

University of Groningen

## Van Cancerologie tot Chirurgische Oncologie

Hoekstra, Harald; Wobbes, Th.

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1994

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Hoekstra, H., & Wobbes, T. (1994). *Van Cancerologie tot Chirurgische Oncologie: Liber amicorum Prof.dr. J. Oldhoff*. [S.n.].

**Copyright**

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

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

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Van Cancerologie tot Chirurgische Oncologie



Redactie  
**H.J. Hoekstra**  
**Th. Wobbes**

VAN CANCEROLOGIE TOT  
CHIRURGISCHE ONCOLOGIE



VAN CANCEROLOGIE TOT  
CHIRURGISCHE ONCOLOGIE

1962 - 1994

Liber amicorum samengesteld ter gelegenheid van het emeritaat  
van  
Prof.dr. J. Oldhoff

Onder redactie van:

H.J. Hoekstra  
Th. Wobbes

## Colofon

Redactie: H.J. Hoekstra, Academisch Ziekenhuis Groningen  
Th. Wobbes, Academisch Ziekenhuis Nijmegen  
Drukwerk: Drukkerij van Denderen BV, Groningen  
Bindwerk: Wit Lox BV, Groningen  
Uitgever: WHO Collaborating Center for Cancer Education Groningen  
Oplage: 600  
Layout: Cesia Koppe  
Ontwerp omslag: D.J. Bouter  
Afbeelding voorblad: Pre-Colombian Inca scapula containing metastatic deposits of malignant melanoma. (Cancer 1966; 19:607-10)  
Begeleiding productie: Intermed Congresservice, Groningen

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Van

Van Cancerologie tot Chirurgische Oncologie : liber amicorum prof.dr. J. Oldhoff / red. H.J. Hoekstra, Th. Wobbes. - Groningen : WHO Collaborating Centre for Cancer Education. - III.

ISBN nr 90-801539-2-3

Trefwoorden: kanker / chirurgie

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.

The use of registered names, trademarks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

De uitgave van dit boek is deels mogelijk geworden door financiële ondersteuning door:

Amgen  
Braun Medical BV  
Integraal Kankercentrum Noord-Nederland (IKN)  
Janssen Pharmaceutica BV  
Johnson & Johnson Medical BV  
Medisch Advies Buro KEMA  
Nutricia Nederland BV  
The Surgical Company BV - Strato Medical  
Zeneca Farma

## VOORWOORD

De naam en faam van de Heelkundige Kliniek te Groningen werd gevestigd door Prof.dr. L.D. Eerland (1937-1966). Hij was de eerste hoogleraar in de Heelkunde in Nederland die binnen de kliniek ruimte maakte voor de urologie (1949), de orthopaedie (1950) en de plastische chirurgie (1956), en die ook de vaatchirurgie, de chirurgische oncologie, de traumatologie en de thoraxchirurgie bevorderde. Na zijn vertrek werd door Prof.dr. P.J. Kuijjer (1966-1986) deze differentiatie binnen de Heelkunde verder ontwikkeld en gestimuleerd. De cardiopulmonale chirurgie werd in 1973 een erkend specialisme. De kinderchirurgie en transplantatie chirurgie kwamen tot ontwikkeling.

Jan Oldhoff, opgeleid door Eerland promoveerde op 24 mei 1961 op het onderwerp "Geriatrische Chirurgie". Na het vertrek van dr. G. Stenger werd hij op 1 januari 1962 belast met de dagelijkse zorg van de patiënt met kanker. Het subspecialisme werd in die dagen Cancerologie genoemd. De op- en uitbouw van de chirurgie bij de oncologische patiënt kon beginnen. Op weg naar de Chirurgische Oncologie.

Benoeming tot hoogleraar in de Algemene Heelkunde volgde op 1 november 1969. Hij aanvaardde zijn ambt op 28 april 1970 met de oratie "Aspecten van een Universitair Chirurgisch Centrum". Tezamen met zijn vaste staf bestaande uit Schraffordt Koops, Vermey, van der Ploeg, Verschuieren, Hoekstra en Plukker wist hij een afdeling van nationale en internationale bekendheid op te bouwen. Hij introduceerde in Nederland vele nieuwe behandelingsmodaliteiten en had oog voor vergaande subspecialisatie binnen de Chirurgische Oncologie. Daarnaast stond het algemene kankervraagstuk binnen faculteit, ziekenhuis en regio centraal. Dit blijkt uit zijn actieve participatie binnen het Groninger Universitaire Kanker Centrum (GUKC), het oncologie onderwijs (WHO Collaborating Centre for Cancer Education) en het Integraal Kankercentrum Noord-Nederland (IKN). Ook werden jarenlang bestuurlijke functies vervuld bij nationale en internationale kankerorganisaties.

Bij het neerleggen van zijn ambt kan Jan Oldhoff terugzien op een goede en succesvolle periode als chirurg-oncoloog. De afdeling Chirurgische Oncologie heeft het laatste decennium een ongekende bloei beleefd. Vanaf de zeventiger jaren ontstond er bij de chirurgische oncologie een intensievere samenwerking met de diverse afdelingen binnen het Academisch Ziekenhuis, maar ook met de andere universiteiten en de twee categorale kankercentra. Deze multidisciplinaire aanpak van het kankerprobleem kwam niet alleen de patiënt met kanker ten goede, maar gaf ook een geweldige "spinn-off" aan het wetenschappelijke kankeronderzoek. De vitaliteit van de chirurgische oncologie blijkt uit de in dit Liber Amicorum "Van Cancerologie tot Chirurgische Oncologie" verzamelde bijdragen.

Jan Oldhoff bracht tezamen met Emil van Slooten en Albert Zwaveling de Chirurgische Oncologie in Nederland tot ontwikkeling. Niet alleen de algemene chirurgie, maar ook de andere chirurgische disciplines hebben veel aan hem te danken. Zijn inzet en vriendschap kwam primair de patiënt met kanker ten goede, namens hen dit boek.

Groningen, 27 mei 1994

H.J. Hoekstra  
Th. Wobbes

## INHOUDSOPGAVE

Voorwoord	
Jan Oldhoff: de sleutelrol P.J. Kuijjer	1
De laatste der "EERLAND-MOHIKANEN" J.N. Homan van der Heide	11
Hoe het was A. Zwaveling	15
De ontwikkeling van de coöperatieve kankerbehandeling E.A. van Slooten	21
Jan Oldhoff en de Chirurgische Oncologie in Nederland A. Vermey	27
Oldhoff als bestuurder H. Doorenbos	31
Oldhoff en zijn rol bij het IKN J.R.B. Polee, R. Otter	37
Aspecten van de chirurgische oncologie in de xx <sup>e</sup> eeuw H.J. Hoekstra, Th. Wobbes, C.J.H. van de Velde	45
De chirurgisch patholoog en de oncologisch chirurg. "Operationele diagnostiek" J.W. Oosterhuis	55
Chirurgische oncologie in een algemeen ziekenhuis A.P. Brinkhorst, J.J. van Goch	59
Kwaliteitsbevordering en -bewaking D.J. Steensma	65
De ontwikkeling van intraoperatieve radiotherapie (IORT) in het Academisch Ziekenhuis Groningen H.J. Hoekstra, B.G. Szabo	75
Geïsoleerde regionale perfusie van melanoom en weke-delen tumoren aan de extremiteiten. De Groninger geschiedenis van 30 jaar behandeling H. Schraffordt Koops	83
Experimentele perfusie W.P.J. Fontijne, J. de Vries, R.J. van Ginkel	93

Mammacarcinoom, verleden, heden, toekomst E. van der Ploeg	99	De vervolgopleiding chirurgische oncologie in Groningen J.K.S. Nuytinck, W.F. Blom, W.R. Hogeboom, J.H. ten Thije, H.J. Heymans	229
Mammacarcinoom, beleid in beweging J.A. van Dongen	107	De ontwikkeling van een oncologie curriculum E.M.L. Haagedoorn, W. Bender	235
Ontwikkelingen in de behandeling van het maagcarcinoom J.Th. Plukker	115	Internationale aspecten van oncologie-onderwijs W. Bender, E.M.L. Haagedoorn	243
Het rectumcarcinoom: vandaag en morgen R.C.J. Verschueren, N.H. Mulder, L.M.D. Buhre	127	Promoties binnen de Chirurgische Oncologie Auteurs	247 249
De (r)evolutie van de behandeling van patiënten met een niet-seminoom testis tumor. De chirurgische behandeling gedurende drie decennia W.A.H. Gelderman, Th. Wobbes	135		
Oncologie, fertiliteit en sexuele functiestoornissen bij de man R.J.M. Nijman	147		
De verandering in de behandeling van bottumoren van de extremiteiten en het axiale skelet in de laatste 30 jaar R.P.H. Veth, H. Schraffordt Koops	155		
Cryochirurgie J. de Vries, H.B. Oeseburg	163		
De CO <sub>2</sub> -laser bij afwijkingen in het hoofd-halsgebied J.L.N. Roodenburg, A. Vermey, A.A. Annyas	171		
De Groninger liesklierdissectie -op een oude wijze dij nog aaltied hof moakt- P.C. Baas, J.J. van Bruggen	181		
Moet dat nog op die leeftijd? G. Stenger	191		
Effecten van chemotherapie en radiotherapie op de genezing van experimentele darmanastomosen W.J.B. Mastboom, Th. Wobbes	195		
Wat Positron Emissie Tomografie in petto heeft voor de chirurgische oncologie O.E. Nieweg, M.G. Woldring, W. Vaalburg	203		
Magnetische Resonantie in de Oncologie E.L. Mooyart	213		
Radiodiagnostiek van bottumoren G.J. den Heeten	217		

# JAN OLDHOFF: DE SLEUTELROL

P.J. Kuijjer

De juiste man op de juiste plaats is al een zeldzame verschijning. Hoeveel te meer de juiste man, op de juiste plaats, op het juiste moment. Daarom is het zo belangrijk om op tijd te zijn geboren, op tijd voor het juiste moment in de onbekende toekomst. Helaas bepalen wij het moment van onze geboorte niet zelf, maar enige inspraak zou hierbij - om meer dan één reden - toch wel zijn gewenst.

Ook de chirurgie kent zijn juiste momenten. Ware Jan Oldhoff geboren vóór 1846, het moment van de ontdekking der narcose, dan zou hij een gehaaid en gevreesd chirurgijn zijn geworden, misschien wel een scheepschirurgijn. En zeker geen zachte heelmeester, want die maken stinkende wonden. Na 1846 kon de chirurgie pas echt beginnen. Het tijdperk van 1846 tot 1945 wordt wel 'de gouden eeuw' der chirurgen genoemd. Opeens konden de chirurgen heel veel, terwijl de internisten in de therapie nog vrijwel machteloos stonden zoals zij knarsetandend moesten erkennen.

Eigenlijk was het een halve gouden eeuw omdat de asepsis eerst in 1891 definitief doorbrak. Vanaf dat ogenblik kwam de 'klassieke' chirurgie, vooral de buikchirurgie, tot volle ontplooiing en beleefde zij een grote bloeiperiode. In de jaren dertig van deze eeuw viel haar apotheose, maar toen waren de grenzen van de toenmalige mogelijkheden wel bereikt en begon zij te stagneren. De generatie chirurgen die rond 1900 aan bod kwam, maakte - als men het werkzame leven van een chirurg op 35 tot 40 jaar mag stellen - een schitterende tijd mee. Het was het tijdperk van de morfologisch-exstirpatief georiënteerde chirurgie. Het was een afgerond tijdperk, dat wij het tijdperk der 'klassieken' zullen noemen. De heelkunde was nog één: specialisatie was alleen opgetreden in de orthopaëdie en urologie. In het buitenland zal men klassieke chirurgen als Kocher (1841\*), von Eiselsberg (1857), Kirschner (1879), Halstedt (1852), Moynihan (1865), Quénu (1852), Böhrler (1885). In ons land waren dat mannen als Koch (1859), Zaayer (1876), Hustinx (1875), Schoemaker (1871), Kuijjer Sr (1880), Lameris (1872), Remijnse (1878), Oidtmann (1865), Noordenbos Sr (1875), Rotgans (1859). Zij allen waren op het juiste moment geboren, zo tussen ongeveer 1860 en 1880, om het afgeronde tijdperk van de 'klassieke' chirurgie te beleven.

Dan volgt door de breuk van de Tweede Wereldoorlog een overgangperiode. De generatie chirurgen wier werkzaam leven in die periode viel, was een soort tussen-

\* tussen haakjes staan de geboortejaren vermeld



generatie. Hun geboorte viel rond de jaren 1900. Zij waren allen als 'klassieke' chirurgen opgeleid, doch werden na de Tweede Wereldoorlog geconfronteerd met de opkomst van een geheel nieuwe chirurgie. Dat waren in ons land mannen als Eerland (1898), Nuboer (1900), Boerema (1902), Michaël (1892), van Weel (1912), Bax (1907), Slingenberg (1911). Dat waren de 'vernieuwers'. Zij zouden de leermeesters worden van de generatie chirurgen die verkoos te worden geboren tussen ongeveer 1920 en 1930: 'onze' generatie, die van Binnendijk (1929), Boer (1919), Homan van der Heide (1926), Huffstadt (1922), Kuijjer Jr (1921) en Oldhoff (1929). Buiten Groningen waren dat bijvoorbeeld Vink (1916), Den Otter (1921), Brummelkamp (1926), Muller (1917), Van Elk (1933). Zij allen waren op het juiste moment geboren om de geweldige naoorlogse opbloei en differentiatie van de chirurgie, tussen de jaren 1950 en 1990, geheel mee te maken. Voorwaar een tweede gouden halve eeuw. Het was het tijdperk van de "fysiologisch-reconstructief" geïoriënteerde chirurgie en dat der superspecialisatie. De mogelijkheid daartoe had vooral gelegen in ontdekkingen buiten de chirurgie: die van de anticoagulantia, antibiotica, chemotherapie, immunosuppressie en kunstmaterialen. Wij zullen dit het tijdperk der 'voltooiers' noemen.

Ik onderscheid dus enigszins schematiserend tussen 1846 en 1990 in de chirurgie vier perioden: die der pioniers (1846-1891), die der klassieken (1891-1945), die der vernieuwers (1945-1960) en die der voltooiers (1960-1990).

Het tijdperk der voltooiers eindigde abrupt omstreeks 1990. Toen beleefde de minimaal-invasieve endoscopische chirurgie haar doorbraak in de chirurgie der lichaamsholten. Niemand had deze opzienbarende intrede voorzien al werd al lange tijd door gynaecologen en orthopaeden endoscopisch geopereerd. Zij kwam in de chirurgie zo plotseling en overrompend dat alles veranderde. Als ik het goed zie beleeft de chirurgie der lichaamsholten nu een trendbreuk, een paradigma-wisseling, misschien wel een revolutie van historisch belang, even belangrijk als de trendbreuken in 1846, 1891 en 1945.

Van 1846 tot 1990 is er, ondanks alle opzienbarende ontwikkelingen en verbeteringen, toch één duidelijke continuïteit geweest, namelijk die van het handwerk. De chirurgie werd wel steeds fijner en subtieler maar zij bleef direct handwerk. Er bleef de directe verbinding tussen oog, hand en weefsel. Mes, klem, schaar en pincet waren weliswaar verlengstukken van de hand, de operatie-loupe een verlengstuk van het oog, maar de afstand tussen oog, hand en weefsel bleef minimaal en het contact direct. Dit is voorbij. De hand heeft afgedaan als zintuig. Er is geen directe terugkoppeling meer. Het gevoel van, en dus voor, de weefsels is verloren. Het oog is vervangen door de camera. De bediening der instrumenten geschiedt op afstand, indirect. Een geheel nieuwe instelling van de operateur is noodzakelijk, een nieuwe wijze van waarnemen, van denken, van coördineren, een geheel nieuwe instelling tegenover het substraat, het

menselijk lichaam, misschien ook wel tegenover de patiënt als mens. De consequenties zijn nog in het geheel niet te overzien, zij zijn zo verstrekkend dat mijns inziens een geheel nieuwe en andere chirurgie zal ontstaan, fundamenteel verschillend van alles dat wij tot nu toe hebben meegemaakt en dat ons tot nu toe vertrouwd was. Er zal dus ook een nieuwe chirurg ontstaan. Hoe zullen wij deze nieuwe chirurg noemen: monitorist?, knoopsgat- of sleutelgat chirurg?, of 'endo-manipulator abdominis'?

Wanneer ik een vergelijking maak met de oorlog - zo vaak gebruikt in de geneeskunde en de chirurgie die 'strijd' leveren - is de verandering als met de uitvinding van het buskruit. Vóór de uitvinding van het buskruit was de oorlog een gevecht, oog in oog, van man tegen man, hoe gruwelijk ook, toch menselijk, persoonlijk. Sinds de uitvinding van het buskruit wordt het gevecht geleverd op afstand, onpersoonlijk, onmenselijk. In het uiterste geval worden op grote afstand knoppen bediend op panelen voor het afvuren van een raket met atoomkop, die een gehele stad kan verwoesten. De operatie is dan geen gevecht meer van man tegen man maar een manipulatie op afstand, bij de ontwikkeling van een robot zelfs op grote afstand. Is dit overdreven? Nee. Is daarmee de waarde van de endoscopische chirurgie betwist? Verre van dat. Het gaat om de consequenties, de verre gevolgen, de houding tegenover het vak, tegenover de patiënt.

De continuïteit in het handwerk, die van 1846 tot 1990 nog bestond, is definitief verbroken. De generatie van onze leerlingen zal een "volte-face" moeten maken. De generatie die nu aantreedt zal echter niet anders weten en op ons terugkijken en neerkijken als wij op de chirurgijns van vóór 1846.

Jan Oldhoff, in 1929 geboren en in 1961 chirurg geworden, heeft de volle ontplooiing van de na-oorlogse chirurgie volledig meegemaakt: een afgeronde en glorieus periode. Hij was daartoe op het juiste moment geboren. Hij werd in staat gesteld tot zijn specialisatie in de chirurgische oncologie door nieuwe operatie- en bestralings-technieken en vooral door het te juister tijd ter beschikking komen van nieuwe chemotherapeutica, nota bene oorspronkelijk ontwikkeld in de Tweede Wereldoorlog ten behoeve van de chemische oorlogvoering.

Maar ook voor de Chirurgische Universiteitskliniek in Groningen heeft Oldhoff het moent van zijn geboorte goed gekozen. Toen Professor Eerland in 1965 zijn werk om gezondheidsredenen neerlegde, moest de faculteit van geneeskunde een opvolger zoeken. Dat was geen eenvoudige opgave. De positie van de Chirurgische Kliniek, de grootste universitaire kliniek in het land, was van bijzonder grote betekenis voor het aanzien van het Academisch Ziekenhuis en van de faculteit.

De taak van de hoogleraar-directeur achtte men zeer verzaagd: meer studenten, meer assistenten, meer medewerkers, meer patiënten, meer moeilijke operaties, meer onderzoek, meer administratief-organisatorische taken. Werd die taak niet te veel voor één hoogleraar? Zou het niet beter zijn twee hoogleraren te benoemen, of één hoogleraar en een directeur die zich met het beheer van de kliniek zou bezig houden? Men beseftte dat bij de benoeming van twee hoogleraren deze gelijkberechtigd zouden zijn en dat er dan tot een taakverdeling moest worden gekomen. Maar zou het wel mogelijk zijn tot een praktische taakverdeling te komen en wat zouden dan daarbij de richtlijnen moeten zijn? En als er nu verschil van inzicht was of wanneer er spanningen zouden ontstaan? Dat zou niet mogen gebeuren, meende men enigszins optimistisch en wat wereldvreemd. En de opleiding, die volgens de regels van de Specialisten Registratie Commissie in één hand moest zijn? Er moest dan maar met het Ministerie worden gepraat om daarvoor ontheffing te verkrijgen. Alsof het Ministerie deze kan verlenen! Misschien komt het wel tot een splitsing in de kliniek en tot twee volledige staven! De hogere kosten daaraan verbonden zullen volledig gerechtvaardigd zijn als de uitmuntende naam van deze kliniek, door Professor Eerland en zijn medewerkers verworven, daardoor gehandhaafd kan blijven. Geld scheen geen rol te spelen. De twee hoogleraren zouden elkaar ook moeten kunnen vervangen.

