HE4: Clinical applications in gynaecological cancer

Stiekema, A.

Link to publication

Citation for published version (APA):

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.
LIST OF CO-AUTHORS AND THEIR CONTRIBUTIONS
List of co-authors

N.K. Aaronson  Department Psychosocial Research and Epidemiology, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
J.O.A.M van Baal  Centre for Gynaecologic Oncology Amsterdam, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
Q.J.A.J Boldingh  Department of Surgery, Academical Medical Center, Amsterdam
H. Boot  Department of Gastroenterology, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
C. Borgfeldt  Department of Obstetrics and Gynecology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden
D. van de Broek  Department of Clinical Chemistry, Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam
A. Broeks  Department of Molecular Pathology and Biobank, Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
M. van Beurden  Centre for Gynaecologic Oncology Amsterdam, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
J. Chovanec  Department of Gynecologic Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic
S.B. Coffelt  Cancer Research UK Beatson Institute, Glasgow, UK
Ib.J. Christensen  Finsen Laboratory, Rigshospitalet, and Biotech Research and Innovation Center (BRIC), University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
W.J. van Driel  Centre for Gynaecologic Oncology Amsterdam, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
C.K. Høgdall  Department of Gynecology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
E.V.S. Høgdall  Department of Pathology, Molecular Unit, Herlev University Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark
D. Linders  Department of Clinical Chemistry, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
C.A.R. Lok  Centre for Gynaecologic Oncology Amsterdam, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
G. Kalapotharakos  Department of Obstetrics and Gynecology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden
M.A. Karlsen  Department of Gynaecology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
B. Kristjansdottir Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Cancer Center, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

G.G. Kenter Centre for Gynaecologic Oncology Amsterdam, Antoni van Leeuwenhoek / Academical Medical Center / Vrije Universiteit

C.M. Korse Department of Clinical Chemistry, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

E.K. Moore Cancer Research UK Cambridge Institute, Li Ka Shing Centre, Robinson Way, Cambridge, UK

I. Mutz-Dehbalae Department of Gynecology and Obstetrics, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

V. van der Noort Department of Biometrics, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

A.N. Rosenthal Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, John Vane Science Centre, London, UK

B.A. Schodin Abbott Diagnostics, USA

W.W. Sumpaico Department of Obstetrics and Gynecology, MCU-FDT Medical Foundation, Philippines

K. Sundfeldt Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Cancer Center, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

K.K Van de Vijver Department of Pathology, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

A.D. Vincent Department of Biometrics, Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam

I. Zapardiel Gynecologic Oncology Unit, La Paz University Hospital, Madrid, Spain

L. Zdrazilova-Dubska Department of Laboratory Medicine, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic
Author contributions

Chapter 2

Chapter 3

Chapter 4

Chapter 5
Regarding the retrospective study:

Regarding the prospective trial
Study design and concept: A Stiekema, R van de Vrie, CM Korse, V van der Noort, MR Buist, WJ van Driel, GG Kenter, CAR Lok.

Chapter 6
Chapter 7

Chapter 8

Chapter 9

Chapter 10
PhD Portfolio

Graduate school Oncology Amsterdam (OOA)
PhD student Anna Stiekema
PhD period January 2014 – December 2015
PhD supervisors Prof. dr. G.G. Kenter
dr. C.A.R. Lok
dr. C.M. Korse

<table>
<thead>
<tr>
<th>Courses</th>
<th>Year</th>
<th>Workload (ECTS)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Basic medical statistics</td>
<td>2014</td>
<td>1.5</td>
</tr>
<tr>
<td>Writing and presenting in biomedicine</td>
<td>2015</td>
<td>1.5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Inter)national conferences attended
ISOBM congress, Jerusalem 2012 1.0
19th ESGO meeting, Nice 2015 1.0
NVGE najaarscongres, Veldhoven 2015 0.5
48e Gynaecongres, Papendal Arnhem 2015 0.5

Other
Annual Graduate Student Retreat OOA 2014-2015 2

Supervising
Q.J.A.J Boldingh (medical student), scientific internship 2014 1

Oral presentations
A predictive model combining HE4 and ultrasound features for ovarian cancer
Congress of the International Society of Oncologic BioMarkers (ISOBM), Jerusalem, Israel 2012

Human Epididymis protein 4 as biomarker in ovarian cancer
Lustrumsymposium Werkgroep Oncologische Biomarkers van Nederlandse Vereniging Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, Utrecht, 2013

HE4 as immunohistochemistry marker for the diagnosis of serous ovarian cancer and the differentiation from gastrointestinal derived adenocarcinomas
Najaarscongres Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie (NVGE), Veldhoven, 2015
Serum HE4 for the differentiation between EOC and ovarian metastases of gastrointestinal origin
*Najaarscongres Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie (NVGE), Veldhoven, 2015*

