

Genezen beter dan voorkomen?

Mijnheer de rector magnificus, waarde toehoorders,

Wij staan aan de vooravond van een spannende periode: “Gaaf het ons lukken om een nieuw wapenfeit toe te voegen aan de strijd tegen baarmoederhalskanker?”

Met het uitspreken van mijn oratie, getiteld “genezen beter dan voorkomen?” zal ik officieel mijn leeropdracht in de immunologische aspecten van gynaecologische tumoren aanvaarden. Dit is een nieuwe leerstoel die is ingesteld om te werken aan de bestrijding van kanker van de genitaliën van de vrouw, met name die vormen van kanker die worden veroorzaakt door een virus. In dit werk begeef ik mij op het grensvlak van aanval en verdediging, en richt ik mij op het onderzoeken van de juiste strategieën om afweer te versterken. In mijn oratie zal ik ingaan op enkele aspecten van dit vakgebied en u eerst meenemen in de geschiedenis.

Geschiedenis

Vandaag, 13 januari 2006, is het 106 jaar geleden dat mevr. Marie H. lag opgenomen in de Klinik für Frauenheilkunde in Wenen. Het was de 4e postoperatieve dag na een radicale operatie uitgevoerd in verband met baarmoederhalskanker door Ernst Wertheim. Hij omschrijft Mevr. H als een fragiele vrouw van 50 jaar, para XI, met sinds een jaar klachten van onregelmatig vaginaal bloedverlies en afscheiding. Zij was sterk vermagerd en ondervoed. Bij het gynaecologisch onderzoek werd een tumor aan de baarmoedermond gevonden overgrijpend op de vagina met uitbreiding naar het steunweefsel naast de baarmoeder, het parametrium. Ze werd geopereerd en dit verliep voorspoedig. Er waren geen uitzaaiingen naar de klieren en bij de laatste controle na 6 maanden schrijft Wertheim: “Alles in Ordnung”.

Naast haar op zaal ligt Barbara H., 37 jaar, kinderloos, op dezelfde dag geopereerd. Ook haar situatie zouden wij heden beschrijven als een stadium IIB cervixcarcinoom. Weliswaar verloopt de operatie zonder problemen, maar deze patiënte overlijdt op de 15e dag na de operatie aan de complicaties van de ingreep.

Wertheim beschreef de resultaten van zijn eerste 60 operatieve ingrepen voor baarmoederhalskanker uitvoerig, per patiënt, met een fraaie tekening van ieder operatiepreparaat. Van de eerste serie van 30 patiënten overleden er 12 tijdens of kort na de ingreep; de tweede serie ging beter: ‘slechts’ 5 patiënten overleden in de postoperatieve periode. De gemiddelde opnameduur bedroeg 2 maanden, de operatietijd slechts 5 kwartier. In die tijd bestonden er nog geen antibiotica en bloedtransfusies werden evenmin toegepast. De patiënten die het niet overleefden overleden aan een infectie of een nabloeding.

Wertheim was een voorstander van de abdominale benadering (operatie via de buik) omdat hij zo de mogelijkheid had om de drainerende lymfeklieren te kunnen verwijderen. Zijn tijdgenoot Schauta koos voor de vaginale benadering om op die manier de het steunweefsel radicaler te kunnen ataqueren. Het verwijderen van lymfeklieren leek Schauta overbodig want, zo redeneerde hij, in geval van uitzaaiingen in de lymfeklieren was de kans op overleven immers toch nihil. In die tijd bestonden er nog geen aanvullende behandelingen zoals radio- of chemotherapie. Op de zitting van de Oostenrijkse gynaecologenvergadering van februari 1900 werd heftig gediscussieerd over de verschillende benaderingen van de ingreep.

De vraagstellingen van toen zijn nog steeds actueel hoewel soms gestoken in een modern jasje: wat doen we met de lymfeklieren, heeft het zin om de operatie te voltooien als we uitzaaiingen vinden tijdens de ingreep, hoe radicaal moeten we opereren en tenslotte de vraag welke benadering de beste is: via de buik met een grote snee, via een laparoscopie, een kijkoperatie al dan niet in combinatie met een ingreep via de vagina?

De resultaten zijn in de afgelopen 100 jaar wel verbeterd: stierven in de eerste serie van zowel Wertheim als Schauta nog 50% van de patiënten tijdens of kort na de operatie, thans is er nauwelijks meer sprake van mortaliteit. De resultaten verbeterden o.a. door een strengere selectie van patiënten op basis van operabiliteit, waardoor in de tweede serie slechts de helft van het aangeboden aantal patiënten de operatie onderging. Uiteindelijk wordt in deze vroege geschriften gesproken van een overleving ('dauerheilung') van 35% na aftrek van de patiënten die reeds waren overleden in de fase rond de operatie.

Dit zijn behandelresultaten waar wij tegenwoordig niet trots op zouden zijn.

In de periode hierna is er een lange tijd weinig interesse voor de chirurgische behandeling van het cervixcarcinoom. Enerzijds door de magere resultaten, maar met name door de uitvinding van het radium voor de toepassing in de medische behandeling van tumoren.

Op 18 juli 1898 konden leden van het Institut de France luisteren naar een voordracht van Henri Becquerel. Hij deelde mee dat zijn leerling Marie Curie en haar echtgenoot Pierre door hun experimenten met Pekblende, een zwarte pekachtige erts, iets totaal nieuws hadden gevonden: een element dat 400x actiever was dan uranium, eigenaardige stralingseigenschappen bevatte en later radium werd genoemd. In 1903 kregen Marie en Pierre Curie samen de Nobelprijs voor natuurkunde. In 1911 volgde een tweede Nobelprijs, die voor scheikunde, nu alleen voor Marie. Het was de eerste keer dat een Nobelprijs tweemaal aan iemand werd toegekend. Desondanks werd Mme Curie om onduidelijke redenen nooit toegelaten tot de Koninklijke Academie voor Wetenschappen. In 1914 richtte zij het Radium instituut op in Parijs. Zij mag beschouwd worden als een van de eerste vrouwelijke wetenschappers en de grondlegger van de radiotherapie.

