

Snijden niet te vermijden

Harald J. Hoekstra



Snijden niet te Vermijden

Vormgeving: Machteld Hardick
Drukwerk: Netzodruk

Afscheidscollege Dr. H.J. Hoekstra, Rijksuniversiteit Groningen
Snijden niet te Vermijden
ISBN nr.: 978-90-9028172-8

© Dr. H.J. Hoekstra, Groningen, 2014

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt
middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke ander wijze dan ook,
zonder schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Snijden niet te Vermijden

Afscheidscollege in verkorte vorm uitgesproken
op 21 maart 2014 door
Dr. H.J. Hoekstra
Hoogleraar in de Chirurgische Oncologie
aan de Rijksuniversiteit Groningen



rijksuniversiteit
groningen

Snijden niet te Vermijden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaarde toehoorders,

De conclusie van mijn oratie in 2002 was dat voor verbetering in de overleving van de patiënt met kanker de chirurg niet *'alleen'* kon zorgen en dat we dat *'met z'n allen'* moesten doen met meer tijd en aandacht voor het menselijke aspect van de aan onze (chirurgische) zorg toevertrouwde patiënten met kanker.¹

Een afscheidscollege biedt enerzijds de mogelijkheid om een terug te blikken op het werkzame leven en wat we *'met z'n allen'* hebben bereikt en anderzijds biedt het de mogelijkheid aan te geven waar we *'met z'n allen'* de komende jaren aandacht aan zouden moeten schenken.

Het aantal mensen met de ziekte kanker is de laatste tien jaar niet afgenomen maar toegenomen en het neemt nog steeds toe! Om de genezing van kankerpatiënten ook in de toekomst mogelijk te maken, is en blijft *'Snijden niet te Vermijden'*. Daarmee bedoel ik dat we bij het merendeel van de kankerpatiënten *'het mes in de patiënt'* zullen moeten blijven zetten om de tumor te kunnen verwijderen. Tegelijkertijd zal ook *'het mes in de uitgaven van de kankerzorg'* gezet moeten worden om de kankerzorg betaalbaar te houden.

In dit afscheidscollege schets ik eerst in vogelvlucht het probleem kanker aan de hand van 'kanker in cijfers'. Daarna zal de vooruitgang in de (chirurgische) behandeling van kanker gedurende de laatste 25 jaar worden toegelicht aan de hand van drie tumortypen waarin ik mij gespecialiseerd heb: zaadbalkanker, sarcoom en melanoom. Vervolgens komen diverse aspecten van de (toekomstige) kankerzorg aanbod. Tenslotte wordt afgesloten met een chirurgische blik in de toekomst.

Aan het einde van mijn afscheidscollege zal het u dan duidelijk geworden zijn dat chirurg-oncologen hun steentje hebben bijgedragen aan een verbeterde overleving en dat voor de genezing van kanker het mes een heel belangrijk en goedkoop instrument is. Daarnaast zal Nederland er niet aan ontkomen het mes in de uitgaven aan kankerzorg te zetten.

Kanker in cijfers

De levensverwachting is de afgelopen tien jaar in Nederland met drie jaar gestegen. Op dit moment heeft een gezonde 65-jarige Nederlander nog ongeveer een kwart leven voor zich met een zestig procent kans gediagnosticeerd te worden met kanker of een hart- en vaatziekte. De drie belangrijkste preventieve maatregelen om de kans op deze ziektes te verminderen is: niet roken, geen overgewicht en veel bewegen. Door de vergrijzing van de bevolking is de incidentie van kanker de laatste twintig jaar bijna verdubbeld. Het aantal nieuwe kankerpatiënten stijgt al jaren in Nederland met 3% per jaar. Dit jaar zal bij >100.000 mensen de diagnose kanker worden gesteld en naar verwachting zullen er in 2020 ongeveer 125.000 mensen met kanker worden gediagnosticeerd. Er zal naar verwachting geen verschuiving in de vijf meest voorkomende vormen van kanker: borst-, huid-, darm-, long- en prostaat-kanker optreden.²

Zestig procent van de kankerpatiënten is momenteel vijf jaar na behandeling nog in leven. Daarmee is mijn uitspraak in 2002 dat een verbetering in de overleving met 10% verwacht mocht worden inderdaad uitgekomen.¹ Gelukkig verbetert de levensverwachting na het stellen van de diagnose kanker nog steeds. Ik verwacht dat de 5-jaarsoverleving na een behandeling in 2020 vijfenzestig procent zal bedragen. Deze betere 5-jaarsoverlevingscijfers zijn een afspiegeling van de verbeterde 'curatieve zorg' en 'palliatieve zorg'.

Op dit moment heeft 3,5% van de Nederlanders, 600.000 mannen en vrouwen, kanker of hebben deze ziekte gehad. De prevalentie van kanker, het aantal in leven zijnde patiënten met de ziekte, zal de komende jaren snel toenemen. Deze groeiende groep patiënten behoudt een zorgbehoefte.

De toegenomen incidentie en prevalentie leggen een grote druk op de organisatie van de kankerzorg in Nederland en de daarbij behorende financiële middelen. Kanker is na verstandelijke handicaps en dementie volgens een recente publicatie van het RIVM inmiddels de duurste aandoening in Nederland.³ In 2011 bedroegen de kosten van de kankerzorg in Nederland 3,5 miljard euro. De uitgaven aan kankermedicijnen zijn de laatste zes jaar met 50 procent gestegen en dat percentage blijft maar stijgen. Kankermedicijnen maken nu reeds 10 procent van de totale kosten van de kankerzorg uit. Voorstellen hoe de kosten in de kankerzorg beheersbaar gehouden kunnen worden komen later in deze afscheidsrede ter sprake.

Reflectie

Om de ontwikkelingen in mijn carrière enigszins in een perspectief te kunnen plaatsen is het belangrijk te weten hoe mijn keuze voor de chirurgische opleiding in Groningen tot stand kwam en verder specialisatie in de chirurgische-oncologie verliep. Tijdens mijn studie geneeskunde in Groningen was ik onder de indruk van de colleges chirurgie zoals die gegeven werden door de hoogleraren Kuijjer, Oldhoff, Homan van der Heide en Binnendijk. De colleges van Kuijjer waren kenmerkend door hun eenvoud. De titel van het proefschrift van Kuijjer luidde 'De ontwikkeling van het begrip Tuberkel'. In zijn colleges stonden 'begrippen' centraal. Vanuit het 'begrip' werd het vak chirurgie door Kuijjer gedoceerd. De andere drie hoogleraren, allen opgeleid bij Eerland, namen je mee in de dynamische wereld van de Chirurgische Oncologie, Thoraxchirurgie of Traumatologie. De Groninger Kliniek had in die tijd een uiterst modern chirurgisch opleidingsschema.⁴ Ik voelde mij uitverkoren om in 1976 in Groningen bij Kuijjer de chirurgische opleiding te mogen volgen.

Gedurende mijn opleiding werd al snel duidelijk dat er een overschot aan chirurgen dreigde te komen. Het curriculum vitae moest dus worden opgepoetst met artikelen, in die tijd in het Archivum Chirurgicum Neerlandicum, en een promotie.

In 1982 verdedigde ik bij de hoogleraren Binnendijk, hier vandaag in goede gezondheid aanwezig, en Nielsen het proefschrift 'Fractures of the proximal femur in children and adolescents'.⁵ De conclusie was dat bij heupfracturen van het kind '*snijden niet was te vermijden*'. De behandeling van gedisloceerde heupfracturen bestond uit decompressie van het heupgewricht en interne fixatie van de heupfractuur ter voorkoming van avasculaire kopnecrose. Het was in die tijd en is nog steeds een van de grootste series in de wereld literatuur.⁶ Het kwam door mijn verdere specialisatie in de chirurgische oncologie helaas nooit tot het publiceren van de resultaten in de Journal of Bone and Joint Surgery. Was dat wel zo geweest, dan zou het zeker een 'classic article' zijn geworden met misschien zelfs wel een hoge 'citatie score'. In die tijd kenden we het begrip 'citatie score' nog niet evenmin als de Hirsch-index of h-index, een vak afhankelijke index, die de 'carrière-impact' van de publicaties van een wetenschappelijk onderzoeker meet.

In 1982 werd mij door Oldhoff een fellowship in de Chirurgische Oncologie aangeboden. De Chirurgische Oncologie had in die tijd reeds een geweldige landelijke reputatie op het gebied van het toepassen van gecombineerde behandelingen bestaande uit chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Chirurgie bedrijven vanuit de 'nosologische gedachte' en dat niet '*alleen*' maar met '*z'n allen*'. De discussie in

die tijd, door professor Vermey geïnitieerd, was de vraag 'is Chirurgische Oncologie nu een *vak apart* of een *apart vak*'?

Na één jaar fellowship volgde een zeer korte beoordeling door Oldhoff die bestond uit de volgende woorden: *'je moet nu naar Amerika, regel het maar'*.

