit komt vooral doordat de technieken sterk verbeterd zijn. Ik heb grote bewondering en waardering voor de gedrevenheid om tot vernieuwing te komen die Leidse analisten, onderzoekers en medisch specialisten gedurende vele jaren hebben getoond. Mede door jullie werk is het specialisme geëvolueerd van een standaard microscopische beoordeling van afwijkende vor-

men van cellen en weefsels naar een specialisme waarbij een verscheidenheid aan technieken wordt gebruikt om functieveranderingen vast te stellen. Hier wil ik graag in het bijzonder de promovendi van de verschillende onderzoeksgroepen noemen. Juist door jullie enthousiasme hebben we steeds weer nieuwe paden betreden en hebben daarmee de afdeling succesvol in de wetenschap gemaakt. Jullie bevindingen hebben het onderzoek veel verstrekkender gemaakt dan het vakgebied pathologie. In het bijzonder richt ik me hierbij tot mijn eigen promovendi. Ik ben jullie veel dank verschuldigd. De altijd weer stimulerende discussies over nieuwe ideeën en bevindingen zal ik zeker missen. Ik ben trots op de verscheidenheid aan keuzes die jullie hebben gemaakt om je loopbaan voort te zetten. Te kiezen voor een onderzoekslapbaan of voor de gynaecologie, heelkunde, dermatologie, interne, radiologie, kindergeneeskunde, radiotherapie, KNO of toch pathologie.

### **Onderwijs**

Een belangrijk onderdeel van werken aan een universiteit is het geven van onderwijs. Onderwijs en bij- en nascholing maken het bij uitstek mogelijk de visie en kennis van een afdeling over te brengen aan studenten, analisten, (arts-) assistenten in opleiding en medisch specialisten. Onderwijzen geeft ook energie. Zoals een van de beste docenten van het LUMC het regelmatig verwoordt: het is leuk, het houdt je wakker en kritisch, óók in het onderzoek en de patiëntenzorg. Mede daarom is het goed dat medewerkers van de afdeling van oudsher een grote bijdrage leveren aan het geven van onderwijs binnen het LUMC en aan het bestuurlijke werk om het onderwijs te verbeteren. Het onderwijs betreft colleges en werkgroepen aan studenten Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen en onderwijs aan co-assistenten. Ik heb de beste herinneringen aan de vele contacten, aansluitend aan de hoorcolleges, zoals die vroeger gegeven werden. Later boden vooral de keuzewerkgroepen een goede gelegenheid om dieper op de wetenschappelijke onderwerpen in te gaan. De werkgroep tumorcellen en afweer vormde voor mij een hoogtepunt; gelukkig zijn meerdere promovendi met deze materie aan de slag gegaan.

## Opleiding

De opleiding van arts assistenten tot medisch specialist bestaat uit medisch inhoudelijke en meer maatschappelijke onderdelen. Als secretaris van het Consilium heb ik het voorrecht gehad om samen met enkele collega's de modernisering van de opleiding Pathologie vorm te geven. Onze motivatie was om tot een landelijke afstemming van de opleiding te komen. Bij de start van het proces, een jaar of 10 geleden, ging het alleen nog over uniformering van de opleiding. Gaande het proces ging het steeds meer om gedetailleerde beschrijvingen. Er werden eisen gesteld aan de bewaking van processen. Dit resulteerde in checklisten en protocollen. In 2011 hebben we een document van 86 bladzijden met de passende titel MOP (Modernisering Opleiding Pathologie) aan de Nederlandse Vereniging voor Pathologie aangeboden, inhoudende een opleidingsmodel met een duidelijke structuur. Een belangrijke vraag was al direct of we er nu zijn of dat de toenemende papierwinkel aan afspraken, checklisten en protocollen in de praktijk belemmerend zal werken.

## Protocollen, checklisten en zo

Protocollen en checklisten zijn natuurlijk nodig om tot uniformiteit van diagnostiek, behandeling en opleiding te komen. Meer dan tien jaar geleden hebben wij er in de Pathologie voor gekozen zowel de diagnostische protocollen als de laboratoriumprocedures vast te leggen. Dankzij de inspanning van vele medewerkers konden we dit uitbouwen tot een in de praktijk zeer bruikbaar kwaliteitssysteem. Inpassen in het dagelijks werk werd mogelijk door een complete digitalisering van de afdeling inclusief spraakerkenning, waardoor al sinds lang papierloos kan worden gewerkt. Al in 2006 wierp het opzetten van deze kwaliteitssystemen formele vruchten af met de uitreiking van het keurmerk van het landelijk kwaliteitsinstituut.