In Nederland is in de jaren '70 en '80 een gecombineerde abdomino-vaginale techniek in zwang geweest, bedacht door Sindram, gynaecoloog in het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam. Deze zgn, AVRUEL, wat staat voor: abdomino vaginale radicale uterusextirpatie en lymfadenectomie was een type operatie waarbij, zo dacht men, de voordelen van de operatie via de vagina en via de buik werden gecombineerd. Men was in de veronderstelling dat dit de overlevingsresultaten zou verbeteren.

Studies naar de lichamelijke gevolgen van de operatie werden pas veel later gestart. De belangrijkste bijwerkingen van deze AVRUEL operatie bijvoorbeeld bestonden uit een zeer groot aantal problemen met urineren: het ontbreken van aandrang tot plassen of soms juist incontinentie. Ook fistels tussen blaas en vagina of tussen darm en vagina, kwamen vaak voor zonder dat de overlevingscijfers beter waren dan van andere series. Bovendien bleek dat ruim ¼ van de vrouwen geen seksueel contact meer kon hebben door het feit dat de vagina te sterk was ingekort door de operatie. Het is door de wetenschappelijke aandacht voor deze gevolgen voor de kwaliteit van leven dat de AVRUEL in Nederland al lang niet meer wordt uitgevoerd.

Stand van zaken

Thans is de meest gebruikte techniek voor de operatieve behandeling van baarmoederhalskanker een variant op de operatie zoals beschreven door Wertheim. Zijn naam wordt nog steeds aan deze operatie verbonden. Dit betekent een buikoperatie waarbij de baarmoeder en het omliggende steunweefsel via de zogenaamde vaatloze ruimten die de baarmoedermond omgeven, verwijderd wordt evenals het bovenste stukje van de vagina met medenemen van de lymfeklieren uit het kleine bekken. De gemiddelde operatieduur bedraagt 3 uur, de opnameduur is 7 dagen en patiënten krijgen antibiotica toegediend tijdens de ingreep. Deze vorm van behandeling wordt alleen toegepast als de tumor zich beperkt tot de baarmoedermond en het bovenste deel van de vagina.

Patiënten met een hoger ziektestadium worden behandeld met een combinatie van chemotherapie en radiotherapie, of met een aantal kuren chemotherapie gevolgd door een operatie. Welke van de twee behandelingen beter is wordt thans onderzocht in een gerandomiseerde studie binnen Europa. De beide Oostenrijkse patiënten van Wertheim zouden anno 2006 goede kandidaten zijn geweest voor deze studie, waarin na toestemming van de patiënt een loting door de computer bepaalt op welke manier zij zal worden behandeld.

De resultaten van de behandeling van patiënten met een laag stadium baarmoederhalskanker zonder uitzaaiingen naar de lymfklieren en met gunstige tumorfactoren zijn goed te noemen:: van deze groep overleeft 90%.

Als U denkt dat we er nu zijn moet ik u teleurstellen.

Kwaliteit van leven

Ook voor patiënten met uitzicht op volledige genezing is er een flinke kans op inbreuk op de kwaliteit van leven: onvruchtbaarheid, klachten van een luie of juist een overactieve blaas bij 1/5 van de patienten in het eerste jaar na de operatie en levenslange seksuele problemen bij 1/3 van de patiënten in de vorm van een droge vagina, pijn bij de coïtus en verminderde zin in seks.

De afdeling gynaecologie van het LUMC is de laatste jaren samen met de zeergeleerde de Ruyter van de afdeling anatomie, bezig geweest met het ontwikkelen van een zogenaamde zenuwsparende ingreep. Hierbij wordt getracht om de zenuwen naar blaas en vagina zoveel mogelijk intact te laten zonder daarbij afbreuk te doen aan het goede resultaat van de radicale operatie zoals we die behalen. We hebben deze techniek afgekeken van de Japanse collega's in navolging van de rectumchirurgie op afdeling heelkunde van het LUMC. De zeergeleerde Maas promoveerde in 2003 cum laude op dit onderwerp en kreeg voor zijn werk veel nationale en internationale belangstelling.

Door middel van de zogenaamde vaginale plethysmografie, een meetmethode om de doorbloeding van de vagina bij seksuele stimulatie te meten, konden wij aantonen dat deze minder goed is na een wertheimoperatie dan bij gezonde vrouwen of na een gewone baarmoederoperatie. Dit is een objectieve manier om aan te tonen dat er sprake is van zenuw schade.

Een prospectieve studie naar het effect van deze zenuwsparende operatie op de klachten en de behandelresultaten waar een groot aantal centra in Nederland en enkele in het buitenland aan gaan meedoen is in voorbereiding. Als we in staat zijn om hiermee aan te tonen dat zenuwsparend opereren inderdaad leidt tot minder postoperatieve klachten zonder dat de behandelresultaten er onder lijden, dan is hiermee een belangrijke stap voorwaarts gemaakt.

Met dit historische overzicht heb ik het dilemma willen illustreren waarin de oncoloog verkeert bij de behandeling van patiënten: niet alleen als snijdend specialist, maar ook bij combinaties van behandelingen met radio- en chemotherapie, is de balans tussen genezen en de kwaliteit van leven een voortdurende zorg.

Etiologie

Verbetering van de kwaliteit van leven door andere behandel technieken is belangrijk. Echter, "voorkomen is beter dan genezen", zegt het spreekwoord. Heden is wereldwijd algemeen geaccepteerd dat een infectie met bepaalde typen van het humane papilloma virus (HPV) de belangrijkste risicofactor is. In tumorweefsel wordt in bijna 100% van de gevallen een type van dit virus aangetoond. Bovendien hebben vrouwen met een voorstadium van het cervixcarcinoom waarin een dergelijk type HPV wordt gevonden een grotere kans op het ontwikkelen van een carcinoom. Dit werd o.a. beschreven in het proefschrift van zeergeleerde Gaarenstroom.