Humaan Epididymis proteïne 4 als immunocytochemische marker voor de differentiatie tussen een ovariumcarcinoom en een gastro-intestinale maligniteit
*48e Gynaecongres, Talent in Onderzoek sessie, Arnhem, 2015*

**Poster presentations**

New biomarkers in epithelial ovarian cancer: needed or redundant?
*19th European Gynaecological Oncology Congress (ESGO), Nice, 2015*

HE4 as immunocytochemistry marker for the diagnosis of serous ovarian cancer and the differentiation from gastrointestinal derived adenocarcinomas
*19th European Gynaecological Oncology Congress (ESGO), Nice, 2015*

Serum HE4 as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin.
*15th Congress of International Gynaecologic Cancer Society (IGCS), Melbourne, 2014*

Serum HE4 and myometrial invasion in endometrial cancer patients.
*15th Congress of International Gynaecologic Cancer Society (IGCS), Melbourne, 2014*

A predictive model combining HE4 and ultrasound features for ovarian cancer.
*14th Congress of International Gynaecologic Cancer Society (IGCS), Vancouver, 2012*
List of publications

A predictive model combining Human Epididymis protein 4 and radiologic features for the diagnosis of ovarian cancer.

**Stiekema A**, Lok CAR, Kenter GG, van Driel WJ, Vincent AD, Korse CM.  
*Gynaecologic Oncology* 132 (2014) 573-577

Serum HE4 as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin.

**Stiekema A**, QJAJ Boldingh*, Korse CM, van der Noort V, Boot H, van Driel WJ, Kenter GG, Lok CAR.  
*Gynaecologic Oncology* 136 (2015) 562-566

A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer – An international multicenter study in women with an ovarian mass.

*Gynecologic Oncology* (138) 2015 640-6

New biomarkers in epithelial ovarian cancer: needed or redundant?

**Stiekema A**, Korse CM, Aaronson NK, van Driel WJ, Kenter GG, Lok CAR.  
*Accepted for publication in European Journal of Gynaecological Oncology, June 2016*

Serial measurements of serum HE4 in patients at risk for ovarian cancer

**Stiekema A**, Lok CAR, van Beurden M, Coffelt SB, van Driel WJ, Kenter GG, Korse CM  
*Accepted for publication in European Journal of Gynaecological Oncology, September 2016*

HE4 immunostaining of malignant ascites differentiates cancer of Mullerian origin from gastrointestinal cancer

**Stiekema A**, Van de Vijver KK, Boot H, Broeks A, Korse CM, van Driel WJ, Kenter GG, Lok CAR  
*Accepted for publication in Cancer Cytopathology, October 2016*
Serum HE4 is correlated to prognostic factors and survival in patients with endometrial cancer

Stiekema A, Lok CAR, Korse CM, van Driel WJ, van der Noort V, Kenter GG, Van de Vijver KK

*Accepted for publication in Virchows Archiv, November 2016*

HE4 in various body fluids: a prospective pilot study

Stiekema A, Korse CM, Linders D, van Baal JOAM, van de Broek D, Lok CAR

*In preparation*


Stiekema A, Schuurman TN, Schagen van Leeuwen JH, Verheijen RH.

*European Journal of Gynaecological Oncology 33 (2012) 530-3*
DANKWOORD
Het boek is af en dus is het tijd voor het laatste en misschien wel meest gelezen onderdeel van dit proefschrift, het dankwoord! Dit proefschrift is tot stand gekomen dankzij de hulp van velen. Ik ben allen veel dank verschuldigd maar een aantal wil ik hier in het bijzonder bedanken.

Mijn promotor.
Beste Gemma, eind 2010 belde ik jou zenuwachtig op met het verzoek om mijn semiarts stage in het AvL te mogen doen. Voor ik het wist was het geregeld, inclusief een wetenschappelijke stage die uiteindelijk heeft geleid tot dit promotieonderzoek. Het resultaat ervan is nu klaar en de opleiding tot gynaecoloog in volle gang. Dankjewel voor het vertrouwen dat je me de afgelopen jaren gegeven hebt en alle kansen die je me geboden hebt!