Dus gingen wij in 1984 met het hele gezin naar Amerika. Ik had gekozen om mijn fellowship door te gaan brengen in het National Cancer Institute, Bethesda, Maryland om bij Steven Rosenberg, William Sindelar, Eli Glatstein en Tim Kinsella de multidisciplinaire behandeling van kanker te leren. Deze periode die mogelijk werd gemaakt door het toenmalige AZG, de Afdeling Chirurgie, KWFkankerbestrijding en een Fullbright fellowship van de NACEE was bepalend voor mijn verdere ontwikkeling. In Amerika zag ik het gedachtegoed van de Chirurgische Oncologie bevestigd. Het vak Chirurgische Oncologie bedrijven vanuit het ziektebeeld kanker en niet van uit (orgaan)disciplines. Dat de Groningers in die tijd zo vooruitstrevend waren was niet zo verwonderlijk. Vier van de vijf stafleden hadden een kortere of langere tijd doorgebracht in Amerika.

Bij onze terugkeer in Nederland was niet te bevroeden dat deze geweldige ervaring langdurig zou doorwerken in ons gezin. De twee oudsten van onze drie kinderen, die in Amerika ook naar school waren gegaan, studeerde na hun middelbare school een jaar met een NACEE beurs in Amerika.

De Afdeling Chirurgische Oncologie verleende mij, na mijn terugkeer uit Amerika, ongebreidelde steun bij het vervullen van mijn ambities: op hoog niveau presteren, zowel klinisch als wetenschappelijk en daarbij ook nog bestuurlijke verantwoordelijkheden aanvaarden binnen het UMCG, nationaal en internationaal. Het was succesvol 'topsport bedrijven' op het gebied van de gecombineerde behandeling van *zaadbalkanker*, *sarcoom* en *melanoom*, waarbij, dankzij de invloed van Josette, de psychosociale aspecten van de diverse kankerbehandelingen niet achterwege gelaten werden.

Op deze drie totaal verschillende tumoren zal ik nu achtereenvolgens ingaan. Wat was de 'standaardbehandeling' bij mijn terugkeer uit Amerika en welke ontwikkelingen zijn er in de behandelingen de afgelopen dertig jaar geweest?

Zaadbalkanker

In de jaren zeventig van de vorige eeuw bestond de behandeling van zaadbalkanker uit een orchidectomie en stadiëring van de ziekte met een intraveneus urogram en

lymfografie. De behandeling was gebaseerd op de histologische diagnose seminoom of non-seminoom. De seminomen werden retroperitoneaal en zo nodig mediastinaal en supraclaviculair bestraald. De behandeling van de non-seminomen kon bestaan uit bestraling, operatie (retroperitoneale klierdissectie) en bestraling of operatie, bestraling enchemotherapie of alleen chemotherapie. Werd in Rotterdam door professor van de Werff Messing alleen bestraald, in Groningen exploreerden de chirurg-oncologen Oldhoff en Schraffordt Koops de mogelijkheden van een nieuwe gecombineerde behandeling van chirurgie en chemotherapie met actinomycine-D. De resultaten van deze, voor die tijd zeer innoverende behandeling, werden in 1981 door collega Wobbles beschreven in zijn proefschrift 'Non-seminomatous germ cell tumours of the testis'.⁷

Eind jaren zeventig deed de CT-scan haar intrede in de kliniek en kon afscheid genomen worden van de lymfografie en het intraveneuze urogram bij de stadiëring van patiënten met zaadbalkanker. In die tijd kreeg de internist Sleijfer - medisch-oncologen kenden we nog niet - de beschikking over een nieuw cytostaticum, cisplatinum. De toepassing van dit cytostaticum bij uitgezaaide zaadbalkanker zorgde in 1979 voor een revolutionaire doorbraak in de behandeling van zaadbalkanker. Zoals Gelderman in zijn proefschrift beschreef, waren de resultaten niet alleen te danken aan de chemotherapie, maar zeker ook aan de zeer uitgebreide resectie van residuale retroperitoneale restafwijkingen. Ging eerder 80% van de zaadbalkankerpatiënten dood, nu bleef 80% in leven.⁸ De vooruitgang in de behandeling van zaadbalkanker was ingezet.

Daar het aantal patiënten met zaadbalkanker maar bleef stijgen en het AZG een topreferente functie voor dit tumortype was geworden, was ik na mijn terugkeer uit Amerika, meer dan welkom om het 'zaadbalkankerteam' van Schraffordt Koops, Sleijfer en Willemse te komen versterken.

In 1982, ik was net begonnen bij de Chirurgische Oncologie, besloten we de patiënten met zaadbalkanker die geen uitzaaiingen hadden, stadium I, na resectie van de primaire tumor (orchidectomie) poliklinisch prospectief te gaan vervolgen met behulp van tumormerkstoffen (AFP, β -HCG en LDH) en CT-scans van buik en longen. Dit werd het '*wait-and-see-beleid*' genoemd. Ongeveer een kwart van de patiënten zou een recidief ontwikkelen en deze patiënten zouden dan alsnog behandeld kunnen worden met chemotherapie en een operatie. Informed consent en METC bestonden nog niet!

Het geven van chemotherapie was echter voor de medisch oncoloog geen sinecure. De bloedvaten scleroseerden door de chemotherapie en de arterioveneuze fistel,

aangelegd voor het toedienen van chemotherapie, was ook geen succes. In 1982 werd met succes de eerste 'venous access port' {VAP (Strato / Infusaid Inc. Norwood, MA, USA)} geïmplanteerd. De VAP zou een uitkomst worden voor iedere kankerpatiënt die gedurende langere tijd een chemotherapiebehandeling zou moeten ondergaan.

Met de effectieve op cisplatinum gebaseerde chemotherapie, de tumormerkstoffen en CT-scans meenden wij dat het verantwoord was geen uitgebreide operaties meer te verrichten bij retroperitoneaal gemetastaseerde seminomen, maar te kunnen volstaan met resectie van het achtergebleven restweefsel. Waren we samen met de medisch oncologen, als 'zaadbalkanker team', de juiste weg ingeslagen?

De resultaten van de verandering in het bovenstaande beleid van de zaadbalkankerpatiënten werden door collega Gels onderzocht.⁹ De uitkomsten van de poliklinische controle kwamen overeen met onze verwachtingen: 27,2% van de patiënten kreeg een recidief, maar werd in tweede instantie na behandeling met chemotherapie en chirurgie alsnog genezen (overleving 98,7%). De beperkte chirurgische ingreep, alleen verwijdering van resttumor na chemotherapie, deed eveneens geen afbreuk aan het uiteindelijke resultaat: 82% genezing. Een resultaat waar het 'zaadbalkankerteam' trots op kon zijn, een resultaat vergelijkbaar met de beste centra in de wereld.

De chemotherapische behandeling van patiënten met zaadbalkanker veroorzaakt verminderde vruchtbaarheid. In die tijd startten wij daarom samen met de Afdeling Gynaecologie de cryopreservatie, voor die tijd een zeer vooruitstrevend initiatief! Chemotherapie en dergelijke grote operaties kunnen leiden tot seksuele disfunctie. Vanuit het zaadbalkankerteam werd met de Urologie (dr. Van Driel) en de Medische Psychologie (prof. dr. van der Wiel) uitvoerig functioneel en psychosociaal onderzoek geïnitieerd. Directe somatische-biologische aspecten van zaadbalkankerbehandeling op het seksueel functioneren waren gering. Psychologische factoren, algemene malaise en vermoeidheid speelden een belangrijker rol.^{10,11}

Vervolgens was het tijd geworden de kwaliteit van leven bij de overlevers van zaadbalkanker te gaan onderzoeken. Het onderzoek werd in nauwe samenwerking met de Medische Psychologie (dr. Hoekstra-Weebers) uitgevoerd. De overlevers hadden een even goede kwaliteit van leven als de doorsnee Nederlander. Eén op de acht mannen had kanker-gerelateerde stresssymptomen. Dit percentage is overeenkomstig met dat van overlevers van andere vormen van kanker. Opvallend was dat

tweederde van de zaadbalkankeroverlevers een positievere kijk op het leven hadden gekregen. Ook niet onbelangrijk te vermelden: het ging goed met de partners van de genezen mannen.^{12,13}

De zaadbalkankerpatiënt wordt getekend door het ‘grote litteken’. Een bekend gezegde in de chirurgie is ‘met een grote snee is iedereen tevree’. Daarmee bedoelen wij te zeggen dat de chirurg een grotere snee moet maken wanneer hij het niet goed kan zien, want zonder ‘goed zien’ kun je niet vertrouwd opereren. Dat gold zeer zeker ook voor de zaadbalkankerpatiënt, waar de resectie van een grote, residuale tumormassa, alleen kon met een snee van het borstbeen tot aan het schaambeen. Zou het grote snijden zijn te vermijden?

In 2005 werd door onze groep als eerste in West Europa de laparoscopische resectie van de restafwijkingen na chemotherapie bij zaadbalkanker ingevoerd.¹⁴ Een ingreep die op dit moment bij 60% van de patiënten kan worden uitgevoerd zonder morbiditeit en de dag na operatie alweer met ontslag naar huis! Maar het belangrijkste voor de patiënt is de het cosmetische resultaat, geen littekens van een ‘kankerbehandeling!