Virus

Hoe komt men aan zo'n virus?

Een infectie met HPV aan de geslachtsorganen is een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen. De eerste relatie tussen dit virus en kanker werd beschreven door zur Hausen in 1976. Behalve afwijkingen aan de baarmoederhals kan HPV ook onrustige aandoeningen in het uitwendige genitale gebied van zowel vrouwen als mannen veroorzaken, die overigens vrij zeldzaam zijn.

De zeergeleerde Kagie beschreef in haar proefschrift de resultaten van het Leidse onderzoek en vond in 50% van de kwaadaardige aandoeningen van de schaamlippen HPV.

Ik beperk mij nu even tot de rol van HPV bij baarmoederhalskanker. Het merendeel van de seksueel actieve vrouwen en mannen loopt gedurende het leven een of meerdere infecties met HPV op. In de meeste gevallen is het afweersysteem in staat het virus te herkennen en binnen 12-18 maanden op te ruimen. Soms lukt dit niet, dan persisteert de infectie en kunnen afwijkingen aan het slijmvlies van de baarmoederhals ontstaan. Dit zijn voorstadia van kanker, waarvan ook weer een groot percentage spontaan verdwijnt. Afwijkingen die ernstig zijn of niet spontaan verdwijnen kunnen middels een kleine chirurgische ingreep behandeld worden. Meestal blijkt dit voldoende om de ontwikkeling van kanker te voorkomen. Helaas worden deze afwijkingen niet in alle gevallen tijdig ontdekt en is er een kans op het ontwikkelen van baarmoederhalskanker. Dit proces duurt enkele jaren.

In Nederland wordt baarmoederhalskanker jaarlijks vastgesteld bij 700 vrouwen. Wereldwijd echter is deze ziekte bij vrouwen na borstkanker de belangrijkste doodsoorzaak aan een kwaadaardige aandoening.

Het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in Nederland is erop gericht om de voorstadia bijtijds te herkennen, zodat verwijzing naar een gynaecoloog kan worden gerealiseerd en de afwijking kan worden behandeld. Iedere vrouw tussen 30 en 60 jaar wordt eens per 5 jaar opgeroepen voor een uitstrijkje. Van alle opgeroepen vrouwen neemt slechts 65% deel aan het bevolkingsonderzoek.

Ook in de regio van het IKW, het integraal kanker centrum west, waar Leiden onderdeel van uitmaakt, is uit eigen onderzoek gebleken, dat de helft van de vrouwen die een cervixcarcinoom heeft gekregen nooit eerder een uitstrijkje heeft laten maken. Ofwel kwamen zij op grond van hun leeftijd niet in aanmerking voor het bevolkingsonderzoek, ofwel hebben zij geen gehoor gegeven aan de oproep. Door velen wordt gewezen op de mogelijke toegevoegde waarde van een HPV bepaling aan de screening. Hiermee zou weliswaar iets beter een onderscheid kunnen worden gemaakt tussen vrouwen die risico lopen op afwijkingen en vrouwen waarbij dit niet zo is. Echter, zolang we de doelgroep onvoldoende bereiken zal deze maatregel weinig effect sorteren voor diegenen die het betreft en daarom is het terecht dat de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie deze maatregel op dit moment in Nederland niet aanbeveelt.

Preventie

In oktober j.l. verscheen in de Lancet een artikel waarin de auteurs de theoretische kans beschrijven op het voorkomen van verschillende vormen van kanker door het uitbannen van belangrijke gedrags- of omgevings risicofactoren voor die kankersoorten. Denk hierbij aan roken, luchtvervuiling, eetgewoonten etc. Een van de voorbeelden betreft baarmoederhalskanker: indien onveilige seks niet zou plaatsvinden zou dit bijna 100% van de gevallen van baarmoederhalskanker voorkomen. Met onveilige seks wordt in deze publikatie bedoeld: seksueel contact op zodanige wijze dat hiermee een infectie met een HPV type niet kan plaatsvinden. Omdat volgens de auteurs, ook het gebruik van condooms een HPV infectie niet 100% voorkomt, wordt in dit artikel dus bedoeld: helemaal geen seksueel contact.

Echter, seks is een van de oerdriften en algehele onthouding zou bovendien leiden tot uitroeiing van het menselijk ras. U begrijpt dat een dergelijke gedragsregel nooit toepasbaar zal zijn.

Toch is er voor het gebruik van condooms bij seks met een nieuwe partner wel een lans te breken, omdat hiermee wel een heel groot percentage van de gevallen van baarmoederhalskanker zal worden voorkomen. Het gratis verstrekken van condooms over de hele wereld zou niet alleen baarmoederhalskanker, maar ook HIV en hepatitis op een goedkope en eenvoudige wijze sterk terugdringen nog afgezien van het anticonceptieve effect ervan.

Echter, de les die we kunnen trekken uit het aidsverhaal leert dat een dergelijke simpele leefregel niet haalbaar blijkt te zijn daar waar deze juist het hardst nodig is. Het valt enorm te betreuren dat regerings- en kerkleiders hun weinig verstandige standpunten in deze blijven verkondigen. Alhoewel, een klein lichtpuntje misschien: gisteren verscheen een ANP bericht over een klein plaatsje in Colombia, waar alle mannen boven de 14 jaar een "condoomplicht hebben."

Welke andere maatregelen kunnen worden overwogen in de strijd tegen baarmoederhalskanker?

