



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### What makes an expert Barrett's pathologist?

*Concordance and pathologist expertise within a digital review panel*

van der Wel, M.J.

**Publication date**

2019

**Document Version**

Other version

**License**

Other

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

van der Wel, M. J. (2019). *What makes an expert Barrett's pathologist? Concordance and pathologist expertise within a digital review panel*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## SUMMARY

Barrett's esophagus is a pre-malignant condition in which the normal, stratified squamous epithelial lining of the esophagus is replaced by metaplastic columnar epithelium containing goblet cells (intestinal metaplasia). This process occurs under the influence of gastric acid reflux, and macroscopically looks like a salmon-pink discoloration of the esophageal wall. Patients with Barrett esophagus have an increased risk of development of esophageal adenocarcinoma, a deadly cancer with a median 5-year survival rate of 15%. These patients develop cancer through a spectrum of changes in the microscopic structure of the esophageal wall, that can also be macroscopically visible, from Barrett's esophagus without atypia (non-dysplastic Barrett's esophagus), to low- and high-grade dysplasia and eventually carcinoma. The risk of developing esophageal adenocarcinoma is dependent on the dysplasia stage. Non-dysplastic Barrett's esophagus has a very low risk of malignant transformation (0.1-0.5% per patient-year), while this risk increases significantly in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia (~9% per patient-year). In order to monitor these changes accurately, patients with Barrett's esophagus receive endoscopic surveillance. In this process, the esophagus is checked for macroscopically visible lesions using a flexible endoscope. The endoscopist takes biopsies of visible lesions as well as random biopsies of the Barrett segment. These biopsies are then histologically (microscopically) assessed by pathologists. Especially the middle of the spectrum (low-grade dysplasia) can be difficult to diagnose for a general pathologist, because there is no strict separation of the different diagnostic categories, and other factors, such as active inflammation, can be involved. Therefore, the observer agreement for especially low-grade dysplasia is low. However, it is important that Barrett's esophagus patients are correctly stratified according to diagnostic category, since this defines the surveillance interval and treatment regimen. Several studies have shown that pathologists with ample experience assessing (dysplastic) Barrett's esophagus biopsies are able to more accurately stratify patients with low-grade dysplasia. Barrett guidelines therefore state that all Barrett's esophagus biopsies with dysplasia should be reviewed by a second, expert Barrett's esophagus pathologist. However, besides the fact that these pathologists should be recognized as experts by their peers, this 'expertise' is undefined.

In order to improve the review process and pool expertise, in 2007 it was decided to establish the 'Barrett expert centers'. These first consisted of only the endoscopy-

departments of hospitals in the Netherlands (currently eight), committed to an intensive collaboration with respect to the diagnostic work-up and treatment of patients with dysplastic Barrett's esophagus. Currently, the endoscopists employ common treatment protocols, there are common research efforts and development of guidelines, and bi-annual participant meetings. Five years ago, it was desired to involve the relevant pathologists and set up a national digital review panel for dysplastic Barrett's esophagus (LANS), in which the participating pathologists would have a quantified level of expertise. This thesis describes the set-up and consolidation of the review panel in the Netherlands. The process took five years, and in this time the panel pathologists have assessed a total of 31,500 slides, generating more than 6,000 diagnoses.

## **PART I: PREREQUISITES FOR REVIEW**

The first part of this thesis describes the rationale for review of dysplastic Barrett's esophagus biopsies from different vantage points. **Chapter 1 and 2** provide a justification for reviewing of dysplastic Barrett's esophagus biopsies, and discuss histological and endoscopic criteria for different diagnostic categories. **Chapter 1** focusses on the endoscopic process, and discusses the differences between several guidelines concerning the diagnostic work-up of Barrett's esophagus patients. **Chapter 2** focusses on the histological process, discusses the histological criteria for each dysplasia grade and diagnostic adjuncts such as immunohistochemical staining for the p53 protein. Moreover, the handling and diagnostic work-up of endoscopic resection specimens is discussed. The observational study in **Chapter 3** proves the added value of expert Barrett's esophagus pathologists when assessing Barrett's esophagus biopsies with low-grade dysplasia. Patients in which low-grade dysplasia was confirmed by experts (15%) had a significantly higher risk of developing high-grade dysplasia or carcinoma. Patients in which the diagnosis of low-grade dysplasia was downstaged to non-dysplastic Barrett's esophagus (85%), had a concurrent low risk of developing high-grade dysplasia or carcinoma.

**Chapter 4 and 5** form the basis for the panel set-up. **Chapter 4** is a validation study, which proves that digital microscopy is as accurate as conventional microscopy in the assessment of Barrett's esophagus biopsies. Five expert Barrett's esophagus pathologists assessed sixty cases from the complete diagnostic spectrum four times, in two digital and two conventional assessment rounds. Their observer agreement

between the two viewing modalities was similar. **Chapter 5** investigates the addition of immunohistochemical staining for the p53 protein. This is a tumor suppressor protein important in growth and apoptosis regulation in the cell cycle. If the gene coding for this protein is mutated, the resulting product functions abnormally, leading to uncontrolled cell division. This can be considered the beginning of carcinogenesis in this disease. In patients with Barrett's esophagus, the p53 gene is often mutated early in the disease course/spectrum of histopathological changes (i.e. low-grade dysplasia), and can therefore be used as a histopathological assessment adjunct. On a biological level, this protein has a longer half-life, and accumulates in the nucleus of cells, thereby causing it to stain strongly with an antibody, or on the other hand, exhibit a completely negative staining. Pathologists assess this as p53 'overexpression' or 'null mutation', respectively. This study proves the added value of p53 immunohistochemistry on interobserver agreement and diagnostic accuracy. Its addition also decreased the proportion of diagnoses 'indefinite for dysplasia'. During the group discussions following the assessment rounds, the participating pathologists produced a decision rule for the incorporation of p53 immunohistochemical staining in the general histological diagnostic work-up of Barrett's esophagus biopsies.