Ons sprekend voorbeeld voor het succes van de zaadbalkankerbehandeling was Lance Armstrong, op richter van Livestrong en inspirator van de Ride for the Roses. Ik had het voorrecht om in 2007 de 10de editie van de Nederlandse RFTR naar Groningen te halen. Het werd een groot succes met een record netto-opbrengst van >750.000 euro. Zes jaar later, 18 januari 2013, was het sprookje over. Lance Armstrong ging te biecht bij Oprah Winfrey. Tot op dat moment geloofde ik, als een ‘onnozele chirurg-oncoloog’, in zijn onschuld. Velen met mij waren een illusie armer geworden. Als je van stadium-IV zaadbalkanker geneest, hoe kun je dan nog aan de dope gaan? Lance Armstrong had daarvoor de volgende verklaring: “Het meedogenloze verlangen om te winnen, koste wat het kost.”

Sarcoom

De chirurgisch-oncologische groep in het National Cancer Institute in Bethesda had grote belangstelling voor de ledemaatsparende behandeling van wekedelentumoren met chemotherapie en radiotherapie. De groep had eind jaren zeventig de ledemaatsparende trial, inhoudende amputatie versus behoud van ledemaat geïnitieerd. De NIH-consensusbijeenkomst ‘*Limb-sparing treatment of adult soft tissue sarcoma and osteosarcomas*’ in december 1984 was zo stimulerend dat ik besloot in het voorjaar van 1985 de cursus ‘*Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidis-*

ciplinary preoperative therapy' te gaan volgen bij Eilber en Morton in UCLA.

Na mijn terugkeer uit Amerika kreeg ik van Oldhoff de mogelijkheid het sarcoom als een van de speerpunten bij de Chirurgische Oncologie te gaan ontwikkelen. In het begin van de jaren negentig werd het 'sarcoomteam' geformeerd samen met de collega's pathologe Molenaar, radiotherapeute Pras en medisch-oncologe Van der Graaf.

Daar de geïsoleerde regionale perfusie in de jaren zeventig geen effect had bij de ledemaatsparende behandeling van sarcomen werd, in navolging van Eilber, in de jaren tachtig de toepassingsmogelijkheden van intra-arteriële chemotherapie en preoperatieve radiotherapie onderzocht. In tegenstelling tot de perfusie was deze behandeling zeer effectief, maar de morbiditeit te groot en daardoor ongeschikt als ledemaatsparende behandeling.

De door Enneking gepropageerde compartimentresecties voerden wij in Groningen nooit uit. De filosofie achter de compartimentresectie was een grotere kans op tumorvrije sneevlakken. Bij een standaardresectie konden, in onze ogen, dezelfde marges worden verkregen. Wel werd in navolging van Rosenberg en Brennan steeds meer en met succes aanvullend radiotherapie na chirurgie gegeven, met name bij de R1- en R2-resecties waarbij door de patholoog microscopische of macroscopische ziekte in het tumorsneevlak werd aangetroffen. De door ons 'sarcoomteam' in Groningen bereikte resultaten waren niet verschillend van het MD Anderson Cancer Center of het Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Het verschil zat alleen in de aantallen. Het aantal behandelde patiënten was in Groningen altijd 50% van de Amerikaanse series zoals uit het proefschrift van Ham bleek.¹⁵

In 1992 kregen wij de mogelijkheid om samen met Ferdy Lejeune van Instituut Jules Bordet in Brussel en Lex Eggermont uit de DDHK de toepassing van een nieuwe stof Tumor Necrosis Factor α - (TNF- α) te gaan onderzoeken bij de geïsoleerde regionale perfusie bij ver voortgeschreden melanoom en sarcoom van de ledematen.^{16,17}

Perfusie met TNF α -melfalan is veilig en zeer effectief voor 'bulky disease' melanoom waarbij een response van 90% mag worden verwacht. De tumorbiologie is echter bepalend voor de responsduur na de perfusie. Hoogst zelden wordt een volledig, langdurige 'locoregionale controle' bereikt, laat staan genezing.¹⁶

Bij de sarcomen werd met een perfusie met TNF α -melfalan een 'limb salvage rate' van 90% bereikt. Op de lange termijn kon 78% van de ledematen worden behouden en bedroeg de 10-jaarsoverleving 54%.¹⁸ Twintig procent van de patiënten loopt na een perfusiebehandeling het risico een Post-Traumatische Stress Symptomen te ontwikkelen, onafhankelijk van het succes van een ledemaat-sparende behandeling.¹⁹ In het begin evalueerden wij op non-invasieve wijze het effect van de perfu-

siebehandeling met Positron Emissie Tomografie (PET). Was het effect van de eerste perfusie onvoldoende, dan werd zo nodig een tweede uitgevoerd.²⁰ In tegenstelling tot andere centra vonden wij dat er in de meeste gevallen wel een indicatie was voor aanvullende radiotherapie. Mede hierdoor was ons lokaal recidiefpercentage (14%) lager dan in andere centra.¹⁸ De keerzijde was een toegenomen langetermijnmorbiditeit ten gevolge van de bestraling.²¹

Deze TNF- α perfusiebehandeling duurt in totaal ongeveer 21 weken. Op basis van ons wetenschappelijk TNF-onderzoek en de nieuwe ontwikkelingen in radiotherapie werd besloten na de TNF-Perfusie vervolgens preoperatief Radiotherapie toe te passen en aansluitend te Opereren (PRO-behandeling). De bestraling wordt hierbij uitgevoerd met behulp van een uiterst moderne PET/CT planning om het juiste doelgebied te bestralen met een lagere dosis. Aansluitend aan de bestraling vindt dan de operatie plaats, zo nodig met plastisch chirurgische reconstructie. Deze aanpak vereist een zeer nauwkeurige planning van perfusie, PET, radiotherapie en operatie. De eerste ervaring met de PRO-behandeling zijn veelbelovend: kortere behandeling (8 weken) en minder morbiditeit. Het zal echter nog jaren duren voordat ook deze nieuwe vorm van behandeling wetenschappelijk is geëvalueerd.

Een aantal jaren geleden zijn wij samen met de neurochirurg Coppes en de orthopedisch chirurg Jutte de beeldgestuurde sarcoomresecties gaan uitvoeren. Deze technologische mogelijkheden van de nieuwe navigatie-apparatuur, CTscan en MRI zijn ongekend groot. Naar verwachting zal het niet lang duren dat ons sarcoomteam moet worden uitgebreid met een 'technisch geneeskundig' specialist die in 2009 zijn intrede in topklinische en academische ziekenhuizen heeft gedaan. Deze zal snijdende specialisten gaan ondersteunen. De ingewikkelde technologie rondom de operaties is voor de chirurg-oncoloog, de neurochirurg, de orthopedisch chirurg vrijwel niet meer te behappen. Ook de (steriele) iPad zal binnen enkele jaren standaard bij de operaties aanwezig, behoudens bij de digibeet chirurg. Een 'Tablet' is intra-operatief handig te gebruiken om in moeilijke situaties de '*weg te vinden*'. Welke mogelijkheden zal de Google Glass bril ons kunnen gaan bieden? In Nijmegen zijn recent door chirurgen de eerste toepassingsmogelijkheden onderzocht en op dit moment blijft het gissen naar de toepassingsmogelijkheden, maar ze gaan zeker onderzocht worden.

In 2001 was er voor de behandeling van een zeer zeldzaam sarcoom uitgaande van de tractus digestivus, de gastro-intestinale stromaceltumor (GIST) met een c-kit-mutatie een pilletje beschikbaar gekomen, imatinib (Glivec). Dit is een tyrokinase-

remmer, een precisiemedicijn dat de groei en het uitzaaien van kankercellen remt. Samen met de medisch-oncoloog Van der Graaf konden wij opeens een nieuwe groep sarcoompatiënten succesvol behandelen.²²

Deze doelgerichte therapie bij GIST met precisiemedicijnen zou een omwenteling teweeg brengen in de systeembehandeling van kanker. Een nieuw tijdperk brak aan in de oncologie met de vele nieuwe, effectieve doelgerichte kankerbehandelingen waarbij de groeifactor of groeifactorreceptor wordt geblokkeerd.

Melanoom

Het laatste decennium is de incidentie van het melanoom jaarlijks met 4% gestegen en daarmee is het melanoom het snelst in aantal groeiende type tumor. In 2014 zullen 6000 patiënten met een melanoom worden gediagnosticeerd. De 5-jaars-overleving is volgens de Nederlandse kankerregistratie 87%.² Dit is een te ‘zonnige afspiegeling’ van de werkelijke prognose! Ongeveer de helft van de patiënten heeft een melanoom met een breslowdikte van $<1,0$ mm en die patiënten hebben inderdaad een goede prognose van bijna 100% genezing. Voor de overige helft van de patiënten met een melanoom met een breslowdikte van $\geq 1,0$ mm is het vooruitzicht minder rooskleurig. Het melanoom kan zich namelijk verspreiden via de lymfevaten naar de regionale klierstations en vervolgens hematogeen (‘incubatorhypothese’) of zowel gelijktijdig lymfogeen en hematogeen (‘markerhypothese’) verspreiden. In dit laatste geval is de lymfklier een ‘marker’ en geen ‘precursor’ van systemisch ziekte. Hoewel het metastaseringspatroon op een min of meer voorspelbare wijze plaatsvindt, blijft het biologisch gedrag van het melanoom *onvoorspelbaar* en *onvoorstelbaar*.