Mijn copromotoren. Ik voel me vereerd dat ik jullie eerste promovenda ben en weet dat degenen die zullen volgen het ontzettend getroffen hebben!
Beste Christianne, onze eerste ontmoeting kan ik me nog goed herinneren. Ik ging bij jou langs in het VUmc om 1 artikel te bespreken en liep naar buiten met de opzet voor een heel promotieonderzoek. Toen was ik verbaasd, nu weet ik dat dit jou typeert. Je zit altijd vol nieuwe (onderzoek) ideeën waarmee je iedereen in je omgeving enthousiast weet te maken. Na een afspraak met jou ging ik altijd met goede moed en energie weer verder, dankjewel hiervoor en de fijne begeleiding door de jaren heen!

Beste Tiny, het eerste congres waarop ik een praatje mocht geven was met jou in Jeruzalem. Ontzettend spannend, maar toen we naar een aantal praatjes hadden geluisterd waren we er allebei van overtuigd: dit ging goed komen. En dat deed het ook, net als het afronden van dit boekje. Dankjewel voor alle verhelderende en leuke gesprekken waarbij je me onder andere hebt geleerd om ook via een andere invalshoek naar het gebruik van biomarkers te kijken.

Geachte leden van de promotiecommissie. Dank voor uw bereidheid mijn proefschrift kritisch te beoordelen. Ik kijk uit naar de aanstaande discussie.

Alle medeauteurs en onderzoekers van verschillende artikelen. Dank voor jullie waardevolle input en kritische blik, zonder welke dit proefschrift niet tot stand was gekomen.

Beste Koen, je doel was om mij enthousiast te maken voor de pathologie. Dat is gelukt en ook al heeft het niet geleid tot een ander carrièrepad, aan jouw enthousiasme heeft dit niet gelegen. Je hebt me alles geleerd over gekke cellen en rare tumoren.
Ondanks alle drukte en stapels coupes op je bureau, was er toch altijd weer tijd voor een nieuw project. Dank voor alle leerzame maar vooral ook gezellige momenten achter de microscoop.

Beste Willemien, als begeleider tijdens mijn semiarts stage heb je me kennis laten maken met de gynaecologische oncologie. Dank hiervoor en voor je kritische blik op de meeste hoofdstukken in dit proefschrift.

Beste Vincent, dankjewel dat je me af en toe weer het rechte pad op stuurde als ik verdwaald was in de wereld van de statistiek. Jouw mails waren niet alleen verhelderend maar ook nog eens vermakelijk om te lezen. Het was leuk om te zien hoe ook jij steeds enthousiaster werd over HE4.

Medewerkers van het klinisch chemisch lab en het trial lab voor het uitvoeren van alle HE4 bepalingen! Beste Dorothé, dank voor alle tijd (en geduld!) en energie die je in het body fluids project hebt gestoken.

Medewerkers van de Core Facility Molecular Pathology and Biobanking, dank voor het uitvoeren van alle HE4 kleuringen.

Quirine, je hebt een waardevolle bijdrage geleverd aan dit proefschrift! Succes met je eigen promotieonderzoek. Juliette, het body fluids project was zonder jou nog niet af geweest, dank hiervoor! Roelien, succes met het voortzetten van het HE4 onderzoek. Laten we ervoor zorgen dat de laatste zin van de discussie realiteit wordt.

Mede-onderzoekers van het O-gebouw.
Onderzoek doen werd mede door jullie leuk! Dank voor alle gezelligheid, speciaal voor kamertje-Harvey’s-O.3.014, sowieso de leukste en drukste kamer van het O. Elies, dank dat ik mijn (onderzoek) frustratie letterlijk op jou los kon laten (en nog steeds!).

Gynaecologen van het Diakonessenhuis Utrecht.
Dankzij jullie werd mijn enthousiasme voor de gynaecologie aangewakkerd en ging deze nooit meer weg. Gerbrand, Martine en Paulien, samen je allereerste baan als dokter beleven schept een band. Wat zou het leuk zijn als we ooit nog eens samen kunnen werken!

Collega’s en gynaecologen van het Spaarne Gasthuis Haarlem. Dank voor de gezelligheid en de fijne start van mijn opleiding!
Dankwoord

Vrienden en vriendinnen uit Wageningen, Utrecht en Amsterdam. Door de jaren heen zijn er verschillende ‘groepjes’ ontstaan. Zonder jullie vriendschap was het leven niet zo leuk geweest!

Maarssen D5/6, de uurtjes op het hockeyveld hebben zeker bijgedragen aan de nodige ontspanning tijdens het promoveren en werken. Cheryl, wordt het niet weer eens tijd voor een kapsalon?

Lieve Chantal, schaduwparanimf en flappermaatje. Een roadtrip is nog nooit zo gezellig geweest en kamperen heeft een nieuwe dimensie gekregen. Wanneer gaan we weer op avontuur?