## **PART II: PANEL DEVELOPMENT AND EXPANSION**

The second part of this thesis describes the development and set-up of the panel, and the subsequent expansion of the number of pathologists. This process is described in **Chapter 6 – 8**. The panel was set up with the help of five 'core' expert Barrett's esophagus pathologists, that had proven in earlier studies with clinical follow-up, that they were able to correctly stratify Barrett's esophagus patients with low-grade dysplasia according to progression risk (third chapter of this thesis, among others). They were also acknowledged as experts by their peers.

In order to accomplish a review process as objective and quantifiable as possible, the histological assessment qualities of these five pathologists were quantified using quality criteria predefined by us. The range of values per quality criterion within which the pathologists fell, were used as benchmark values required of future panel members. **Chapter 6** describes the selection of the benchmark criteria and the concurrent range of values attained by the five 'core' expert Barrett's esophagus pathologists. Four quality criteria were defined: the percentage of diagnoses 'indefinite for dysplasia', the intraobserver agreement, the diagnostic accuracy and the number

of significant misdiagnoses (i.e. the number of times a pathologist diagnosed non-dysplastic Barrett's esophagus when the consensus diagnoses was high-grade dysplasia). **Chapter 7 and 8** describe the process of panel expansion with the addition of ten extra pathologists, that were all working at one of the eight Barrett expert centers in the Netherlands. In **Chapter 7**, these pathologists all assessed the same study set of 60 Barrett's biopsies twice, just like the five 'core' expert Barrett's esophagus pathologists had done before. After comparing their results to the range of benchmark values of the five 'core' pathologists, six pathologists fell within this range and could therefore join the panel. To aid the four remaining pathologists in joining the panel, this process was repeated in **Chapter 8** with the help of the first 80 community diagnosed dysplastic Barrett's esophagus biopsy cases that had been sent to the panel for review. For these cases, again a range of benchmark values was calculated for every quality criterion, after which all ten pathologists fell within the range for every criterion and could officially join the panel.

**Chapter 9** describes the development of a computer algorithm deducing the minimum number of pathologist-assessment necessary per case to achieve correct stratification (i.e. agreement with the consensus gold standard diagnosis). This algorithm has been developed with the help of earlier case assessments of the panel expert pathologists in training, described in the 8<sup>th</sup> chapter. With the help of this algorithm it was calculated that, when the community diagnosis of 'dysplasia' was confirmed by one expert pathologist, in almost all cases it matched the consensus gold standard diagnosis. When one expert downstaged the community diagnosis of 'dysplasia' to 'non-dysplastic Barrett's esophagus', it matched the consensus gold standard diagnosis in the majority of cases. After validation, the results from this study can be used to lighten the workload for the panel pathologists, since assessment by a subset of panel pathologists will then be sufficient for correct patient stratification.

**Chapter 10 and 11** describe the possible future expansion of the panel in two ways, namely on assessment level (pathologist expertise) and on tissue level (endoscopic resections instead of biopsies). **Chapter 10** describes a worldwide concordance study, in which 51 histopathologists from across 5 continents and with different levels of experience remotely assessed histology of Barrett's esophagus biopsies encompassing the complete diagnostic spectrum. As gold standard diagnosis, the consensus diagnosis of four Dutch expert Barrett's esophagus pathologists was used, since the

care for Barrett's esophagus patients has been well structured in the Netherlands for a long time with uniform histopathological assessment of biopsies of the Barrett segment. The assessments of the 51 participating pathologists were compared to these gold standard diagnoses. Because all participating pathologists filled in a demographic questionnaire, these characteristics could directly be related to their concordance with the gold standard diagnosis in multivariate analysis. In this way, quantifiable histopathologist factors that had a protective effect on the frequency of diagnostic errors could be objectively deduced. Factors that did not have a protective effect on the frequency of diagnostic error were case volume per week and self-consideration as expert. The results of this study can be used to develop new, more objective, diagnostic Barrett guidelines.

Lastly, **Chapter 11** is a descriptive study in which the histology of 60 endoscopic resection specimens with a superficial Barrett's carcinoma was reviewed by the panel pathologists. International guidelines propagate review of Barrett *biopsies*. In general, it is assumed that there is less observer variation when more tissue is available for assessment (as is the case with endoscopic resections). However, this assumption has never been well researched and established for specific risk factors that increase the risk of lymph node metastases and can be present in endoscopic resection specimens. These factors are the following: poor differentiation grade, submucosal depth of invasion, presence of lymphovascular invasion and irradicality of the resection at the basal margin. The interpretation of the presence or absence of each of these factor is key to decide on whether or not to perform an additional surgical esophagectomy, a treatment option with a high morbidity and mortality. This study specifically investigated the observer agreement for each of these histopathological factors in endoscopic resection specimens. For the first time, the manner of assessment of the pathologists was tracked. The results showed a low observer agreement for each factor. We discovered this was caused by the fact that each factor was poorly defined. Therefore, this study proposes recommendations per histopathological factor after group discussions between the panel pathologists, to improve these definitions and standardize the assessment of these resection specimens. Moreover, this study advocates that, when a histopathological assessment can tip the scale towards a minimally invasive endoscopic treatment or invasive surgical esophagectomy, it should be confirmed by a second, experienced pathologist. The national digital review panel could play an important national and international role in the possible future