Ook werd democratisering van de top wenselijk geacht en daartoe de vorming van een directorium. Dit directorium zou dan kunnen bestaan uit de twee hoogleraren, of de ene hoogleraar met de directeur, of de ene hoogleraar met een hoogleraar sub-specialist. Een directorium van twee te benoemen hoogleraren zou het meest wenselijk zijn, waarbij er dan een regeling moest komen dat de subspecialisten werden "gehoord". De "democratisering" was dus wel heel bescheiden. De studentenrevolutie, die alles omverhaalde, zou eerst drie jaren later, in 1968, uitbreken.

Dit alles stond in een rapport dat de faculteit voor de nieuwe benoeming opstelde. Van dat rapport zou ik pas jaren later toevallig kennis nemen. Het meest opvallende was hetgeen dat in het rapport ontbrak. Dat was namelijk een analyse van de intrinsieke ontwikkeling in de discipline chirurgie zelf en een visie op de toekomst van dat vak. Er werd wel gesproken van subspecialisten, maar daarmee werden de orthopaed, de uroloog en de plastisch chirurg bedoeld. Dat deze vakken al lang volledige, maatschappelijk erkende en geregistreerde specialismen waren geworden, was blijkbaar nog niet in academische kringen in Groningen doorgedrongen. En derhalve ook niet dat zich nu juist in de (algemene) chirurgie sinds enige jaren subspecialisatie begon af te tekenen.

De chirurgische afdeling van het Gemeente-Ziekenhuis aan de Zuidwal te Den Haag (een enorm ziekenhuis, in die tijd groter dan het Academisch Ziekenhuis te

Groningen), waarvan ik in die jaren afdelingshoofd was, bestond voor 50% uit ongevalspatiënten. De traumatologie maakte dus een zeer voornaam deel uit van ons dagelijkse werk. Juist hierin begon zich een kentering voor te doen van een meer conserverende naar een meer operatieve instelling: verschillende vormen van osteosynthese en arthroplastiek. Het was duidelijk dat hier een grote ontwikkeling voor de deur stond.

De vaatchirurgie werd mogelijk en wij deden de eerste aortografieën, arteria carotis-desobstructies, aneurysma resecties en ileo-femorale reconstructies.

Van de nieuwe mogelijkheden in de behandeling van kwaadaardige gezwellen was ik zeer goed op de hoogte uit eigen ervaring en door mijn lidmaatschap van het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Oncologie. Om deze terreinen tot ontwikkeling te brengen zou interne specialisatie in de chirurgie noodzakelijk zijn en dit hield in de vorming van subspecialisten met semi-autonome onderafdelingen. Immers ontwikkeling en bloei gedijen alleen bij een grote mate van vrijheid en zelfstandigheid. Dát was volgens mij het probleem dat, van de toekomst van het vak uit bezien, om een oplossing vroeg. Een oplossing die de samenhang van het vak, het zicht op elkaar en het zicht op het vak als geheel niet in gevaar mocht brengen.

De vaatchirurgie is een zeer goed en voor iedereen duidelijk zichtbaar begrensde gebied. Dit geldt tot op grote hoogte ook voor de traumatologie. Deze is toch hoofdzakelijk extremiteten-chirurgie, alhoewel de polytraumatisé met verwondingen van borst- en buikholte. Deze overlapping blijft echter beperkt en bood weinig risico van grensoverschrijdende activiteiten.

Geheel anders is het echter gesteld met de chirurgische oncologie. Deze speelt zich immers voor een groot deel af in de buikholte en aan dezelfde organen waaraan ook de ingrepen voor niet-kwaadaardige aandoeningen worden verricht. Wie behoort de 'acute buik', waarvan de oorzaak van te voren vaak niet vaststaat, te opereren? Perforatie, acute ontsteking en obstructie worden zowel door kwaadaardige- als niet-kwaadaardige aandoeningen veroorzaakt. Wat te doen met de goedaardige gezwellen? Ook hier is goed- of kwaadaardigheid tevoren vaak niet te bepalen. En zal men de meestal goedaardige gezwellen van de klieren met inwendige afscheiding rekenen tot de gezwellen of tot de endocrinologische chirurgie? Ook de borstklier en de schildklier zijn gemeenschappelijk jachtveld.

Een goede afbakening en werkverdeling leek mij op deze gebieden de grootste moeilijkheden op te leveren. Ook voor de opleiding van assistenten, de standaardisering van operatietechnieken en de uniformering van procedures ligt hier veel conflictstof opgetast, om niet te spreken van het onderwijs en de verpleging. Tot de chirurgische oncologie voelde ik mij echter zelf minder aangetrokken. Ik had er wel veel mee te maken gehad, maar deze vorm van chirurgie deprimeerde mij wat. Dat is niet de goede instelling om een gebied exclusief te beoefenen, laat staan tot

ontwikkeling te brengen.

Ik realiseerde mij derhalve dat het grote probleem bij de opvolging van Eerland lag in het vinden van iemand die de chirurgische oncologie zou willen en kunnen beoefenen en ontwikkelen en met wie fatsoenlijke afspraken zouden zijn te maken voor een afbakening met de "niet-chirurgische oncologie". De vaatchirurgie en de traumatologie zouden zich het beste hebben geleend voor de benoeming van een tweede hoogleraar, omdat die gebieden het beste zijn afgebakend. Daarvoor waren echter in die tijd nog geen geschikte kandidaten te vinden. De benoeming van een mede-hoogleraar, die de chirurgische oncologie voor zijn rekening zou nemen, leek mij zeer riskant voor de goede gang van zaken indien ik hem niet persoonlijk voor een vrij lange tijd van nabij zou hebben gekend.

De in 1965 ingestelde benoemingscommissie had inmiddels verschillende naar haar mening in aanmerking komende kandidaten gezien en afgekeurd. Er ontstond een impasse. Toen zond men een afgezant naar den Haag om met mij te spreken. Er werden mij daarbij twee vragen gesteld: hoe ik bij een eventuele voordracht de chirurgische kliniek zou willen inrichten en of ik met de gelijktijdige benoeming van twee hoogleraren zou kunnen instemmen. Op beide vragen lag het antwoord voor de hand. Ik zei dat ik de kliniek niet kende en alleen wist dat het een zeer grote kliniek was waarin alle heekkundige specialismen waren vertegenwoordigd. Ik was er slechts éénmaal in mijn leven geweest als jong assistent, nog wel om er mijn eerste voordracht voor de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde te houden. Het rapport van de faculteit der geneeskunde was mij onbekend en werd mij ook niet onthuld. Over de benoeming van een tweede hoogleraar zei ik dat dit natuurlijk geheel van de persoon afhangt, maar dat in het algemeen gesproken de ervaring had geleerd dat de aanwezigheid van twee gelijkberechtigde kapiteins op één schip meer kans bood op mislukking dan op succes en dat mij dat dus onverstandig leek. Bovendien verstoutte ik mij te zeggen dat de instelling van ordinariaten in de erkende specialismen orthopaedie, urologie en plastische chirurgie mij urgenter voorkwam dan een verdubbeling van de leerstoel chirurgie. De naam van de tweede kandidaat wilde de afgezant mij niet noemen, welke geheimzinnigheid mij niet beviel.

Lange tijd hoorde ik daarna niets meer, totdat ik opeens een uitnodiging kreeg naar Groningen te komen voor een gesprek met de benoemingscommissie. De leiding van de kliniek kwam weer ter sprake. Ik herhaalde dat ik niets zag in een directorium van twee hoogleraren, maar wel in een 'rotating chairmanship' van alle hoogleraren in de kliniek en dat - als men stond op een tweede hoogleraar in de heelkunde - ik er de voorkeur aan gaf deze zelf uit te zoeken. Als huiswerk kreeg ik de opdracht deze gedachten uit te werken en op schrift te stellen. De gedachten vonden weerklank en men bood mij de leerstoel aan tegen de belofte, binnen vijf jaren, zelf een geschikte kandidaat voor te dragen voor de tweede leerstoel. De tweede gegadigde die men op

het oog had gehad was inmiddels over zijn eigen verleden gestruikeld.

De angel was nu uit het probleem gehaald en was tijd gekomen zowel voor het scheppen van ordinariaten voor de neven-specialismen als voor het zoeken naar de geschikte kandidaten voor de te vormen superspecialismen in de chirurgie. Vijf jaren boden ook de tijd een vaste en ondubbelzinnige koers voor de kliniek uit te zetten en vol te houden. Er bleken trouwens in de chirurgische kliniek zelf twee jonge en veelbelovende medewerkers te zijn, door Eerland reeds op het spoor gezet van de traumatologie en chirurgische oncologie. Zij waren nog te kort chirurg om mee te dingen naar een ordinariaat, maar na een incubatie-tijd misschien in de toekomst wel. Nadat ik mijn nieuwe taak in 1966 had aanvaard groeiden de onderlinge taakverdeling en de samenwerking zo voorspoedig dat de schepping van vier semi-autonome superspecialismen met eigen onder-afdelingen kon worden aangevat. Dit uiterst moeilijke organisatorische proces, waarbij de staven, de assistenten in opleiding en vooral ook de verpleging waren betrokken, heeft enkele jaren gekost. Ook de verdeling over de verpleegafdelingen, de operatiekamers en poliklinieken vereiste in de te klein behuise en verouderde kliniek veel overleg en inschikkelijkheid. Maar het kwam in vijf jaren allemaal tot stand, ondanks het feit dat ieder voor zichzelf, voor zijn werk, voor zijn middelen en voor zijn ruimten tot het uiterste vocht maar daarbij gelukkig nooit het geheel uit het oog verloor of in dat geval door de anderen tot de orde werd geroepen.

Hoewel allen in de kliniek hiertoe het hunne hebben bijgedragen is in mijn belevens de sleutelrol weggelegd geweest voor Jan Oldhoff, omdat immers de taakverdeling in de chirurgie der buikorganen het meest problematisch en gevoelig was. Jan Oldhoff bleek de juiste man op de juiste plaats en, wat nog het belangrijkste was, hij kwam op het juiste moment. Hij had het moment van zijn geboorte goed gekozen om klaar te staan en bereid te zijn zijn sleutelrol in de chirurgische kliniek op zich te nemen toen het moment daarvoor was gekomen.

De schepping van deze vier super-specialistische semi-autonome afdelingen (nu secties geheten) in de Chirurgische Universiteitskliniek in Groningen is door velen in de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde niet goed begrepen en niet goedgekeurd. Men zag toen nog niet dat het vak er om vroeg en dat de enorme kliniek in Groningen daartoe juist unieke mogelijkheden bood. Men verweet ons de chirurgie op te delen of uiteen te laten vallen. Men zag ook niet - of wilde niet zien - welke enorme inspanningen op allerlei terrein en op allerlei wijze werden opgebracht om samen te blijven, samen te denken, samen te doen, waardoor - bij alle verschil van mening of temperament - toch een saamhorigheidsgevoel ontstond dat duurzaam is gebleken. De Chirurgische Universiteitskliniek in Groningen heeft steeds een interne en externe "corporate identity" gehad, die benijdenswaardig was. De vier onder-afdelingen hebben ook een voortrekkersrol gespeeld in de differentiatie van de chirurgie in Nederland.



De grote operatiekamer met twee operatie-tafels in de chirurgische universiteitskliniek te Groningen, daterend van 1936. Gelijktijd opereren links achter Prof. Oldhoff en zijn staf en rechts voor Prof. Kuijjer en zijn staf, ieder op hun eigen terrein. Foto gemaakt op 14 maart 1979.

Zij zijn prominent aanwezig geweest in de later opgerichte sub-verenigingen en zij hebben vanaf het begin gefunctioneerd in de zogenaamde vervolopleidingen.

In zijn intree-rede als tweede hoogleraar in de heilkunde, getiteld "Aspecten van een Universitair Chirurgisch Centrum" heeft Oldhoff in 1969 de filosofie van deze conceptie welsprekend en overtuigend beleden. In 1971 was de nieuwe organisatorische opbouw van de chirurgische kliniek voltooid. Er functioneerde toen ook een vergadering van afdelingshoofden, waarin alle afdelingshoofden gelijkwaardig participeerden. Vanaf het begin heeft een dagelijks bestuur bestaan waarvan ook medewerkers en vooral de verpleging volwaardig deel uitmaakten. Jammer alleen dat, toen het zover was, het "rotating chairmanship" niet meer werd geambieerd.

De precare taakverdeling en het delicate evenwicht tussen de afdelingen Chirurgische Oncologie en Algemene Heelkunde zijn door Jan Oldhoff loyaal in stand gehouden. Er waren wel een plaagstoten door jongere medewerkers, maar zij werden dan tot de orde geroepen. De 'acute buik' werd geleidelijk overgelaten aan de afdeling Algemene Heelkunde, die soms ook in overleg de patiënt doorbehandelde, zodat geen wisseling van doktoren behoefde plaats te vinden. Overvloed van patiënten en plaatsgebrek op de afdeling Chirurgische Oncologie waren daarbij wel eens behulpzaam.

Op korte onderbrekingen na is Jan Oldhoff ook bijna onafgebroken prominent aanwezig geweest in het Dagelijks Bestuur. Vele vruchtbare initiatieven zijn van hem uitgegaan. Ook daar was hij de juiste man op de juiste plaats en sprak en handelde hij op het juiste moment. Ook daar vervulde hij een sleutelrol op de hem zo eigen, vaak prikkelende maar niet irriterende wijze. Een zekere kwajongensachtigheid in de ideeën was hem soms niet vreemd, maar deze was goed te verdragen doordat gezond verstand en zelfbeheersing altijd de overhand bleven houden. Hij mag terugzien op een grote naam in de Nederlandse chirurgie en op een sleutelrol in de Chirurgische Universiteitskliniek in Groningen.

## DE LAATSTE DER "EERLAND-MOHIKANEN"

J.N. Homan van der Heide

Beste Jan,

Bij jouw afscheid worden de meer dan dertig jaren die wij beiden, ieder in zijn eigen discipline, in de Chirurgische Kliniek van het Academisch Ziekenhuis Groningen hebben samengewerkt, voor mij weer voelbaar. Het was in elk opzicht een zeer geslaagde samenwerking, waarvan de afdelingen wederzijds de rijpe vruchten hebben geplukt. Van ons beider leermeester Eerland leerden wij reeds vroeg dat ruzie nooit iets oplost. Van hem gaat immers het verhaal dat, sinds hij voorzitter was van de Vereniging voor Heelkunde, men tijdens de vergadering niet meer openlijk op de vuist ging. Waar of onwaar, wij werden er vroeg van doordrongen en dat gold eigenlijk voor alle medewerkers, werkzaam in het AZG, die uit zijn school zijn voortgekomen. Voorwaar een bijzondere situatie, waardoor de Heelkundige Kliniek tot zeer grote bloei is gekomen.

Als oud-thoraxchirurg wil ik hier voorbijgaan aan jouw grote verdiensten voor de Algemene Heelkunde; anderen zijn, om dit te belichten, meer gekwalificeerd dan ik. Wel wil ik ingaan op de vruchtbare "kruisbevruchten" tussen onze disciplines. Wij hebben beiden dezelfde voornaam, hetzelfde geboorteland, Indië, en wij werden beiden opgeleid tot algemeen chirurg door Prof.dr. L.D. Eerland (zie foto). Op zich zegt dit alles niets, maar wanneer je als vrienden samenwerkt aan het grote doel, zoals wij dat toen, en nog, voelden: de ontplooiing van onze Chirurgische Kliniek in al zijn facetten, te weten patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek, niet alleen kwantitatief maar vooral kwalitatief, dan krijgen deze ogenschijnlijk onbelangrijke gezamenlijke ervaringen een extra betekenis. De spreuk in onze oude collegezaal "*It is better to sail on uncharted sea than not to sail at all*", waarmee wij opgevoed zijn tot chirurg, is ook zoiets dat onuitwisbaar in ons geheugen is gegrift. Het heeft dan ook onmiskenbaar aan ons handelen richting gegeven. Bovendien meenden wij toen, en nu nog steeds, dat de aanwezigheid van alle erkende en niet-erkende disciplines een randvoorwaarde was zonder welke de ontplooiing van de Heelkunde niet of nauwelijks kon plaatsvinden. Door de nauwe samenwerking en door te zeilen op een "uncharted sea" konden de nieuwe verworvenheden een onderlinge kruisbevruchting mogelijk maken waardoor de nieuwe verworvenheden van de ene discipline aan een andere ten goede kwamen.

Jan, jij bent, dankzij jouw ruime blok en grote chirurgische en sociale vaardigheden,

het schoolvoorbeeld geweest hoe zo'n kruisbevruchting gerealiseerd wordt.

Nadat de algehele lichaamsperfusie met een hart-longmachine klinisch toegepast kon worden, kwam jij al snel eens langs met de vraag of wij deze perfusietechniek niet konden toepassen bij de perfusie van geïsoleerde ledematen met zeer hoge toxische dosis chemotherapeutica als behandeling van zeer kwaadaardige tumoren, zoals bijvoorbeeld het melanoom en weke-delen sarcoom. Eerst hebben wij dat enkele malen samen gedaan met hulp van Piet Rijskamp, onze perfusionist, en daarna werd de techniek door medewerkers van de Chirurgische Oncologie verder ontwikkeld. De resultaten waren zo fraai, dat deze perfusiemethode nu nog gebruikt wordt, zoals blijkt uit de vele publicaties en het proefschrift van Heimen Schraffordt Koops. Behalve dit ene voorbeeld hebben er meerdere, vruchtbaar gebleken, kruisbevruchtingen tussen onze afdelingen plaatsgevonden, zoals bijvoorbeeld de verwijdering van multiple longmetastasen bij skelet- en testistumoren, door middel van een bilaterale thoracotomie in één of meer zittingen. Het was dan ook altijd prettig samen te werken met de afdeling Oncologie, niet alleen met Jan Oldhoff, maar ook met zijn medewerkers. Jouw "Tjap" op de afdeling was duidelijk merk- en voelbaar.

Wanneer ik hier spreek over jouw grote sociale vaardigheden, moet mij van het hart dat de waardering hiervoor jou niet alleen toekomt, maar dat Gerda hier een zeer groot aandeel in heeft gehad. Gerda kende als secretaresse van onze "Baas", Prof. Eerland, de kliniek in al zijn geledingen door en door. Ook na haar huwelijk met jou bleef zij altijd meeleven met het wel en wee van "de Kliniek", hierbij gedreven door een niet aflatende intense betrokkenheid, vooral voor de menselijke aspecten van jouw functioneren. Zij schonk aandacht aan verjaardagen van oud-medewerkers, verpleegkundigen, administratief personeel en stafleden. Zij schonk ons "haar tijd", niet alleen ten bate van het gezin, maar ook voor de kliniek, wanneer wij weer eens weg moesten naar vergaderingen, operaties of congressen in het buitenland. Zonder haar continue steun, advies en opoffering was Jan Oldhoff nooit de nationaal en internationaal bekende "Dr. Jan Oldhoff" van de Oncologie in Groningen geworden. Beiden behoorden jullie tot de steunpilaren van de kliniek.

Het drukke academische chirurgenvoeten is voor jullie beiden nu voorbij, maar nu komt een tijd waarin je eindelijk samen met gelijke belangstelling voor elkaar kunt verder gaan. Het wordt voor beiden een drukke tijd, dat kunnen Jet en ik jullie uit eigen ervaring nu al voorspellen. Als laatste der "Eerland-Mohikanen" verlaat je nu de kliniek; je bent een goede dokter en een formidabel chirurg geweest, een man die doet wat hij zegt en zegt wat hij doet, een man met wie goed was samen te werken en vooral een goede vriend, en dat is het belangrijkste.

Wij wensen jullie het allerbeste toe.



Foto: De jongsten voorop en daarna in anciënniteit!

## HOE HET WAS

A.Zwaveling

Als herinnering aan onze samenwerking en als een kleine bijdrage aan de "petite histoire" van de chirurgische oncologie in Nederland zal ik proberen enkele hoogpunten ervan uit mijn herinnering op te diepen. Ik zal mij daarbij beperken tot die onderwerpen, die een gemeenschappelijk raakvlak hebben, want een geschiedenis van de Nederlandse chirurgische oncologie schrijven gaat ver boven mijn krachten, zo er al voldoende ruimte voor zou zijn! In een ander hoofdstuk zal Emil van Slooten ook enige aspecten belichten die medebepalend zijn geweest voor deze dertig jaar oncologie.