Bij patiënten met een melanoom kunnen zich drie vormen van metastasering voordoen: locoregionale (3-5%), regionale (5-13%) en afstandsmetastasering (3-10%).²³ Om de kans op een lokaal recidief te verminderen werd in de jaren zeventig de resectiemarge van het melanoom onderzocht en uiteindelijk gedefinieerd: 1-2 cm afhankelijk van de breslowdikte van het melanoom. Een ruimere resectie ging niet gepaard met een betere ziektevrije-overleving. Daarnaast werd de waarde van een electieve klierdissectie onderzocht en deze verbeterde de overleving niet. Na mijn terugkeer uit Amerika waren er drie problemen bij het melanoom nog niet opgelost: de behandeling van in-transit metastasering, regionale en afstandsmetastasering. Op dat moment was niet te bevroeden welke geweldige ontwikkelingen er de daarop volgende 25 jaar zouden zijn.

In de jaren tachtig was Schraffordt Koops vanuit de Chirurgische Oncologie de

drijvende kracht in een EORTC-onderzoek dat de toepassing van een electieve (adjuvante) perfusie met melfalan bij het melanoom onderzocht. Adjuvante perfusie met melfalan had helaas, anders dan door ons verwacht, geen invloed op de locoregionale tumorcontrole en de overleving.²⁴ Daarentegen konden wij recent aantonen dat een therapeutische perfusie met melfalan alleen bij minimale in-transitmetastasering en TNF-melfalan bij ver-voortgeschreden ziekte, wel tot lokale tumorcontrole leidt. De duur van response is hierbij helaas afhankelijk van het biologisch gedrag van de tumor.¹⁶

Gerandomiseerd onderzoek in de jaren zeventig en tachtig had uitgewezen dat een electieve regionale lymfeklierdissectie geen invloed had op de overleving. Wel werd bij ongeveer 20% van de patiënten die een electieve klierdissectie hadden ondergaan, microscopische ziekte in de verwijderde lymfeklieren aangetroffen. Dit bracht Morton ertoe het concept van de schildwachtklierbiopsie te ontwikkelen. In 1992 verscheen de eerste publicatie van de klinische toepassing van de schildwachtklierbiopsie bij de regionale stadiëring van het melanoom met de kleurstof 'Patent blue-V'. Korte tijd later werd hieraan het nanocolloïd technetium toegevoegd waardoor het risico op een fout-negatieve uitslag aanzienlijk kleiner werd. In Nederland werd in 1994 door achtereenvolgens het VUMC (Meijer), het UMCG (Schraffordt Koops/Hoekstra) en het AVL (Kroon/Nieweg) met succes de schildwachtklierbiopsie geïntroduceerd.²⁵ Na de leercurve doorlopen te hebben werd vervolgens geparticipeerd in de internationale MSLT-studie. Was de succes-story van het TNF- α bij de sarcomen binnen vijf jaar duidelijk, voor de schildwachtklierbiopsie zou het daarentegen 20 jaren duren voordat het ultieme bewijs geleverd was: betere stadiëring, betere ziektevrije-overleving en een significant betere melanoom-specifieke-overleving voor melanomen met een intermediaire dikte (1,2 - 3,5mm).²⁶

Wij in Groningen waren overtuigd van het nut van het uitvoeren van een schildwachtklierbiopsie, maar konden de regio niet overtuigen! Anno 2014 wordt de techniek nog maar aan 50% van de patiënten in Noord-Nederland aangeboden.²⁷ De schildwachtklierbiopsie heeft echt meer voordelen dan nadelen! Ik hoop dat, nu de MSLT-I-studie het definitieve bewijs geleverd heeft, alle patiënten met een melanoom in Noord-Nederland een schildwachtklierbiopsie krijgen aangeboden. Mocht de klier positief zijn, dan gaat de voorkeur ernaar uit om de patiënt te behandelen in de MSLT-II-studie, opdat wij over 10 jaar weten of een complementerende klierdissectie al dan niet geïndiceerd is.

Toen wij begonnen met het PET-onderzoek in Groningen, heb ik aanvankelijk de toepassingsmogelijkheden hiervan bij het melanoom onvoldoende positief inge-

schat, evenals die van de biomerkstof S-100. Toch hebben we besloten de waarde van PET-scan en S-100 te gaan onderzoeken bij de stadiëring van het klinisch regionaal gemetastaseerd melanoom (stadium-III). Dat was uiteindelijk niet onverdienselijk. De OMSPECT-studie toonde een kosteneffectieve upstaging bij het melanoom stadium-III aan met behulp van PET van 27% en een verandering in het chirurgische beleid bij 20% van de patienten.²⁸ De S-100-studie toonde aan dat een verhoogde preoperatieve serumwaarde bij klinisch FDG-PET gestadieerd melanoom gepaard ging met een significante slechtere overleving.²⁹ Er was bij deze patiënten dus reeds sprake van subklinische metastasen op afstand. Beide onderzoeken zijn nu niet meer weg te denken uit de stadiëring en therapie-evaluatie van patiënten met een ver-voortgeschreden melanoom.

Door de samenwerking met Thompson werden wij in staat gesteld te participeren in de Australia & New Zealand Melanoma Trials Group (ANZMTG). In een gerandomiseerd onderzoek hebben we kunnen aantonen dat aanvullende radiotherapie na klierdissectie bij het klinisch regionaal gemetastaseerd melanoom (stadium-III) bijdraagt aan verbeterde lokale tumorcontrole, maar niet aan een verbeterde melanoom-specifieke-overleving.³⁰

Voor het gemetastaseerd melanoom was in het begin van deze eeuw nog geen goede behandeling. Dacarbazine of DTIC was het meest effectieve chemotherapeutikum bij gemetastaseerd melanoom met een objectieve response van ongeveer 20%. In 2002 werd de BRAF-mutatie bij het melanoom ontdekt. Hierdoor werd inzicht verkregen in de ontstaanswijze van het melanoom en kon begonnen worden met het ontwikkelen van een precisie medicijn. Nog geen 10 jaar later deed de doelgerichte therapie haar intrede bij het gemetastaseerde melanoom, een effectief pilletje. Helaas is de werkingsduur gemiddeld nog maar 4 maanden, maar nieuwe, effectievere combinaties van geneesmiddelen in de vorm van BRAF- en MEK-remmers komen er aan!^{31,32} Ook op het gebied van immunotherapie is er het laatste jaar een grote doorbraak bereikt. Actieve immunotherapie met ipilimumab geeft bij ongeveer 20% van de patiënten met gemetastaseerd melanoom kans op genezing.³³ Een nieuwe behandeling van passieve immunotherapie met het monoclonale antilichaam tegen het PD-L1 lijkt veel belovend.³⁴

De enige behandeling voor gemetastaseerd melanoom waar werkelijke genezing mee te bereiken is en die het meest kosteneffectief is en blijft, is chirurgie met het mes. In de MSLT-I-trial kon meer dan de helft van patiënten die uitzaaiingen ontwikkelden een resectie van deze metastasen ondergaan. Deze groep patiënten had een

betere overleving dan patiënten die alleen systemische behandeling ondergingen, ongeacht de locatie van de metastasen en het aantal ervan. Morton initieerde een multicenter fase-III-studie waarin chirurgie versus systemische behandeling als initiële behandeling voor gemetastaseerde ziekte werd onderzocht. Op basis van Groninger data bleek dat slechts een zeer klein deel van de patiënten gediagnosticeerd met stadium-IV-melanoom in aanmerking kwam voor een in opzet curatieve resectie.³⁵ Daarmee was er sprake van een niet-haaltbare studie en werd deze gestaakt.

Kunnen we als chirurg-oncologen de kosten van de melanoombehandeling terugbrengen? Een manier is te kijken naar de zinvolheid van follow-up. Francken deed samen met collega Thompson uitgebreid onderzoek naar de waarde van follow-up bij melanoompatiënten in het Melanoma Institute of Australia. Een dergelijk onderzoek voerde zij later nogmaals uit in het UMCG. Er was geen verschil tussen de beide instituten. Het bleek dat driekwart van de recidieven door de patiënt zelf tussen twee poliklinische controles werd vastgesteld. Op basis van dit onderzoek werd een internationaal onderzoek Melanoom Follow-up (MELFO-studie) gestart met als doel een ‘evidence based’ en gereduceerd follow-up schema te ontwikkelen. Het aantal te includeren patiënten in de studie is recent bereikt. Het wachten is nu op de eindresultaten.²³

Ook het verminderen van de opnameduur vermindert de kosten van een behandeling. Door met kleinere excisie marges bij het melanoom te kunnen volstaan, worden excisies en schildwachtkliërbiopten nu in dagbehandeling uitgevoerd en is niet langer een klinische opname noodzakelijk. De opnameduur na een okselklierdissectie is teruggebracht tot 1 dag en na een liesklierdissectie tot 4 dagen. We staan nu aan de vooravond van de ‘video-geassisteerde’ liesklierdissectie, een ingreep die zeer waarschijnlijk in dagbehandeling uitgevoerd kan gaan worden. Maar de grootste winst is dat de grote snee vervangen wordt door drie kleine sneetje die minder kans op wondgenezingsstoornissen geven. Een extra en voor de patiënt belangrijk voordeel is een fraaiere cosmetische resultaat.