Nog steeds neemt het aantal protocollen in de zorg verder toe. Hoe moeten we omgaan met deze groei? Het lijkt een reflex om (bijna) fouten in de zorg direct om te buigen in meer regels en protocollen. We zullen echter ook meer aandacht moeten gaan

geven aan het naleven van de afgesproken regels. Een dokter is zich bewust van zijn grote professionele verantwoordelijkheid. Maar dit betekent niet dat zijn opvatting of interpretatie van een protocol altijd overeenkomt met die van zijn collega. Dat is het moment om met elkaar in gesprek te gaan. Voor een medicus is dit niet altijd makkelijk. Enerzijds wil hij zijn collega's niet afvallen, maar anderzijds vindt hij ook, dat de zorg voor de patiënt niet volgens protocol gebeurt. Elkaar aanspreken, dat moet je durven. Durf is een vaardigheid die je kunt oefenen. Als opleiders, en dat zijn wij als specialist allemaal, kunnen we daar een belangrijke bijdrage aan leveren door als rolmodel te fungeren en door arts-assistenten te helpen zich uit te spreken tijdens een bespreking of tijdens supervisie. Zo kunnen assistenten ervaring opdoen met het van repliek dienen van elkaar, maar ook van hun opleiders. Weerbaarheid kunnen we zo bijna dagelijks trainen.

Wat hier kan helpen is om methoden te ontwikkelen die het aanspreken makkelijker maken. Binnen de pathologie hebben we hiertoe enkele aanzetten gedaan. Een voorbeeld is het steekproefsgewijs herbeoordelen van pathologieverslagen door een collega patholoog, gevolgd door een gesprek tussen de collega's en een anonieme nabespreking in het staf-assistenten overleg.

Samengevat, een betere zorg wordt niet alleen gewaarborgd door protocollen en een betere logistiek maar ook door het trainen van weerbaarheid om zich naar elkaar uit te spreken, waardoor de naleving van afspraken beter is gewaarborgd.

## De afdeling KNO

De afdeling KNO van het LUMC levert een waardevolle bijdrage aan onderwijs, patiëntenzorg, onderzoek en nascholing. De afdeling heeft er voor gekozen om, naast de bredere KNO voor de opleiding, zich te specialiseren in een beperkt aantal super specialistische deelgebieden waarop de afdeling (mede) toonaangevend is. Het onderzoek is vooral gericht op het evalueren van het medisch handelen.

Sinds mijn aantreden als afdelingshoofd in 2010 heb ik de medewerkers leren kennen als zeer betrokken, deskundig en open.

Het is binnen een academisch ziekenhuis geen schande indien een bepaalde ingreep niet door het afdelingshoofd zelf wordt uitgevoerd. Integendeel, vaak kan een staf lid met de benodigde specialisatie dat beter. In mijn situatie is dat iedereen niet alles hoeft te kunnen wel heel letterlijk van toepassing. Mijn enige inhoudelijke bijdrage is geweest de suggestie om een zoutoplossing als neusdruppels te proberen; wij hadden daar goede ervaring mee bij onze kleinkinderen.

Laat gezegd zijn, dat het voor mij een verrijking is geweest om te mogen werken op een klinische afdeling met zoveel deskundigheid. Het viel voor jullie vast niet altijd mee om je mooie en moeilijker ervaringen op poli of OK te delen met een 66-jarige patholoog. Ik heb grote waardering voor jullie openheid en jullie permanente drive de zorg te willen vernieuwen. Tijd voor een biertje aan het einde van de week was er vaak pas na zessen. Eén van de keren eindigde zo'n bijeenkomst rond tien uur 's avonds, omdat een discussie over wat passie precies is, uitliep. Doel van de discussie was om tot een goede onderlinge afstemming voor het onderwijs aan verpleegkundigen te komen. Jullie zijn niet helemaal uit de definitie gekomen maar ik kan zeggen dat jullie het voorbeeld zijn van passie.