Ik wil beginnen met iets te zeggen over de geïsoleerde regionale perfusies. Als ik daarbij eerst een stukje eigen geschiedenis vertel, is dat niet omdat ik vergeten ben wat een Liber Amicorum is, maar om "reculer pour mieux sauter"

Nog voor de systemische behandeling met cytostatica in de Heelkundige kliniek standaard was geworden, werd al geëxperimenteerd met regionale toedieningsvormen, hetzij als geïsoleerde perfusie, hetzij als intra-arteriële infusie. Hiervoor was de chirurgie dan ook bij uitstek geëquipeerd.

In 1958 en later in 1959 verschenen aanvankelijk in de Annals of Surgery artikelen van Creech en Kremenz over de toepassing van geïsoleerde, regionale perfusie van extremiteiten. Vrijwel direct na de introductie van deze nieuwe methode, die een hogere concentratie van het kankerchemotherapeuticum ter plaatse van de tumor beloofde tegen een geringere toxiciteit, zijn Dick Westbroek en ik begonnen met het oefenen van de techniek in het dierexperiment, vooral met het oog op het verkrijgen van betere resultaten bij de behandeling van het melanoom. Van de afdeling Thoraxchirurgie werden een oude vingerpomp geleend en afgekeurde oxygenatoren. Het probleem van de detectie van de lekkage werd zo goed mogelijk opgelost met metingen aan met radioactief chroom gelabelde erythrocyten. Westbroek promoveerde later in 1966 op soortgelijk experimenteel werk.

Inmiddels, niet gehinderd door lastige vragen stellende leden van ethische commissies, werd in 1966 de eerste perfusie verricht bij een man van 63 jaar met een melanoom aan de rechter duim. Wijlen Herman van Houten opereerde, zo gauw als nu werd je nog niet in staat geacht dat zelf te doen, ikzelf mocht assisteren en de ook al veel te jong overleden Westbroek was als een sprinkhaan bezig de vingerpomp te bedienen met grote klemmen om een redelijk evenwicht te houden tussen in- en outflow. De schietgebedjes waren niet van de lucht; het ging dan ook voortreffelijk, met een

prachtige doorbloeding, waarvan de fraaie dia's nog steeds getuigen. Recidief is niet opgetreden, maar of dat aan de perfusie, volgend op de excisie lag, betwijfel ik. Veel hoofdbrekens kostte die gedachte toen niet, omdat de klinische trial nog moest worden uitgevonden. Deze kwamen pas in de zeventiger jaren tot bloei en onze klinieken hebben hieraan, veelal via de EORTC, enthousiast bijgedragen.

Na deze eerste perfusie hebben wij nog een vrij groot aantal andere uitgevoerd, ook van benen en bekken, maar een cerebraal accident bij een betrekkelijk jonge vrouw met een oppervlakkig melanoom aan de bovenarm, deed ons besluiten voorlopig te stoppen. Kort daarop vertrok ik voor geruime tijd naar de Verenigde Staten, waar ik mij voornamelijk bezig hield met intra-arteriële toediening. Wel zag ik in Amerika ook de uitwassen van de perfusies doordat getracht werd de onderste helft van het lichaam totaal te isoleren, waarbij niets te dol was! Terug in Leiden hebben wij ons vooral toegelegd op de intra-arteriële infusie; de perfusie werd de eerste jaren niet hervat.

Inmiddels was Groningen niet achtergebleven, want in 1963 bezocht Jan Oldhoff de Tulane Universiteit in New Orleans, de geboortegrond van de perfusie en het M.D. Anderson Hospital, waar Stehlin deze nieuwe techniek eveneens beoefende. Sindsdien is Groningen de perfusie trouw gebleven. In de loop der jaren is de apparatuur sterk verbeterd, maar zijn er ook veranderingen in techniek bijgekomen, zoals het lokaal verhogen van de temperatuur, maar essentieel waren de verbeteringen niet. Dat was ook niet het geval met het gebruik van andere chemotherapeutica of gewijzigde doseringen. Er bestond bovendien nogal verschil van mening over de indicatiestelling, die in de loop, van de tijd is verschoven. Slechts over één indicatie was ieder het eens, en dat was het gebruik bij "in transit" metastasen.

Pas nu, 30 jaar later, lijkt het erop dat de perfusie van grote betekenis kan zijn bij de behandeling van tumoren van de extremiteiten. Met de toepassing van cytokinen is mogelijk een geheel nieuwe era aangebroken. Bijvoegen van Tumor Necrose Factor (TNF), zoals sinds kort in Groningen gebeurt, lijkt spectaculaire verbetering op te kunnen leveren bij niet chirurgisch te verwijderen tumoren, waardoor extremiteiten kunnen worden gespaard, terwijl anders een amputatie had moeten plaatsvinden. De grote mate van toxiciteit bij deze ingreep doet deze voorbehouden zijn aan centra met veel ervaring met regionale perfusies en met een zeer hoog gespecialiseerde chirurgische intensive care. Enkele andere in kanker gespecialiseerde ziekenhuizen maken ook gebruik van de geïsoleerde regionale perfusie. Met name heeft Wieberdink in het Antoni van Leeuwenhoek Huis hierbij een rol van betekenis gespeeld. Van de Velde uit Leiden heeft in ons land de leverperfusie ontwikkeld tot een betrouwbare methode ter palliatie van diffuse levermetastasering, met een acceptabel percentage complicaties en mortaliteit. Verscheidene dissertaties op de genoemde terreinen zijn verschenen, wel een bewijs, hoezeer deze therapiemodaliteiten vanaf het begin in ons

land in het middelpunt van de belangstelling hebben gestaan en dat gelukkig nog doen.

Gelijktijdig met de geschetste ontwikkeling van de locoregionale behandeling van kanker vond in onze klinieken de introductie van de wat meer geregelde orale- en intraveneuze toediening van kankerchemotherapeutica bij solide tumoren plaats. In de Tweede Wereldoorlog was de basis gelegd voor de ontwikkeling van de alkylerende stoffen, waartoe melphalan en cyclophosphamide behoren, weldra gevolgd door de antimetaboliëten methotrexaat en 5-fluorouracil. Daarna is een groot aantal andere stoffen met cytostatische eigenschappen ontdekt.

Het merkwaardige feit heeft zich voorgedaan, dat zowel in Amerika als in ons land het de chirurgen en op sommige plaatsen ook de radiotherapeuten zijn geweest, die een begin hebben gemaakt met de behandeling van vaste tumoren met deze stoffen. Aanvankelijk hebben de internisten, wat de solide tumoren betreft, de mogelijkheden van kankerchemotherapie volkomen onderschat. Ik denk dat dit ten dele verklaarbaar is, doordat chirurgen (en ook radiotherapeuten) veel meer dan internisten, patiënten met solide tumoren in hun followup zagen. Een gunstige uitzondering op deze regel vormde Lopez Cardozo, hoogleraar Inwendige Geneeskunde aan de Vrije Universiteit, die heel veel werkte met cyclophosphamide, toen nog gewoon Endoxan geheten.

Het in 1957 door Heidelberger van de Wisconsin State University gesynthetiseerde 5-fluorouracil leek redelijk goed te werken bij mamma- en coloncarcinoom, zoals bleek uit het werk van de chirurg Curreri en de door hem aangetrokken algemene arts Ansfield, welke laatste zich ontwikkelde tot wat later oncoloog genoemd zou worden. Om deze reden hebben wij deze antimetaboliëet reeds in 1962 toegediend bij patiënten met de genoemde tumoren. Aangezien de stof ook uitstekend geschikt was voor intra-arteriële toediening, werd 5-fluorouracil vanaf 1964 hiervoor als routine gebruikt, afgezien van hoge doses methotrexaat en zijn antidotum leucovorine, waarmee in dezelfde tijd een begin werd gemaakt voor de infusie van hoofd- halstumoren.

Later toen de kankerchemotherapie tot volle wasdom was gekomen met o.a. combinatie-chemotherapie, adjuvante toepassing en klinische vergelijkende onderzoeken, werden de internisten wakker en ontstond het subspecialisme interne oncologie.

De grote betekenis van cytostatica voor de oncologische chirurgie is door de groep van Oldhoff feilloos herkend.

Reeds in 1968 werd als routine adjuvante combinatie-chemotherapie gegeven bij chirurgisch behandelde non-seminomen, in de zeventiger jaren gevolgd door adjuvante chemotherapie in EORTC verband voor bot- en weke-delen sarcomen. Hiermee zijn tevens twee belangrijke interessegebieden van de Groninger Kliniek aangeduid. Vooral



op het gebied van bottumoren is baanbrekend werk verricht. Reeds heel vroeg werd getracht zoveel mogelijk sparende chirurgie te bedrijven, waarbij alle registers werden opengetrokken, vanaf chemotherapie tot aan specifieke endoprothesiologie op maat. Hierbij moet de verlengingsprothese voor kinderen, samen met TU Twente ontwikkeld, met name worden genoemd. Ook cryochirurgie werd bij de behandeling van bottumoren geïntroduceerd.

Het melanoom als interessegebied en als motor voor de ontwikkeling van de regionale perfusie werd reeds genoemd, evenals de grote belangstelling voor de testistumoren, op welk gebied door de groep eveneens belangrijk werk is verricht.

Ruimtegebrek laat helaas niet toe dieper in te gaan op de ontwikkeling van de chirurgie van het hoofd-halsgebied, een vanouds bestaande liefde, die nog steeds - en terecht! - wordt gekoesterd. Ook het experimentele werk, zoals de ontwikkeling van de CO<sub>2</sub> laser, kan ik slechts terloops noemen, evenals de introductie van en onderzoek naar intra-operatieve radiotherapie, waarmee Groningen, als eerste en tot nog toe als enige, ervaring heeft opgedaan.

#### Geen patiëntenzorg en onderzoek zonder onderwijs!

In 1981 ging het Dutch National Education Project, samen met Dr Haagedoorn en Dr Bender van start. Dit project heeft een internationaal vervolg gekregen en geleid tot het eerste WHO Collaborating Centre for Cancer Education. Geijverd wordt voor reguliere opname in het medisch curriculum van oncologie-onderwijs, zoals dat op sommige plaatsen reeds lang het geval is: een streven dat niet krachtig genoeg ondersteund kan worden. Veel aandacht is besteed aan de ontwikkeling van een oncologie curriculum voor medische studenten.

Aan dit project is een lange geschiedenis vooraf gegaan. Begin 1970, toen Jan Oldhoff en ik twee enthousiaste jonge hoogleraren waren, vertelde Jan mij, dat hij voor het oncologie-onderwijs dacht aan een soort "linktrainer", waarbij door een goede interactie tussen student en leerstof betere resultaten moesten worden verkregen. Ook in Leiden dachten Verbeek en ik na over verbetering van het onderwijsrendement. Daarvoor was reeds een begin gemaakt met de definiëring van onderwijsdoelstellingen. Wij besloten het oncologie-onderwijs in Amerika te bestuderen en ontvingen hiervoor een reisbeurs van het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF). Drie weken reisden wij kriskras door Amerika en vormden onze gedachten over het oncologieonderwijs. Wij besloten een grant te vragen aan het KWF om audiovisueel onderwijsmateriaal te vervaardigen. Als coördinator van het project werd Dr. Haagedoorn aangetrokken; Ron Slagter werd de tekenaar-uitvoerder en de ook al weer geruime tijd overleden Femmie Bourgeois completeerde de club als secretaresse.

Onderdak werd gevonden in het Academisch Ziekenhuis Leiden. Met behulp van enkele enthousiaste assistenten werd het ruwe materiaal aangedragen; de drafts van de diverse programma's werden in Groningen en in Leiden vervaardigd en onder regie van Dr. Haagedoorn bewerkt tot audiovisueel lesmateriaal. Dit grote project heeft ertoe geleid dat vrijwel de hele chirurgische oncologie op audiovideo werd gezet. Daarnaast vond nog een majeur project plaats door de hele chirurgische oncologie te vangen in onderwijsdoelstellingen, daarin geholpen door het in 1973 voor het eerst verschenen boek Oncologie, waarvan reeds de vierde druk is verschenen.

Voor de eerste maal was er nu een welomschreven onderwijsprogramma beschikbaar voor de doctoraalstudent (te gebruiken naast zijn blok cursus) maar vooral ook voor de co-assistent.

Hierna is de voortgang gestopt; de werkgroep werd ontbonden en Haagedoorn werd opgenomen in de Groninger staf.

Zonder twijfel ben ik belangrijke bijdragen van de Groninger Kliniek aan de chirurgische oncologie vergeten, maar ook het voorgaande zal ieder duidelijk gemaakt hebben, hoe belangrijk de kliniek onder Oldhoff en nu onder Schraffordt Koops voor de Heelkunde is. Ik hoop, maar verwacht ook niet anders, dat Groningen nog vele jaren zijn voorbeeldfunctie binnen de Nederlandse Chirurgie zal kunnen vervullen. Le roi est mort, vive le roi!

## DE ONTWIKKELING VAN DE COÖPERATIEVE KANKERBEHANDELING

E.A. van Slooten

In de vijftiger jaren waren er in Nederland twee instellingen waar men zich hoofdzakelijk richtte op de behandeling van patiënten met kwaadaardige aandoeningen, het Rotterdams Radiotherapeutisch Instituut en het Antoni van Leeuwenhoek Huis. In Rotterdam had de chirurgie maar een kleine en voornamelijk ancillaire taak, in Amsterdam was er een vrijwel gelijke verdeling van voornamelijk chirurgische en hoofdzakelijk met bestraling behandelde patiënten.

In het Antoni van Leeuwenhoek Huis had zich een bijzondere toestand ontwikkeld. De chirurg, de leidende radiotherapeut, de patholoog-anatoom en de oudste experimentele onderzoekers waren ieder èchte voortrekkers, improvisateurs, uitvinders en slimme verstokte individualisten. Zij werkten met volledige overgave vlak naast elkaar, geografisch en medisch-biologisch, maar als zij elkaar nodig hadden en het echt niet anders kon, dan waren hun contacten afstandelijk, zakelijk, soms bits of ronduit vijandig. Het was geen kif, maar een elkaar niet willen verstaan. Schriftelijke mededelingen, vaak micrografisch of onleesbaar, waren uiterst kort en de vragen van de patholoog konden messcherp zijn.

In het beleid kwamen veranderingen. Het chirurgische éénmanspad leidde naar een driesprong; gynaecoloog en keel-, neus- en oorarts gingen op weg naast twee chirurgen. In plaats van een internist die zo af en toe eens kwam kijken als zijn praktijk dat toeliet, werd voor een internist een volledige baan geschapen en op de pathologie was de wind radicaal gedraaid.

Toen zoveel mensen in eenzelfde periode een voor hen nieuw arbeidsterrein moesten leren kennen en ontginnen - de oude voortrekker chirurg had vóór zijn pensionering maar uiterst weinig overgedragen en het meeste van wat hij zei bleef in zijn snor hangen - ontstond er haast vanzelf een behoefte aan contact, die leidde tot een overleg op vaste tijd en plaats. Dat dit niet altijd even makkelijk en kameraadschappelijk verliep spreekt vanzelf - ook deze mensen waren een soort pioniers - maar minder ver van de gewone dokterswereld en véél dichterbij de universiteiten dan hun voorgangers ooit waren geweest. Er gebeurden de gekste dingen, chirurg en patholoog overlegden samen hoe een operatie moest worden uitgevoerd om precies te kunnen zeggen of een tumor volledig was verwijderd, de radiotherapeut vond geen excuus meer om van een bijeenkomst weg te kunnen blijven, bij een spoedje assisteerde de patholoog, een

tandarts werd opgenomen in het team dat kaakresecties uitvoerde om de reconstructie zo goed mogelijk voor te bereiden en de internist kreeg de kans om goed operabele patiënten vóór de operatie met een gloednieuw middel te behandelen.

Door het overleg en de osmotische kennisoverdracht ontstond er een situatie waarin men gemakkelijk dingen aan elkaar kon overlaten en met elkaar uitvoeren zonder vrees voor terreinverlies. Het was gemeenschappelijk terrein geworden waar nieuw aangestelde specialisten zich op thuis bleken te voelen. Als vanzelf groeide het besef, dat de verantwoordelijkheid voor de totale gang van zaken bij onderzoek en behandeling gemeenschappelijk was, maar dat de uitvoering van ieder deel(tje) daarvan tot de absoluut persoonlijke verantwoordelijkheid van één lid van de groep behoorde.

Zo'n coöperatief werkverband kan alleen door kameraadschap worden gedragen; dan kan de legpuzzel die bijna elke goede kankerbehandeling in wezen is, vlot en optimaal voor en samen met de patiënt in elkaar worden gepast.

Het vanzelfsprekende samenwerkingsverband in de klinische oncologie dat op het ogenblik eigenlijk overal is geaccepteerd werd niet zonder flinke groeistruipen volwassen.

### Behandeling van tumoren in het hoofd-halsgebied

Hoewel maligne gezwellen die zich in het hoofd-halsgebied ontwikkelen over het algemeen niet bijzonder stralengevoelig zijn en de technische mogelijkheden van de radiotherapie in de vijftiger jaren betrekkelijk beperkt waren, werden toen toch vrijwel alle tumoren die niet op eenvoudige manier chirurgisch te verwijderen waren, bestraald. Het percentage lokale recidieven was hoog en bij de patiënten bij wie de tumor kon worden vernietigd ontstonden er vaak zeer storende restverschijnselen.

Terwijl er wel chirurgische ingrepen waren ontwikkeld om grote carcinomen van de tong, de kaken, de bijholten, de neusholte en de pharynx lokaal radicaal te verwijderen, waren de defecten van vorm en functie zo groot, dat er maar zelden toe werd besloten, mede omdat de patiënten vaak oud waren en in vrij slechte toestand en anaesthesie en postoperatieve zorg in vergelijking met nu primitief waren. Om die reden werden ook grotere ingrepen vaak onder loco-regionale anaesthesie uitgevoerd. Het zijn dan ook de snelle ontwikkelingen van anaesthesiologie, plastische chirurgie en chirurgische prothetiek die het mogelijk hebben gemaakt om met gering risico en vaak zeer aanvaardbare cosmetische en functionele resultaten grote resecties van onder- en bovenkaak, gecombineerd met halsklierdissectie, orbita-exenteratie, grote resecties van tong en tongbasis etcetera uit te voeren.

Het zeer goede multidisciplinaire verband dat voor deze ingrepen onmisbaar is, kan op veel verschillende manieren worden samengesteld, maar ieder lid van de groep moet zijn deel van het werk vanuit een zo brede achtergrond van kennis en ervaring

uitvoeren, dat de stukken van de legpuzzel perfect passen en van gelijke kwaliteit zijn. In ons land zijn op enkele plaatsen al vrij vroeg zulke samenwerkingsverbanden ontstaan vanuit een verschillende 'hoek' en met verschillende samenstelling, maar met een gemeenschappelijk enthousiasme en een op het resultaat gerichte kameraadschap. Waar deze ontbreekt staat de ontwikkeling stil.

Uit de bereidheid van deze groepen om ook onderling contacten te leggen en te onderhouden is al in het begin van de tachtiger jaren een gemeenschappelijk onderzoek voortgekomen naar de resultaten van de behandeling van plaveiselcel carcinomen van tong en mondbodem met als belangrijkste doel, het effect van radiotherapie en chirurgische behandeling te vergelijken.

Toen op een bijeenkomst in Rotterdam in 1982 een verslag kon worden besproken waarin meer dan 80% van de in Nederland behandelde patiënten waren betrokken en waaruit met een grote mate van betrouwbaarheid kon worden geconcludeerd, dat de resultaten van chirurgische behandeling beter waren dan van radiotherapeutische, lag het geheel voor de hand dit soort samenwerking voort te zetten. Er was een duidelijk antwoord gekomen op een vele jaren bestaande vraag en het was gebleken dat er een grote bereidheid bestond bij vrijwel alle groepen om hun gegevens voor bewerking vrij ter beschikking te stellen.