implementation of this review process. In conclusion, this thesis describes the set-up of a national digital review panel for dysplastic Barrett's esophagus biopsies and early carcinomas. In this process, we have quantified dysplastic Barrett's biopsy assessment expertise, and improved it where necessary to attain a homogenous assessment quality within the panel. To our knowledge, our panel is the first worldwide to quantify pathologist performance in such a meticulous, measurable and structured way. We now aim for expansion of the panel to the histopathological assessment of endoscopic resections, as well as expansion of the panel on a European level.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Barrett slokdarm is een pre-maligne aandoening waarbij de normale, meerlagig squameuze bekleding van de slokdarmwand wordt vervangen door metaplastisch cilinderslijmvlies met goblet-cellen (intestinale metaplasie) onder invloed van terugstromend maagzuur. Dit ziet er macroscopisch uit als een zalmroze verkleuring van de slokdarmwand. . Patiënten met een Barrett slokdarm hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een slokdarm (adeno)carcinoom. Dit is een ernstige vorm van kanker met een gemiddelde 5-jaarsoverleving van 15%. De ontwikkeling van een Barrett slokdarm tot adenocarcinoom bij deze patiëntengroep verloopt via een spectrum van morfologische en genetische veranderingen, herkenbaar in de microscopische opbouw van de slokdarmwand, van Barrett slokdarm zonder atypie (niet-dysplastische Barrett slokdarm), via geringe en ernstige atypie (laaggradige en hooggradige dysplasie), naar uiteindelijk carcinoom. Het risico op de ontwikkeling van slokdarmcarcinoom is afhankelijk van in welk stadium van veranderingen het slijmvlies zich bevindt. In niet-dysplastische Barrett slokdarm is de kans op maligne ontaarding zeer laag (0,1-0,5% per patiënt-jaar), terwijl deze in Barrett slokdarm met laaggradige dysplasie significant hoger is (~9% per patiënt-jaar). Om deze veranderingen goed te kunnen controleren, ondergaan patiënten met een Barrett slokdarm endoscopische surveillance, waarbij de slokdarm met een flexibele scoop wordt geïnspecteerd op zichtbare laesies. Er worden bipten genomen van deze eventuele zichtbare laesies en tevens van het overige Barrett segment in het algemeen. Deze bipten worden vervolgens histologisch (microscopisch) beoordeeld door pathologen. Met name het midden van het spectrum (laaggradige dysplasie) kan moeilijk te onderscheiden zijn voor niet-gespecialiseerde pathologen, omdat de verschillende diagnostische categorieën niet hard afgebakend zijn, en er ook andere factoren zoals actieve ontsteking kunnen meespelen. Dit maakt de observer overeenstemming voor de diagnostiek van specifiek laaggradige dysplasie in een Barrett slokdarm laag. Het is echter belangrijk dat patiënten met een Barrett slokdarm correct naar diagnostische categorie worden gestratificeerd, omdat daar het interval voor surveillance en keuzes voor behandeling vanaf hangen. Uit de literatuur is bekend dat een patholoog met veel ervaring op het gebied van de beoordeling van (dysplastische) Barrett bipten, patiënten met laaggradige dysplasie nauwkeuriger stratificeert. In alle Barrett richtlijnen staat derhalve beschreven dat alle Barrett bipten met dysplasie moeten worden herbeoordeeld door een tweede patholoog met veel ervaring op dat gebied.



Deze 'ervaring' is echter niet gedefinieerd, behalve dat deze pathologen dit pas zijn wanneer ze als zodanig door hun collega's worden erkend. Om de herbeoordelingen te stroomlijnen en expertise te bundelen is in 2007 in Nederland besloten tot de oprichting van de 'Barrett expert centra'. Deze bestaan uit de endoscopie-afdelingen van de ziekenhuizen in Nederland (momenteel acht) die intensief samenwerken in de zorg voor patiënten met een dysplastische Barrett slokdarm, en gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor de diagnostische work-up en behandeling van deze patiëntengroep. Inmiddels zijn er gemeenschappelijke behandelprotocollen voor de endoscopisten, gezamenlijke onderzoeksprojecten en richtlijnontwikkeling, en halfjaarlijkse samenkomsten van de participanten. Vijf jaar ontstond de wens om de betrokken pathologen uit deze centra bij de samenwerking te betrekken, en een Landelijk Adviesorgaan Neoplasie Slokdarm (LANS) op te richten. Dit zou een nationaal digitaal revisiepanel voor dysplastische Barrett biopoten worden waarin Barrett expert pathologen met een gekwantificeerd niveau van expertise zitting zouden hebben. Dit proefschrift beschrijft de oprichting en consolidatie van het panel in Nederland. Het gehele proces kostte vijf jaar, en in deze tijd hebben de panelpathologen in totaal 31.500 coupes beoordeeld en ruim 6.000 diagnoses gegenereerd.

## **DEEL I: VEREISTEN VOOR REVISIE**

In het eerste gedeelte wordt de rationale voor het reviseren van dysplastische Barrett oesofagus-biopoten vanuit verschillende gezichtspunten besproken. **Hoofdstuk 1 en 2** bespreken de achtergrond van het reviseren van dysplastische Barrett biopoten, en bespreken de histologische en endoscopische beoordelingscriteria voor de verschillende diagnostische categorieën. **Hoofdstuk 1** richt zich op de endoscopische kant, en gaat daarnaast dieper in op de verschillen tussen richtlijnen wat betreft de stapsgewijze work-up van patiënten met een Barrett slokdarm. **Hoofdstuk 2** is meer gericht op de histologische kant, bespreekt de histologische kenmerken per dysplasiegraad en gaat dieper in op aanvullende hulpmiddelen, zoals immunohistochemische kleuring voor het p53 eiwit. Daarnaast wordt de omgang met en beoordeling van endoscopische resecties besproken. De observationele studie beschreven in **Hoofdstuk 3** bewijst de toegevoegde rol van Barrett expert pathologen bij de beoordeling van Barrett biopoten met laaggradige dysplasie. Patiënten bij wie de diagnose laaggradige dysplasie werd bevestigd door experts (15%), hadden een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van hooggradige dysplasie of carcinoom. Patiënten waarbij de diagnose laaggradige dysplasie werd teruggedraaid naar niet-

dysplastische Barrett (85%), hadden een overeenkomend laag risico op de ontwikkeling van hooggradige dysplasie of carcinoom.

