

VU Research Portal

Novel biomarkers for cervical screening and surveillance of women treated for cervical precancer

Uijterwaal, M.H.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Uijterwaal, M. H. (2017). *Novel biomarkers for cervical screening and surveillance of women treated for cervical precancer*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Addendum

List of abbreviations

Affiliations of co-authors

List of publications

Dankwoord

About the author

List of abbreviations

AC Adenocarcinoma
ACTB β -actin
AGC Atypical glandular cells
AIS Adenocarcinoma in situ
ASC-H Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL
ASC-US Atypical squamous cells of undetermined significance
ASIR Age-standardised incidence rate
BMD Borderline or mild dyskaryosis
CADM1 Cell adhesion molecule 1
CC Cervical carcinoma
CI Confidence Interval
CIN Cervical Intraepithelial Neoplasia
 \leq CIN1 No dysplasia or CIN1
CIN2+ CIN2, CIN3 or cancer
CIN3+ CIN3 or cancer
CISOE-A Composition, Inflammation, Squamous epithelium, Other and endometrium, Endocervical columnar epithelium and Adequacy of the smear
CIR Cumulative Incidence Risk
CMPH Committee for Medicinal Products for Human Use
Co-testing hrHPV testing and cytology taken at the same time point
CT Cycle threshold
DNA Deoxyribonucleic acid
DOR Diagnostic odds ratio
ECC Endocervical curettage
EIA Enzyme immuno assay
EMA European Medicines Agency
FDA Food and Drug Administration
FEM Fixed effects model
FIGO International Federation of Gynaecology and Obstetrics
FP(R) False positive (rate)
FN(R) False negative (rate)
HCII Hybrid Capture II
H&E Hematoxylin and Eosin
HIV Human immunodeficiency virus
HPV Human papillomavirus
HR Hazard ratio
hrHPV High-risk type of the human papillomavirus

HSIL High-grade squamous intraepithelial lesion
ICC Invasive cervical carcinoma
IHC Immuno-histochemistry
LBC Liquid-based cytology
LLETZ Large loop excision of the transformation zone
lrHPV Low-risk type of the human papillomavirus
LSIL Low-grade squamous intraepithelial lesion
MAL T-lymphocyte maturation associated protein
MiR124-a2 MicroRNA124-a2
N Number
NPV Negative predictive value
NTD Not to determine
NTR Dutch trial register (Nederlands Trial Register)
OR Odds ratio
PALGA The Netherlands nationwide network and registry of histopathology and Cytopathology
PPV Positive predictive value
PCR Polymerase chain reaction
qMSP Quantitative methylation specific PCR
Rb Retinoblastoma
RCT Randomised controlled trial
REM Random effects model
RLB Reverse line blotting
RLU/CO Relative light unit /cutoff
SCC Squamous cell carcinoma
SCJ Squamo-columnar junction
SD Standard deviation
TP(R) True positive (rate)
TN(R) True negative (rate)
TZ Transformation zone
UCM Universal Collection Medium
UK United Kingdom
USA United States of America
VLP Virus-like Particles
VUSA-screen Vrije Universiteit Medical Center Saltrø laboratory population-based cervical screening
WHO World Health Organisation

Affiliations of co-authors

Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Department of Obstetrics and Gynaecology

Prof.dr. T.J.M. (Theo) Helmerhorst

Department of Pathology

Prof.dr. F.J (Folkert) van Kemenade

University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Division of Woman and Baby, Gynaecological Oncology

Prof.dr. R.H.M. (René) Verheijen

Sint Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

Department of Obstetrics and Gynaecology

Dr. R.L.M. (Ruud) Bekkers

Flevo hospital, Almere, The Netherlands

Department of Obstetrics and Gynaecology

Dr. W.M. (Marchien) Van Baal

Sint Antonius hospital, Nieuwegein, The Netherlands

Department of Obstetrics and Gynaecology

Dr. G.C.M. (Pepino) Graziosi

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis West, Amsterdam, The Netherlands