Aan het eind van de bijeenkomst werd besloten, een commissie te vormen met van elke groep één vertegenwoordiger, om de voortzetting van de samenwerking verder te regelen. In de loop van enkele jaren werd deze bestendigd. Een voorlopig onderzoek naar de resultaten van behandeling van neusbijholtetumoren - inmiddels in verbeterde vorm voortgezet - een prospectief onderzoek over T3 larynxcarcinoom en over oropharynxcarcinoom hebben geleid tot verscheidene presentaties en publicaties. Het gezelschap was heel productief. In 1991 werd het omgevormd tot een stichting om een grotere vrijheid van activiteiten te garanderen. Daarvoor is ook van wezenlijk belang, dat de secretariële steun wordt gegeven door de Integrale Kankercentra, eerst het IKA, later het IKN en nu het IKMN. Daardoor wordt het mogelijk, het multidisciplinaire karakter van de werkgroep met twee leden uit elke instelling te bestendigen en vast te leggen in het rapport 2001. Dit heeft voor een groot deel als model gediend voor samenwerkingsverbanden die zijn voorgesteld door de Scenario-commissie van de Gezondheidsraad.

Op een klein deelgebied van de klinische oncologie heeft zich hier iets ontwikkeld, dankzij de inzet van een klein aantal mensen, dat heel vruchtbaar blijkt te zijn. Groningen is één van de belangrijkste steunpunten.

### Het aandeel van de chirurg bij de behandeling van mammacarcinoom

Wanneer je als student voor de eerste keer wordt geconfronteerd met een mamma-

amputatie als "kijk-co" op de operatiekamer, bij een verbandwisseling of bij een controle onderzoek op de polikliniek, kan dit een heel sterke emotie veroorzaken. Je kunt dan goed voelen, hoe moeilijk zo'n ingreep te verwerken kan zijn. Het is dan ook erg belangrijk, ervoor te zorgen dat er geen mamma-amputatie wordt uitgevoerd waarvoor geen strikte curatieve of - zeldzaam - preventief palliatieve indicatie bestaat. In de loop van de laatste 50 jaar zijn er verscheidene methoden bedacht om bij patiënten met mammacarcinoom mutilatie te beperken of te voorkómen.

1. Bij de gemodificeerde mamma-amputatie worden de pectorale spieren gespaard. Er wordt wel een volledige okseluitruiming uitgevoerd, die technisch hogere eisen stelt dan bij een klassieke amputatie.
2. Voor scherp begrensde, relatief kleine tumoren in het laterale bovengebied werd de partiële amputatie ontworpen, waarbij alleen het laterale bovensegment van de mamma werd verwijderd. Het onderliggende deel van de M. pectoralis major werd in het preparaat meegenomen en verder werd het okselgebied als bij een Halsted amputatie uitgeprepareerd. Het mammaweefsel werd in tenminste twee lagen gesloten. Het cosmetisch resultaat was goed. Bij juiste indicatie kwamen lokale recidieven nauwelijks voor, maar er was een 10-12% kans, dat er zich na vijf jaar of langer een nieuwe tumor in de geopereerd mamma ontwikkelde. Bij zorgvuldige follow-up waren deze recidieven meestal goed behandelbaar.
3. Met de komst van megavoltbestraling en de iridiumimplantatie techniek heeft zich uit de partiële amputatie de mammasparende combinatiebehandeling ontwikkeld. Als men zich houdt aan de eis dat er geen tumorweefsel in de mamma mag achterblijven en de oksel zorgvuldig anatomisch wordt uitgeruimd zijn de resultaten loco-regionaal heel goed. Nieuwe tumoren zijn zeldzaam ( $\pm 3,5\%$ ).
4. Wanneer er uitgebreide lymfogene of haematogene metastasering bestaat is curatieve behandeling onmogelijk. Om een patiënt een zinloze amputatie te besparen zijn er twee biopsiemethoden ontwikkeld, die kunnen worden toegepast als er bij het routine onderzoek geen tekenen van metastasering op afstand zijn gevonden. Omdat gebleken was dat er vrijwel geen patiënten zonder recidief of metastasering overleven wanneer in het okselpreparaat de meest mediale cq hoogste lymfeklier metastatisch tumorweefsel bevat, werd de infraclaviculaire klierbiopsie ontwikkeld, die hetzij als kleine poliklinische ingreep of als eerste fase van het spoedcoupe-onderzoek kan worden uitgevoerd. Daarnaast werd het histologisch en cytologisch onderzoek van een beenmergboring uit de crista iliaca ontwikkeld. Bij de 15% van de "klinisch" operabele patiënten werd door middel van deze biopsiemethode metastasen gevonden.
5. Omdat de combinatie van chirurgie en radiotherapie in het okselgebied zo vaak tot onbehandelbaar oedeem van de arm leidt en bestraling eigenlijk alleen in gevallen waar de grens van operabiliteit al is overschreven mogelijk een gering positief effect kan hebben, heeft men in de zestiger jaren in Manchester de moed gehad om eens te proberen bij een grote serie patiënten na de

amputatie het operatiegebied om en om wél en niet te bestralen. Toen duidelijk werd, dat het weglaten van de radiotherapie geen nadelige gevolgen had, is er in Nederland als spoedig alleen een bestraling van het operatiegebied uitgevoerd wanneer de patholoog verwachtte, dat er tumor was achtergebleven of in het wondgebied was uitgestrooid.

Dikke armen komen nu gelukkig niet veel meer voor, mede dankzij de zo sterk verminderde infectiekans door gesloten zuigdrainage en betere operatietechniek waarmee wondrandnecrose wordt voorkómen. Daarnaast heeft de sterk toegenomen zorg voor de zelfwerkzaamheid van de patiënt veel bijgedragen aan de revalidatie.

6. Okseluitruiming is geen grote ingreep maar er is toch een kleine kans op complicaties op korte en op lange termijn. Als blijkt, dat electieve radiotherapie van de oksel tot dezelfde resultaten lokaal en algemeen leidt als operatie, dan is bestraling vanuit de patiënt bekeken wel wat aantrekkelijker. Daar echter de selectie van de patiënten voor deze behandelingswijze vele onzekerheid oplevert is de okselbestraling als deel van de behandeling van mammacarcinoom weer bijna verlaten. Hoewel er verscheidene mogelijkheden zijn om mutilatie sterk te beperken en toch een loco-regionaal zeer bevredigend resultaat te bereiken blijkt in de praktijk dat er reatief veel patiënten zijn die een - eventueel wat gemodificeerde - amputatie verkiezen, omdat zij daarmee voor zichzelf een groter gevoel van veiligheid verkrijgen. Er is geleidelijk aan in de behandeling van het mammacarcinoom een mede op de wensen van de patiënt afgestemde differentiatie ontstaan.

#### Ontwikkelingen van de behandeling van maligne beentumoren

Gelukkig ligt de tijd, waarin een patiënt met een kwaadaardige beentumor zonder metastasen op afstand vrijwel altijd een amputatie cq exarticulatie werd voorgesteld, nu ver achter ons.

Reeds vrij vroeg (in de vijftiger - zestiger jaren) is geprobeerd om maligne beentumoren die mogelijk voldoende radiosensibel waren eerst te bestralen en, als het effect op de tumor bevredigend leek, te reseceren. De resultaten waren zeer teleurstellend. De wondgenezing was slecht en lokale recidieven kwamen vaak voor; de methode is dan ook nooit echt geaccepteerd.

De meeste patiënten bij wie een amputatie of resectie was uitgevoerd overleden bovendien aan later manifest wordende metastasen. Slechts bij enkelen kon het beloop door excisie van longmetastasen gewijzigd worden.

In het begin van de zeventiger jaren kwamen de eerste berichten over een gunstige invloed van behandeling met een combinatie chemotherapie bij Ewing sarcoom en osteosarcoom. Toen bleek, dat met de schema's van Rosen een hoog percentage van de osteosarcomen in het amputatiepreparaat in sterke regressie was gegaan na een preoperatieve behandeling van enkele weken en dat Ewing sarcomen als het ware

"wegsmolten" met chemotherapie gevolgd door radiotherapie en dat de verwachte metastasen vaak wegbleven, waren we enorm verbaasd, verrast en verheugd. Toen na enige tijd bleek dat de verbeteringen van het beloop reëel waren en dat bij intensivering van de chemotherapie de prognose nog gunstiger werd, ontstond er op vele plaatsen in Noord Amerika en Europa - met Groningen op de voorste rij - een grote en naar zou blijken terecht hoopvolle bedrijvigheid in de centra waar veel beentumoren werden behandeld. Technieken werden ontwikkeld om het gebied waar een Ewing sarcoom was bestraald chirurgisch te verwijderen na het eind van de chemotherapie omdat er - afhankelijk van het oorspronkelijke volume van de tumor - een kans op lokaal recidief bleef bestaan. Vaak was het mogelijk een procedure te ontwikkelen die tot geringe mutilatie leidde. Bij de osteosarcomen, zo vaak dicht bij een gewricht gelokaliseerd, moesten er in de regel veel grotere technische problemen worden opgelost om ernstige mutilatie te vermijden.

Hoe verheugend de sterke afname van het volume van de tumor en het verdwijnen van de infiltratieve groei aan de periferie ook waren, de eis van oncologisch perfecte chirurgische techniek bleef bestaan, omdat er nooit sprake was van volledige necrose van de tumor. Een gewricht waarin ergens tumoordoorbraak, hoe gering ook, verwacht mag worden, moet geheel gesloten in continuïteit met de rest van het preparaat worden verwijderd. Weefselcompartimenten - een op dit gebied relatief laat algemeen erkend begrip - waarin tumorinfiltratie is aangetoond of wordt vermoed, moeten compleet worden uitgeprepareerd. Alle inventiviteit en knutselvreugde konden worden gebruikt om de meestal grote skelet- en spierdefecten die door de resectie ontstonden te overbruggen - spacers voor het bovineinde van de humerus, gewrichtsprothesen van allerlei aard voor de heup en de knie etcetera - en de geniale omkeerplastiek van van Nes kon uit de kast gehaald worden om met nog enkele technische verbeteringen met zeer goed functioneel resultaat bij kinderen te worden gebruikt. De inspanningen van arts en patiënt en vele anderen waren niet meer voor niets nu de levensverwachting met sprongen was verbeterd. Bij deze groep van jonge mensen wordt ook een goede revalidatie en sociale re-integratie bereikt.

De hier geschetste ontwikkeling van de coöperatieve kankerbehandeling werd in Nederland met name aan de Groninger Universiteitskliniek door Jan Oldhoff gestimuleerd en ontwikkeld.

## JAN OLDHOFF EN DE CHIRURGISCHE ONCOLOGIE IN NEDERLAND

A. Vermey

Professor doctor Jan Oldhoff werd op 09.09.91 benoemd tot Erelid van de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie: waarlijk een gebeurtenis om even bij stil te staan en om te zien.\*

Het was voor de Lustrumcommissie vanzelfsprekend een grote voldoening dat Bestuur en Leden direct het voorstel overnamen om ter gelegenheid van het 10-jarig bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie drie voortrekkers in de chirurgische oncologie te huldigen door hen tot Erelid te benoemen. Het idee van de toenmalige voorzitter van de Vereniging Dr. B.B.R. Kroon, om voor deze speciale gelegenheid Groningers Groningers, Leidenaren Leidenaren en Amsterdammers Amsterdammers toe te laten spreken kon ik niet afwijzen, ondanks het feit dat het misschien wat provinciaal is getint. Wel heb ik daar even over gearzeld, omdat het optreden van de heren Oldhoff, Zwaveling en van Slooten nu juist dit provinciale ver te boven gaat. Naast professor Zwaveling en professor van Slooten is professor Oldhoff voor de Chirurgische Oncologie in Nederland van nationale betekenis geweest en is dat gelukkig nog.

Wat moet je over en tot zo iemand die bovendien in je eigen beroepsleven van zo groot belang is geweest, nu nog verder zeggen? Het curriculum vitae van Oldhoff en zijn lijst van publicaties en prestaties hebben een respectabele omvang bereikt. Deze academische maatstaf voor grootheid is lang, dik en goed verzorgd. Vele A-viertjes worden ermee gevuld, ook als men van een klein lettertype gebruikmaakt. De details zal ik u besparen.

Zijn daden op chirurgisch oncologisch gebied zijn velen van u bekend. Als één der eersten, zo niet de eerste in de wereld, heeft hij 30 jaar geleden het fundament gelegd ("dank zij professor Eerland" zegt hij dan zelf) en vervolgens het aanzien gegeven aan een universitaire chirurgisch-oncologische afdeling die in dit land en in sommige buitenland niet onbekend is gebleven. Zijn doorvoeren van de regionale perfusie in Nederland, ik mag eigenlijk wel zeggen in Europa, heeft velen aan het werk gezet, van geijkte paden afgehouden en in internationale werkgemeenschappen bijeengebracht.

\*Rede uitgesproken door de voorzitter van de Lustrumcommissie van de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie op 09.09.91 te Apeldoorn bij de benoeming van Prof.dr. J. Oldhoff tot erelid van de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie.

Nog is men daarover niet uitgepraat en uitgedacht.

Hij was opnieuw één der eersten die in Nederland de waarde en de plaats van laser- en cryochirurgie exploreerde terwijl ondertussen de multidisciplinaire opzet van de hoofd-halsoncologie hem indringend bezighield. Zijn streven naar algemene kwaliteitsbevordering, ook buiten de eigen afdeling, bracht hem ertoe het initiatief te nemen tot de oprichting van het Noordelijk Oncologisch Beleidscentrum in 1970. Hij smaakte het genoeg dat ook anderen het belang daarvan inzagen, en dat is een belangrijke factor geweest in de totstandkoming van de Integrale Kankercentra enkele jaren later. In 1978 ging het Noordelijk Oncologisch Beleidscentrum op in het Integrale Kankercentrum Noord-Nederland.

In de meer recente jaren volgden zijn niet aflatende stimulerende activiteiten op het gebied van de extremitetsparende behandeling van patiënten met bot- en weke delensarcomen, de intra-operatieve radiotherapie en vooral die op het terrein van het onderwijs in de chirurgische oncologie, bestemd voor medici, aankomende medici en allen, die maar wilden kijken, luisteren en leren.

Ik ben mij er van bewust dat wat ik zojuist heb gezegd maar een kleine opsomming is van datgene, wat Oldhoff in de Nederlandse chirurgische oncologie heeft teweeggebracht.

Daarbij heb ik nog niet eens recht gedaan aan zijn steeds op de voorgrond staande zorg voor de hem toevertrouwde patiënten en zijn ijver om in de oncologie multidisciplinaire samenwerking te bewerkstelligen.

Hem kennende meen ik dat hij de eerste zal zijn om mij van verdere uitweidingen op dit gebied te weerhouden. Het is daarin dat naar mijn mening de kracht en grootheid van Oldhoff is gelegen.

Velen onder u, nog te jong om in dezen beter te weten, zijn mogelijk niet onbekend met andere namen uit het Groningse, verbonden aan zaken die ik zojuist heb genoemd. Het zal hun dan opvallen dat Oldhoff de auctor intellectualis van dit alles was en is; laat dat u gezegd zijn. Die namen - die hijzelf steeds geneigd is wél te noemen - heb ik nu maar eens achterwege gelaten. Ik suggereerde het al: Oldhoff is een man met een leiderschap van een zeer modern stempel. Kennen wij niet alleen uit eigen ervaring of van horen-zeggen de chirurgische leidlieden van het aloude militaire model, waar individuën en groepen zo vaak om roepen als zij een vaderfiguur nodig hebben om hun problemen op te lossen?

Welnu, Oldhoff is dat niet.

Naisbitt en Aburdene schrijven in hun recent verschenen boek "Megatrends 2000" dat voor de negentiger jaren geldt dat het belangrijkste organisatieprincipe is verschoven van management dat als doel het controleren van een organisatie heeft, naar leiderschap dat zich ten doel stelt het beste in mensen naar boven te brengen. Dat is,

zo zeggen zij, een democratisch maar veeleisend leiderschap dat mensen respecteert en zelfmanagement, zelfstandige teams en 'organisaties binnen de organisatie' stimuleert. Een dergelijk leiderschap is Oldhoviaans, voor mij en mijn directe collegae al jaren niets nieuws, maar kennelijk zijn tijd ver vooruit.

Met deze instelling heeft Oldhoff ook aan de wieg gestaan van de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie. Geen feitelijk oprichter - daar waren anderen voor - maar meer een aanduwer, maar dan iemand met visie, die wegen wijst, methoden aangeeft en stimuleert zonder in gedram te vervallen.

De Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie rekent het zich tot een eer zo iemand onder haar leden te tellen, en vanaf heden onder haar Ereleden.

Algemeen Provinciaal- Stads- en  
Academisch Ziekenhuis  
Groningen  
Tel. 39123

## CHIRURGISCHE KLINIEK

### Afd. ALGEMENE CHIRURGIE

#### Spreekuur:

OVERIGE SPREEKUREN CHIRURGISCHE KLINIEK	
Ongevalschirurgie	Nw pat doorlopend controle: ma. t/m vr. 8-11 uur
Thorax Chirurgie	Dr. J. Homan v/d Heide ma t/m vr. 13.30-15u.
Orthopaedi	Dr. W. Mol di-do 8-10.30u.
Urologie	Dr. M.H. Karamat Ali di-wo-vr. 8-10.30u.
Plastische Chirurgie	Dr. A.J.C. Huffstader wo-vr. 8-10.30u.
Vaatchirurgie	Dr. A. Vafi do. 14-16u.
Polikliniek	Dr. J. Oldhoff ma. 13.30-16u.

Maandag t/m vrijdag 13.30-15 uur

*Deze kaart bij elk bezoek meebrengen*

Voor spoedgevallen dag en nacht geopend.  
Bericht sturen van adreswijziging of verandering  
van huisdokter.

Spreekuur Chirurgie 1964

## OLDHOFF ALS BESTUURDER

H. Doorenbos

Bij het terugtreden van Prof.dr. J. Oldhoff past een terugblik op de periode, waarin hij zijn werkzaamheden op klinisch en organisatorisch terrein heeft vervuld. Elders in het Liber Amicorum kunt u over zijn klinisch werk lezen. In dit gedeelte wordt een aantal punten besproken die een beeld vormen van de "medische kanker politiek". Het is niet de bedoeling een volledige historische beschouwing te geven van alles dat vooraf ging aan de oprichting van het Integraal Kankercentrum Noord-Nederland. Uit de grote hoeveelheid gegevens worden slechts enkele genoemd ter tekening van de sfeer waarin Jan Oldhoff aan verschillende aspecten heeft gewerkt. Bij een klein deel daarvan heb ik zelf een rol gespeeld.

Vaak heeft Oldhoff een brugfunctie vervuld tussen de landelijke en plaatselijke werelden die zich met de oncologie bezig hielden. Een groot aantal afkortingen werd gebruikt om deze gebieden aan te duiden waarbij overlap en ook geleidelijke verschuivingen van werkterrein de overzichtelijkheid van het geheel niet bevorderden. In 1952 werd het Groningen Universitair Kanker Centrum (GUKC) opgericht. Daarin ontstond een begin van samenwerking tussen het curatorium van de universiteit, de directie van het Algemeen Provinciaal Stads en Academisch Ziekenhuis (APSAZ, later Academisch Ziekenhuis Groningen (AZG) genoemd), de hoogleraar chirurgie Prof.dr. Eerland en de radiotherapeut dr. Stam. Namens de universiteit trad de president curator drs. Dijkhuis als voorzitter op, namens het ziekenhuis de geneesheer-directeur drs. Bolt die secretaris-penningmeester werd. Beiden waren ex-huisarts. Een internist speelde geen rol in dit geheel. Immers, nadat chirurg en radiotherapeut hun werk hadden gedaan, had de interne geneeskunde de patiënt niet meer te bieden dan palliatie, symptomatische pijnverlichtende behandeling.

Het GUKC had als taak het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek, het onderwijs aan medische studenten en het coördineren van subsidie-aanvragen bij het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF), dat na adviesaanvraag bij de Wetenschappelijke Raad al dan niet tot het krijgen van financiële middelen leidde. Voordat de subsidie-aanvragen naar het KWF konden worden gestuurd, was ook nog goedkeuring door de Medische Faculteit vereist. Bij mijn weten heeft de faculteit nooit opmerkingen gemaakt. De verkrijging van het fiat was slechts een extra hobbel in de ambtelijke procedure. In de periode dat ik secretaris-penningmeester van het GUKC was, werden de subsidie-aanvragen gelijktijdig naar KWF en faculteit gestuurd, zodat de sluitingsdatum voor het indienen van aanvragen niet werd overschreden.