**Hoofdstuk 4 en 5** leggen de basis voor de oprichting van het panel. **Hoofdstuk 4** is een validatiestudie, waarbij wordt aangetoond dat digitale microscopie even accuraat is als conventionele microscopie bij de beoordeling van Barrett biopten. Vijf Barrett expert pathologen beoordeelden 60 cases uit het gehele Barrett spectrum viermaal, in twee digitale en twee conventionele beoordelingsrondes. Hun observer overeenstemming was overeenkomstig tussen beide modaliteiten van beoordeling. **Hoofdstuk 5** behandelt de toevoeging van immunohistochemische kleuring voor het p53 eiwit. Dit eiwit is een tumorsupressor-eiwit belangrijk in de celcyclus voor het reguleren van groei en apoptose van cellen. Indien het gen dat voor dit eiwit codeert een mutatie vertoont, wordt het resulterende eiwit functioneel afwijkend, wat zorgt voor ongecontroleerde celdeling. Dit kan worden gezien als het begin van carcinogenese bij dit ziektebeeld. In patiënten met een Barrett slokdarm is het p53 gen vaak al in de vroege fase van het ziektebeeld/spectrum gemuteerd (i.e. laaggradige dysplasie), en kan daardoor worden gebruikt als adjunct bij histopathologische beoordelingen. Op biologisch niveau heeft dit afwijkende eiwit een langere halfwaardetijd, en accumuleert het in de celkern waardoor deze immunohistochemisch sterk aankleurt met een antilichaam. Ook kan de genetische afwijking in het p53 eiwit resulteren in een geheel negatieve aankleuring. Deze beschreven immunohistochemische aankleuringspatronen worden door pathologen beoordeeld als 'overexpressie' of 'aanwezigheid van een nul-mutatie'. Deze studie toont dat de toegevoegde waarde van p53 immunohistochemie op interobserver overeenstemming en diagnostische accuratesse. Daarnaast verminderde het relatieve aantal diagnoses 'indefinite for dysplasia'. Tijdens de groepsdiscussies die plaatsvonden na de beoordelingen van de coupes hebben de participerende pathologen gezamenlijk een algemene beslisregel opgesteld voor het incorporeren van p53 immunohistochemie in de algemene histologische diagnostische context van Barrett biopten.

## **DEEL II: ONTWIKKELING EN UITBREIDING VAN HET PANEL**

Het tweede gedeelte beschrijft de ontwikkelings- en opstartfase van het panel, en de daarop volgende uitbreiding van het aantal pathologen. Dit proces wordt beschreven in **Hoofdstuk 6 – 8**. Het panel is opgericht met behulp van vijf 'kern' Barrett expert pathologen die in eerdere studies met klinische follow-up hadden aangetoond

patiënten met een Barrett slokdarm met laaggradige dysplasie correct te kunnen stratificeren (onder andere het derde hoofdstuk van dit proefschrift). Daarnaast werden zij erkend als experts door hun collega's.

Om het revisieproces binnen het panel zo objectief en meetbaar mogelijk te maken, zijn de histologische beoordelingsprestaties van deze vijf pathologen gekwantificeerd met behulp van door ons opgestelde kwaliteitscriteria. Het gebied van waarden dat door hen per kwaliteitscriterium werd behaald, werd vervolgens gebruikt als uitgangspunt voor de toetreding van nieuwe Barrett expert pathologen tot het panel. **Hoofdstuk 6** beschrijft het opstellen van kwaliteitscriteria en de bijbehorende beoordelingsprestaties van de vijf 'kern' Barrett expert pathologen. Er werden vier kwaliteitscriteria gedefinieerd: het percentage diagnoses 'indefinite for dysplasia', de intraobserver overeenstemming, de diagnostische accuratesse en het aantal significante misdiagnoses (dat wil zeggen, het aantal keren dat de patholoog een diagnose niet-dysplastische Barrett afgaf bij een consensusdiagnose hooggradige dysplasie). **Hoofdstuk 7 en 8** beschrijven het proces van panel-expansie door middel van toetreding van tien extra pathologen, allen werkzaam in één van de acht Barrett expert centra in Nederland. Deze pathologen beoordeelden in **Hoofdstuk 7** tweemaal dezelfde studieset van 60 Barrett biopsie-cases als eerder de vijf 'kern' Barrett expert pathologen hadden gedaan. Na het vergelijken van hun behaalde resultaten met het gebied van waarden van de vijf 'kern' pathologen, vielen zes pathologen binnen dit gebied, en konden ze derhalve aansluiten bij het panel. Om de overgebleven vier pathologen te laten aansluiten, werd dit proces in **Hoofdstuk 8** herhaald met behulp van de eerste 80 perifeer gediagnosticeerde dysplastische Barrett biopsie-cases die inmiddels naar het LANS waren opgestuurd. Ook over deze cases werd weer een gebied van waarden voor elk kwaliteitscriterium berekend, waarna alle tien de pathologen per criterium binnen het gebied vielen, en officieel konden aansluiten bij het panel.

**Hoofdstuk 9** beschrijft de ontwikkeling van een computer-algoritme voor het berekenen van het minimale aantal benodigde patholoog-beoordelingen per casus om correcte stratificatie (dat wil zeggen overeenstemming met de consensus gouden standaard diagnose) te bereiken. Dit algoritme is ontwikkeld met behulp van de eerdere studieset-beoordelingen van de toekomstige expert panel-pathologen, die worden beschreven in het achtste hoofdstuk. Met behulp van het algoritme kon worden

berekend, dat wanneer één expert patholoog de perifeer gestelde diagnose 'dysplasie' bevestigde, dit in vrijwel alle gevallen overeen kwam met de consensus gouden standaard diagnose. Wanneer één expert de perifeer gestelde diagnose 'dysplasie' bijstelde naar niet-dysplastische Barrett oesofagus, kwam dit in het merendeel van de gevallen overeen met de consensus diagnose. Deze resultaten kunnen, na validatie, worden gebruikt om de werkdruk voor de panelpathologen te verlichten, aangezien een beoordeling door slechts een subset van de panelpathologen dan voldoende zal zijn voor correcte stratificatie.