Department of Obstetrics and Gynaecology

Drs. D.K.E. Van Dijken

Saltro Diagnostic Centre, Utrecht, The Netherlands

G.A.M.A. (Angelique) Balfoort-van der Meij

Ventana Medical Systems, Inc, Tuscon, Arizona, USA

R. (Ruediger) Ridder

VU University, Amsterdam, The Netherlands

Medical Library

J.C.F. (Hans) Ket

VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Department of Epidemiology and Biostatistics

Dr. J. (Hans) Berkhof

Dr.B.I. (Birgit) Witte

Dr. A.L.M. (Anton) de Vries

Department of Obstetrics and Gynaecology

Drs. J.W.M. (Johan) Spruijt

Dr. V.M.J.(Viola) Verhoef

Department of Pathology

Prof.dr. C.J.L.M. (Chris) Meijer

Prof.dr. P.J.F. (Peter) Snijders

Dr. R.D.M. (Renske) Steenbergen

Dr. M. (Mariëlle) Kocken

Dr. M.C.G. (Maaïke) Bleeker

Dr. D.A.M. (Daniëlle) Heideman

Drs. M.(Marjolein) Van Zummeren

Drs. N.J. (Nicole) Polman

Drs. R. (Roosmarijn) Luttmer

Drs. D.C. (Dorien) Rijkaart

Drs. S. (Sander) van den Haselkamp

M. (Marjolein) Bekker-Lettink

N. (Nathalie) Fransen-Daalmeijer

List of publications

Uijterwaal MH, Kocken M, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJM, Meijer CJLM. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):500-7

Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, Rijkaart DC, Ridder R, Berkhof J, Balfourt-van der Meij GAMA, Bleeker MCG, Snijders PJF, Meijer CJLM. Triaging borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study. *Br J Cancer*. 2014 Mar 18;110(6):1579-86

Uijterwaal MH, Verhoef VMJ, Snijders PJF, Meijer CJLM. Arguments in favor of HPV testing for cervical screening and post-treatment CIN2+ monitoring. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014 Apr;14(3):245-8

Uijterwaal MH, Kocken M, Berkhof J, Bekkers RLM, Verheijen RHM, Helmerhorst TJM, Meijer CJLM. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: proposal for new guidelines based on data from the Netherlands. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Oct;18(4):338-43

Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BI, van Kemenade FJ, Rijkaart DC, Berkhof J, Balfourt-van der Meij GAMA, Ridder R, Snijders PJF, Meijer CJLM. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data. *Int J Cancer*. 2015 May 15;136(10):2361-8

Uijterwaal MH, Polman NJ, Van Kemenade FJ, Van Den Haselkamp S, Witte BI, Rijkaart DC, Berkhof J, Snijders PJF, Meijer CJLM. Five-Year Cervical (Pre)Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Jun;8(6):502-8

Luttmer R, De Strooper LMA, Berkhof J, Snijders PJF, Dijkstra MG, **Uijterwaal MH**, Steenbergen RDM, Van Kemenade FJ, Rozendaal L, Helmerhorst TJM, Verheijen RHM, Ter Harmsel WA, Van Baal WM, Graziosi GCM, Quint WGV, Heideman DAM, Meijer CJLM. Comparing the performance of FAM19A4 methylation analysis, cytology and HPV16/18 genotyping for the detection of cervical (pre)cancer in high-risk HPV-positive women (COMETH study). *Int J Cancer*. 2016 Feb 15;138(4):992-1002

Uijterwaal MH, van Zummeren M, Kocken M, Luttmer R, Berkhof J, Witte BI, van Baal WM, Graziosi GC, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, van Dijken DK, Spruijt JW, van



Kemenade FJ, Fransen-Daalmeijer N, Bekker-Lettink M, Heideman DA, Snijders PJ, Steenbergen RD, Meijer CJ. Performance of CADM1/MAL-methylation analysis for monitoring of women treated for high-grade CIN. *Gynecol Oncol.* 2016 Jul 15. pii: S0090-8258(16)30958-1

Polman NJ, **Uijterwaal MH**, Witte BI, Berkhof J, van Kemenade FJ, Spruijt JW, van Baal WM, Graziosi GC, van Dijken DK, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Ridder R, Snijders PJ, Meijer CJ. Good performance of p16/Ki-67 dual-stained cytology for monitoring women treated for high-grade CIN. *Int J Cancer.* 2016 Sept. *Int J Cancer.* 2016 Sep 27. doi: 10.1002/ijc.30449