Het scoringspercentage van subsidie-aanvragen was niet hoog. Dit zal zeker veroorzaakt zijn geweest door onvoldoende kwaliteit van de aanvragen - ook het GUKC paste slechts marginale toetsing toe - maar ook andere factoren speelden een rol. Op instigatie van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW) kwam het tot een fusie van de Wetenschappelijke Raad van het KWF met het Landelijk Overlegorgaan Kankercentra (LOK). Bovendien werden de onderzoeksprojecten van het Nederlands Kanker Instituut (NKI), omvattende het Antoni van Leeuwenhoek Huis inclusief laboratoria, en die van het Rotterdams Radiotherapeutisch Instituut (RRTI) aan externe evaluatie onderworpen. Beide instellingen werden behalve door gelden uit de patiëntenzorg en KWF bovendien door de overheid financieel gesteund. Het bleek, dat met name een aantal klinische projecten een onvoldoende onderbouwing had.

Naderhand werd in overleg tussen GUKC-voorzitter drs. Dijkhuis, Prof.dr. Nieweg, destijds voorzitter van de Wetenschappelijke Raad van het KWF, drs. Meinsma (KWF) en Prof.dr. Muntendam (overheid) vastgesteld dat er redenen waren om het KWF collectegeld en de overheidsbijdrage aan NKI en RRTI landelijk wat meer te spreiden. Van overheidswege werd de Nationale Commissie Kanker Onderzoek (NCKO) ingesteld, waarin ik, als opvolger van Nieweg, enige tijd zitting heb gehad.

Dit alles leidde tot een iets grotere armslag voor het GUKC. Einde vijftiger jaren werd de chirurg Stenger als coördinator voor registratie van aantal en soort van kankergezwellen in de noordelijke regio aangesteld. Niet lang na zijn promotie over het maagcarcinoom vertrok hij en vestigde zich elders. Begin 1961, na gepromoveerd te zijn op het onderwerp geriatrische chirurgie, nam Oldhoff zijn taak over. Het heeft lang geduurd voordat een goede registratie van de grond kwam. Het onderwerp was weinig inspirerend en de medewerking zowel vanuit het AZG als uit de perifere ziekenhuizen was niet erg groot. Geen wonder dat dit bijbaantje naast een volledige dagtaak als chirurg voor Oldhoff tot onvoldoende resultaat leidde. Toch was het nuttig om gegevens te verzamelen, omdat hiermee argumenten konden worden verkregen voor het instellen van consulentschappen in de noordelijke regio. Een poging vanuit de radiotherapie de registratie op poten te zetten mislukte eveneens. In het jaarverslag over 1992 van het Groninger GUKC valt te lezen dat een goede registratie nu eindelijk, dertig jaar later, is gerealiseerd. Maar nu terug naar het GUKC.

Eind 1961 bestond het bestuur uit de heren Dijkhuis en Bolt als voorzitter respectievelijk secretaris-penningmeester en als leden Prof.dr. Eerland, hoogleraar Chirurgie, Prof.dr. Blickman, hoogleraar Radiologie en Mr. Addens, secretaris van het curatorium van de universiteit. In 1962 werden daar aan toegevoegd als medewerkers dr. Stam, radiotherapeut, dr. Oldhoff als coördinator, dr. Kiestra als fysicus van de radiotherapie en, wisselend, een patholoog-anatoom. Bovendien werd een werkgroep hormonale therapie ingesteld bestaande uit Eerland, Blickman, Stam, Oldhoff en

Doorenbos. Deze grote groep was niet erg productief. Op initiatief van Dijkhuis werd het GUKC bestuur gereorganiseerd. De heren Dijkhuis en Bolt traden terug, zodat de directe contacten met universiteit en ziekenhuis verbroken werden. Enig contact bleef er bestaan door de benoeming van de heer Scheepstra van de dienst personeelszaken RUG als lid van het bestuur. Als voorzitter werd aangezocht dr. Ubbens, radioloog en geneesheer-directeur van het Groninger Rooms Katholiek Ziekenhuis, als secretaris-penningmeester Oldhoff. Oldhoff heeft ruim twintig jaar een bestuursfunctie gehad in het GUKC. Aan het eind van de zeventiger jaren werd hij door mij opgevolgd. Zelf werd hij toen secretaris van het IKN in oprichting. Het GUKC was in die jaren weinig meer dan administratief aanspreekpunt voor indiening van subsidie-aanvragen bij het KWF en het beheer van verkregen middelen. Het was geen contactpunt tussen de onderzoekers onderling. Veel energie ging verloren in discussies over het verdedigen van klinische zowel als preklinische vakgroepen binnen een nog steeds niet tot rust gekomen medische faculteit.

Inmiddels was via de eerder genoemde NCKO door Prof.dr. van Bekkum gesugereerd een aantal zogenaamde Integrale Kankercentra op te richten. Deze zouden moeten bestaan uit een universitair gedeelte met als hoofdtaak onderzoek en onderwijs aan studenten en postdoctorale voorlichting respectievelijk advisering aan niet-universitaire specialisten. Het KWF gaf reeds enige jaren toeslagen op het inkomen van een aantal op oncologisch terrein werkzame universitaire specialisten teneinde de continuïteit en het niveau van de universitaire oncologie te ondersteunen. Vooruit lopend op de eventuele oprichting van een Integraal Kankercentrum gaf het KWF enige financiële armslag om via consulentschappen in enkele van de ruim twintig ziekenhuizen in de noordelijke regio de mogelijkheden voor adequate oncologische diagnostiek en behandeling te vergroten.

Dit initiatief ontmoette aanvankelijk veel negatieve reacties. De consulentschappen verenigd onder de naam Noordelijk Oncologisch Beleidscentrum (NOB) ontmoetten veel weerstand. Redenen hiervoor waren het niet bereid zijn van vele specialisten hun eigen medisch handelen ter discussie te stellen, vermeende onfaire concurrentie van het AZG waarbij zelfs termen als broodroof werden gebruikt en angst voor verlies van de mogelijkheid te rade te gaan bij specialisten bij wie men zijn opleiding had gekregen en daardoor een goed persoonlijk contact had. De meningen van veel ziekenhuisdirecties waren iets meer genuanceerd maar in wezen dezelfde als die van de specialisten. Dit werd onder meer verwoord door een met mij bevriend geneesheer-directeur, die mij toevertrouwde dat hij over het algemeen zeer gelukkig was met de relatie tussen zijn ziekenhuis en het AZG, maar dat hij graag zou willen dat de afstand in kilometers tussen beide ziekenhuizen wat groter was.

Natuurlijk was alle commotie niet geheel onvoorzien. Het GUKC kon zich gelukkig prijzen met zijn voorzitter Ubbens, directeur van het grootste niet-universitaire



ziekenhuis in Noord-Nederland, die zich met grote inzet toegede op het scheppen van wederzijds vertrouwen tussen AZG en de andere ziekenhuizen. Bovendien was de aanstelling van de internist Polee als directeur van het NOB als "regisseur" van de consulentschappen een goede greep. Hij had niet het stigma van verbondenheid met een van beide partijen en was als internist niet gespecialiseerd in de kankerproblematiek. Hij slaagde er in oncologische besprekingen te organiseren in een aantal ziekenhuizen. Hierdoor konden problemen naar buiten komen, die hij als postduif meenam naar het op dat terrein meest ervaren lid van de AZG staf. Hij bracht diens suggesties weer over aan de vraagsteller. Voor vele oncologische aandoeningen initieerde hij onderzoeks- en behandelingsprotocollen die in samenspraak tussen de medische staven van in verschillende ziekenhuizen werkzame perifere deskundigen en leden van de medische staf van het AZG.

Toch was de financiële basis van het geheel nog wankel; deze bestond voornamelijk uit op "project basis" verleende subsidies van het KWF. De consultants vanuit het AZG op wie steeds meer een beroep werd gedaan, verlangden meer zekerheid voor hun positie. Formeel was het IKN nog niet opgericht. De medische faculteit stond en staat nu nog - onder de druk van opgelegde bezuinigingen; de verhouding AZG - medische faculteit was - en is - nog niet uitgekristalliseerd.

In deze situatie leek het gewenst het IKN een gezicht te geven. Daartoe werd aangezocht de heer Bongaerts, president-directeur van de NAM. Bovendien werd het duo Maats-Terpstra, dat zich een naam had opgebouwd bij het oplossen van problemen in de ziekenhuiswereld, ingeschakeld. In deze omstandigheden werd langs wegen die voor mij niet geheel duidelijk waren, een opslag op de verpleegprijs ingevoerd voor bekostiging van de NOB activiteiten. Vooraf ging hieraan een enquête naar de ziekenhuizen of zij zich konden vinden in en bereid waren te participeren in een IKN organisatie. Na een algemene positieve reactie werd de IKN organisatie geformaliseerd. Nu gingen Oldhoff en Polee het IKN "verkopen" aan de medische staven van de ziekenhuizen. Dat dit niet gemakkelijk was, heb ik zelf mogen ondervinden toen ik wegens verhindering van Polee samen met Oldhoff een drietal ziekenhuizen heb bezocht. Laat ik me beperken tot de uitspraak dat het geen prettige avonden waren. Ik heb toen de opgewektheid, het incasseringsvermogen, de diplomatie en de volharding in afwezigheid van enig eigen belang van Jan Oldhoff ten zeerste bewonderd. Korte tijd later werd een geheel nieuw GUKC bestuur samengesteld, waarin alle afdelingen van de medische faculteit waren vertegenwoordigd. Op aandringen van de faculteit heb ik nog enige tijd als adviseur gefunctioneerd; het nieuwe elan maakte dit al spoedig overbodig.

Opmerkelijk is de accentverschuiving van het onderzoek in de richting van de interne geneeskunde onder leiding van de bijzonder hoogleraar in de fundamentele medische oncologie Prof.dr. N.H. Mulder. Deze werd mogelijk door het beschikbaar komen

van steeds meer cytostatica, waarmee soms spectaculaire resultaten kunnen worden bereikt, maar die ook ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken. Het is de verdienste van Mulder, Oosterhuis, de Vries en Hoekstra geweest dat voor het GUKC een goede inpassing werd bereikt binnen het Facultair Onderzoeks Gebied Oncologie (FOG) conform de heersende opvattingen over de productiviteit van onderzoekslijnen en de meting van de resultaten van medisch onderzoek ter vergelijking hiervan met wat in andere universitaire instituten wordt gepresteerd.

Jan, het beste wat we je kunnen wensen is naast de goede gezondheid een blijvende harmonische samenwerking tussen patiëntenzorg en onderwijs enerzijds en onderzoek anderzijds, beide verankerd in het Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, dat zijn bestaan voornamelijk aan jou heeft te danken.

# OLDHOFF EN ZIJN ROL BIJ HET IKN

J.R.B. Polec, R. Otter

## Inleiding

Oldhoff was en is nog een bijzonder fenomeen als mens, chirurg en vriend en last but not least als denker met een toekomstvisie op een breed terrein en daarbij een diep gelovig persoon. Zijn rol zal in een aantal fasen van de ontwikkeling van het IKN en de voorgeschiedenis hiervan worden belicht.

## Universitair Kanker Centrum (1953-1974)

In het begin van de vijftiger jaren werd het Universitair Kanker Centrum (UKC) opgericht. De activiteiten waren voornamelijk gericht op onderzoeksprojecten. Deze werden doorgestuurd naar het toenmalige Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) voor goedkeuring tot financiering. Logisch, want het KWF was oorspronkelijk initiatiefnemer tot oprichting van Universitaire Kanker Centra op diverse plaatsen in Nederland. Daarnaast werd door het KWF ook de opleiding in de oncologie op de diverse afdelingen van het AZG gestimuleerd door middel van toelagestelsels en instelling van fellow-ships. Oldhoff was nauw betrokken bij het UKC en was jarenlang secretaris van het bestuur.

In 1973 was Oldhoff samen met de toenmalige voorzitter Ubbens naar buiten getreden met een op zich revolutionair beleidsplan voor het UKC. Het doel was de ietwat stoffige en papieren organisatie om te bouwen tot een regionale kankerorganisatie met daadwerkelijke ondersteuning van medische specialisten, werkzaam in de algemene ziekenhuizen in Noord-Nederland, omvattend de provincies Groningen, Friesland en Drenthe. Het richtte zich met name op diegenen, die direct of indirect bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met kanker waren betrokken. Het plan behelsde 13 punten van uiteenlopende aard en omvatte de oprichting van het Noordelijk Oncologisch Beleidscentrum (NOB).

Het karakter van doorgeefluik van wetenschappelijke projecten richting KWF moest verbreed worden tot de patiënten met kanker met alle daaraan verbonden facetten en ondersteuning vanuit de betrokken afdelingen van het AZG. Het gaf de stoot tot een opzienbarende ontwikkeling in de regionale kankerzorg. De financiering verliep via het KWF.

## Het Noordelijk Oncologisch Beleidscentrum (1974-1978)

Eén van de schrijvers dezes, Polee, toentertijd werkzaam als internist te Utrecht, maar opgeleid in Groningen, werd gevraagd om één en ander gestalte te geven.

Besloten werd dat vooraf in alle deelnemende ziekenhuizen oncologiecommissies met positieve interesse voor de oncologie en daarmee overeenkomende taakstelling zouden worden ingesteld en als communicatie-orgaan tussen de instellingen en het Noordelijk Oncologisch Beleidscentrum (NOB) moesten fungeren. Zo ontstond een intensief contact tussen Oldhoff, Polee en vele anderen. Vele duizenden kilometers werden samen per auto afgelegd naar ziekenhuizen in de regio en daarbuiten.

In deze periode werd de grondslag gelegd voor de introductie van consultendiensten in samenhang met een protocolontwikkeling voor diverse tumoren via daartoe ingestelde werkgroepen. Zo kreeg het NOB vormgeving en fungeerde als voorloper van het IKN. Met nadruk wordt gesteld dat ook de wetenschappelijke medewerkers van de afdeling Chirurgische Oncologie en afdelingen binnen de Interne Geneeskunde, alsook vele perifere specialisten en andere deskundigen hieraan hebben bijgedragen. Tevens werden in deze periode bijscholingsbijeenkomsten en micro-symposia georganiseerd waaraan de afdeling Chirurgische Oncologie altijd actief deelnam, en belangrijke impulsen voor de toekomstige ontwikkelingen aangaf. Het liep daarmee voorop in de ontwikkelingen, vergeleken met de situatie in de rest van het land.

## Oprichting en ontwikkeling van het IKN (1978-1994)

Oldhoffs ideeën hadden derhalve een vruchtbare bodem gevonden. Omdat de financiering door het KWF ophield doemde het probleem van de continuïteit op. Hoewel Oldhoff en Polee uitstekende contacten met de zorgverzekeraars hadden, was er toch sprake van onzekerheid in deze. Intussen echter waren al landelijke besprekingen gestart over een opzet van een net van integrale kankercentra, gebaseerd op buitenlandse ontwikkelingen en publikaties van enkele nationale rapporten over deze materie. De overheid ging zich vanaf die tijd actief en constructief met de kankerzorg bemoeien. Een logisch gevolg was dat ook een structurele financiering als gebruikelijk in de gezondheidszorg werd nagestreefd. Dit alles nam veel tijd in beslag. Deze ontwikkelingen vormden tevens de aanzet tot oprichting van het Integraal Kankercentrum Noord-Nederland (IKN), waarin het NOB en het UKC als twee zelfstandige sectoren zouden functioneren, met name patiëntenzorg enerzijds, wetenschappelijk onderzoek en onderwijs anderzijds. Officieel vond de oprichting van het IKN op 15 juni 1978 plaats. In het nieuw gevormde bestuur vervulde Oldhoff de functie van secretaris. Deze taak verrichtte hij in nauwe samenwerking met de voorzitter van het IKN-bestuur en de directeur van het IKN. We waren geen formalisten, doch pragmatici,

hetgeen een groot voordeel was en doelmatig samenwerken bevorderde.

Binnen vrij korte tijd kwam ook een landelijk overlegorgaan van de inmiddels vijf bestaande integrale kankercentra (LOK) tot stand. Oldhoff en Polee werden afgevaardigd in het LOK-bestuur. Later zouden Oldhoff en Botke het IKN in het LOK-bestuur vertegenwoordigen. De contacten met de zeer positief ingestelde zorgverzekeraars werden geïntensiveerd.

Landelijk en derhalve ook regionaal werden de taakstellingen van de Integrale Kankercentra (IKC's) omschreven, zoals patiëntenzorg, kankerregistratie, na- en bijscholing en enkele jaren later de psychosociale zorg. Ook werden voorlichting en preventie genoemd, maar deze onderwerpen werden gedelegeerd aan het KWF. Data-management en wetenschappelijk onderzoek bleven eveneens aan het KWF voorbehouden.

In de jaren 1980/1981 kwam uiteindelijk de structurele financiering tot stand met vaststelling van tarieven voor bureau-formatie, invulling van consultantendiensten en huisvesting. De continuïteit van het IKN was nu gewaarborgd. De ontwikkelingen verliepen in een relatief snel tempo. De bestaande plannen voor consultantendiensten in teamverband, met periodieke oncologiebesprekingen in alle ziekenhuizen van de regio, konden volledig worden gerealiseerd. Bestaande en nieuwe werkgroepen stelden diverse nieuwe protocollen op of reviseerden reeds bestaande richtlijnen. In 1983 besloot de regio Zwolle na ruim beraad zich bij het IKN aan te sluiten. Twee Zwollenaren werden in een gereconstrueerd IKN-bestuur opgenomen. De specialisten uit de Zwolse ziekenhuizen namen deel aan de werkgroepactiviteiten en de afdeling radiotherapie te Zwolle participeerde in de consultantendiensten van deze regio.

Landelijk werd intussen gewerkt aan een opzet voor een landelijke en regionale kankerregistratie, een ingewikkelde en soms moeizame procedure. Oldhoff, nog steeds secretaris voor het IKN-bestuur, zag het aanvankelijk zowel als persoon, als bestuurder niet zo zitten. Hij vond het maar ingewikkeld en twijfelde aan de praktische bruikbaarheid. Eigenlijk curieus, want de Heelkundige Kliniek en derhalve ook zijn afdeling Chirurgische Oncologie was bezeten van statistieken, ongeacht de toen bekende leuze van het bestaan van leugens, grote leugens en statistieken.

Toen echter het landelijk besluit tot invoering van de kankerregistratie en daarmee samenhangende reglementen tijdens het zogenaamde Duindigt-overleg was gevallen, werd ook binnen het IKN het groene licht gegeven, waarbij in de startfase de provincie Friesland als proefgebied werd gekozen. Er werd echter voor zorggedragen dat de op dat moment volledig draaiende consultantendiensten geen hinder ondervonden. In 1986 kon met de proefperiode worden begonnen, in 1989 participeerden alle ziekenhuizen en PA-laboratoria in de kankerregistratie.

Landelijk en dus ook regionaal was de financiering voor de kankerregistratie afzonderlijk en in principe goed geregeld. Het betekende echter een aanzienlijke uitbreiding

van personeel voor registratie en aanschaf van apparatuur voor opslag en verwerking. Dit betekende echter ook behoefte aan aanzienlijk meer ruimte voor huisvesting.

#### IKN naar het jaar 2000

Oldhoffs onuitputtelijke ideeën hebben tot stevige funderingen van het IKN geleid. Rond eind jaren '80 kwam de vraag naar voren of de prijs-/kwaliteitsverhouding voor de diensten van het IKN wel opging. Dat de consulistentendiensten aan kwaliteitseisen voldeden, daar was al door Oldhoff voor gezorgd. Zijn betrokkenheid met de kwaliteit in de oncologische zorg bleek duidelijk toen landelijk de IKC's eisen voor consultverlening en oncologiecommissies opstelden (zie brochure "Oncologische consultverlening"). Zijn actieve en positieve inzet in de Permanente Commissie Oncologie van de Gezondheids Raad heeft geleid tot het rapport "Kwaliteit en taakverdeling in de oncologie" en het tot stand brengen van het symposium "Van Raad naar Daad" (Ede, oktober 1993). De basis voor kwaliteit in de oncologische zorg is gegeven, het IKN zal zich, dankzij Oldhoff, verder ontwikkelen als kwaliteitscentrum in de oncologische zorg.