Chirurgisch-Oncologisch Onderzoek

Slechts een klein gedeelte van het Groninger Chirurgisch-Oncologisch onderzoek, waarin ik een aandeel heb gehad, kan met u in een afscheidsrede worden gedeeld. Wat ik u niet wil onthouden, is een net van start gegaan onderzoek, een in mijn ogen belangrijk onderzoeksproject, de ‘Spoedeisende Chirurgische Oncologie’. Deze studie heeft tot doel de frequentie, de wijze van presentatie en de kosten van

de spoedeisende chirurgische oncologie op een Spoedeisende Hulp (SEH) in kaart te brengen. Vervolgens willen we onderzoeken of een direct op de SEH toegespitst multidisciplinair advies kan worden geformuleerd bij deze categorie patiënten en of dit leidt tot een ‘betere kwaliteit en doelmatiger gebruik van zorg’.

Recent hebben wij het totale Chirurgisch-Oncologisch onderzoek in Nederland langs de nationale en internationale meetlat gelegd met de vraag: ‘Waar staan wij met het Chirurgisch Oncologisch kankeronderzoek in Nederland en Groningen ten opzichte van de rest van de wereld’?³⁶ In Nederland besteden wij 1,8 procent van ons bruto nationaal product aan wetenschappelijk onderzoek. Dit percentage bedraagt in Amerika 2,8% en is het hoogst in Israël en Finland met respectievelijk 4,3 en 4,0 procent. Wij publiceren in Nederland de meeste peer-reviewed chirurgisch-oncologische artikelen per miljoen inwoners en staan daarmee wereldwijd op de tweede plaats op het gebied van chirurgisch-oncologisch onderzoek.³⁶ Het is goed om hier te vermelden dat de grote Nederlandse nationale chirurgisch-oncologische trials een voorbeeld zijn voor de hele chirurgisch-oncologische wereld!³⁷ Het aandeel van ons Groninger onderzoek hierin is zeker niet te verwaarlozen. Op basis van citatie-index, de zogenaamde Hirsch factor (H-factor) is de Chirurgische Oncologie in Groningen in 2014 zelfs in de top 3 van Chirurgische-Oncologisch onderzoek in Nederland vertegenwoordigd. Anders gezegd ‘het kon minder’.

‘*Met z’n allen*’ hebben we al die jaren nuttig en goed onderzoek gedaan en gepubliceerd in vooraanstaande tijdschriften. Kuijjer wijdde bij zijn afscheid twee Scripta Selecta aan de vruchten van zijn ‘Pennemes’.⁴ Vandaag kunt u op het internet via ‘PubMed’ in één oogopslag de resultaten van 35 jaar wetenschappelijk onderzoek zien en via de website van de RUG kennis nemen van alle proefschriften die door de jaren heen zijn verschenen bij de Afdeling Chirurgische Oncologie.³⁸ Zelf heb ik het voorrecht gehad bij 38 hiervan betrokken te zijn geweest.

Kankerzorg

De vooruitgang in de behandeling van zaadbalkanker, sarcoom en melanoom heb ik zoeven met u gedeeld. Daarvoor is een goed georganiseerde kankerzorg onontbeerlijk.

Zorgpaden

In 1982 heb ik binnen de Chirurgische Oncologie voor de sarcomen, melanomen

en testistumoren *zorgpaden* geïnitieerd. Het doel was om een kwalitatief hoge en efficiënte zorgverlening te verlenen door 1) verhogen van de kwaliteit van de (preoperatieve) stadiëring en 2) vaststellen van de juiste (multidisciplinaire) behandeling in het multidisciplinaire overleg (MDO).

In Amerika waren er naast de *zorgpaden* ook nauwkeurig omschreven behandelrichtlijnen voor de diverse tumorsoorten. In de behandelrichtlijnen stonden ook de voorwaarden waaraan de chirurgie moest voldoen nauwkeurig, soms tot in de detail, beschreven.

Behandelrichtlijn

Teruggekeerd uit Amerika werd ik aangesteld als chirurgisch-consulent bij het Integraal Kankercentrum Noord-Nederland (IKNL). Deze consulenten van het IKN - het merendeel waren kankerspecialisten van het AZG - stelden de regionale *behandelrichtlijnen* samen, het witte IKN-zakboekje. De inhoud van dit boekje werd regelmatig herzien en daarmee hebben we het meer dan twintig jaar volgehouden. Nu hebben we de nationale tumorspecifieke *zorgpaden* en behandelrichtlijnen van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), niet in de vorm van een boekje maar web-based.³⁹ Binnen het Groningen Cancer Center zorgen we voor afdelingoverstijgende tumorspecifieke UMCG-*zorgpaden* en behandelrichtlijnen. Deze laatste zijn in het algemeen geënt op de landelijke richtlijnen maar aangepast aan de lokale en regionale situatie. Indien van een behandelrichtlijn wordt afgeweken, wordt dit met redenen omkleed vermeld in het (tumorspecifieke) elektronisch patiëntendossier (EPD).

Team

Eerder kwam het woord team reeds ter sprake zonder nader te specificeren of het hier een *operatieteam* of een *behandelteam* betrof. Het is toch goed om even bij het begrip team stil te staan. Een chirurg-oncoloog treedt namelijk zelden solistisch op. Het werken in een team hoort bij het beroep van chirurg en de kankerzorg hangt van diverse 'teams' aan elkaar. Het laatste jaar hebben Heineman en Van den Dungen vanuit de Afdeling Chirurgie veel tijd besteed aan het '*operatieteam*', terwijl vanuit het Groningen Cancer Center in de multidisciplinaire werkgroepen veel tijd is gestoken in het functioneren van het '*behandelteam*'.

Om het '*operatieteam*' beter te laten functioneren en de veiligheid bij een operatie te vergroten werd recent de '*time out-procedure*' ingevoerd. Het is een laatste controle door het operatieteam voor de start van de operatie. Met behulp van een periopera-

tieve checklist wordt de kans op fouten zo klein mogelijk gemaakt en daarmee de veiligheid van de patiënt vergroot. Van den Dungen heeft dit op zeer nauw gezette ‘kuijjeriaanse wijze’ bij alle snijdende disciplines en de anesthesie weten in te voeren. Hij heeft inmiddels laten zien dat het inderdaad werkt.

Het operatieteam dat specifieke operaties uitvoert heeft daarnaast d.m.v. een ‘*faculty hour*’ tegenwoordig een regulier overleg om beter op de hoogte te zijn van elkaars protocollen en om beter op elkaar ingespeeld en afgestemd te raken met als uiteindelijk doel beter als team te functioneren. Het succes van de operatie wordt niet alleen bepaald door de operator maar door het hele operatieteam bestaande uit chirurg, anesthesist, operatie-assistent, anesthesiemedewerker en waarschijnlijk binnen afzienbare tijd de technisch geneeskundige.

Bij de diagnostiek en behandeling van de patiënt met kanker zijn meerdere specialisten betrokken. Een *behandelteam* bestaat uit specialisten van verschillende disciplines met een specifieke expertise in een tumorsoort. Recent heeft Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) vastgesteld dat iedere patiënt voor en na chirurgische behandeling in het ‘specifieke *behandelteam*’ moet worden besproken.⁴⁰ Niets nieuws, wij doen dit al decennialang voor patiënten met zaadbalkanker, sarcoom en ver-voortgeschreden melanoom. Wij kennen inmiddels in het UMCG 17 verschillende behandelteams.

Het uiteindelijke doel is om samen als team de patiënt met een kwaadaardige tumor optimaal te behandelen en om samen verantwoordelijkheid te voelen en verantwoordelijk te zijn voor het bereikte eindresultaat. Echter, het team kan zich wel verantwoordelijk voelen voor de uitgevoerde werkzaamheden maar nu zijn het nog de individuele teamleden die uiteindelijk verantwoordelijk zijn of worden gehouden. Zo worden budgetten verdeeld via afdelingen (per specialisme) en worden investeringsbeslissingen in zowel tijd, mensen als middelen op dat niveau genomen. Dit terwijl de grootste kosten en kwaliteit van de oncologische zorg niet op afdelingsniveau worden beïnvloed, maar op het niveau van de tumorteams. Wil je de organisatie-inrichting op een lijn brengen met de alledaagse werkelijkheid op de werkvloer, is het dus logisch om, zoals in Amerika, *Resultaat Verantwoordelijke Teams* (RVTs) in te voeren.⁴¹ Langs de as van deze teams wordt dan budgetallocatie gedaan, maar ook beoordelingsgesprekken en kwaliteitsmetingen en intervisie georganiseerd. Deze wijze van organiseren is nog nergens in Nederland écht gemeengoed en het zou mooi zijn als het UMCG in de toekomst hier het voortouw in zou nemen.

Het succes van de behandeling van de diverse soorten kanker is uiteindelijk een

afgeleide van de ervaring van het team. Hierbij geldt net als in de sport, hoe beter het team, hoe beter de resultaten. Ik heb mogen werken in drie verschillende teams, zaadbalkanker, sarcoom en melanoom, met geweldige gemotiveerde mensen, allen uitkomend in de ‘*Oncologische Eredivisie*’.