Dankwoord

En dan nu het dankwoord. Veel mensen hebben meegeholpen om dit proefschrift tot stand te brengen. Allereerst natuurlijk alle vrouwen die deel hebben genomen aan de studies beschreven in dit proefschrift. Zonder jullie zouden de studies nooit uitgevoerd kunnen worden. En dan nog een aantal mensen in het bijzonder;

Mijn promotoren prof. dr. Chris Meijer en prof. dr. Theo Helmerhorst. Beste Chris, ik heb grote waardering voor de visie en de wilskracht waarmee je dit project en veel andere grote studies tot resultaten brengt. Dank voor je scherpe mening en felle discussies (de woensdagochtend is tegenwoordig bijna saai..). Ik heb veel van je geleerd.

Beste Theo, wij werkten wat meer op afstand van elkaar, maar ik wil je hartelijk danken voor alle hulp, met name om de laatste stappen naar afronding van dit proefschrift voor elkaar te krijgen.

Mijn co-promotoren dr. Renske Steenbergen en dr. Hans Berkhof. Beste Renske, Je was altijd bereikbaar voor de vragen die ik had en ik denk met plezier terug aan onze samenwerking bij de SIMONATH. We hebben samen wat gepuzzeld op alle uitslagen. Daarnaast was het ook altijd erg gezellig en kon ik erg met je lachen.

Hans, jij hebt mij de ware betekenis van de term 'logisch' bijgebracht. Je wist een niet uit te putten hoeveelheid onlogica uit mijn teksten aan te wijzen, die dankzij jou uiteindelijk toch logisch konden worden. Dank daarvoor! Ik heb echt met groot plezier met je samengewerkt.

De leden van de leescommissie, prof.dr. Kenter, prof. dr. Van Kemenade, prof. dr. Verheijen, prof. dr. Massuger, prof. dr. Snijders, dr Wisman wil ik hartelijk bedanken voor het kritisch lezen van dit proefschrift en het voeren van de oppositie.

Alle co-auteurs, dank voor de prettige samenwerking, de hulp en feedback. Ik kijk terug op veel interessante en waardevolle discussies. In het bijzonder Birgit Witte, die vele uren heeft geholpen met de statistiek. Dank voor je uitleg en de scherpe formuleringen.

De collega's van de afdeling pathologie. Het was een genoegen om met jullie samen te werken! Met name Nathalie Fransen-Daalmeijer en Marjolein Bekker-Lettink, dank voor jullie eindeloze uitleg, precisie, geduld en enthousiasme. Wat een werk hebben jullie in de studies zitten.

Collega arts-onderzoekers V&G: Annemarie, Remi, Debbie, Lisette, Anke, Nicole, Eva, Machteld, Barbara, Bloeme, Tamar, Joukje, Mirte, Christine, Ton, Lotte, Carolien, Annelies. Dank voor de gezelligheid en de goede onderzoekerslunches!

Mijn collega HPV-onderzoekers: Mariëlle, Viola, Maaïke, Romy, Jacolien, Roosmarijn, Marjolein, Nicole. Wat hebben we een lol gehad! Mariëlle, dank voor de mooie dakpanstructuur. Het was ontzettend gezellig om met je te werken. Lieve Viola, dank voor alle gezelligheid. Wat me bij zal blijven zijn toch echt de koffiebar en onze plek buiten voor het mortuarium bij de eerste zonnestraal. Ik bewonder je optimistische en altijd vrolijke aard en heb erg veel zin om straks in de VU weer samen te werken. Maaïke, wat een doorzetter ben je! Ik hoop dat wij ook nog even samenwerken want het was altijd enorm gezellig met je. Roos, wij hebben de NS wel goed leren kennen niet waar?! Door het hele land colposcopie-sprekuren, waar dan de eerste patiënt nooit kwam opdagen. Ik kijk er met plezier op terug. Je hebt een hoop voor me gedaan. Dat waardeer ik enorm! Romy, ik kon erg met je lachen. We hebben mooie congressen gehad niet waar? Marjolein en Nicole, jullie kwamen erbij en die gezelligheid was op dat moment precies wat we nodig hadden. Jullie zijn geweldige collega's en met jullie hulp heb ik dit proefschrift kunnen afronden.