Tenslotte, jullie vroegen de laatste maanden wel eens, wat gaat er op 19 september gebeuren. Ik heb alle vertrouwen in een spoedige benoeming van een Afdelingshoofd die ieders steun zal krijgen. Voor nu nog even tot morgen.

### **Dankwoord**

Ik kijk met plezier terug op een periode van meer dan dertig jaar bij het LUMC en de Universiteit Leiden. Mijn eerste kennismaking met Leiden was nog in Groningen toen een groepje Leienaren wel erg nadrukkelijk aanwezig was bij een wetenschappelijke bijeenkomst. Zij straalden enthousiasme en onderlinge binding uit, dat sprak mij aan.

Ik heb het geluk gehad te mogen werken in een uitermate stimulerende omgeving, met centraal voor mij de Pathologie en de laatste jaren de KNO. Interessant werk met leuke mensen. Wat wil je nog meer? Heel veel dank aan alle analisten,

secretarissen, studenten, promovendi, postdocs, assistenten in opleiding, biologen, audiologen, audiologie assistenten, logopedisten, doktersassistenten, verpleegkundigen en medisch specialisten en zeker ook aan de niet medische collega's van met name divisie 3. Ik ben jullie allen veel dank verschuldigd voor de goede en vruchtbare samenwerking. De combinatie van inhoudelijk werk met daar naast vele bestuurlijke activiteiten, is voor mij de ideale werksituatie gebleken.

Tijdens mijn periode als afdelingshoofd bij de Pathologie heeft het nimmer aflatende enthousiasme en snelle handelen van Vincent Smit mijn functioneren bij de pathologie, en bestuurlijk in het LUMC en daar buiten mede mogelijk gemaakt. Ik ben hem in het bijzonder dankbaar en ook trots dat hij mijn opvolger is geworden.

De bestuurders van de Universiteit Leiden en het Academisch Ziekenhuis Leiden, later LUMC, wil ik danken voor het vertrouwen en de steun die ik kreeg om mijn ambities te kunnen realiseren. 1980-2014 was een vruchtbare periode, mede door de goede economische omstandigheden gedurende een lange periode.

De verschillende besturen en commissies hebben mij de gelegenheid gegeven op een breed terrein mee te denken en te praten met velen van jullie en zeker ook mee te genieten. Met name de samenwerking met de afdeling Gynaecologie was bijzonder. De samenwerking kenmerkte zich door betrokkenheid, relativeringsvermogen en vooral veel plezier. De samenwerking met Baptist Trimbos, zowel als hoofd van de afdeling Gynaecologie, als mijn voorzitter in het bestuur van divisie 3, is altijd uiterst harmonieus verlopen, mede door zijn analytisch vermogen en gewogen oordeel. Veel dank daar voor.

Tenslotte wil ik twee personen in het bijzonder noemen: twee mensen die ik als eersten in Leiden heb ontmoet die nog steeds in Leiden werken: Marian Kantebeen, je hebt als steun en toeverlaat altijd in vertrouwen klaar gestaan. Ik weet heel goed dat ik soms iets verkeerd deed. Jij had van nature de weerbaarheid

om op belangrijke momenten je mening te geven, daar had je geen cursus voor nodig! Lambert van den Broek, eerst heb je op onnavolgbare wijze leiding gegeven aan het onderzoekslab nierziekte, daarna ben je mee overgestapt naar het oncologisch onderzoek. Nu ben je al vele jaren hoofd van het diagnostisch lab van de afdeling Pathologie. Wat heb je het goed gedaan!

De laatste 30 jaar heb ik alle mogelijkheden gehad en benut om gevraagd en ongevraagd adviezen uit te delen. De toekomst wordt bepaald door de nieuwe generatie, ik wens jullie daar bij alle succes: durf te dromen en probeer voor goud te gaan.