Net als bij andere infectieziekten zoals mazelen, difterie en rode hond zou een vaccin tegen het virus, in dit geval tegen HPV de waakzaamheid van het afweersysteem kunnen verhogen en daardoor infectie kunnen voorkomen. Op een dergelijke manier moet het ook mogelijk zijn om baarmoederhalskanker te voorkomen. Er worden op dit moment wereldwijd uitgebreide proeven gedaan met enkele preventieve vaccins, die gunstige resultaten tonen. De vaccins bootsen het viruskapsel na en zijn erop gericht om de productie van antistoffen te stimuleren. Naar verwachting kan

met deze vaccins baarmoederhalskanker met 70% worden teruggedrongen doordat gebleken is dat zij een infectie met HPV en daarmee het ontstaan van voorstadia van kanker voorkomen. De vaccins zijn gericht op de meest voorkomende typen van HPV: 6, 11, 16 en 18. De studiegroepen zijn gevolgd tot gemiddeld 24 maanden na vaccinatie.

Echter, er kleven nog een aantal onzekerheden aan vaccinatie als preventiemiddel: de lange termijn resultaten zijn nog onvoldoende bekend. Met name is nog niet bekend hoe lang de bescherming gaat duren. Daarom is het nog te vroeg om te gaan vaccineren op grote schaal. Eerst dienen de volgende vragen te worden beantwoord: welke doelgroep moet preventief worden gevaccineerd (jongens, meisjes of allebei), op welke leeftijd, hoe lang treedt bescherming op, wat zullen de gevolgen zijn voor het bevolkingsonderzoek en hoe zit het met de kosten-baten analyse van dit alles? Zeker is wel dat vaccinatie moet plaatsvinden voor het eerste seksuele contact. Bovendien is nog onvoldoende bekend of de vaccins ook bescherming zullen gaan bieden tegen de andere HPV types, of dat anderszins de niet beschermde HPV typen juist kunnen opspelen door afwezigheid van de doorgaans dominante typen zoals 16 en 18. In Nederland vindt nog nauwelijks discussie plaats over de implementatie van de vaccins, die overigens naar verwachting over 1 à 2 jaar op de markt komen.

Begrijpt u mij goed, het is van het grootste belang dat er een goed vaccin komt om baarmoederhalskanker uit te roeien en wel zo snel mogelijk. Tenslotte worden er wereldwijd jaarlijks 500.000 vrouwen het slachtoffer, waarvan 80% in een onderontwikkeld land leeft en geen toegang heeft tot goede medische zorg. Het aantal vrouwen dat jaarlijks aan de gevolgen van een cervixcarcinoom overlijdt is 250.000, iets minder dan het aantal slachtoffers van de tsunami. Het betreft vaak jonge vrouwen met kleine kinderen. Op dit moment heeft slechts een beperkt deel van de wereldbevolking toegang tot een of andere vorm van screening, terwijl de WHO als norm heeft gesteld dat iedere vrouw in haar leven minimaal eenmaal een uitstrijkje zou moeten krijgen. En als er al een programma is, dan vormt niet alleen het gebrek aan kennis, maar ook het ontbreken van financiële middelen om te worden behandeld een reden om niet aan screening deel te nemen. Als de implementatie van vaccinatie tegen HPV in Nederland al matig is voorbereid, hoe moet dat in de 3e wereld? Hoe gaan regeringsleiders om met deze materie, zeker waar het gaat om een ziekte die alleen vrouwen treft?

Immunotherapie

Voor mensen die al geïnfecteerd zijn door HPV gaat het spreekwoord “voorkomen is beter dan genezen” niet meer op. Een preventief werkend vaccin is voor hen en is dus voor de huidige generatie (de komende 40 jaar) niet effectief. Om binnen afzienbare tijd een effect te sorteren voor deze mensen zal een vaccin een therapeutische werking moeten hebben, dat wil zeggen dat het in staat is om reeds bestaande infecties op te ruimen of, beter nog, ook de afwijkende cellen, die het gevolg zijn van de infectie, te elimineren.

Men spreekt in dit geval van een behandelvaccin, een woord dat soms verwarring wekt door de overeenkomst met het preventieve vaccin. Met een vaccin wordt echter bedoeld een middel, dat door inspuiten van een stof, die de ziekteverwekker nabootst, het afweersysteem kan stimuleren.

Zoals we uit de geschiedenisboeken weten is Leiden altijd goed geweest op het gebied van de verdedigingslinies. Een beleg van langer dan een jaar tegen de Spanjaarden (de legers van Alva) met uithongering en sterfte als gevolg, resulterend in de bevrijding door de Geuzen op 3 oktober 1573, heeft de stad zelfs de stichting van deze universiteit opgeleverd. Dit was het cadeau van Willem van Oranje aan de inwoners als beloning voor hun moedig gedrag. Het is dan ook niet toevallig dat het Leidse onderzoek naar het ontstaan van baarmoederhalskanker zich richt op de rol van de verdediging door het lichaam tegen de aanvaller, het HPV. Hoe gaan aanval en verdediging in zijn werk?

Het HPV infecteert de cellen aan de basis van het slijmvlies waar het de zogenoemde vroege eiwitten vormt die de cel voorbereiden voor het vermeerderen van het virus. Gedurende de uitrijping van het slijmvlies, worden ook de late viruseiwitten gemaakt die de buitenkant van het virus vormen.

Een preventief vaccin is tegen de buitenkant van het virus gericht, het stimuleert het deel van het afweersysteem dat antistoffen vormt en is niet geschikt om basale cellen te vernietigen die al geïnfecteerd zijn. Om een reactie tegen de vroege eiwitten te stimuleren is een stuk van het afweersysteem nodig dat we het cellulaire deel noemen. Het gaat hier om een deel van de witte bloedcellen, namelijk de T lymfocyten.