Kwaliteit

In 2009 is de eerder genoemde Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) opgericht om de organisatorische krachten van chirurg-oncologen, internist-oncologen en radiotherapeut-oncologen in Nederland te bundelen met als doel om gezamenlijk de kwaliteit van de (multidisciplinaire) kankerzorg te optimaliseren⁴⁰

Voor de meest voorkomende tumorsoorten is een multidisciplinair kwaliteitsbeleid vastgesteld door SONCOS met afspraken over niveau van concentratie van zorg (gebaseerd op infrastructuur), aantal patiënten (volume), graad van specialisatie van ziekenhuis en uitkomsten van verleende zorg. Voor specifieke tumoren zijn daarnaast voorwaarden voor de oncologische zorg gedefinieerd. Voor een scala aan tumoren is een minimaal aantal te verrichten operaties / behandelingen per jaar vastgesteld.

Voor de zaadbalkanker-, sarcoom-, en melanoompatiënten voldoen wij ruim aan de gestelde eisen. Naar verwachting hebben wij in 2013 in het UMCG ongeveer 15% van de jaarlijks in Nederland gediagnosticeerde ver-voortgeschreden zaadbalkanker-, sarcoom- en melanoompatiënten behandeld.

SONCOS stelt dat voor goede kankerzorg een *case manager* onmisbaar is. De case manager bewaakt de voortgang van diagnostiek en behandeling en is de intermediair tussen patiënt, behandelaars en hoofdbehandelaar. Deze case manager (personal assistant) heb ik, maar ook mijn patiënten, bij de uitvoering van mijn klinische werkzaamheden erg gemist.

De uitkomsten en complicaties van behandelingen worden voor diverse tumoren door het Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA) online geregistreerd.⁴² In onze wetenschappelijke publicaties geven wij altijd nauwkeurig de sterftcijfers bij onze behandelingen aan, de 30-dagen-mortaliteit, de tumorspecifieke overleving en de algehele overleving. Daarmee kunnen resultaten van tumorbehandelingen min of meer ‘evidence based’ vergeleken worden.

De sterftcijfers in ziekenhuizen worden beïnvloed door het aantal verpleegkundigen en hun opleidingsniveau. Volgens een recent onderzoek is het overlijdensrisico 7 procent hoger bij elke extra patiënt die een verpleegkundige moet verzorgen. Als

in een ziekenhuis 10 procent meer hbo-opgeleide verpleegkundigen werken, is daar het overlijdensrisico 7 procent lager.⁴³

Ziekenhuizen weigeren vaak uit principe om het sterftecijfer van patiënten, de Standardized Mortality Ratio (SMR) en de Hospital Standardized Mortality Ratio (HSMR) bekend te maken, omdat het een vertekend beeld zou geven van de werkelijkheid, van de zogenaamde case-mix. Vergelijking van de uitkomsten van zorg tussen ziekenhuizen was daarom slechts in beperkte mate mogelijk voor het publiek. De Nederlandse ziekenhuizen zijn verplicht om vanaf 1 maart 2014 hun sterftecijfer openbaar te maken. Op basis van deze sterftecijfers zijn geen valide conclusies te trekken betreffende de kwaliteit van de verleende (oncologische) zorg. Het is altijd beter dan de populaire lijstjes van Elsevier en het AD waar je eigenlijk niets mee kan, behalve als ziekenhuis de voorpagina halen, in positieve of negatieve zin.

Zorg

Gedurende mijn chirurgische loopbaan heb ik ontzettend genoten van de patiëntenzorg. Natuurlijk is de medisch-technisch specialistisch zorg uitdagend, maar ook op een professionele manier aandacht geven aan psychosociale aspecten zoals goede informatie geven over ziekte en behandeling en ondersteuning bij het nemen van vaak ingrijpende beslissingen geeft veel voldoening. Goede zicht houden op het voorkomen van fysieke en/of psychosociale problemen en zo nodig een patiënt verwijzen naar een zorgverlener in de psychosociale of paramedische hoek. Door middel van quality of life inzicht krijgen op het fysiek en psychosociaal functioneren van patiënten met zaadbalkanker, sarcoom of melanoom na behandeling.

Nazorg

Sedert de jaren tachtig hebben wij in onze (poli)klinische (ontslag)brieven een samenvatting gegeven van de diagnosen en uitgevoerde behandelingen. Bij ieder bezoek was de behandelaar verantwoordelijk dat de juiste diagnose, stadium van de ziekte en uitgevoerde behandelingen goed waren ingevuld. Gegevens die voor een goede kankerregistratie, maar ook voor de huisarts en andere specialist(en), onmisbaar zijn. Een specifiek plan van nazorg voor de kankerpatiënt ontbrak tot nu toe maar mag niet langer ontbreken.

Een dergelijk nazorgplan omvat, naast de eerder genoemde samenvatting van de diagnose(n), stadium van de ziekte en behandeling(en), afspraken over de nazorg (gericht op vroeg detectie van nieuwe manifestaties van kanker), beschrijving van de (voorkomende) gevolgen van de kanker en de eventuele geëigende behandeling

daarvan. Daarnaast is er informatie gewenst over gezondheidsgedrag en leefstijl, effecten van de kanker en de behandeling op de kwaliteit van leven: fysiek, psychisch en sociaal, nazorginterventies en voorzieningen, werkhervatting, over de bereikbaarheid van hoofdbehandelaar en eventuele andere zorgverleners bij specifieke problemen. Het nazorgplan dient besproken en op maat gemaakt te worden bij 1) ontslag uit het ziekenhuis, 2) afronding van de primaire kankerbehandeling, 3) indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt of andere momenten van heroverweging van de (na)zorg. Het is dus geen statisch maar een dynamisch document.

Bij de nazorg kan ook gebruik gemaakt worden van de nieuwe communicatiemiddelen. Zo ontwikkelde Gietema een Survivor App voor zaadbalkankerpatiënten.⁴⁴ Zelf produceerden wij in 2012, in nauwe samenwerking met KWFKankerbestrijding, twee YouTube-filmpjes voor melanoompatiënten over zelfonderzoek van de huid en zelfonderzoek van de lymfeklieren.^{45,46} Deze zijn beide inmiddels al meer dan 10.000 keer online bekeken.

Waarom maken wij onze patiënten geen partner van het ‘behandelteam’ bij de behandeling van hun ziekte? Hier bedoel ik mee dat ‘behandelteam’, patiënt en familie, samen optreden in de behandeling van kanker. Waarom sturen we de patiënt bij ontslag uit ziekenhuis of bij bezoek aan de polikliniek niet direct een e-mail met daarin als bijlage de poliklinische c.q. ontslagbrief, uitslagen, foto's en medicatie-overzicht. De patiënt zal daarmee de specialist kunnen controleren op de juist- en onjuistheden en kan direct contact zoeken bij fouten in de rapportage. Want kan een dokter nog meer wensen? Een patiënt die voortdurend meedenkt en vragen stelt als hij/zij iets niet begrijpt. Door de patiënt de lastmeter in te laten vullen weten we van de patiënt hoe het met hem/haar gaat, zodat we kunnen zorgen voor de juiste zorg op het juiste moment. Wanneer de Consumer Quality Index (CQ-Index), direct bij elk bezoek aan het ziekenhuis wordt ingevuld weten we direct hoe het met de verleende zorg staat.

Toekomst

Een afscheidscollege geeft ook de mogelijkheid vrijblijvend een blik in de toekomst te werpen. Ik richt mij op de focuszorg, de kosten van de kankerzorg en de chirurgie in 2020.

Focuszorg

Door het toegenomen aantal kankerpatiënten, de zeer grote verscheidenheid in de tumorspecifieke biologie, de complexiteit van diagnostiek, de (multidisciplinaire) behandeling van ieder type tumor en de zeer grote diversiteit in kankeroperaties staat na 35 jaar de *'nosologische gedachte'* nog steeds centraal, maar is er geen plaats meer voor een organisatie die de kankerzorg organiseert vanuit de huidige disciplines. De drijfveer voor verandering in de kankerzorg komt enerzijds vanuit de patiënt die kwaliteit verlangt, en anderzijds vanuit de maatschappij die een verdere stijging in de kosten van de kankerzorg wil terugdringen.

De patiënt wil graag weten hoe de kwaliteit van de geleverde zorg in een ziekenhuis of kankercentrum is. Ik zou graag aan mijn patiënten willen laten zien hoe de uitkomsten zijn! Ik zie de nieuwe website Oncologie van Ben Woldring reeds voor mij *'Oncologisch Vaardig en Aardig'* waarin voor de kankerpatiënt de tumorspecifieke behandeling op diverse (DICA) indicatoren tussen ziekenhuizen wordt vergeleken en de tevredenheid van de patiënt door middel van een *Consumer Quality Index* (CQ-index) wordt gemeten. Zeker weten dat ziekenhuizen en specialisten opeens een gemeenschappelijk doel voor ogen staat: tumorspecifieke integrale zorg, *'focuszorg'*.