**Hoofdstuk 10 en 11** beschrijven de mogelijke toekomstige uitbreiding van het panel op twee verschillende manieren, namelijk op beoordelingsniveau (patholoog-expertise) en op weefselniveau (endoscopische resecties in plaats van biopten). **Hoofdstuk 10** betreft een wereldwijde concordantiestudie, waarbij Barrett biopten afkomstig van het gehele diagnostische spectrum online histologisch werden beoordeeld door 51 pathologen, afkomstig van over de hele wereld en met verschillende ervaringsniveaus op het gebied van de beoordeling van (dysplastische) Barrett-biopten. De gouden standaard diagnose betrof de consensusdiagnose van vier Nederlandse Barrett expert pathologen, aangezien de Barrett zorg in Nederland al langere tijd gestructureerd plaatsvindt, en de histopathologische beoordeling van Barrett biopten uniformer wordt verricht. De beoordelingen van de 51 deelnemende pathologen werden tegen deze gouden standaard diagnoses afgezet. Doordat de demografische karakteristieken van de pathologen werden geïnventariseerd, konden deze in multivariate analyse worden gerelateerd aan hun overeenstemming met de gouden standaard diagnose. Op deze manier konden op een objectieve manier verschillende kwantificeerbare histopathologische factoren worden vastgesteld, die beschermend werkten tegen het maken van diagnostische fouten. Bijvoorbeeld, ten minste 5 jaar ervaring en het gebruik van p53 immunohistochemie bij het werken buiten een opleidingsziekenhuis werkten beschermend tegen het maken van diagnostische fouten. Het casus volume per week en het zichzelf als expert beschouwen werkten niet beschermend tegen het maken van diagnostische fouten. De resultaten van deze studie kunnen worden gebruikt bij de ontwikkeling van nieuwe, objectievere Barrett richtlijnen voor diagnostiek.

**Hoofdstuk 11** ten slotte, is een beschrijvende studie waarbij de histologie van 60 endoscopische resectiepreparaten met een Barrett vroegcarcinoom door de

panelpathologen werd gereviseerd. In internationale richtlijnen wordt revisie van Barrett *biopten* gepropageerd. Over het algemeen wordt aangenomen dat bij de beoordeling van meer weefsel (zoals bijvoorbeeld bij endoscopische resecties) er minder variatie in beoordeling is. Dit is echter nooit goed onderzocht voor specifieke risicofactoren op lymfkliermetastasen, die in endoscopische resecties aanwezig kunnen zijn. Het gaat hierbij om de volgende factoren: slechte differentiatiegraad, submucosale infiltratiediepte, aanwezigheid van lymfovasculaire invasie en irradicaliteit van het diepe resectievlak. De interpretatie van de aan- en afwezigheid van deze risicofactoren speelt een kritieke rol in de besluitvorming voor het wel of niet verrichten van een aanvullende chirurgische slokdarmresectie, een behandeling met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Deze studie onderzocht specifiek de observer overeenstemming voor elk van deze factoren in endoscopische resectiepreparaten. Voor het eerst werd daarbij ook in kaart gebracht hoe de pathologen de verschillende factoren beoordeelden. Uit de resultaten bleek, dat de overeenstemming voor elk van deze factoren laag was. We hebben ontdekt dat dit werd veroorzaakt door het feit dat elke factor slecht gedefinieerd was. Daarom doet deze studie tevens aanbevelingen per histopathologische factor, opgesteld na groepsdiscussies tussen de panelpathologen, voor het verbeteren van deze definities en het uniformiseren van de beoordeling van deze endoscopische resectiepreparaten. Tevens pleit deze studie ervoor dat, wanneer de histopathologische beoordeling van een endoscopisch resectiepreparaat het verschil kan maken tussen een minimaal invasieve endoscopische behandeling of een invasieve chirurgische esophagectomie, deze door een tweede patholoog met ervaring bevestigd zou moeten worden. Het LANS zou een belangrijke nationale en internationale voortrekkersrol kunnen spelen bij de eventuele toekomstige implementatie van dit revisieproces.

Concluderend, beschrijft dit proefschrift de oprichting van een nationaal digitaal revisiepanel voor dysplastische Barrett biopten en vroegcarcinomen van de slokdarm. In dit proces hebben we expertise op het gebied van beoordeling van dysplastische Barrett biopten gekwantificeerd en waar nodig verbeterd, om zo een homogene beoordelingskwaliteit van het panel te behalen. Voor zover wij weten, is ons panel wereldwijd het eerste panel dat patholoog-prestaties op zo'n nauwkeurige, meetbare en gestructureerde manier kwantificeert. We zullen ons nu gaan richten op uitbreiding van het panel naar de histopathologische beoordeling van endoscopische resecties, evenals uitbreiding van het panel op Europees niveau.

## **LIST OF CONTRIBUTING AUTHORS**

Bergman, Jacques J.G.H.M., MD PhD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

Biermann, Katharina, MD PhD, Department of Pathology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

de Boer, Onno J., PhD, Department of Pathology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

Brosens, Lodewijk A. A., MD PhD, Department of Pathology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Coleman, Helen C., PhD, Center for Public Health Institute for Health Sciences, Queen's University, Belfast, Northern Ireland

Cotton, Cary C., MD MPH, Department of Internal Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA

Doukas, Michael, MD PhD, Department of Pathology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Duits, Lucas C., MD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

Huysentruyt, Clément, MD, Department of Pathology, Stichting PAMM, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands

Jansen, Marnix, MD PhD, Department of Pathology, University College Hospitals, London, United Kingdom

Karrenbeld, Arend, MD, Department of Pathology, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands

ten Kate, Fiebo J. W., MD PhD, Department of Pathology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Kats-Ugurlu, Gursah, MD PhD, Department of Pathology, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands

Klaver, Esther, MD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

Krishnadath, Kausilia (Sheila) K., MD PhD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

van der Laan, Jaap S., MD, Department of Pathology, Haga Hospital, Den Haag, the Netherlands

van Lijnschoten, Gesina (Ineke), MD PhD, Department of Pathology, Stichting PAMM, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands

Mallant-Hent, Rosalie C., MD PhD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

Meijer, Sybren L., MD PhD, Department of Pathology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

Moll, Freek C. P., MD, Department of Pathology, Isala Clinics, Zwolle, the Netherlands