Met de afdeling immunohematologie in samenwerking met de medewerkers van de hooggeleerde Melief hebben wij ons de laatste jaren met name gericht op het bestuderen van de natuurlijke cellulaire afweer tegen deze vroege eiwitten. We hebben in het bloed gevonden dat veel gezonde mensen een sterke afweer tegen de vroege eiwitten bezitten. Daarentegen is in patiënten met ernstige door HPV veroorzaakte voorstadia of baarmoederhalskanker deze afweer verzwakt, van het verkeerde type of zelfs geheel afwezig. Het zijn de zogenaamde HPV specifieke T cellen, die signaalmolekulen (cytokinen) produceren, welke nodig zijn om de tumorcellen - met daarin het DNA van het virus - te herkennen en de juiste immunorespons te activeren. Zij doen dit via de activatie van dendritische cellen, cellen die het antigeen op de juiste wijze presenteren, waardoor de cytotoxische T lymfocyt wordt aanzet tot het elimineren van de tumorcel. Zie het als volgt: dendritische cellen kunnen worden beschouwd als de bewakers, de cytotoxische T cellen als de uitvoerende soldaten en de HPV - specifieke T cel als de generaal die de opdrachten uitdeelt. Voor dit belangrijke onderzoek hebben de zeergeleerde Offringa en van de Burg van de afdeling immunohematologie terecht de Marie Parijs prijs ontvangen

We hebben van dit onderzoek geleerd welke stukjes van het virus het best kunnen worden toegepast in een behandelvaccin. De vroege eiwitten E6 en E7 lijken hiervoor het meeste geschikt. Het is gelukt om deze eiwitten in een chemische samenstelling na te bootsen. Deze zogenaamde peptiden, die op zichzelf geen kanker kunnen veroorzaken, blijken bij proefdieren niet alleen de T cellen te activeren, maar ook tumoren te kunnen opruimen.

Na een lange aanloopperiode zijn wij thans in staat om een studie te verrichten bij de mens, waarbij wij niet alleen de immunologische factoren, maar ook het effect op de afwijkingen meten. Dat het middel veilig kan worden toegediend hebben wij inmiddels aangetoond. Bovendien is gebleken dat ook bij de mens het juiste deel van het immuunsysteem wordt gestimuleerd. Dit is een zeer bemoedigend resultaat. Uiteindelijk zal toepassing vooral gericht zijn op behandeling in een zo vroeg mogelijk stadium of liever een voorstadium van baarmoederhalskanker. En of wij op dit moment al het meest effectieve behandelvaccin hebben met de minste bijwerkingen is uiteraard onderwerp van onderzoek.

Behalve het gebruik van peptiden is ook de toevoeging van een zogenaamd adjuvans van belang, een stof die ervoor zorgt dat de peptiden op de juiste plek en manier aan de dendritische cellen worden gepresenteerd. Alternatieve methoden zijn bijvoorbeeld ook om buiten het lichaam de dendritische cellen te koppelen aan peptiden of om T cellen buiten het lichaam te stimuleren en terug te geven. Al dergelijk onderzoek staat nog in de kinderschoenen. Het moge echter duidelijk zijn dat een kleine maar belangrijke stap voorwaarts is gemaakt met het bereiken van de eerste resultaten van een behandelvaccin tegen baarmoederhalskanker bij de mens.

Regelgeving

Dat studies als deze niet zonder enige regelgeving kunnen worden uitgevoerd spreekt voor zich. Er is wel iets veranderd op dit gebied sinds 1918, toen de wereld werd overspoeld door de Spaanse griep. Ook toen werkte men aan de ontwikkeling van een vaccin. In een poging daartoe werden experimenten uitgevoerd met Amerikaanse militaire gevangenen. Zij kregen in ruil voor invrijheidstelling of bekorting van de gevangenisstraf het volgende te ondergaan: een injectie met geïnfecteerd longweefsel van personen die aan de Spaanse griep waren overleden, vervolgens werd dit materiaal in hun ogen, keelholte en neus gesprayd.

Als ze dat nog steeds overleefden werd hun keelholte uitgestreken met afscheiding afkomstig uit die van de zieken. Tenslotte werden zij tegenover ernstig zieke patiënten gezet die in hun gezicht moesten hoesten.

Hoe gaat dat tegenwoordig? Allereerst is in het LUMC een laboratorium gebouwd dat voldoet aan de regels van good medical en good laboratory practice. De peptiden, die in dit laboratorium worden gemaakt, zijn onderhevig aan het Besluit Immunotherapeutische farmaca, kortweg de BIF. Het is de verdienste van de medewerkers van de apotheek,

m.n. Wafelman, dat aan die strenge regelgeving kan worden voldaan. Per batch en per studie-onderdeel, is hernieuwde toestemming van de inspectie voor volksgezondheid (farmaca) noodzakelijk. Dit kost veel aandacht en tijd van de medewerkers. Deze toetsing is nog onafhankelijk van die door de medisch ethische commissie.

Vergeleken met de situatie rond de Spaanse griep is er dus veel verbeterd. Onderzoek moet terecht voldoen aan kwaliteitsaspecten die het belang van de meewerkende patiënt op de voorgrond stelt. Echter, het is te hopen dat de scherpe regelgeving van heden de voortvarendheid van het onderzoek en dus het belang van vrouwen met een cervixcarcinoom niet in de weg staat. Men dient hierbij tevens in overweging te nemen, dat baarmoederhalskanker een ziekte is van de derde wereld. Onderzoek en toepassing van mogelijkheden zal alleen kunnen plaatsvinden als rekening wordt gehouden met de beperkte omstandigheden waaronder dit soms moet plaatsvinden.