Lieve Wajo’s + Nienke, dat ‘ons’ nummertje mijn ‘lievelings’ is, zegt genoeg. Wat een bijzondere en dynamische vriendschap hebben we en die is me ontzettend dierbaar. “Time is so much spent better …. with friends like you in my life”

Mijn paranimfen.
Lieve Annelie, of het nou gaat om het uitzoeken van een keuken, het afdingen van een auto of promoveren; je bent er altijd voor me en daar ben ik enorm blij mee! Bij jou voelt iedereen, waaronder ik, zich gelijk op z’n gemak en daar heb ik bewondering voor. Dit maakt je dan ook een hele waardevolle vriendin. Dankjewel voor alle kopjes koffie en kilo’s taart die we samen hebben gegeten, soms pratend over niks maar soms ook over alles.

Lieve Juud, van collega’s naar vriendinnen naar buren, en nu sta je naast me! (je paranimf examen gehaald!). Jouw vrolijke lach, optimisme en het altijd overal mogelijkheden in zien, zijn ontwapenend en hier kan ik nog veel van leren. Heb vertrouwen in je eigen kunnen. Dankzij jou (en E!) voelde ik me direct thuis in Amsterdam. Het is fijn om te weten dat er iemand op me let en m’n leven wel eventjes regelt als ik dat zelf niet doe. Dankjewel hiervoor en alle leuke momenten die we nu al hebben beleefd!

Jurriën en Mariëlle.
Jur, lieve broer. Ja, we gaan steeds meer op elkaar lijken en soms lijkt het alsof ik je voetsporen volg. Al blijkt dit nog niet uit het gemiddeld aantal keer per jaar dat we allebei op vakantie gaan. Stiekem hoop ik dat we ooit nog eens samen op OK staan. Ik kan alleen maar trots zijn dat ik je kleine zusje ben!
Lieve Mariëlle, wat is het een feest om jou in de familie te hebben met al het enthousiasme en plezier dat je meebrengt. Ik kijk uit naar jouw promotie!
Lieve Papa en Mieke, samen hebben jullie iets heel moois opgebouwd waar iedereen van geniet. Het is altijd fijn om bij jullie thuis te komen en ik ben blij dat het nu dichterbij is. Mieke, dankjewel voor je warmte en gezelligheid en je soms duidelijke maar vooral eerlijke mening.

Papa, met jouw onvoorwaardelijke steun kan ik de wereld aan. Ik begin mezelf steeds meer te herkennen in jouw soms nuchtere en relativerende kijk op dingen. Dankjewel voor alles en dat je er altijd voor me bent.

Lieve Mama, mijn keuze voor de gynaecologie en dit onderzoeksgebied zal vast niet geheel toevallig zijn. Het gemis blijft groot, maar ik weet dat je ontzettend trots op me zou zijn geweest. Dankjewel voor alles wat je voor me betekent.
CURRICULUM VITAE
Anna Stiekema was born on the 26th of September 1987 in Wageningen, the Netherlands. After graduation from secondary school at the Scholengemeenschap Pantarijn in 2005, she continued with medical school at the University of Utrecht. In December 2011 she graduated from medical school, after an internship in tropical medicine in Mpongwe Mission Hospital in Mpongwe, Zambia and a gynaecological internship at the Antoni van Leeuwenhoek. For her scientific internship she did a research project at the Gynaecology department of the Antoni van Leeuwenhoek, that became the start of this PhD project. After her graduation, she started working as a resident at the department of Obstetrics and Gynaecology of the Diakonessenhuis in Utrecht, followed by a job at the Obstetrics department of the Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht. In 2014, she started as a research physician to work part-time on her PhD project at the Antoni van Leeuwenhoek under supervision of dr. C.A.R. Lok, dr. C.M Korse and prof. dr. G.G Kenter. She combined this with a job as a resident at the Obstetrics and Gynaecology department of the Academical Medical Center in Amsterdam. As of the 1st of January 2016, she started her specialisation in Obstetrics and Gynaecology at the Spaarne Gasthuis in Haarlem (supervisor dr. J. Gianotten).
UITNODIGING

Voor het bijwonen van de openbare verdediging van het proefschrift:
door Anna Stiekema

Donderdag 9 februari 2017
om 10:00 uur
in de Agnietenkapel
Oudezijds Voorburgwal 231
te Amsterdam

Aansluitend bent u van harte uitgenodigd voor een receptie ter plaatse.

PARANIMFEN

Annelie Vink
annelievink@gmail.com

Judith Horenblas
j.horenblas@amc.uva.nl

Anna Stiekema
Jacob van Lennepstraat 118-A
1053 JR Amsterdam
a.stiekema@nki.nl