Offerhaus, G. Johan A., MD PhD, Department of Pathology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Ooms, Ariadne H.A.G., MD PhD, Department of Pathology, Pathan BV, Franciscus Gasthuis, Rotterdam, the Netherlands

Phoa, K. Nadine, MD PhD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

Pouw, Roos E., MD PhD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

Seldenrijk, Cornelis (Kees) A., MD PhD, Department of Pathology, Pathologie-DNA BV, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

Shaheen, Nick J., MD MPH, Department of Gastroenterology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill (NC), USA

Tijssen, Jan G. P., MD PhD, Department of Cardiology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

van der Valk, Hans, MD PhD, Department of Pathology, Pathan BV, Franciscus Gasthuis, Rotterdam, the Netherlands

Vieth, Michael, MD PhD, Department of Pathology, Klinikum Bayreuth, University of Erlangen-Nuremberg, Bayreuth, Germany

Visser, Mike, MD, Department of Pathology, Symbiant BV, Westfriesgasthuis, Hoorn, the Netherlands

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS PER CHAPTER**

Study concept and design: CD

Data acquisition: DA

Analysis and data interpretation: AI

Drafting of the manuscript: DM

Critical revision of manuscript: CR

Study supervision: SS

### **Chapter 1:** Role of pathological confirmation for Barrett's esophagus and dysplasia

Esther Klaver: CD, AI, DM, CR, SS

Myrtle J. van der Wel: DM, CR

Sybren L. Meijer: DM, CR

Jacques J. G. H. M. Bergman: CD, AI, CR, SS

Roos E. Pouw: CD, AI, DM, CR, SS

### **Chapter 2:** Dysplasia and early cancer in Barrett's oesophagus

Myrtle J. van der Wel: CD, DA, AI, DM, CR

Marnix Jansen: CD, DM, CR, SS

Michael Vieth: DM, CR

Sybren L. Meijer: CD, DA, AI, DM, CR, SS

### **Chapter 3:** Patients with Barrett's esophagus and confirmed persistent low-grade dysplasia are at increased risk for progression to neoplasia

Lucas C. Duits: CD, DA, AI, DM, CR

Myrtle J. van der Wel: CR

Cary C. Cotton: CD, AI, DM, CR

K. Nadine Phoa: CD, DA, AI, CR

Fiebo J. W. ten Kate: DA, CR

Cornelis (Kees) A. Seldenrijk: DA, CR

G. Johan A. Offerhaus: DA, CR

Mike Visser: DA, CR

Sybren L. Meijer: DA, CR

Rosalie C. Mallant-Hent: DA, CR

Kausilia (Sheila) K. Krishnadath: DA, CR



Roos E. Pouw: CD, AI, DM, CR, SS  
Jan G. P. Tijssen: AI, DM, CR  
Nicholas J. Shaheen: CD, AI, DM, CR, SS  
Jacques J. G. H. M. Bergman: CD, AI, DM, CR, SS

**Chapter 4:** Digital microscopy as valid alternative to conventional microscopy for histological evaluation of Barrett's esophagus biopsies

Myrtle J. van der Wel: CD, DA, AI, DM, CR  
Lucas C. Duits: CD, AI, DM, CR  
Cornelis (Kees) A. Seldenrijk: DA, CR  
G. Johan A. Offerhaus: DA, CR  
Mike Visser: DA, CR  
Fiebo J. W. ten Kate: DA, CR  
Onno J. de Boer: DA  
Jan G. Tijssen: AI, CR  
Jacques J. G. H. M. Bergman: CD, AI, DM, CR, SS  
Sybren L. Meijer: CD, DA, AI, DM, CR, SS

**Chapter 5:** Improved diagnostic stratification of Barrett's oesophagus biopsies by TP53 immunohistochemical staining - Improved homogeneity supports p53 use in guidelines

Myrtle J. van der Wel: CD, DA, AI, DM, CR  
Lucas C. Duits: CR  
Roos E. Pouw: CR  
Cornelis (Kees) A. Seldenrijk: CD, DA, CR  
G. Johan A. Offerhaus: CD, DA, CR  
Mike Visser: CD, DA, CR  
Fiebo J. W. ten Kate: CD, DA, CR  
Katharina Biermann: DA, CR  
Lodewijk A. A. Brosens: DA, CR  
Michael Doukas: DA, CR  
Clément Huysentruyt: DA, CR  
Arend Karrenbeld: DA, CR  
Gursah Kats-Ugurlu: DA, CR  
Jaap S. van der Laan: DA, CR

Gesina (Ineke) van Lijnschoten: DA, CR

Freek C. P. Moll: DA, CR

Ariadne H. A. G. Ooms: DA, CR

Hans van der Valk: DA, CR

Jan G. Tijssen: AI, CR

Jacques J. G. H. M. Bergman: CD, AI, DM, CR, SS

Sybren L. Meijer: CD, DA, AI, DM, CR, SS

### **Chapter 6:** Development of benchmark quality criteria for assessing whole-endoscopy

Barrett's esophagus biopsy cases

Myrtle J. van der Wel: CD, DA, AI, DM, CR

Lucas C. Duits: CR

Esther Klaver: CR

Roos E. Pouw: CR

Cornelis (Kees) A. Seldenrijk: DA, CR

G. Johan A. Offerhaus: DA, CR

Mike Visser: DA, CR

Fiebo J. W. ten Kate: DA, CR

Jan G. Tijssen: AI, DM, CR

Jacques J. G. H. M. Bergman: CD, AI, DM, CR, SS

Sybren L. Meijer: CD, DA, AI, DM, CR, SS

### **Chapter 7:** Adherence to pre-set benchmark quality criteria to qualify as expert assessor of dysplasia in Barrett's esophagus biopsies - Towards a national digital review panel for Barrett's esophagus in the Netherlands