Lokale afweer

Niet alleen de afweer van cellen in het bloed, maar ook van cellen in het weefsel hebben een rol bij het herkennen van virus geïnfecteerde cellen. En hiermee kom ik op de belangrijke rol van de derde van de 3 punten van het onderzoek. Deze zogenaamde lokale verdediging of afweer is onderwerp van het onderzoek dat wij verrichten met de afdeling pathologie. De verschillende weefselaspecten van het cervixcarcinoom, zoals prognostische factoren, is al langdurig het onderwerp van een hechte samenwerking tussen de afdelingen gynaecologie en pathologie. Niet alleen de lokale immuniteit, maar ook genetische verschillen die mogelijk invloed hebben op herkenning van het virus, is onderwerp van studie, waaruit reeds verschillende proefschriften zijn voortgekomen, zoals die van de zeergeleerde Hilders, van Driel, Kersemaekers, Koopman en zeer binnenkort Hazelbag. Toenemende technische mogelijkheden zoals het uitwerken van de beste methode voor HPV typering en toepassing van tissue array technieken maken onze kennis op het gebied van het ontstaan van het cervixcarcinoom steeds groter. De rol van de verschillende signaalmolekulen, analyse van het ontstekingsinfiltraat rond de tumor, afschakeling van presentatie molekulen waardoor de signaalfunctie verloren gaat en veel meer factoren in relatie tot klinische gegevens zijn allen onderdeel van gezamenlijke studies. Tenslotte is nog niet geheel duidelijk of de verstoorde afweer in het bloed oorzaak of gevolg is van het niet herkennen van het virus. Een gezamenlijk project met de afdelingen pathologie, immuno hematologie en gynaecologie heeft tot doel om aan te tonen of de cellulaire afweer in het weefsel toeneemt bij vrouwen die worden gevaccineerd met ons peptide vaccin gericht tegen HPV 16. De gegevens uit deze studie zullen inzicht geven in het effect van dit behandelvaccin op de lokale afweer en het beschermende effect hiervan op het ontstaan van baarmoederhalskanker.

Brugfunctie

Dit brengt mij terug bij mijn leeropdracht. Deze begeeft zich op het grensgebied tussen de kliniek en het laboratorium, het zogenaamde translationele onderzoek. De klinici zorgen voor een optimale patiëntenzorg, waardoor materiaal voorhanden komt om te bestuderen. Het LUMC is een van de grootste centra in Nederland voor de behandeling van baarmoederhalskanker en heeft een belangrijke regionale verwijzingsfunctie. Sinds 1987 worden alle operaties van de patiënten met baarmoederhalskanker uitgevoerd door eenzelfde team van oncologisch gynaecologen en worden alle data opgeslagen in een databank. Bloed en weefsel van deze patiënten is beschikbaar voor onderzoek. Om hierin wetenschappelijke termen optimaal van te kunnen profiteren is samenwerking heel belangrijk.

Het opleiden van specialisten die in de toekomst een dergelijke brugfunctie kunnen blijven vervullen, de zgn. agiko's, is daarom een groot goed.

De Nederlandse Organisatie voor wetenschappelijk onderzoek (NWO) heeft hier sinds 1991 een speciaal programma voor. Ook het LUMC heeft tot voor kort meegewerkt aan de opleiding van agiko's. Bij de afdelingen gynaecologie en verloskunde van het LUMC zijn 26 agiko's opgeleid, gefinancierd door ofwel het LUMC, ofwel door NWO. Reeds 14 afgeronde promoties zijn het gevolg, de overigen zijn in aantocht.

Catherina van Tussenbroek, de eerste vrouwelijke gynaecoloog in Nederland, zou bijzonder tevreden geweest zijn. Ik citeer: *“Maar wie geen zin heeft voor wetenschappelijk werk hoort in de collegebanken niet thuis en haalt het universitair onderwijs naar beneden.”* Einde citaat.

Ik wil hiermee niet beweren dat alle assistenten in opleiding tot medisch specialist zich met een basaal wetenschappelijk onderzoek bezig moeten houden. Ook zuiver klinisch onderzoek is van groot belang en interesse in enige vorm van wetenschap en kijk op de waarde ervan voor de dagelijkse praktijk is noodzakelijk voor iedere specialist in opleiding.

Opleiding

Het opleidingsgebied van de toekomstige gynaecoloog is heel breed en juist dit aspect van het vak trekt jonge artsen aan. Naast de verloskunde bevat het fertiliteitsstoornissen, hormonale dysfuncties, gynaecologische stoornissen en oncologie. Het is een prachtig vak dat als zodanig moet blijven bestaan. Voor de patiënt is het van belang dat er artsen bestaan met gespecialiseerde kennis op het gebied van alle facetten van de vrouwelijke geslachtsorganen. Echter, de uitgebreide kennis eist zijn tol. Voor de algemeen gynaecoloog is het bijna onmogelijk om op alle gebieden bij te blijven en velen kiezen dan ook voor een aandachtsgebied. De basiskennis en –vaardigheden voor alle assistenten kunnen in 4 à 5 jaar worden geleerd zodat het zesde opleidingsjaar kan worden besteed aan verdieping in een aandachtsgebied. Binnen de Leidse cluster voeren wij op dit moment een curriculumvernieuwing door waarin een beginnende differentiatie wordt toegepast. Bovendien werken wij aan een algemeen grensoverschrijdend cursuspakket voor alle assistenten in het LUMC van verschillende vakgebieden. Er zal meer aandacht worden besteed aan zaken als reflectie en communicatie zowel in de arts-patient relatie als tussen artsen onderling. Naast de kennisoverdracht is het mijns inziens vooral belangrijk voor de onderlinge verstandhouding dat assistenten van verschillende disciplines elkaar in het LUMC binnen dit cursusaanbod tegenkomen. Dit zal de toekomstige samenwerking en vermogen tot multidisciplinair werken vergroten.

Feminisatie van het vak

Ik neem u weer even mee terug in de tijd. In 1871 werd in Groningen de eerste vrouwelijke student toegelaten aan een Nederlandse universiteit na speciaal verzoek aan de minister president Troelstra. Deze gaf zijn toestemming pas nadat hij koning Willem III had geconsulteerd. Na haar studie vestigde Aletta zich in Amsterdam tot afschuw van sommige collega's. In de gemeenteraad werd heftig gediscussieerd over de vraag of dr. Jacobs gerechtigd was om het hele gezin te behandelen dan wel alleen vrouwen en kinderen. Amsterdam was ontzet. De toenmalige hoogleraar gynaecologie Mendes de Leon vond: ik citeer: *“De vrouw is slechts geboren om te baren.”* Einde citaat.