Kijken we nu naar de grote Amerikaanse kankercentra zoals het MD Anderson Cancer Center, of het Memorial Sloan Kettering Cancer Center, dan zien wij dat zij jaren geleden reeds gekozen hebben voor een *'ziekte en/of tumor specifieke organisatie'* van de (kanker)zorg, waarbij oog is voor de stijgende kosten en kwaliteit. De ziekenhuisorganisatie is geënt op de *'Redefining Health Care'* van Michael Porter, waarbij iedereen zich concentreert op het verbeteren van waarde, zoals gemeten in gezondheidsresultaten per uitgegeven euro.⁴⁷

Specialismen zullen discipline-overschrijdend georganiseerd gaan worden binnen *Resultaat Verantwoordelijke Eenheden* (RVE). Specialisten zullen hierbij discipline-overschrijdend gaan samenwerken binnen een *Resultaat Verantwoordelijk Team* (RVT) waarin ook aspecten van psychosociale zorg zijn ingebed. Kosten, opbrengsten en kwaliteit worden in dit model gemeten op teamniveau en zijn dus een-op-een gelinkt aan de waarde van de zorg voor de kankerpatiënt.^{41,47,48} Wanneer dan ook de *'Tumor specifieke DOT'*, gebaseerd op geëvalueerde zorg, is ingevoerd kunnen de toenemende kosten in de gezondheidszorg eindelijk beheersbaar worden en is *'bedotten'* verleden tijd.

Een voorbeeld in Nederland van een dergelijke nieuwe organisatie lijkt het fusie

model van AVL-UMCU. Waarom zou ook het Groningen Cancer Center zich niet zo organiseren? Dan kunnen op eenvoudige wijze patiëntenzorg (Groningen Cancer Center) en onderzoek (Cancer Research Center Groningen) hand in hand gaan! Op weg naar het derde kankercentrum van Nederland en een erkend Europees Kanker Centrum.

Chirurgie in 2020

Hoe zal het verder gaan met de Chirurgie en de Chirurgische Oncologie de komende jaren? In 2020 kunt u uw conclusies trekken met betrekking tot de onderstaande ‘voorspelling’.

De werkuren die de chirurg op de operatiekamer ter beschikking staan zullen worden verruimd naar de avond en het weekeinde. De dag- en weekindeling en de werkzaamheden van de chirurg en de bedrijfsvoering van de Afdeling Chirurgie zullen hierdoor veranderen. Hoe een en ander op korte termijn zal gaan veranderen zult u t.z.t. van anderen moet vernemen, maar dat het gaat gebeuren is zeker.

Niet alleen de dag- en weekindeling van de chirurg zal veranderen. In 2020 kennen we het fenomeen van ‘basis-chirurgen met een aantekening’, een differentiatie / specialisatie. Mijn BIG-registratie werd automatisch verlengd als algemeen chirurg. Door de NVVH en NVCO werd op 22-01-2014 de certificering chirurg-oncoloog verleend en volgde inschrijving in het register ‘NVCO chirurg-oncoloog’. Ik was altijd tot alles bevoegd, maar voelde mij niet in alles even bekwaam.

De consequenties van de diverse certificeringen zullen leiden tot verder deelspecialisatie binnen de chirurgie en het ontstaan van nieuwe, ziekenhuisoverschrijdende maatschappen, om de gewenste zorg op niveau en omvang te kunnen leveren. Dat zal leiden tot sluiting van SEH's, daar niet alle ziekenhuizen deze zorg 24 uur per dag kunnen leveren. Daarnaast zal focusering van zorg in ziekenhuizen gaan plaatsvinden.

Het aandeel van de laparoscopische chirurgie zal toenemen. De mogelijkheden van de minimale chirurgie zullen verder worden onderzocht. Zal de Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) zich een plaats verwerven binnen de chirurgische oncologie? Is er nog plaats voor debulkingchirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij gemetastaseerd coloncarcinoom met de ontwikkeling van precisiemedicijnen. Hetzelfde geldt voor de profylactische chirurgie of krijgen we zoveel kennis over erfelijke ziektes dat het aantal profylactische ingrepen juist gaat toenemen? Het aantal videogeassisteerde chirurgische ingrepen zal

toenemen. Ten aanzien van de Robotchirurgie waag ik mij niet aan enige uitspraak, behoudens dat het heel erg duur is en geen bewezen meerwaarde heeft. De beeld-gestuurde, optical-image-guided-chirurgie, waar collega Van Dam zich mee bezig houdt, zal een enorme vlucht gaan nemen. De ‘technische geneeskundige’ zal een vast onderdeel worden van onze operatieteams.

Over de kostenontwikkeling van de chirurgie bij kankerpatiënten valt op dit moment geen zinnige uitspraak te doen. De opnameduur bij de chirurgische oncologie daalde de afgelopen 10 jaar met bijna 50% tot vijf dagen en zal nog verder dalen. De kosten van de operaties zullen blijven stijgen door de toename van het aantal laparoscopische en video-geassisteerde ingrepen en de daaraan verbonden kosten van de disposables. Tumorspecifiek DOTs zijn hard nodig ter vervanging van het huidige niet-kostendekkende financieringsmodel.

Wij, als chirurg-oncologen, zullen iedere keer de tumor van de patiënt goed moeten stadiëren en op basis hiervan een gewogen afweging moeten maken om wel of niet te opereren. Uit onze recente pilotstudie ‘acute chirurgische oncologie blijkt dat in de laatste fase van de ziekte een dure, intensieve (chirurgische) behandeling vaak niet die behandeling is waar de patiënt het meest baat bij heeft; symptoombestrijding en kwaliteit van het leven staan in die fase voor de patiënt centraal.

Er komen steeds meer inzichten in de ontstaanswijze van de verschillende type tumoren en hoe daarop kan worden ‘ingegrepen’. Het zijn de nieuwe precisie medicijnen die de eigen afweer tegen kanker versterken (immunotherapie), of die specifiek foutjes in het DNA herstellen (doelgerichte therapie) met soms spectaculaire vooruitgang bij de behandeling van gemetastaseerde ziekte. Een succesvolle behandeling bij gemetastaseerd melanoom gaat in de richting van € 100.000. Inmiddels zijn er meer dan zestig van deze nieuwe precisie medicijnen geregistreerd en er zitten nog honderden in de pijplijn van biotechnische en farmaceutische bedrijven. Ook deze nieuwe middelen zullen niet goedkoop zijn.

Moeten de kosten van deze nieuwe kankermedicijnen en hun verwachte overlevingswinst gaan meespelen in het wel of niet voorschrijven door de kankerspecialist? Een gewonnen levensjaar, QALY, mag nu € 50.000 kosten.⁴⁹ De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), moet samen met de kankerspecialisten en het College Van Zorgverzekeringen (CVZ) in gesprek welke middelen wel of niet voor vergoeding in aanmerking komen. Er moet zeer kritisch gekeken worden naar de werkelijke ‘meerwaarde’ voor de patiënt, familie en maatschappij.

Zal er in de nabije toekomst meer of minder een beroep op de chirurg worden gedaan, met al deze snelle ontwikkelingen in de oncologie op het gebied van signaaltransductie en actieve en passieve immunotherapie? Ik verwacht dat de chirurgie bij de behandeling van kanker een belangrijke plaats zal blijven innemen, maar of dat een centrale plaats zal blijven, zal de toekomst leren.

Aan het einde gekomen van mijn afscheidscollege is er maar een conclusie die u mee naar huis moet nemen op dit moment is *‘Snijden is en blijft niet te Vermijden’*.

Dankwoord

De bestuurders van de Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen en de Faculteit Geneeskunde dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. De Rijksuniversiteit Groningen bestaat dit jaar 400 jaar. De stad Groningen heeft terecht de naam City of Talent, Groningen de Top of Holland.

Professor Eerland zette de contouren neer van de Kliniek voor Heelkunde. Hij gaf in 1952 de eerste aanzet tot een ‘gestructureerde kankerbehandeling’ binnen de Heelkundige Kliniek, maar ook binnen het ziekenhuis en Medische faculteit. Professor Kuijjer volgde hem op, vormde mij als chirurg en maakte van mij een echte Kuijjeriaan. Professor Binnendijk, mijn eerste promotor, hier vandaag aanwezig, was voor mij de traumatoloog. Professor Oldhoff, hier vandaag eveneens aanwezig, stond aan de basis van de Chirurgische Oncologie in Groningen en van mijn carrière daarin. Zijn aanbod om in 1982 te komen werken bij de Chirurgische Oncologie en het advies om naar Amerika te gaan, zijn beslissende momenten geweest in mijn carrière. Het fellowship in Amerika in het NCI bij Rosenberg en Sindelar hadden ik en ons gezin niet willen missen. Oldhoff en Schraffordt Koops steunden mijn ambities in de chirurgische behandeling van kanker, soms als ik te snel wilde, remden zij mij af.

Samen met collega Wobbes redigeerde ik het boek ‘Groninger Chirurgische Oncologica’, dat bij het 45-jarig bestaan van de Afdeling Chirurgische Oncologie in 2007 verscheen. Nu zeven jaar later ga ik met emeritaat en neem ik afscheid van de Chirurgische Oncologie, van de Chirurgische Kliniek en ga ik ook tot de historie behoren.

Het werken in het mooiste ziekenhuis van Nederland, met al die (oncologische) specialisten, fellows, arts-assistenten, promovendi, studenten, verpleegkundigen, medisch administratief personeel, telefooncentrale, bedrijfsbeveiliging, helpdesk en het dagelijkse contact met patiënten was gedurende de afgelopen veertig jaar een eindeloze bron van energie. Het verheugt mij velen van u hier vandaag te zien!