#### Huisvesting van het IKN

Door de toenemende voorlichtingsactiviteiten, vanaf 1986 de aandacht voor de psychosociale zorg vanwege aanstelling van een coördinator voor deze sector -dit als gevolg van de landelijke besluitvorming op aandrang van de overheid-, de ontwikkelingen binnen de kankerregistratie en het bevolkingsonderzoek borstkanker ontstond de behoefte aan ruimere huisvesting: voor het IKN ontstond een probleem. Met kunst en vliegwerk kon één en ander provisorisch worden opgevangen. Een aantal lokaties in de nabijheid van het AZG werden bekeken, doch om uiteenlopende redenen onvoldoende bevonden. Een locatie in Groningen-Zuid werd afgewezen. Een vestiging in de stad of daarbuiten was nog niet aan de orde. Reden hiervan was dat het AZG intussen net een gigantische ver- en nieuwbouw was begonnen en het IKN in de toekomst fraaie mogelijkheden aanbood. Echter de tijdsfactor speelde een belangrijke negatieve rol. Het was overigens bekend dat de regio sterk geporteerd was voor vestiging van het IKN elders in de stad. Het meende, enigszins terecht, dat het IKN teveel vereenzelvigd werd met het instituut AZG, een beeldvorming waaraan overigens ook het AZG meewerkte. De rol van het IKN en zijn verworven plaats in de oncologische gezondheidszorg was eigenlijk nooit goed tot de directie van het AZG doorgedrongen.

De voorbereidingen voor het te starten bevolkingsonderzoek op borstkanker, waarvoor aanzienlijk extra ruimte nodig was en zeker in de startfase in Groningen een

onderkomen elders in de stad moest worden gezocht, bracht het IKN qua huisvesting in een onhoudbare situatie. De huidige directeur heeft gelukkig met krachtdadige hand en steun van het IKN-bestuur deze problematiek aangepakt en opgelost.

#### Relatie IKN, Universiteit en Academisch Ziekenhuis

Oldhoff nam uit hoofde van zijn diverse functies als hoogleraar/hoofd onderafdeling van de Heelkundige Kliniek, lid van het Conventbestuur AZG, promotor en bestuurslid van het IKN, alsmede de laatste jaren lid van de Gezondheidsraad, een centrale positie in en was de spil in het gehele oncologische gebeuren in de universitaire wereld. Het spreekt dus vanzelf dat er veelvuldig contact met hem bestond en een scala van onderwerpen werd besproken. Het was een uiterst vruchtbare bodem voor de in snel tempo verlopende ontwikkelingen van het IKN. Niet zonder reden was het IKN op het terrein van het AZG als werkplaats van de universiteit gelokaliseerd. Het vergemakkelijkte de contactleggingen met diverse personen en groepen aanzienlijk. Bovendien was de wederzijdse informele berichtgeving een niet te onderschatten element.

Dit was des te belangrijker omdat het integrale karakter van een kankercentrum inhield een samenwerking en verstrengeling tussen het gebied van wetenschappelijk onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg op het terrein van de oncologie. Dit betekende niet alleen samenwerking in bestuurlijke zin, doch ook in de uitvoering. Het directe raakvlak van het IKN was de noodzakelijkheid te beschikken over voldoende ervaren wetenschappelijke medewerkers, waaronder die van de afdeling Chirurgische Oncologie ten behoeve van de organisatie en uitvoering van de consulistentendiensten. Ten aanzien van de Universiteit en het Academisch Ziekenhuis gold de mogelijkheid van onder andere klinisch patiëntgebonden onderzoek. Vaak gebeurde dit in samenwerking met de specialisten in de IKN-regio.

Een overgangsgebied lag onder andere op het terrein van na- en bijscholingsactiviteiten. Een belangrijke aangelegenheid was ook de wijze waarop het IKN de inzet van wetenschappelijke (hoofd)medewerkers of buitengewone hoogleraren ten behoeve van de participatie aan de oncologiebesprekingen in de regio en aan andere relevante activiteiten van het IKN had geregeld. Hierover ontstond op een bepaald moment een ernstig verschil van mening met het College van Bestuur van de Universiteit en facultaire vakgroep enerzijds en het IKN en betrokken medewerkers-consulenten anderzijds. Oldhoff was hierbij door de betrokkenheid van zijn stafleden direct belanghebbende. Hij nam aan een deel van de besprekingen deel en liet het voor de rest over aan de directeur van het IKN. Hij hield zich wijselijk op de vlakte en daarvan heeft hij later beslist geen spijt gehad. De getroffen regelingen waren goed voor het IKN, goed voor de relevante (onder)afdelingen van de klinieken en niet in

het minst ook voor het AZG.

Wetenschappelijk onderzoek en onderwijs bleef als zelfstandige sector behartigd door het GUKC/FOG-oncologie met een inmiddels grondig gewijzigd bestuur. Oldhoff was als lid van het GUKC bestuur opgevolgd door Schraffordt Koops en korte tijd later werd Hoekstra secretaris. De procedures van onderzoeksprojecten bleven onveranderd, evenals de toekenning van fellow-ships.

### Chirurgische oncologie en het IKN

Het zal duidelijk zijn dat in dit liber-amicorum ook van IKN-zijde een hoofdstuk aan de afdeling Chirurgische Oncologie wordt gewijd. Zowel persoonlijk als formeel hadden wij talloze contacten, meestal op de kamer van Oldhoff. Je vernam de visie van Oldhoff over de ontwikkelingen binnen zijn afdeling en hij ventileerde ideeën over zijn vakgebied. Hij leefde mee met de groei en bloei van het IKN en deed vele suggesties. Als secretaris van het IKN was hij punctueel.

Zijn afdeling leverde samen met de afdeling Interne Geneeskunde, Gynaecologie en Radiotherapie een belangrijke bijdrage in mankracht voor het uitvoeren van consulentediensten en participeren in werkgroepen. Dat zijn staf zo intensief meewerkte aan alle relevante activiteiten van het IKN was ook zeker aan zijn invloed te danken. Bovendien verliep alles altijd in een prima harmonieuze sfeer. Samen met enkele anderen was vanaf het begin een kernteam ontstaan dat van essentieel belang was voor de toekomst. Het was een bundeling van gedachtengoed, organisatievermogen, strategisch management en coördinatie hiervan. Pragmatisme en noordelijke nuchterheid waren bijkomende elementen.

In de vergaderkamer van zijn afdeling vond wekelijks het overleg tussen de directeur IKN en het volledige consulenteenteam over de definitieve verslaglegging van de regionale oncologiebesprekingen plaats. Later verhuisde het regio-overleg naar de afdeling Radiotherapie.

### 25-jarig Jubileum Chirurgische Oncologie (1987)

Hoewel anderen hierover aanzienlijk meer zullen berichten, verdient ook in dit kader het 25-jarig jubileum van de afdeling Chirurgische Oncologie vermelding. In januari 1987 werd een driedaags congres georganiseerd in de Martinihal te Groningen. Het congres had als titel "Een vak apart of een apart vak". De belangstelling vanuit de regio en Nederland was groot, de voorbereiding perfect, het weer erbarmelijk slecht. De directeur van het IKN genoot de grote eer de openingsvoordracht te mogen verzorgen. In de wandelgangen kon men horen hoe groot de verdiensten van Oldhoff en zijn staf overal in den lande en ook daarbuiten worden ervaren. Het was een zeer

verzorgd en indrukwekkend congres, de afdeling waardig.

### 10-jarig jubileum IKN (1988)

Het spreekt haast vanzelf dat Oldhoff een belangrijke rol speelde bij de opzet en organisatie van het 10-jarig jubileum van het IKN. Binnen een kleine groep werden de onderwerpen aangedragen en uiteindelijk werd een gevarieerd programma samengesteld, waarbij aan diverse facetten aandacht werd besteed. De viering vond plaats in het Biologisch Centrum te Haren (Gr).

### 15-jarig jubileum IKN (1993)

Ditmaal kon worden geproost op de vele jaren inspanning. Op de "man met de blauwe ogen" (= Oldhoff?) werd de aandacht gevestigd als de WIJZE MAN van en voor het IKN.

### Slotwoord

De geschiedenis van het ontstaan en het verdere verloop van het IKN met referentie naar de betekenis van Oldhoff in het geheel, loopt als een rode draad door dit hoofdstuk. Het is duidelijk dat Oldhoff een centrale rol bij de realisatie van een regionale opzet voor een verantwoorde zorg van patiënten met kanker heeft gespeeld. Zijn doel was te komen tot een goede samenwerking tussen het Academisch Ziekenhuis Groningen en de kleine en grotere algemene ziekenhuizen in een grote dunbevolkte regio met lange afstanden en matige verbindingen tussen kleine plaatsen en steden.

Zijn invloed werd versterkt door zijn karakterstructuur en beminnelijkheid. Dat velen hem hierbij behulpzaam moesten en wilden zijn, was een logische consequentie. Dat zijn verdienste in 1992 met een Koninklijke Onderscheiding werd gehonoreerd was niet alleen een grote eer voor hem, maar ook voor zijn afdeling.

Binnen de gegroeide en ingewikkelde netwerk-organisatie als het IKN, zullen ongetwijfeld bepaalde facetten onbelicht zijn gebleven, maar dit doet niets af aan het geheel.

Beste Jan, in formele zin verlaat jij je stek in de chirurgische kliniek. Jij zult ontegenzeggelijk op meerdere terreinen actief blijven. Onze dank en eerbied voor alles voor wat jij hebt gepresteerd en onze voortreffelijke verstandhouding zullen we nooit vergeten. We wensen je nog een zeer plezierige tijd in goede gezondheid toe.

# ASPECTEN VAN DE CHIRURGISCHE ONCOLOGIE IN DE XX<sup>E</sup> EEUW

H.J. Hoekstra, Th. Wobbes, C.J.H. van de Velde

De ontwikkelingen door de explosieve groei van kennis en technologie in de chirurgie zijn de laatste decennia van dusdanige aard, dat deze voor de individuele chirurg niet meer te overzien zijn. Deze ontwikkelingen hebben ertoe geleid dat binnen de algemene chirurgie subspecialisaties, ook wel aandachtsgebied genaamd, zijn ontstaan waaronder de chirurgische oncologie. De chirurgie is een vak geworden dat niet meer door de eenling in zijn totaliteit kan worden uitgeoefend: de tijd waarin alleenstaande meesters zoals in het begin van deze eeuw Billroth en Halsted excelleerden, is definitief voorbij. Dit besef heeft mede op initiatief van Oldhoff en Zwaveling ertoe geleid dat in juni 1981 de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie werd opgericht. Nadrukkelijk werd gekozen voor een differentiatie binnen de chirurgie, of zoals Oldhoff dit stelde bij het 25-jarig jubileum van de afdeling Oncologie van de Groningse Chirurgische Kliniek: *"De chirurgische oncologie mag geen vak apart worden. Wel dient het als een apart vak binnen de heilkunde te worden beschouwd. Een apart vak dat geen verarming, maar juist extra dimensies geeft aan de heilkunde"*. De chirurgisch oncoloog heeft anno 1994 een veelomvattende taak: behalve een uitgebreide chirurgisch technische ervaring dient hij en in toenemende mate zij, een inzicht te hebben in de andere oncologische disciplines radiotherapie en medische oncologie. Deze chirurg dient ervaring opgedaan te hebben met klinisch experimentele oncologische behandelingen en in staat te zijn aan klinisch vergelijkend onderzoek te participeren.<sup>1</sup> Gezien het snel evaluerende karakter van het vakgebied is continue oncologische na- en bijscholing ter verbetering van de behandeling en zorg noodzakelijk. In universitaire en opleidingsklinieken is het zowel voor de kwaliteit als voor de continuïteit van belang dat tenminste twee chirurgen belast zijn met de zorg voor de patiënt met kanker, een groep patiënten die, door de vergrijzing van de bevolking als maar in grootte toeneemt.<sup>2</sup> De tijd is definitief voorbij dat een chirurg het gehele vakgebied overzag en er is (gelukkig) geen weg terug naar de Groninger chirurgische kliniek die gerund werd door één hoogleraar, een eerste assistent, vier assistenten en één bediende. Dit was echter de situatie in 1914 zoals te lezen in de oratie van Prof.dr. P.J. Kuijper in 1966.<sup>3</sup>

Hoewel de huidige situatie in Nederland in een voortreffelijke gezondheidszorg voorziet is de participatie van chirurgen in managementtaken en fondsenvererving

ten opzichte van hun niet chirurgische oncologische collegae onvoldoende. Hoewel de chirurgen ongeveer 50% van alle nieuwe kankerpatiënten behandelen wordt minder dan 5% van de fondsen bestemd voor kankeronderzoek aangewend voor chirurgische onderzoeksgroepen.<sup>14</sup> De huidige oncologische chirurgen hebben derhalve ook een taak in het stimuleren van jonge onderzoekers (bij voorkeur toekomstige chirurgen) die ook in deze taken kunnen participeren (en werven!).

In 1970 beschreef Oldhoff in zijn oratie "Aspecten van een universitair chirurgische centrum" dat een dergelijk centrum de infrastructuur voor topreferentie moet hebben.<sup>5</sup> Dit, naast de structuur van onderwijs en onderzoek maakt het mogelijk topzorg te bedrijven, zeker voor de zeldzame of infrastructuureel ingewikkelde aandoeningen.

Hierbij hoort kwaliteitscontrole die door de eigen beroepsvereniging wordt gestimuleerd.<sup>6</sup> Deze structuur dient wellicht geëxpliciteerd te worden voordat overheid en patiëntenorganisaties dit gaan doen.

Als wij als basisprincipe voor de chirurgische oncologie hanteren: het verwijderen van de primaire tumor met regionale uitzaaiingen met optimale zorg ter voorkoming van recidief of metastasen met behoud van kwaliteit van leven dan blijkt dit op een aantal gebieden voor verbetering vatbaar te zijn. Een paar voorbeelden:

#### Maagkanker

In Nederland wordt per jaar bij 2.500 patiënten maagkanker gediagnostiseerd waarbij de standaardresectie (R1) leidt tot een vijf-jaarsoverleving van ongeveer 15%. De Japanse resultaten waarbij een R2 (uitgebreidere) lymfeklierdissectie wordt verricht zijn dusdanig beter dat met 74 ziekenhuizen in Nederland een prospectief gerandomiseerd onderzoek werd verricht (1989-1993) met uitgebreide kwaliteitscontrole.<sup>7</sup> Slechts 12 vanuit centra opererende chirurgen verrichtten de R2 resectie terwijl de R1 resectie door de lokale chirurgen werd uitgevoerd. Het gevaar van deze studie was onder andere het uitvoeren van een intermediair type operatie (R1½ resectie). Na de startperiode (met de Japanse chirurg Sasako) van 237 patiënten werd een uitvoerige instructie gegeven per video en iedere operatie (R1 én R2) bijgewoond. Het bleek inderdaad mogelijk zowel R1 als R2 significant in de tweede periode beter (dat wil zeggen volgens afspraken) uit te voeren. Hierbij is een goede samenwerking en afspraak met de patholoog-anatoom onontbeerlijk. De opbrengst van lymfeklieren per lymfeklierstation nam toe bijvoorbeeld bij R1 resecties van 13.5 naar 17.1 ( $p < 0.001$ ) terwijl ook contaminatie (dat wil zeggen onterecht verwijderde lymfeklieren) afnam (van 48% naar 33%;  $p < 0.05$ ).<sup>8</sup> Het is derhalve mogelijk kwaliteit te kwantificeren en te controleren. Helaas is op dit moment de follow-up tekort om enige indicatie te

geven over overlevingsresultaten.

Verdere verbetering van behandelingsresultaten is te verwachten van een nieuwe studie waarin chemotherapie preoperatief wordt gegeven om hiermee het resectabiliteitspercentage, heden ongeveer 66, te verhogen.<sup>9</sup>

#### Colorectale tumoren

Ongeveer 8.000 patiënten krijgen in Nederland per jaar een colorectaal carcinoom. Ongeveer 36% hiervan een rectumcarcinoom. Enige verbetering in de prognose van de coloncarcinoom patiënt is het gevolg van adjuvante chemotherapie op welk gebied mondiaal en landelijk diverse studies prospectief gerandomiseerd plaatsvinden.<sup>10-12</sup> De prognose van de rectumcarcinoom patiënt blijft nog betrekkelijk somber, waarbij het frequent optredende loco-regionaal recidief (in Nederland ongeveer 23%) veelal na radiotherapie, niet alleen een moeilijk te palliëren aandoening is, doch tevens wijst op het falen van de chirurgische intentie.<sup>13</sup> Voor wat betreft de Colorectale chirurgie zijn er echter duidelijke aanwijzingen dat de uitspraak van Moynihan in 1908 herzien moet worden: "*The graft of surgery has in truth reached its limits in respect both of range and of safety*". Een belangrijke ontwikkeling van de afgelopen tien jaar is het uitgebreid toepassen op een veilige wijze van leverchirurgie bij het in de lever gemetastaseerde colorectaal carcinoom. Met het gebruik van het ultrasonische mes in combinatie met vaatafklemming is het mogelijk met gering bloedverlies beperkte morbiditeit en vrijwel tot nul gereduceerde mortaliteit uitgebreide leverresecties te verrichten, waarbij gemiddeld een vijf-jaarsoverleving van 30% wordt bereikt.<sup>14</sup> Tevens worden voor patiënten met niet meer resectabele levermetastasen indrukwekkende responses tot complete remissies gevonden na geïsoleerde leverperfusie met hoge dosis Melfalan al dan niet in combinatie met TNF $\alpha$  (zie ook de hoofdstukken 14 en 15). Een ander aspect betreft de ontwikkelingen ten aanzien van de primaire chirurgie vooral bij het rectumcarcinoom. Reeds in het Gezondheidsraadrapport "Kwaliteit en taakverdeling in de oncologie" van 1993 waar J. Oldhoff deel van uitmaakte, werd voor het rectumcarcinoom gepleit voor een concentratie op basis van tenminste 15 resecties per chirurg per jaar.<sup>15</sup> Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een uitgebreide laterale dissectie zoals uitgevoerd door o.a. Moriya in Japan, Heald in Engeland en Enker in Amerika een vermindering met 15% van het loco-regionaal recidief en een verlenging van de overleving met eenzelfde percentage na een in opzet curatieve chirurgische behandeling kan opleveren.<sup>16-18</sup> Tot nu toe heeft de uitgebreide morbiditeit ten aanzien van blaas en seksuele functie een invoering van deze operatie in de weg gestaan. Door de ontwikkeling van een zenuwsparende techniek zou deze morbiditeit echter beperkt kunnen worden. In 1994 zal een studie in Nederland van start gaan om deze operatietechniek te evalueren, waarbij tevens de rol van de radiotherapie veel kosteneffectiever

zal kunnen zijn, daar deze gereserveerd wordt voor die patiënten, bij wie dit recidief optreedt.<sup>19</sup> Studies zoals deze en de maagstudie leiden niet alleen tot het beantwoorden van een belangrijke patiëntgebonden wetenschappelijke vraagstelling, maar ook tot een verdere standarisatie van de chirurgie met de daarmee gepaardgaande kwaliteitsverbetering. Bij deze initiatieven spelen de universitaire oncologische centra met de chirurgisch oncologische hoogleraren en hun staf een essentiële coördinerende rol.

### Mammacarcinoom

De laatste 30 jaar heeft de behandeling van patiënten met mammacarcinoom grote wijzigingen ondergaan.