Veel is er inmiddels veranderd aan de basis. In 1980, bij aanvang van mijn opleiding tot gynaecoloog, waren er in Nederland nog clusters waar per definitie geen vrouwen werden opgeleid. Het vak werd te zwaar gevonden voor vrouwen.. Thans is 80-90% van de assistenten in opleiding tot gynaecoloog van het vrouwelijk geslacht. Dit is een maatschappelijke ontwikkeling. Een gegeven. Het is goed dat vrouwen de kans hebben gekregen om dit mooie vak uit te oefenen en patiënten vinden het prettig om een keuze te hebben tussen een mannelijke of een vrouwelijke arts. En het gaat goed met ons vak en de ontwikkelingen daarin. Het percentage gepromoveerde gynaecologen neemt toe.

Toch wordt feminisatie vaak in 1 adem genoemd met problemen: ik noem ze: *“er zijn teveel parttimers, het vak devalueert, er moet gewerkt worden, de kar moet getrokken worden, het vak moet ontwikkelen”*. Zijn er verschillen tussen mannen en vrouwen?

Ik maak even een vergelijking met de breikunst. Deze wordt heden gezien als een typische vrouwenhandvaardigheid. Men zegt dat mannen te dikke vingers hebben om te kunnen breien. Echter, in 1527, nog voor de oprichting van de Leidse universiteit, werd in Parijs het eerste breigilde opgericht, iets later gevolgd door dat in Berlijn en ook de Italiaanse breiers hadden grote faam. Een breier moest, voordat hij in het gilde werd aangenomen, 7 leerjaren doorlopen: drie jaar bij zijn meester, drie jaar als rondtrekkend breigezel en tot slot werd een meesterstuk vervaardigd. U begrijpt

dat dit gilde uitsluitend toegankelijk was voor mannen.

Typische mannen en vrouwen bekwaamheden zijn dus vooral cultureel bepaald en tijdsafhankelijk.

de TOP:

Toetreden van vrouwen tot de top van universitaire organisaties verloopt echter moeizaam, met name in Nederland. De eerste vrouwelijk hoogleraar aan de Leidse universiteit was Sofie Antoniades, die in 1929 werd benoemd in de Griekse taal- en letterkunde.

De medische faculteit, zoals bekend niet de meest vooruitstrevende, benoemde in 1962 Johanna Zaaier als lector in de experimentele histologie, in 1979 werd zij hoogleraar. Het percentage vrouwelijke hoogleraren is in Nederland weliswaar de laatste jaren iets toegenomen maar overstijgt met 6,7 % nog steeds niet dat van Burkina Faso. Ook binnen Europa scoort Nederland een na laagst net boven Oostenrijk, een land waarvan we weten dat het geen erg vrouwvriendelijke cultuur heeft. Tenslotte zijn vrouwelijke musici ook nog maar net toegelaten tot de Wiener Philharmoniker. Op dit moment zijn aan de Leidse en Nijmeegse universiteit het hoogste percentage vrouwelijke hoogleraren in Nederland, beiden 13 %. Kunnen we al concluderen dat Leiden op dit punt ontzet is? Ik moet u teleurstellen waar het de medische faculteit betreft, die waarlijk achterblijft: het LUMC heeft thans 10 vrouwelijke hoogleraren, waarvan er 3 klinisch werkzaam zijn, vergeleken met 124 mannen is dat 7%. Er is één vrouwelijke afdelingshoofd, er zijn geen vrouwelijke opleiders en geen vrouwelijke divisie voorzitters. Als u bedenkt dat in mijn studietijd 30% van de medische studenten vrouw was, en dat van de huidige specialisten boven de 45 jaar, dus in de professorabele leeftijd 20% vrouw is, dan blijkt hieruit dat er sprake is van een scheve verdeling.

Is men op dit moment bij het selecteren van assistenten in opleiding weleens op zoek naar Guus excuus, in de top van de organisatie is het nog steeds Truus excuus.

Hoe komt het? Om hogerop te komen zijn 3 factoren van belang: men moet het willen, men moet het kunnen en de omstandigheden moeten ernaar zijn.

Zijn vrouwen minder ambitieus? Zeker niet. Al in 1995 werd onder de toenmalige gynaecologen in Nederland een enquête gehouden waaruit bleek dat vrouwen en mannen in het vak even ambitieus zijn. Echter, de vrouwen ervaren meer belemmeringen op hun weg. Dezelfde uitkomst leest men in een enquête onder medisch specialisten, die verleden jaar werd gehouden door Vrij Nederland.

Hebben vrouwen minder talent voor leidinggevende posities? Mannelijke en vrouwelijke vormen van leiderschap, die overigens niet per definitie man- of vrouw gerelateerd zijn, zijn verschillend: mannen zijn vaker leiders van het transactionele type, d.w.z. meer gericht op individu, meer laissez faire en meer hiërarchisch, vrouwelijk leiderschap is vaker van het transformationele type, meer gericht op teamwork, consensus en communicatie. Deze laatste vorm van leiderschap is bewezen effectief.

Tot slot, hoe zit het met de omstandigheden: uit het NIVEL-rapport Raming opleidingscapaciteit voor 2000-2010 blijkt dat vrouwelijke specialisten gemiddeld 80% werken, een deeltijdpercentage dat niet bij voorbaat doorstroming zou hoeven belemmeren. Ook de mannen zijn minder gaan werken.

Wel is er een verschil in zorgtaken thuis: de vrouwelijke specialisten besteden volgens de VN enquête hier 24 uur per week aan tegenover 10 uur door de mannen. Als u bedenkt dat bijna de helft van zowel vrouwelijke als mannelijke artsen getrouwd is met een arts, dan betekent dit dat, willen we ernaar streven om het grote aantal vrouwen dat instroomt te behouden voor de zorg, het noodzakelijk zal zijn om de zorgtaken thuis beter te verdelen.