De hoofdonderzoekers van de SIMONATH in alle deelnemende centra, medewerkers van de poli en student-assistenten. Hartelijk dank voor het mee-includeren, het afnemen van uitstrijken en het bijhouden van alle uitslagen. Vooral Chantal Esveld, ken je de SIMONATH-patiënten al uit je hoofd? Fijn dat je zo meedacht over de logistiek.

Gynaecologen, collega arts-assistenten, verloskundigen, verpleegkundigen en medewerkers van de poli in het Flevoziekenhuis: dank voor de gelegenheid om bij jullie het eerste deel van de opleiding te doen. Ik heb enorm veel van jullie allen geleerd en waardeer erg de mogelijkheden die jullie bieden om de opleiding tot een succes te maken.

En dan mijn paranimfen. Lieve Jacolien, we leerden elkaar kennen bij Humavac en na een paar studie-sprekuren bedachten we dat we onze tijd nog beter buiten werk om konden doorbrengen. Het werd Zuid-Spanje en later nog Istanbul, Geweldig! En ik ben je nog altijd dankbaar dat jij me Istanbul weer uit hebt gekregen. Je bent een geweldig mens en ik bewonder je doorzettingsvermogen en ambities. Ik ben blij met jou! Lieve Femke, lang, lang geleden als agnio in het SLAZ, weet je nog? Het klikte al snel en we hebben heel veel lol gehad op alle vrijdagmiddagborrels. Allebei het onderzoek in met allebei onze eigen ervaringen die toch soms erg veel overeenkwamen...Het is altijd

gezellig met jou en ik erg met je lachten. Je hart ligt soms op je tong en dat zorgt voor mooie situaties. Fijn dat ik altijd bij je terecht kan, je bent een prachtmens.

Lieve familie en vrienden, het proefschrift is nu dus klaar. Hier had ik het dus over al die jaren. Dank voor alle hulp, motiverende gesprekken, koffie, ideeën, afleiding, oppasadressen, nog meer ideeën, chocola. Nou ja, bovenal, dank voor al jullie gezelligheid.

Joost, Willem en Lena, er zijn echt leukere boeken voor jullie om te lezen maar toch, als ik dan toch zoveel mensen bedank..... dank voor alle gezelligheid! Jullie zijn fantastische schatten!

Lieve Ruud, you're the best! Het leven is leuk met jou...

About the author/over de auteur

Margot Henriëtte Uijterwaal was born on February 7, 1980. After finishing high school at Christelijk College Nassau Veluwe in Harderwijk, she started her studies at Vrije Universiteit Amsterdam. The first two years she studied Biomedical Sciences, and then she began studying Medicine. Even before the start of her internships, a strong interest in Gynaecology was born. Upon graduation, she started working at the department of Gynaecology & Obstetrics at Sint Lucas Andreas Ziekenhuis in Amsterdam. After two years, she switched to VU Medisch Centrum in Amsterdam to start her PhD project. Subsequently, she started clinical training to become a Gynaecologist. The first phase of this training is taking place at Flevoziekenhuis in Almere. As of January, 2017, she will start with the second phase of training at VU Medisch Centrum in Amsterdam.

Margot Henriëtte Uijterwaal werd geboren op 7 februari 1980 in Utrecht. Na het afronden van het vwo op het Christelijk College Nassau Veluwe in Harderwijk ging zij studeren aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. De eerste twee jaren studeerde ze Biomedische Wetenschappen. Vervolgens werd ze ingeloot voor Geneeskunde. Al voor de start van haar co-schappen had ze een sterke interesse in Gynaecologie. Aansluitend aan het afronden van haar studie ging zij aan de slag als anios Gynaecologie en Verloskunde in het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis in Amsterdam. Na twee jaar volgde de overstap naar het VU Medisch Centrum in Amsterdam, waar zij startte met haar PhD project. Aansluitend startte zij met de opleiding tot gynaecoloog bij het VU Medisch Centrum. Het eerste deel van de opleiding in het Flevoziekenhuis in Almere zit er bijna op. Per januari 2017 begint het tweede deel van de opleiding in het VU Medisch Centrum in Amsterdam.