Het merendeel van de huidige stafleden van de Chirurgische Oncologie, Plukker, De Vries, Van Ginkel, Van Dam, Jansen, Van Etten, Van Leeuwen, Hemmer en Been, is gepromoveerd bij de Chirurgische Oncologie en heeft daar eveneens een fellowship doorlopen. Zij kennen de kliniek van binnen en van buiten en weten wat de ‘Groninger Chirurgisch Oncologische school’ werkelijk inhoudt. De invloed van de collegae Kuijjer†, Oldhoff, Vermey†, Schraffordt Koops, Van der Ploeg, en Verschueren†, gaat slechts heel langzaam, binnen het Groninger Chirurgische ECO-systeem onder lei-

ding van Heineman, in apoptose. Ik zal jullie dagelijkse gezelligheid missen, als ook die van de overige staf, de arts-assistenten en studenten.

Veel heb ik te danken aan de promovendi en studenten met wie ik heb mogen werken. Werken met talenten, brainstormen, discussiëren, voordrachten zien houden op de grootste kankerpodia, ik heb ervan genoten. Twee promovendi, Anne Brecht Franken en Esther Bastiaannet, wil ik hier, vanwege hun baanbrekend onderzoek op het gebied van melanoom, noemen zonder afbreuk te willen doen aan alle andere promovendi. De meeste klinisch werkende promovendi hebben een carrière in de oncologie gekozen. Leuk jullie hier vandaag allemaal te zien.

Dank aan de leden van de tumorwerkgroepen sarcoom en melanoom. Werkgroepen waar het gezellig is in te verkeren, waar inhoudelijk-deskundig patiënten worden besproken, waar collegiaal wordt samengewerkt en ook gecorrigeerd waar nodig.

Meer dan twintig jaar was ik consulent voor Het Integraal Kankercentrum Noord (IKN). In die tijd heb ik meer dan 150.000 km gereden voor bezoeken aan de multidisciplinaire oncologie besprekingen in één van de 15 ziekenhuizen in de regio. Daar heb ik het vak oncologie geleerd en de collegiale samenwerking leren waarderen. Daarnaast bewaar ik goede herinneringen aan het eindeloos discussiëren in de auto met de consulenten van de afdelingen Medische Oncologie en Radiotherapie. Ik dank de specialisten en huisartsen in de regio voor de samenwerking.

Robert van Ginkel, Erik Heineman, Marianne van Keekem, Petra Nijhuis, Lukas Been, Patrick Hemmer en Schelto Kruijff, dank voor dit heel bijzondere afscheids-symposium, een programma met nationale en internationale chirurgisch oncologische en sportieve vrienden.

Ik dank u allen, die hier aanwezig zijn, voor uw komst naar deze 'Blauwe Collegezaal' van het UMCG, het gaat u allen goed.

In goede gezondheid kan ik vandaag terugblikken op een ongelooflijke plezierige, werkzame periode in mijn leven. Een leven dat mij door Josette, Hessel, Carlijn en Joris werd mogelijk gemaakt en gegund. Van hen, van onze schoonkinderen David, Charlotte en Leonie en van kleinzoon Fedde ga ik de komende jaren ongelooflijk genieten.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Prof.dr. H.J.Hoekstra. Oratie: Alleen of met z'n allen -
Rijksuniversiteit Groningen 2002; <http://irs.ub.rug.nl/ppn/238775194>
2. <http://www.cijfersoverkanker.nl>
3. www.nationaalkompas.nl
4. De periode Kuijjer; vanuit het verleden in het heden leren. Zwierstra RP, Slooff MJH. In: De blik vooruit; mededelingen uit de chirurgische kliniek van het UMCG. Hoekstra HJ, van den Dungen JJAM, van Etten B, Been LB, eds. Groningen 2012; 37-52.
5. Hoekstra HJ. Fractures of the proximal femur in children. Groningen, Rijksuniversiteit 1982; <http://irs.ub.rug.nl/ppn/822737590>
6. Yeranorian M, Horneff JG, Baldwin K, Hosalkar HS. Factors affecting the outcome of fractures of the femoral neck in children and adolescents: a systematic review. Bone Joint J. 2013; 95-B:135-42.
7. Wobbes Th. Non-seminomatous germ cell tumors of the testis. Staging and treatment (An analysis of the results of the treatment of 103 patients in the clinical stages I and II during the period 1963-1977). Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1981: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/81187642X>
8. Gelderman WAH. Surgery in the treatment of nonseminomatous testicular tumors. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1987: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/042147190>
9. Gels ME. Testicular germ cell tumors : developments in surgery and follow-up. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1997: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/15817464X>
10. Basten JPA. The sexual sequelae of testicular cancer. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1999: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/181455765>
11. Pool G. Surviving testicular cancer : sexuality & other existential issues Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2003: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/255787200>
12. Flee J. Quality of Life of Testicular Cancer Survivors. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2006 <http://irs.ub.rug.nl/ppn/291569412>
13. Tuinman MA. Surviving testicular cancer : relationship aspects. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2008 <http://irs.ub.rug.nl/ppn/313085714>
14. Oztürk C, van Ginkel RJ, Krol RM, Gietema JA, Hofker HS, Hoekstra HJ. Laparoscopic resection of a residual retroperitoneal tumor mass of nonseminomatous testicular germ cell tumors. Surg Endosc. 2012; 26:458-67.
15. Ham SL. Current Concepts and Surgical Aspects of Extremity Bone and Soft Tissue Sarcoma. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1999: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/182730042>
16. Hoekstra HJ, Veerman K, van Ginkel RJ. Isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: Melphalan or TNF-melphalan perfusion? J Surg Oncol. 2014; 109:338-47.
17. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Liénard D, et al. Isolated limb perfusion with

high-dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. *J Clin Oncol.* 1996; 14:2653-65.

18. Hoven-Gondrie, ML. Soft-tissue sarcomas of the extremities: aspects of survival and long-term results of isolated limb perfusion. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2013: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/357527240>
19. Thijssens, KMJ. Soft tissue sarcomas: long-term aspects of combined modality treatment. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2006: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/046812938>
20. Ginkel RJ. Different aspects of hyperthermic isolated limb perfusion. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2002: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/241747619>
21. Olieman AFT. Hyperthermic isolated limb perfusion. Aspects of morbidity and efficacy. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1998: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/174276656>
22. Komdeur, R. Resistance and perspectives in soft tissue sarcomas. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2003: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/255916299>
23. Francken AB. Primary and metastatic melanoma : aspects of follow-up and staging. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2007: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/305352393>
24. Schraffordt Koops H, Vaglini M, Suci S, et al.: Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: Results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998; 16:2906–2912.
25. Vries M de. Results, morbidity, and quality of life of melanoma patients undergoing sentinel lymph node staging. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2011: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/333840747>
26. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 370:599-609.
27. Wevers KP, van der AA M, Hoekstra HJ. Ongelijke zorg bij het melanoom. *Medisch Contact* 2011; 42: 2577-79.
28. Bastiaannet E. Diagnosis and treatment of melanoma patients with lymph node metastases. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2012: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/34143826X>
29. Kruijff S. Nodal metastases and biomarkers in melanoma. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2011: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/338805192>
30. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:589-97.

31. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K)mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised,open-label study. Lancet Oncol. 2014: in press
32. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012; 367:1694-703.
33. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010; 36:711-23.
34. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med. 2013; 369:134-44
35. Wevers KP. Progression in melanoma: considerations and implications in dissecting nodal fields. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2013: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/357577515>
36. Bakker IS1, Wevers KP, Hoekstra HJ. Geographical distribution of publications in the scientific field of surgical oncology. J Surg Oncol. 2013; in press
37. Ahmed Ali U, van der Sluis PC, et al. Trends in worldwide volume and methodological quality of surgical randomized controlled trials. Ann Surg. 2013; 258:199-207.
38. <http://dissertations.ub.rug.nl> <http://www.oncoline.nl>
39. <http://www.oncoline.nl>
40. <http://www.soncos.org>
41. Hoekstra HJ, Seinen J, Ikkersheim D, Heineman E. Sarccomzorg UMCG overstijgt de afdeling. Nieuw behandelmodel met Resultaat Verantwoordelijke Team. Medisch Contact 2012; 547-9
42. <http://www.clinicalaudit.nl>
43. Aiken LH, Sloan DM, Bruyneel L, et al. Nurse staffing and education and hospital mortality in nine European countries: a retrospective observational study. Lancet 2014: in press
44. <https://itunes.apple.com/us/app/survivor-care/id519370277?mt=8>
45. <http://www.youtube.com/watch?v=dfP995HvBLA>
46. <http://www.youtube.com/watch?v=cV1eVT93Zxw>
47. http://nl.wikipedia.org/wiki/Michael_Porter
48. Ikkersheim D. The Dutch Health System Reform: Creating Value. Proefschrift VU 2013. http://www.youtube.com/watch?feature=player_embedded&v=DLno6cPqk3Q
49. Gils van F, Schoemaker CG, Polder JJ. Hoeveel mag een gewonnen levensjaar kosten? Onderzoek naar de waardering van de QUALY. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014; 158:340-6



**rijksuniversiteit
groningen**

2014 | 400 jaar