In de zestiger jaren werd de biopsie van een mammatumor voorafgegaan door een eenmalige bestraling van de mamma met 5 cGy, vooral met het oogmerk de tumor tijdens de operatie "rustig" te houden. De chirurgische behandeling van het in opzet curatief te behandelen mammacarcinoom bestond tot in de eind zeventiger jaren uit een radicale mamma-amputatie volgens Halsted.<sup>20</sup> In een grote groep klinieken werd tijdens de operatie een deel van de patiënten geselecteerd met een zogenaamde okseltopbiopsie (infraclaviculaire biopsie volgens Haagensen). Indien de lymfeklieren in dit gebied positief waren voor tumor werd afgezien van een ablatieve ingreep om onnodige mutilatie te vermijden. Momenteel is dit selectie criterium nog slechts in enkele klinieken in gebruik omdat het een selectie op niet juiste grond betrof, hoewel de prognose van patiënten met een zogenaamde positieve okseltop beperkt is. Bij de definitieve operatie werd aanvankelijk via een schuine Halsted-incisie, later via de dwarse Stewart-incisie van de huid al het mammaweefsel met onderliggende musculus pectoralis major en minor verwijderd en bloc met de okselklieren. Zonodig volgde postoperatieve radiotherapie waarbij de regionale lymfeklierstations met een zogenaamde McWhirter bestraling werden behandeld.<sup>21</sup> Een goede lokale tumorcontrole van het mammacarcinoom werd bereikt ten koste van een aanzienlijk morbiditeit en een matig functioneel resultaat. Derhalve werd de gemodificeerde radicale mamma-amputatie volgens Madden/Auchincloss geïntroduceerd waarbij de musculus pectoralis major en minor in situ bleven en de nervus thoracicus longus (musculus serratus) en thoracodorsalis (musculus latissimus dorsi) gespaard werden. Postoperatieve radiotherapie bleef een onderdeel van de behandeling bij sommige patiëntengroepen. Zowel het cosmetische als functionele resultaat waren aanzienlijk verbeterd zonder afbreuk te doen aan de lokale tumorcontrole.<sup>22</sup> Een ander voordeel van deze operatiemethode was de goede mogelijkheid tot secundaire mammar reconstructie wegens behoud van de okselcontour.

De eerste grote doorbraak in de behandeling van het mammacarcinoom werd bereikt in het midden van de zeventiger jaren toen Fisher en Bonadonna aantoonde dat bij

premenopausale vrouwen met een mammacarcinoom met positieve okselklieren met adjuvante chemotherapie overlevingswinst kon worden bereikt.<sup>23,24</sup> Vervolgens werd aan het einde van de tachtiger jaren aangetoond dat met behulp van adjuvante hormonale therapie een eveneens grotere overleving was te verkrijgen bij de postmenopausale vrouwen met lymfekliermetastasering, vooral bij vrouwen met een oestrogeen receptor positieve tumor.<sup>25</sup>

In het midden van de zeventiger jaren werd in Nederland een uitgebreid onderzoek gestart naar de waarde van de mammasparende behandeling bij het T1 en T2a mammacarcinoom. Intussen is deze vorm van behandeling mogelijk bij de helft van de vrouwen.<sup>26</sup> De mammografie en cytologie hebben daarnaast bijgedragen de preoperatieve diagnostiek te verbeteren en de chirurgische behandeling, met name die van de mammasparende chirurgie, te optimaliseren. Sinds de introductie van de screening op borstkanker worden chirurgen met patiënten niet zelden geconfronteerd met niet-palpabele mamma-afwijkingen. De problemen zijn sindsdien met name door het frequenter voorkomen van het ductaal carcinoom in situ ingewikkelder dan voorheen en de behandeling en begeleiding is arbeidsintensiever geworden omdat veelal niet meer in één keer de definitieve behandeling kan worden afgerond. De prognose van de jonge premenopausale vrouw met het ver voortgeschreden mammacarcinoom was tot voor kort hopeloos. Voor een nog kleine groep is er echter weer hoop. De behandeling met hoge dosis chemotherapie werd aan het einde van de tachtiger jaren mogelijk door de komst van de zogenaamde groeifactoren, tezamen met de autologe beenmergtransplantatie en heeft geleid tot een sterke verbetering van de ziektevrije overleving.<sup>27</sup>

De chirurgische behandeling van het mammacarcinoom is gedurende de laatste 30 jaar steeds minder mutilerend geworden zonder afbreuk te doen aan het loco-regionale recidiefpercentage. De adjuvante chemotherapie of hormonale therapie hebben bijgedragen aan een toename van de (ziektevrije) overleving. De vooruitgang in de radiotherapie en radiotherapeutische technieken zijn van grote invloed geweest op de mogelijkheid van borstsparende behandeling met veelal uitstekende cosmetische resultaten. De komst van zogenaamde groeifactoren maakt intensieve behandeling met hoge dosis chemotherapie mogelijk, gevolgd door autologe beenmergtransplantatie, waardoor er wederom een verbetering in de ziektevrije overleving lijkt te gaan optreden. De rol van de chirurgie zal met de introductie van de perioperatieve chemotherapie bij het mammacarcinoom mogelijk verder worden teruggedrongen.<sup>28</sup> Toch is chirurgie bij die patiënten bij wie andere behandelingen falen nog steeds de methode van keuze om lokale tumorcontrole te krijgen. Ondanks de verbeterde inzichten en de vooruitgang in de behandeling van patiënten met mammacarcinoom door niet-chirurgische behandelingsmodaliteiten zal de chirurgie zijn plaats behouden en zal zelfs de ablatieve behandeling ook in het jaar 2.000 een goede keus zijn binnen



het spectrum van behandelingsmogelijkheden blijven.

### Oesophaguscarcinoom

In 1976 schreven Oldhoff en Veldhuis: "... our conclusion is that only relatively young patients in fair general condition with tumors less than 5 cm in size without metastases and without peri-oesophageal infiltration are candidates for a therapy aiming at cure".<sup>29</sup>

De chirurgische behandeling van de patiënt met een maligne tumor van de slokdarm heeft zich de laatste 30 jaar echter duidelijk geëvolueerd naar de vorm van chirurgie met meer perspectief. De ontwikkelingen dienaangaande waren echter niet mogelijk geweest zonder fundamentele wijzigingen in ideeën over anesthesie en postoperatieve intensieve zorg. Dit heeft gemaakt dat men wat genuanceerder over de indicatie voor een oesophagusresectie is gaan denken. De prognose blijft echter beperkt en de operatie blijft groot. In ervaren handen echter is de postoperatieve sterfte ongeveer 5%, een heel verschil met de 30% van de jaren 60! Dit vindt ook zeker zijn weerslag in de uiteindelijke overlevingscijfers. Terwijl er wat betreft de operatietechniek in de zestiger en zeventiger jaren discussie bestond over het orgaan van voorkeur voor de reconstructie, colon of maag, is nu vrijwel iedereen het er over eens dat de maag voorkeur als substituuut verdient. Overigens heeft Oldhoff als één der eersten in Nederland het gebruik van de maag gepropageerd.<sup>30</sup> Over de benadering van de slokdarm en de plaats waar het transplantaat moet liggen is men nog niet uitgepraat. De in Nederland meest gebruikte techniek is momenteel de transmediastinale oesophagusresectie, een "blinde" vorm van resectie waarbij in geval van een cardia-carcinoom of distaal oesophaguscarcinoom de tumor à vue kan worden geresecteerd en vervolgens de slokdarm stomp.<sup>31</sup> Bij een hoger gelegen carcinoom moet de tumor stomp uit de omgeving worden losgemaakt evenals de rest van de slokdarm. De anastomose van de maag en de slokdarm komt in de hals te liggen. Critici wijzen steeds op het niet-oncologische karakter van de operatie. De prognose wordt echter niet bepaald door het lokale recidief maar door de regionale metastasering en de metastasen op afstand. Het grote voordeel van de operatie is de kortdurende lengte van de ingreep omdat de thoraxholte niet apart behoeft te worden geopend. Bovendien behoeft geen aparte route gecreëerd te worden: deze komt in het oude oesophagusbed te liggen. Het totale wondoppervlak is beduidend kleiner dan bij de "klassieke resectie".

Het probleem van de naadlekkage heeft zich in de laatste 30 jaar niet opgelost. Een naad waarin de oesophagus is betrokken blijft een probleem. Dit is dan ook één van de redenen voor de meeste chirurgen die zich met oesophaguschirurgie bezighouden de naad van de maag of colon met de oesophagus buiten de thorax te houden. Een veel gebruikte techniek die ook stoelt op deze gedachte is de operatie beschreven door

Akiyama. Hierbij wordt wel een thoracotomie uitgevoerd en wordt de maag retrosternaal getunneld.<sup>32,33</sup>

Evenals bij het carcinoom van de maag heeft men zich ook bij het oesophaguscarcinoom de vraag gesteld of een mediastinale lymfeklierdissectie aan de overleving bij zal dragen. Tot nu toe is het effect van deze extra ingreep niet ondubbelzinnig aangetoond. Voor het cervicale plaveiselcelcarcinoom is er een geheel ander behandelingsplan gekomen. Werd dit gezwel tot in de tachtiger jaren vrijwel altijd bestraald, tegenwoordig wordt indien mogelijk een resectie uitgevoerd en wordt als substituuut een vrij gesteeld jejunumtransplantaat gebruikt. In de meeste academische centra in Nederland wordt deze operatie nu uitgevoerd.

Winst in uiteindelijke overleving doet zich misschien voor indien blijkt dat met preoperatieve chemotherapie (neo-adjuvante chemotherapie) bij het plaveiselcelcarcinoom een groep patiënten kan worden geselecteerd die voordeel hebben van cytostatica.<sup>34</sup> Net als bij het maagcarcinoom lijkt preoperatieve chemotherapie, waarna "adjuvante" chirurgie een belangrijke veelbelovende nieuwe ontwikkeling.

De Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVvCO) verwoordt de aspecten van de chirurgische oncologie in de XX<sup>e</sup> eeuw uitstekend in haar nota Chirurgische Oncologie.<sup>35</sup> De huidige oncologisch chirurg kan slechts succesvol werken in teamverband waarbij ook de samenwerking met disciplines niet direct bij de patiëntenzorg betrokken kan leiden tot verbeterde inzichten in diagnostische behandeling van de toekomstige kankerpatiënt. Daarin verschilt hij van zijn voorgangers die vaak alleen konden excelleren. Echter, de woorden van Atkins uit het Guys Hospital blijven van waarde: "The surgeon of today sits on the shoulders of the giants of the past. The mass of knowledge, of expertise, which now comes so readily to his hand, is the result of centuries of work by devoted men following many disciplines".

### Literatuur

1. Hoekstra HJ, Wobbes Th, Velde CJH van de. The future of surgical oncology. Eur J Surg 1993; 159:589-92.
2. Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ. Incidence of cancer in the Netherlands 1990. Second report of the Netherlands Cancer Registry. Utrecht, LOK, 1993.
3. Kuijjer PJ. Oratie "De mensen in de Heelkunde" Groningen, 1966.
4. Hoekstra HJ, Wobbes, Th. Oncologische chirurgie; de rol van de chirurg in de behandeling van de patient met kanker. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 132:221-4.
5. Oldhoff J. Oratie "Aspecten van een universitair chirurgisch centrum". Groningen, 1970.
6. Nota over het kwaliteitsbeleid van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. Rapport van Goed naar Beter. Utrecht, 1993.
7. Bonenkamp JJ, Bunt AMG, Velde CJH van de, Sasako M. Radical lymphadenectomy for gastric cancer; a prospective randomized trial in the Netherlands. Surg Oncol Clinics of North

- America 1993; 2:443-58.
8. Bunt AMG, Hermans J, Boon MC, Velde CJH van de, Sasako M, Fleuren GJ, et al. Evaluation of the extent of lymphadenectomy in a randomized trial of "Western" versus "Japanese" type surgery in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:443-58.
  9. Velde CJH van de, Keizer HJ. Preoperatieve chemotherapie bij operabel maagcarcinoom (POCOM), studieprotocol. *Ontwikkelingsgeneeskunde* 1993.
  10. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie DC, et al. Levamisole and fluoro-uracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. *N Eng J Med* 1990; 322:352-8.
  11. Gerandomiseerde fase III trial adjuvante behandeling met 5FU/levamisole versus leucovorine/5FU/Levamisole bij patienten met een in opzet curatief geopereerd Dukes C coloncarcinoom (IKN Trial 90-01/NKB-CKVO 90-11R).
  12. Phase III randomized comparative study of adjuvant treatment with 5FU/Levamisole for 12 months versus no treatment following curative loco-regional therapy in colon and rectal cancer stage II and III. *Netherlands Adjuvant Colorectal Cancer Project (NKB-CKVO 90-10)*.
  13. Steup WH. Surgery for cancer of the colon and rectum. *Int J Oncol* 1994; in druk.
  14. Hughes KS, Sugarbaker PH. Resection of the liver for metastatic solid tumors. In: SA Rosenberg (ed) *Surgical treatment of metastatic cancer*. Philadelphia: JB Lippincott, 1987:125-65.
  15. Gezondheidsraad; Commissie Taakverdeling Oncologische Zorg. *Rapport Kwaliteit en Taakverdeling in de Oncologie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1993.
  16. Moriya Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1989; 32(4):307-15.
  17. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69:613-6.
  18. Enker W, Philipshen SJ, Heilweil ML, Hertz REL, Steams MW, Sternberg SS, Janov AJ. En bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. *Ann Surg* 1986; 203:426-33.
  19. Steup WH, Velde CJH van de. Standard lymph node dissection (D3-Resection) in the surgical treatment of primary cancer of the left colon and rectum. A multicenter Phase-II and Phase-III study. *Protocol ontwikkelingsgeneeskunde*, 1994.
  20. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. *Ann Surg* 1907; 46:1-19.
  21. McWhiter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol* 1948; 21:599-610.
  22. Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 1221.
  23. Fisher B, Slack N, Katriach D, Wolmark N. Ten year follow up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140:528-34.
  24. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Eng J Med* 1976; 294:405-10.
  25. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339:1-15, 71-85.
  26. Dongen JA van, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A:801-5.
  27. Mulder NH, Mulder POM, Sleijfer DTh, Willemsse PHB, Ploeg E van der, Dolsma WV, et al. Induction chemotherapy and intensification with autologous bone marrow reinfusion in patients with locally advanced and disseminated breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29(5):668-71.
  28. Pre-Operative Chemotherapy in Operable Breast Cancer (POCOB). EORTC-Breast Cancer Cooperative Group Protocol 10902, 1991.
  29. Oldhoff J, Veldhuis EFM. Some thoughts about the treatment of patients suffering from cancer of the esophagus and cardia. *Acta Chir Neerl* 1976; 28:79-84.
  30. Oldhoff J. Cervico-thoracale abdominale oesophagusresecties met primaire cervicale oesophago-gastrostomie. In: *Actuele chirurgische technieken, Verslag Nederlandse Vereniging ter Bevordering van de Chirurgische Wetenschappen* 1969: 26.
  31. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:643-54.
  32. Akiyama H, Miyazono H. Use of the stomach as an oesophageal substitute. *Ann Surg* 1978; 188:606-10.
  33. Plukker JT. De chirurgische behandeling van het oesophaguscardiacarcinoom in het bijzonder volgens de Akiyama-methode. *Proefschrift, Nijmegen* 1985.
  34. A multicentre prospective randomized study of neo-adjuvant chemotherapy with surgery versus surgery alone in operable squamous cell carcinoma of the esophagus. (KWF-CKVO 88-15R).
  35. *Nota Chirurgische Oncologie van de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie*. Amsterdam, 1994.

# DE CHIRURGISCH PATHOLOOG EN DE ONCOLOGISCH CHIRURG "operationele diagnostiek"

J.W. Oosterhuis

Het thema van de samenwerking tussen pathologen en chirurgen ligt mij na aan het hart. Ik zal er een aantal algemene opmerkingen over maken, maar in het kader van dit bijzondere boek, zal ik het verhaal ook persoonlijk toespitsen.

## In het algemeen

De veelzijdige medische wereld met zijn verschillende disciplines vindt zijn afspiegeling in de pathologie. De meeste specialismen zijn in meer of mindere mate vertegenwoordigd in dit vakgebied. En ieder specialisme draagt iets van zijn eigenaardigheid over op zijn patholoog. Een oraal patholoog heeft een heel andere uitstraling dan een neuropatholoog om maar twee uitersten te noemen. Twee dominante gebieden zijn de medische en de chirurgische pathologie. De typische beoefenaren zijn vrijwel elkaars tegenpolen.

De medisch patholoog heeft een hekel aan de oude naam van het vak: pathologische anatomie. Inderdaad, omdat hij uitsluitend werkt met kleine bipten speelt anatomie nauwelijks een rol in zijn wereld. Hij is theoretisch ingesteld en denkt uiterst genuanceerd.

De chirurgisch patholoog daarentegen heeft een praktische instelling. Zijn diagnose heeft onmiddellijk consequenties voor de geplande operatie. Ingewikkelde operatiepreparaten doen wel degelijk een beroep op anatomische kennis. Hij denkt zwart/wit: kanker of geen kanker, sneevlak vrij of niet, lymfeklier positief of negatief. Hier komt meteen naar voren wat de belangrijkste voorwaarde is voor een goede verhouding tussen de patholoog en de chirurg. Hij moet bereid zijn chirurgisch te denken, als het ware in de huid van de chirurg willen kruipen.

Aan deze eis kunnen pathologen moeilijker voldoen dan men op het eerste gezicht zou denken. De interpretatie van morfologische beelden is in wezen een subjectieve bezigheid, waarbij je moet kunnen relativiseren. De vertaling van een genuanceerde mening over een coupe in een heldere zwart/witte diagnose voor een chirurg kan weerstanden oproepen bij pathologen. Het meten van de dikte van een melanoom tot in twee decimalen achter de komma bijvoorbeeld, is een ergernis voor de patholoog

die zich bewust is van de invloed van tangentiële aansnijding en van de variatie in de mate van schrompeling van het weefsel tijdens het maken van de coupes. Wat is de biologische relevantie van een sneevlak dat microscopisch net vrij is? Hoe arbitrair is vaak de gradering van tumoren? Welke mate van celrijkdom en polymorfie is acceptabel in een residuaal teratoom?

Voor een goede relatie tussen de patholoog en de chirurg is het evenzeer belangrijk dat de chirurg zich kan inleven in deze dilemma's. Aan deze tweede voorwaarde kan bijna nog moeilijker worden voldaan dan aan de eerste. Chirurgen hebben vanuit het karakter van hun ingrepen het liefste te maken met een patholoog die zijn twijfels niet laat merken. Hier dreigt het gevaar van een stilzwijgende overeenkomst tussen de twee partijen: geef mij een zekere diagnose dan stel ik geen moeilijke vragen. In zo'n situatie waarin de discussie uit de weg wordt gegaan, ontstaat de neiging tot overdiagnostiek, omdat onderdiagnostiek aan het licht komt in het klinisch beloop. Laat de chirurg gewaarschuwd zijn. Een patholoog die nooit fouten maakt, balanceert niet op het scherpst van de snede.

Er is geen ontkomen aan: voor een goede relatie moeten de chirurg en de patholoog elkaar kennen. Regelmatig en intensief overleg tussen patholoog en chirurg is noodzakelijk. Daarin moeten algemene regels worden afgesproken waaraan beide zich hebben te houden. De patholoog moet weten welke gegevens essentieel zijn voor de bepaling van het chirurgisch beleid. De meting van de dikte van een melanoom werd bij wijze van voorbeeld al genoemd. Het aantal positieve klieren in een okselklierdissectiepreparaat, de aanwezigheid van een teratoomcomponent in een testiculaire kiemceltumor zijn nog twee willekeurige voorbeelden van zaken die protocollair thuishoren in het pathologie-verslag. In het verslag moeten ook negatieve bevindingen worden vastgelegd als het protocol dat vereist. De chirurg moet op zijn beurt van de patholoog duidelijke instructies krijgen over de manier waarop de preparaten moeten worden ingeleverd om een antwoord te kunnen geven op de gestelde vragen. Belangrijke sneevlakken en cruciale lymfeklieren moeten worden gemarkeerd. Grotere operatiepreparaten moeten worden gefixeerd in een stand die de oorspronkelijke anatomische verhoudingen zo goed mogelijk tot hun recht laten komen. In verband met de toepassing van geavanceerde technieken, electronenmicroscopie, immuun-histochemie, eventueel weefselkweek voor karyotypering, is het belangrijk dat afspraken worden gemaakt over het wel of niet fixeren van het weefsel. In het algemeen zal het de voorkeur hebben dat weefsel vers, niet gefixeerd wordt aangeleverd. Voor de isolatie van RNA moet representatief weefsel onmiddellijk na verwijdering, binnen een tijdsbestek van minuten, worden bevroren in vlocibare stikstof. Voor weefselkweek moet het materiaal zo mogelijk steriel worden gehouden.