Een tijdelijke parttime periode sluit overigens fulltime werken in een latere fase en toetreden tot de leidinggevende klasse niet uit. Het "spotten van talent" zou zich dan ook niet moeten beperken tot de veelbelovende dertigers.

Waarom is het nodig dat ook vrouwen benoemd worden?

Ten eerste omdat is gebleken dat gender differentiatie in de top de kwaliteit van het product ten goede komt. Bij een commerciële instelling als Delta Lloyd heeft men een actief diversiteitsbeleid gevoerd dat erop gericht is om ook op directieniveau het percentage mannen en vrouwen in evenwicht te brengen. Een positief bedrijfssaldo was het resultaat. Ten tweede is het van belang voor het toekomstperspectief van al die vrouwelijke studenten en assistenten en voor het tegenkomen van een rolmodel. De orde voor medisch specialisten onderzoekt op dit moment de vermeende grote uitstroom van vrouwen uit het vak. Geldt hier ook het motto: voorkomen is beter dan genezen?

Wat noodzakelijk is om verandering aan te brengen in de huidige situatie is een actief beleid aan beide zijden. Zowel de organisaties in de gezondheidszorg als de toekomstige vrouwelijke medisch specialisten dienen zich meer bewust te worden van de noodzaak om alle talenten te gebruiken en te stimuleren. De wet van de getallen is onvoldoende. Coaching van vrouwelijk talent en een cultuuromslag in de besturen zal hierbij zeker helpen.

Dames en Heren,

Ik heb vanmiddag geschetst dat in de meeste situaties voorkomen beter is dan genezen:

Voorkomen van schade als gevolg van te uitgebreide operaties.

Voorkomen van een HPV infectie door preventief vaccineren.

Voorkomen van een te eenzijdige samenstelling van de organisatie.

Echter, daar waar preventieve middelen tekort schieten, te laat komen of onvoldoende bereikbaar zijn komt genezen aan de orde. Ik heb goede hoop dat immunotherapie een belangrijke bijdrage gaat leveren aan de strijd tegen baarmoederhalskanker.

Dankwoord:

Alvorens te besluiten wil ik graag enkele dankwoorden uitspreken.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum en het bestuur van divisie III voor het besluit mij te benoemen als hoogleraar aan deze universiteit. Mijn dank gaat vooral uit naar allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen, waaronder met name al die dierbaren die hier niet meer aanwezig kunnen zijn. Ik kan slechts enige personen bij naam en toenaam noemen.

Mijn ouders, Joop en Odile, beiden veel te vroeg overleden, en beiden een goed en stimulerend voorbeeld van hoe men onder alle omstandigheden zijn talenten en de humor kan en moet benutten.

Mijn opleiders (de hooggeleerden van Hall en Gravenhorst aan de Leidse vrouwenkliniek en de zeergeleerde Honnebier in Amsterdam). Beste Eylard, Jack en Wil, ieder van jullie heeft op zeer eigen wijze aan mijn vorming en opleiding bijgedragen.

Mijn promotor de hooggeleerde Heintz, die mij het materiaal liet onderzoeken van alle avruels in het Antoni van Leeuwenhoekhuis, hetgeen heeft geleid tot de basis van mijn huidige onderzoekslijn.

De la met blokjes die ik vervolgens meenam naar Leiden waren een leuke binnenkomer bij Hooggeleerde Fleuren en vormden de start van een langlopende en succesvolle samenwerking.

Beste GertJan, helaas hier niet aanwezig, jouw voortdurende hameren op focuseren van het onderzoek wierp en werpt zijn vruchten af.

De hooggeleerden Trimbos en Melief voor het in het leven roepen van deze leerstoel. Beste Kees, jouw enorme enthousiasme voor de immunotherapie bij het cervixcarcinoom viel als het juiste zaadje in het bed dat al was gespreid door de afdelingen gynaecologie en pathologie.

Alle medewerkers van de HPV groep van zowel de afdeling pathologie als immunohematologie en gynaecologie met wie het zeer prettig samenwerken is. De combinatie van onderzoek op hoog niveau en een prettige sfeer ervaar ik als een groot goed.

Ik dank ook de studenten, assistenten, agiko's en promovendi die ieder op hun manier hebben bijgedragen aan het succes van ons onderzoek. En natuurlijk ook de patiënten die meedoen aan onze onderzoeken en zich geduldig lek laten prikken voor al onze testen.

Tot de hier aanwezige studenten zou ik willen zeggen: geniet van de mogelijkheden die de toekomst in ons vak u brengt. Gebruik uw talenten en wees niet bevreesd om uw ambitie uit te dragen.

De hooggeleerde Kanhai, met wie ik samen een opleidersduo vorm. Beste Humphrey, samen zijn wij trots op onze assistenten en het goede opleidingsklimaat dat er heerst binnen de gehele opleidersgroep. Het is een feest om deze leuke kant van het werk met jou en de overige stafleden van verloskunde en gynaecologie te kunnen uitvoeren. En tot die laatste: ik noem ons weleens gekscherend een vergrijzend cohort. Bedenk echter: grijs is hot.

Tot slot: lieve Fer, niet alleen was jij in de cruciale jaren vanzelfsprekend bereid om de rol van huisman op je te nemen, een rol die in maatschappij geen hoge status heeft, maar die jij op een voortreffelijke manier hebt vervuld. Samen met Floris en Sofie, zorgden jullie voor een fantastisch thuisfront. Aan de keukentafel en tijdens onze vele wandel- en fietstochten hebben wij wat afgekletst over hoe het allemaal moet in de wereld. Jouw fantastische lichtobjecten zijn een sprookje. Maar vooral heeft jouw regelmatige lakonieke opmerking, ik citeer: "ah joh, maak je niet druk", einde citaat, absoluut veel bijgedragen aan deze leerstoel. Ik ben je daarvoor zeer dankbaar.

Ik heb gezegd.