### **Tot slot**

Een paar jaar geleden ontdekten wij via het televisieprogramma 'Verre Verwanten' dat een voorvader van Marijke in de 18e eeuw in Leiden had gedoceed. Na knap puzzel werk van broer Willem bleek dit familielid Herman Boerhaave te zijn. Hij had een grote kennis van de ziekteleer, was een groot didacticus en een krachtig pleitbezorger van integratie van de fundamentele wetenschappen in de geneeskunde. Met zo'n achtergrond lijken keuzes die wij in het verleden hebben gemaakt voor de hand te liggen. Alhoewel, zijn er dan geen alternatieven geweest, ja zeker wel. Op de terugreis van de wintersport met de kinderen vroegen twee dames, die ik destijds wat ouder vond, bij een tussenstop: Hoe laat gaat de bus weer rijden, hebben we nog even tijd om iets te kopen? Daarna met Marijke op Schiphol: u bent toch van Arkefly, is de overboeking nog gelukt? En onlangs nog op de verpleegafdeling van de KNO keek een verpleegster blij naar mij en zei: u bent zeker meneer de Jong, wij verwachtten u al. Ik zei nee, dat ben ik niet. Jammer zei de zuster.

Kortom, er waren vast nog andere wegen geweest die wij hadden kunnen bewandelen, maar deze is voor ons onvergetelijk gebleken.

Ik heb gezegd.



## PROF.DR. GERTJAN FLEUREN (1948)



1972	Erelid Groninger Studenten Hockey Club “Forward”
1976	Promotie Rijksuniversiteit Groningen: Studies on pathogenesis and treatment of experimental immune complex glomerulonephritis
1977	Artsdiploma, Rijksuniversiteit Groningen
1978-1981	Specialisatie Pathologie (Westeinde Ziekenhuis Den Haag en Rijksuniversiteit Groningen)
1982	Staflid Pathologisch Laboratorium Rijksuniversiteit Groningen
1983-1988	Chef de Clinique Pathologisch Laboratorium Rijksuniversiteit Leiden
1988-2013	Hoogleraar Pathologie, Rijksuniversiteit Leiden
1993-2013	Afdelingshoofd en Opleider Pathologie afdeling Pathologie van het LUMC
2003-2009	Voorzitter wetenschapscommissie van het LUMC
2008-2014	Vice-voorzitter Bestuur Divisie 3
2010-2014	Afdelingshoofd Afdeling KNO LUMC
2000-2010	Secretaris Concilium Pathologicum
2014	Erelid Nederlandse Vereniging voor Pathologie
2014	Officier in de Orde van Oranje-Nassau

Gertjan Fleuren is opgeleid tot patholoog. Hij is klinisch en wetenschappelijk werkzaam geweest op dit vakgebied. In de diagnostiek legde hij zich toe op de gynaecopathologie. Het accent in het wetenschappelijk onderzoek lag aanvankelijk op de immunopathologie, vervolgens kwam de nadruk te liggen op de oncologie. Dit oncologisch onderzoek richtte zich op tumor gerelateerde prognostische factoren. Onderwerpen waren onder meer tumoren van de schildklier, het colon, de mamma en gynaecologische tumoren. De laatste jaren concentreerde zijn aandacht zich vooral op de vraag hoe tumoren kunnen ontsnappen aan het immunologisch afweersysteem. Dit onderzoek heeft mede geleid tot een beter inzicht in de ontstaanswijze en het immunologisch gedrag van baarmoederhalskanker. Daarmee heeft het onderzoek bijgedragen aan de uiteindelijke ontwikkeling van therapeutische tumor-vaccinatiemethoden, die momenteel voor het eerst klinisch worden toegepast.

Wat betreft het onderwijs gaf hij colleges en werkgroepen aan studenten Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen. Fleuren is sinds 2004 actief in het “Leiden Female Cancer program” dat wetenschappelijk onderzoek en scholing van studenten, pathologen en gynaecologen in ontwikkelingslanden beoogt.

Hij is (mede) auteur van driehonderdvijfenzeventig wetenschappelijke publicaties. Meer dan de helft van de tweeënvijftig onderzoekers die onder zijn leiding zijn gepromoveerd, verrichtte het promotieonderzoek vanuit de pathologie in samenwerking met andere medische disciplines. Hij heeft meerdere bestuurlijke functies bekleed.

Gertjan Fleuren is getrouwd met Marijke Fleuren-van Walsem. Zij hebben drie kinderen, Liesbeth, Maartje en Thijs en 7 kleinkinderen.



Universiteit  
Leiden