Myrtle J. van der Wel: CD, DA, AI, DM, CR, SS

Esther Klaver: DM, CR

Lucas C. Duits: CR

Roos E. Pouw: CR

Cornelis (Kees) A. Seldenrijk: DA, CR

G. Johan A. Offerhaus: DA, CR

Mike Visser: DA, CR

Fiebo J. W. ten Kate: DA, CR

Katharina Biermann: DA, CR

Lodewijk A. A. Brosens: DA, CR

Michael Doukas: DA, CR  
Clément Huysentruyt: DA, CR  
Arend Karrenbeld: DA, CR  
Gursah Kats-Ugurlu: DA, CR  
Jaap S. van der Laan: DA, CR  
Gesina (Ineke) van Lijnschoten: DA, CR  
Freek C. P. Moll: DA, CR  
Ariadne H. A. G. Ooms: DA, CR  
Jan G. Tijssen: AI, DM, CR  
Jacques J. G. H. M. Bergman: CD, AI, DM, CR, SS  
Sybren L. Meijer: CD, DA, AI, DM, CR, SS

**Chapter 8:** Performance of gastrointestinal pathologists within a national digital review panel for Barrett's esophagus in the Netherlands

Myrtle J. van der Wel\*: CD, DA, AI, DM, CR, SS  
Esther Klaver\*: CD, AI, DM, CR, SS  
Lucas C. Duits: CR  
Roos E. Pouw: CR  
Cornelis (Kees) A. Seldenrijk: DA, CR  
G. Johan A. Offerhaus: DA, CR  
Mike Visser: DA, CR  
Fiebo J. W. ten Kate: DA, CR  
Katharina Biermann: DA, CR  
Michael Doukas: DA, CR  
Clément Huysentruyt: DA, CR  
Arend Karrenbeld: DA, CR  
Gursah Kats-Ugurlu: DA, CR  
Jaap S. van der Laan: DA, CR  
Gesina (Ineke) van Lijnschoten: DA, CR  
Freek C. P. Moll: DA, CR  
Ariadne H. A. G. Ooms: DA, CR  
Hans van der Valk: DA, CR  
Jan G. Tijssen: AI, CR  
Jacques J. G. H. M. Bergman: CD, AI, DM, CR, SS  
Sybren L. Meijer: CD, DA, AI, DM, CR, SS

\*These authors contributed equally.

**Chapter 9:** Clinical implementation of a digital national expert pathology review panel for dysplastic Barrett's esophagus

Lucas C. Duits: CD, DA, AI, DM, CR

Myrtle J. van der Wel: CD, DA, AI, DM, CR

Esther Klaver: DM, CR

Cornelis (Kees) Seldenrijk: DA, CR

G. Johan A. Offerhaus: DA, CR

Mike Visser: DA, CR

Fiebo J.W. ten Kate: DA, CR

Katharina Biermann: DA, CR

Lodewijk A. A. Brosens: DA, CR

Michael Doukas: DA, CR

Clément Huysentruyt: DA, CR

Arend Karrenbeld: DA, CR

Gursah Kats-Ugurlu: DA, CR

Jaap S. van der Laan: DA, CR

Gesina (Ineke) van Lijnschoten: DA, CR

Freek C. P. Moll: DA, CR

Ariadne H.A.G. Ooms: DA, CR

Roos E. Pouw: CR, SS

Jan G. P. Tijssen: AI, CR

Sybren L. Meijer: CD, DA, CR

Jacques J.G.H.M. Bergman: CD, AI, CR, SS

**Chapter 10:** Histopathologist features predictive of diagnostic concordance at expert level amongst a large international sample of pathologists diagnosing Barrett's dysplasia using digital pathology - quantitative model of Barrett's histopathology expert review

Myrtle J. van der Wel\*: CD, DA, AI, DM, CR, SS

Helen G. Coleman\*: CD, AI, DM, CR

Jacques J. G. H. M. Bergman: CR

Marnix Jansen: CD, AI, DM, CR, SS

Sybren L. Meijer: CD, DA, AI, DM, CR, SS

\*These authors contributed equally.

**Chapter 11:** Significant inter-observer variation in the histological assessment of endoscopic resection specimens of early Barrett's neoplasia by expert pathologists

Myrtle J. van der Wel: CD, DA, AI, DM, CR

Esther Klaver: DA, AI, DM, CR

Lodewijk A. A. Brosens: DA, CR

Katharina Biermann: DA, CR

Michael Doukas: DA, CR

Clément Huysentruyt: DA, CR

Arend Karrenbeld: DA, CR

Fiebo J. W. ten Kate: DA, CR

Gursah Kats-Ugurlu: DA, CR

Jaap S. van der Laan: DA, CR

Gesina (Ineke) van Lijnschoten: DA, CR

Freek C. P. Moll: DA, CR

G. Johan A. Offerhaus: DA, CR

Ariadne H. A. G. Ooms: DA, CR

Cornelis (Kees) A. Seldenrijk: DA, CR

Mike Visser: DA, CR

Sybren L. Meijer: CD, DA, AI, DM, CR, SS

Jan G. Tijssen: AI, CR

Jacques J. G. H. M. Bergman: CD, AI, DM, CR, SS

## LIST OF PUBLICATIONS

1. van der Wel MJ, Klaver E, Biermann K et al. Significant inter-observer variation in the histological assessment of endoscopic resection specimens of early Barrett's neoplasia by expert pathologists. Submitted.
2. van der Wel MJ\*, Klaver E\*, Duits LC et al. Performance of gastrointestinal pathologists within a national digital review panel for Barrett's esophagus in the Netherlands: Results of 80 prospective biopsy reviews. Submitted.
3. van der Wel MJ\*, Coleman HC\*, Jansen M et al. Histopathologist features predictive of diagnostic concordance at expert level amongst a large international sample of pathologists diagnosing Barrett's dysplasia using digital pathology: Quantitative model of Barrett's histopathology expert review. Accepted by *Gut*. \*shared first author.
4. van der Wel MJ, Klaver E, Duits LC et al. Adherence to pre-set benchmark quality criteria to qualify as expert assessor of dysplasia in Barrett's esophagus biopsies – Towards digital review of Barrett's esophagus in the Netherlands. Accepted by *UEG Journal*.
5. van der Wel MJ, Duits LC, Pouw RE et al. Improved diagnostic stratification of Barrett's oesophagus biopsies by TP53 immunohistochemical staining. *Histopathology* 2018;72(6):1015-23.
6. van der Wel MJ, Duits LC, Klaver E et al. Development of benchmark quality criteria for assessing whole-endoscopy Barrett's esophagus biopsy cases. *UEG Journal* 2018;6(6):830-837.
7. van der Wel MJ, Duitc LC, Seldenrijk CA et al. Digital microscopy as valid alternative to conventional microscopy for histological evaluation of Barrett's esophagus biopsies. *Dis Esophagus* 2017;30(11):1-7.
8. van der Wel MJ, Jansen M, Vieth M, Meijer SL. What makes an expert Barrett's histopathologist? *Adv Exp Med Biol* 2016;908:137-59.

9. Duits LC, [van der Wel MJ](#), Klaver E. Clinical implementation of a digital national expert pathology review panel for dysplastic Barrett's esophagus. Submitted.
10. Klaver E, [van der Wel MJ](#), Meijer SL et al. Role of pathological confirmation for Barrett's Esophagus and dysplasia. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2018;20:62-69.
11. Duits LC, [van der Wel MJ](#), Cotton CC et al. Barrett's esophagus patients with confirmed and persistent low-grade dysplasia are at increased risk of neoplastic progression. *Gastroenterology* 2017 Apr;152(5):993-1001.e1.
12. Creemers A\*, Krausz S\*, Strijker M, [van der Wel MJ](#) et al. Clinical value of ctDNA in upper-GI cancers: A systematic review and meta-analysis. *Biochim Biophys Acta* 2017 Dec;1868(2):394-403. \*shared first author.
13. van Diest PJ, Huisman A, van Ekris J, [...] [van der Wel MJ](#) et al. Pathology Image Exchange: the Dutch digital pathology platform for exchange of whole-slide images for efficient teleconsultation, television, and virtual expert panels. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019 June 13<sup>th</sup>. Epub ahead of print.
14. Hofland RW, Thijsen SF, Bouwman JJ, [van der Wel MJ](#) et al. Sarcoidosis and Purified Protein Derivative reactivity. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2014;31:142-148.

## PORTFOLIO

Name PhD student: M.J. van der Wel

PhD period: September 2013 – January 2018

Name PhD supervisor: Prof. dr. J.J. Bergman

### 1. PhD training

	<b>Year</b>	<b>Workload (Hours/ECTS)</b>
<b>General courses</b>		
Crash Course	2013	10 hrs / 0.4 ECTS
Library Course: searching for medical literature	2013	2.5 hrs / 0.1 ECTS
Endnote Course	2013	2.5 hrs / 0.1 ECTS
Scientific Writing Course	2014	42 hrs / 1.7 ECTS
Oral Presentation Course	2015	22 hrs / 0.9 ECTS
Grant Writing	2016	10 hrs / 0.4 ECTS
<b>Specific courses</b>		
BROK Course	2013	28 hrs / 1.1 ECTS
Practical Biostatistics	2013	40 hrs / 1.6 ECTS
Basic Microscopy	2014	44 hrs / 1.8 ECTS
Clinical Epidemiology: evaluation of Medical Tests	2014	26 hrs / 1.0 ECTS
DNA Technology	2016	60 hrs / 2.4 ECTS
E-Science Course	2017	20 hrs / 0.8 ECTS
<b>Seminars, workshops and master classes</b>		
Weekly OASIS lectures	2013-2017	1 hr / week
Weekly Pathology lectures	2013-2017	1 hr / week
Weekly Gastroenterology lectures	2013-2017	1 hr / week
Medical Business Masterclass	2016	10 hrs / 0.4 ECTS
<b>Presentations</b>		
LANS Presentation	2017	2.5 hrs / 0.1 ECTS



### **(Inter)national conferences**

Pathology 2.0 (Medical PHIT)	2013	8 hrs / 0.3 ECTS
World of Science (Graduate School AMC)	2013	16 hrs / 0.6 ECTS
Pathology Research Day (AMC)	2015	5 hrs / 0.2 ECTS
NVVP Pathologendagen	2015	8 hrs / 0.3 ECTS
NVGE Najaarsvergadering	2015	12 hrs / 0.5 ECTS
USCAP Annual Meeting	2016	32 hrs / 1.3 ECTS
AMC/VUmc PhD Retreat	2016	16 hrs / 0.6 ECTS
NVGE Najaarsvergadering	2016	12 hrs / 0.5 ECTS
Digital Pathology Congress	2016	12 hrs / 0.5 ECTS
European Congress of Pathology	2017	12 hrs / 0.5 ECTS
USCAP Annual Meeting	2018	24 hrs / 1.0 ECTS
Joint meeting BDIAP / PathSoc	2018	16 hrs / 0.6 ECTS
Ulster Society Autumn meeting	2018	8 hrs / 0.3 ECTS
NVVP Pathologendagen (Invited Talk)	2018	8 hrs / 0.3 ECTS

## **2. Teaching**

	<b>Year</b>	<b>Workload (Hours/ECTS)</b>
<b>Lecturing</b>		
RFA Academia (Amsterdam)	2013	10 hrs / 0.4 ECTS
RFA Academia (London)	2014	10 hrs / 0.4 ECTS
RFA Academia (London)	2015	10 hrs / 0.4 ECTS
<b>Tutoring, Mentoring</b>		
Teaching medical students	2015-2017	20 hrs / 0.8 ECTS
<b>Supervising</b>		
Supervising the writing of a Bachelor Thesis	2016-2017	50 hrs / 2 ECTS

## **3. Parameters of Esteem**

	<b>Year</b>
<b>Awards and Prizes</b>	
DDW Poster of distinction	2015
DDW Poster of distinction	2017
USCAP Travel Award (\$ 1.000)	2018



*“Het is klaar, alles is klaar!” dacht zij vergenoegd.*  
- Louis Couperus, ‘Eline Vere’ (1889)