Zo'n intensief contact komt natuurlijk de individuele patiënt ten goede. Met enige regelmaat komt het voor dat de patholoog ondanks al zijn inspanningen niet tot een

duidelijke diagnose komt, zelfs niet kan uitmaken of er sprake is van een goedaardige of een kwaadaardige aandoening. Bij een gebrekkige communicatie tussen de patholoog en de chirurg kan dit ernstige gevolgen hebben voor de patiënt óf omdat de behandeling teveel wordt opgehouden, óf omdat te snel en te fors wordt ingegrepen. In zulke situaties is het bijna altijd mogelijk om ook zonder een klassificerende diagnose in zorgvuldig overleg te komen tot een "operationele diagnose". Dit is een werkdiagnose die de patholoog meer tijd en mogelijkheden geeft om tot een uitspraak te komen, zonder de therapeutische mogelijkheden voor de patiënt wezenlijk te schaden. Bijvoorbeeld, bij het vermoeden van een floride reactief proces dat niet met zekerheid kan worden gedifferentieerd van maligniteit kan worden besloten om na een korte observatie opnieuw te bioteren. De "operationele diagnose" luidt dan: "floride reactief proces; maligniteit niet uit te sluiten; biopsie na een aantal weken herhalen". De patholoog heeft geen definitieve diagnose, maar de chirurg kan wel verder met de patiënt.

Een belangrijke vrucht van een dergelijke intensieve samenwerking is ook dat bij de patholoog de bereidheid groeit om nieuwe bewerkingen die het protocol vraagt te implementeren. De veranderingen in de diagnostiek van mammatumoren zijn in dit verband illustratief: de groeiende rol van aspiratiecytologie; de frekwenter toepassing van preparaatradiografie; de geringere betekenis van vriescoupe-diagnostiek. Omgekeerd zal de chirurg bereid zijn om geen verrichtingen te vragen die geen consequenties hebben.

Het kan niet anders of de patholoog en de chirurg lopen als teamgenoten tegen wetenschappelijke vragen aan die ze de moeite waard vinden om samen op te lossen. Daarbij is het aantrekkelijk dat de patholoog eventueel kan dienen als schakel tussen de kliniek en de prekliniek. Tenslotte is de nauwe samenwerking ook vruchtbaar voor het onderwijs. In de eerste plaats voeden de patholoog en de chirurg elkaar op, maar ze zullen elkaar ook betrekken bij het onderwijs aan studenten en assistenten en bij nascholing van collegae.

### In het bijzonder

Tussen weinig chirurgen en pathologen is het contact zo verregaand geweest als tussen Jan Oldhoff en mijzelf.

Toen ik in 1972 afstudeerde was ik vast van plan chirurg te worden. Omdat ik me aangetrokken voelde tot de oncologie vroeg ik een gesprek aan met Oldhoff, van wie ik tijdens mijn co-schappen had horen zeggen dat hij een "begenadigd chirurg" was. Ik kreeg inderdaad een opleidingsplaats. Tijdens mijn co-schappen was ik ervan overtuigd geraakt dat ik voor een chirurg te weinig afwist van de pathologie. De noodzakelijke wachttijd bood een goede gelegenheid om hier wat aan te doen.

Eén telefoontje van Oldhoff met Rolf Eibergen was voldoende om mij een plaatsje te bezorgen op de Afdeling Pathologie. Toen ik allengs aan het twijfelen werd gebracht over mijn chirurgische roeping, was het vooral Oldhoff die me stimuleerde om bij de pathologie te blijven.

Inmiddels had ik een duurzame band met chirurgen en met de chirurgie. In de eerste plaats vanwege mijn experimenteel chirurgisch promotie-onderzoek dat ik samen met René Verschueren uitvoerde onder leiding van Oldhoff. Maar meer nog door de aanstekelijke hoffelijkheid en hartelijkheid die Eibergen uitstraalde in zijn contact met de oncologisch chirurgen. Hij had ook de besluitvaardigheid die de goede chirurgisch patholoog kenmerkt. Een knoop werd doorgehakt, desnoods na er een nachtje over te hebben geslapen. Hij genoot van de "vriescoupe durante operatione". De samen doorleefde spanning en voldoening van de snelcoupe-diagnostiek bracht de chirurg en de patholoog dicht bij elkaar, en smeedde de team-geest die moet bestaan tussen de chirurg en zijn patholoog.

## CHIRURGISCHE ONCOLOGIE IN EEN ALGEMEEN ZIEKENHUIS

A.P. Brinkhorst, J.J. van Goch

Een ongehoord groot aantal patiënten met een in de aanvang gelocaliseerde maligniteit is door ons beiden in de afgelopen kwart eeuw geopereerd. Wij denken daarbij een resultaat behaald te hebben, overeenkomend met onze chirurgische opleiding in Groningen en onze chirurgische principes. "De integriteit van deze patiënt dient voorop te staan - primum non nocere - probeer durante operatione "radicaal" te zijn en waar mogelijk later te herstellen". Wij hebben niet de aantallen patiënten die voor de verschillende soorten tumoren zijn behandeld exact geteld, noch hun overlevingspercentages nagegaan. Slechts enkele tumorsoorten zoals rectum, long en parotis zijn bewerkt in onze praktijk, de resultaten ervan zijn niet representatief om de chirurgische oncologie in een algemeen ziekenhuis in maat en getal uit te drukken. Het zijn derhalve niet onze werkwijze op de OK - "Ach, als je netjes opereert hoeft de patiënt zelden naar de I.C." - noch onze prestaties of onze kwantiteit die in deze bijdrage naar voren komen.

Hoewel de term "algemeen" ziekenhuis -als tegenstelling tot het Academisch Instituut- op een wat stoffige behandeling voor de patiënt zou kunnen wijzen, hebben wij niet nagelaten om in die kwart eeuw onze kennis en kunde in de oncologie op niveau te houden door literatuurstudie en congresbezoek. Afgezien van het feit dat deze wijze van werken een vertrouwensnoodzaak is voor de patiënt (later toetsbaar door middel van een puntensysteem!), blijkt het voor het eigen zelfvertrouwen een "must". Daarnaast verkeerden wij in de bijzondere situatie dat het categorale instituut de Dr Daniël den Hoed Kliniek letterlijk op schootsafstand ligt. Enerzijds maakt dat de samenwerking eenvoudiger, anderzijds is de concurrentie wat betreft patiëntverwijzingen groter!

Als wij als chirurgen pretenderen de tumoren die met grote frequentie voorkomen extra goed te kunnen behandelen, dan moet er naast de expertise nog "iets" zijn, waarom oncologische patiënten in zo grote getale naar ons algemeen ziekenhuis komen en niet naar het gespecialiseerde instituut. De zeer zeldzame solide tumoren, zoals testistumoren, bot- en weke-delen tumoren, alsmede lokaal vervoortgeschreden tumoren die in het algemeen door middel van gecombineerde therapie bestaande uit chirurgie, radio- en/of chemotherapie worden behandeld, zijn uiteraard tumoren die in een oncologisch centrum voor behandeling en follow-up thuis horen.

Eén van de aardige dingen van het chirurgisch werken in een algemeen ziekenhuis is dat men nog de vrijheid heeft om, weliswaar met gelegitimeerde richtlijnen, te werken, maar niet in het nauwe keurslijf van het strakke (regionale) protocol te behoeven functioneren. Dat geldt eveneens, misschien nog wel meer, voor de controle van de oncologische patiënt.

De vraag is of de controle noodzakelijk is. En waarom? En hoe vaak? De operatie is veelal de primaire therapie en daarmee lijkt de zaak voor de chirurg grotendeels te zijn afgedaan. De patiënt komt nog een paar maal op de polikliniek om daarna de band met het ziekenhuis en de behandelaar weer los te laten. Wat zou deze strategie ons veel tijd en werk, en wat zou het de patiënt veel angst besparen. Wat zou het de gezondheidszorg niet veel materie en de maatschappij veel onzekerheid uitsparen.

Welke zijn de redenen om na te denken over oncologische controle?

1. Is de controle er alleen voor het wetenschappelijk doel om met enige zekerheid de percentages locale en algemene metastasering vast te kunnen leggen? Hebben we die "era" niet grotendeels gehad?
2. Is de controle ervoor om het effect van de gevolgde (multidisciplinaire) therapie vast te stellen; protocollair, al of niet in een prospectief onderzoek?
3. Controleren we om ons als behandelend medicus moreel veilig te stellen? "We hebben alles gedaan voor u wat mogelijk was" of "Ik weet 't niet zeker, dat extra onderzoekje doen we er nog even bij".
4. Controleren wij ten bate van de patiënt voor zijn of haar veilige gevoel? Daarmee rechtvaardigen wij de gedachte van de patiënt: "Hoe eerder de uitzaaiing is opgespoord, des te meer kans van genezing heb ik".
5. Stel dat wij als medici niet op alle soort van metastasen controleren, doch bijvoorbeeld alléén op nog redelijk behandelbare metastasen. De patiënt krijgt wel metastasen (die dan later geconstateerd worden), mogen wij in dat geval een juridische claim verwachten, wegens een tekort schietende inspanningsverplichting? In dat geval is het veilig om maximaal te controleren en te onderzoeken op lokale en afstandsmetastasen, en bij positieve bevinding daarvan meteen mededeling te doen en aldus een démasqué aan te dragen van de medische zorg.
6. Of blijkt de controle toch niet meer te zijn dan "pastorale zorg"?

Bij controle van de oncologische patiënt spelen al deze zes factoren door elkaar heen. Over het oordeel van de patiënt wat betreft de follow-up in de oncologie deed de afdeling oncologische chirurgie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht en de afdeling psycho-sociale dienst van het Antoni van Leeuwenhoek Huis te Amsterdam onder leiding van de Graaf (persoonlijke mededeling) een onderzoek bij 146 patiënten. Daaruit bleek dat deze controle 88% van de patiënten een geruststelling c.q. een veilig gevoel gaf. De frequentie van de controles werd door 75% als voldoende ervaren. Het feit dat de (behandelend) "specialist" -en niet een ander- de controle uitvoerde werd door 84% van de patiënten positief beoordeeld. Indien de controles er alleen voor wetenschappelijke doeleinden zouden zijn, dan zou 88% van de patiënten dit accepteren (wel

uitgevoerd door de behandelend specialist). Wat betreft de kwaliteit beoordeelde 80% deze positief, 18% kon zijn verhaal echter onvoldoende kwijt. Tenslotte oordeelden 87% van de patiënten dat zij geen aanvullende begeleiding nodig hadden, terwijl 11% begeleiding van bijvoorbeeld een klinisch psycholoog wel graag had gezien. De resultaten van dergelijke onderzoeken lijken echter zeer afhankelijk te zijn van de mate van betrokkenheid van de specialist met zijn patiënten!

Hoe nu verder? De literatuur biedt een wirwar aan gegevens en conclusies. Meestal luidt de conclusie dat er nog veel onderzoek moet worden gedaan. Zijn er echter andere dan alleen geneeskundige criteria? Een uitgangspunt zou bijvoorbeeld kunnen zijn: Wat is eigenlijk eerlijk te controleren ten opzichte van de patiënt die een maligne gezwel heeft gehad? Moet de patiënt geïnformeerd worden, waarop de controle/follow up gericht is? En moet daarover mededeling gedaan worden als hij/zij voor bepaalde tijd weg mag blijven? Of alleen maar zeggen: "Het gaat goed". Of niets zeggen?

Met alle gegevens uit de literatuur die de laatste tijd bekend zijn geworden, blijkt dat het alleen zin heeft om te controleren indien het eventueel ontstane recidief nog in opzet curatief is te behandelen. Uiteraard is controle op metastasen die bijtijds palliatief behandeld moeten worden (wervelmetastasen, femurmetastasen, etc.), even belangrijk. Doch controle op afstandsmetastasering terwijl de patiënt daar geen klachten van heeft (en zonder gericht onderzoek geen weet van heeft), is een al te grote wissel op zijn of haar hoop.

Het dilemma van vragen zoals in de vorige alinea genoemd, zal voor iedereen herkenbaar zijn.

Voor de controle van patiënten na een oncologische operatie, zonder adjuvante therapie, zouden de volgende overwegingen naar voren kunnen komen:

- a. er zijn meestal nog geen echt specifieke tumormerkstoffen,
- b. beeldvormende technieken zijn nog gebrekkig,
- c. ook andere diagnostische mogelijkheden laten veel vragen open,
- d. voor de meeste solide maligne gezwellen is bij afstandsmetastasering nog geen curatieve behandeling mogelijk.

Voor de periode waarin wij nu leven zal een beperkte oncologische follow-up als nacontrole alleen gericht op nog te cureren metastasen, terecht zijn. Meestal zal dat een lokaal recidief betreffen, soms een metastase op afstand. Vermeld moet worden dat wij onder follow-up verstaan een controle van de patiënt volgens een vastgesteld protocol mede voor wetenschappelijke doeleinden; terwijl nacontrole een regelmatige "check-up" betekent gericht op nog te cureren afwijkingen.

Testistumoren en bijvoorbeeld een aantal weke-delen tumoren die wel degelijk chemotherapeutisch of met TNF behandeld kunnen worden, zijn uiteraard alle tumoren, die in een oncologisch centrum voor follow-up en behandeling thuis horen.

Uit het vele dat de literatuur omtrent nacontrole c.q. follow-up te bieden heeft, volgt hier een keuze.

- Het planocellulaire carcinoom van de huid is zeer zinvol te controleren; zowel op het lokaal recidief, lymfkliermetastasering, als op het ontstaan van nieuwe huidtumoren.<sup>1</sup>
- De waarde van de follow-up van patiënten die een complete behandeling van een pharynx/larynxcarcinoom ondergingen, blijkt echter gering!<sup>2</sup>
- Hoe belangrijk specifieke merkstoffen in de toekomst zullen blijken, wordt benadrukt bij het planocellulaircarcinoom van het anale kanaal.<sup>3</sup>
- Voor het melanoom van de huid is controle op lokaal recidief, lymfeklier- en afstandsmetastasering, als op het ontstaan van nieuwe huistumoren zinvol.<sup>4</sup>
- De schildklier kan in een algemeen ziekenhuis het beste multidisciplinair gecontroleerd worden.<sup>5</sup>
- Alertheid bij de diagnose ductaal carcinoma in situ (DCIS) van de mamma wegens de multifocaliteit in dezelfde mamma en -na locale excisie- het latere "recidief" in de ipsilaterale mamma.<sup>6,9</sup>
- De literatuur is eensgezind wat betreft de follow-up van het maagcarcinoom. Voor de overleving heeft deze geen nut.<sup>10,11</sup>
- De top van het aantal artikelen betreft zeker het coloncarcinoom. Moet men routinegewijs volgens het protocol het CEA-gehalte elke drie maanden bepalen, om die sporadische (solitaire?) levermetastase uit de patiëntenpopulatie te halen die nog resectabel is? Is het verstandig om tevens elke drie maanden een leverecho te doen? Wat een arbeid en kosten alvorens die ene patiënt is gevonden en hoeveel diepgaande gesprekken met de velen bij wie de metastasering er wel is maar therapie niet meer baat. Dit punt van het CEA-gehalte bepalen zal voorlopig controversieel blijven.  
Controle met de colonoscoop na colonresecties blijkt belangrijk, echter na 2 á 3 jaar behoeft dat pas voor 't eerst te geschieden.<sup>12,13</sup>
- Het rectum en het zeer lage sigmoidcarcinoom zijn bij uitstek tumoren die regelmatig controle behoeven wegens hun hoge lokale recidief percentage ( $\pm$  30% in de literatuur) en de mogelijkheid om deze lokale recidieven na detectie operatief behandelen.<sup>14-16</sup> Behalve lokaal rectaal onderzoek (rectaal toucher en sigmoidoscopie), is daarbij de endo-echografie van veel waarde.<sup>17</sup>

Het spreekt vanzelf dat "hoogrisico"-patiënten met bijvoorbeeld een *familiaire* dispositie, (mamma- en coloncarcinoom), en patiënten met een in situ tumor hoge prioriteit behoeven wat betreft de follow-up. Binnenkort zal de genetische screening daarin eveneens een belangrijke rol gaan spelen.

Terwijl de *behandeling* van een patiënt met een solide maligne tumor in een algemeen ziekenhuis exact hetzelfde behoort te zijn als in een oncologisch centrum zal echter de periode daarna op de polikliniek gericht zijn op de *controle* van de individuele patiënt en niet gericht op de follow-up van de patiëntengroep met dezelfde tumor in een strak onderzoeksschema. Die nacontrole houdt wat betreft de patiënten met een hoog risico uiteraard een strak onderzoeksprogramma in, terwijl voor alle patiënten

een tijdschema geldt zoals dat internationaal gebruikelijk is. Deze aparte benadering door de behandelend specialist met kennis van zaken op het spreekuur tijdens de nacontrole zal voor de patiënt een extra kunnen betekenen, dat ver uit gaat boven de geprotocolleerde fysieke controle.

Kortom, we hebben twijfels over de dogmatische benadering volgens protocol bij de nacontrole van de patiënt met een oncologische ziekte. Ter voorkoming van misverstanden: het is niet zo dat wij (Dries en Jan) slechts vervuld waren van twijfels en ons bij het chirurgische handelen hierdoor zouden hebben laten leiden. Integendeel! Maar met het stijgen van de eigen leeftijd is een mildere houding ten opzichte van de belastbaarheid van de patiënt -als medemens- zó essentieel, dat wij daar ook naar gehandeld hebben!

#### Literatuur:

1. Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA. New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications and recommendations for follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:720-6.
2. Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 1992; 28:426-30.
3. Petrelli NJ, Palmer M, Herrera L, Bhargava A. The utility of squamous cell carcinoma antigen for the follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1992; 70:35-9.
4. Kaufmann PM, Crone-Munzebrock W. Tumor follow-up using sonography and computed tomography in the abdominal region of patients with malignant melanoma. *Akt Radiol* 1992; 2:81-5.
5. Taher MA. Post-surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma (letter, comment). *J Nucl Med* 1991; 32:1640.
6. Simpson T, Thirlby RC, Dail DH. Surgical treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. 10- to 20-year follow-up. *Arch Surg* 1992; 127:468-72.
7. Braw M, Erlandsson I, Ewers SB, Samuelsson L. Mammographic follow-up after breast conserving surgery and postoperative radiotherapy without boost irradiation for mammary carcinoma. *Acta Radiol* 1991; 32:398-402.
8. Ringberg A, Andersson I, Aspegren K, Linell F. Breast carcinoma in situ in 167 women: incidence, mode of presentation, therapy and follow up. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:466-76.
9. Ward BA, Mckhann CF, Ravikumar TS. Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. *Arch Surg* 1992; 127:1392-5.
10. Huguier M, Houry S, Lacaine F. Is the follow-up of patients operated on for gastric carcinoma of benefit to the patient? *Hepatogastroenterology* 1992; 39:14-6.
11. Bohm B, Osswald J, Stock W. Follow-up in stomach carcinoma. *Leber-Magen-Darm* 1991; 21:41-4.
12. Granqvist S, Karlsson T. Postoperative follow-up of patients with colorectal carcinoma by colonoscopy. *Eur J Surg* 1992; 158:307-12.

13. Consensus follow-up-onderzoek na operatie wegens colon- of rectumcarcinoom. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132:1810-1.
14. Ovaska J, Jarvinen H, Kujari H, Perttila I, Mecklin JP. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. Am J Surg 1990; 159:593-6.
15. Barkin JS, Cohen ME, Flaxman M, Lindblad AS, Mayer RJ, Kalser MH, Steinberg. Value of a routine follow-up endoscopy program for the detection of recurrent colorectal carcinoma. Am J Gastroenterol 1988; 83:1355-60.
16. Garcia-Valdecasas JC, e.a. Colorectal carcinoma: Results of a follow-up protocol. Dig Surg 1992; 9:204-8.
17. Lohnert M, Dohrmann P, Stoffregen C, Hamelmann H. Value of endorectal sonography in the follow-up of patients treated surgically for rectum carcinoma. Zentralbl Chir 1991; 116:461-4.

## KWALITEITSBEVORDERING EN -BEWAKING

D.J. Steensma

### Voorgeschiedenis

'Waar gehakt wordt vallen spaanders'. Dat was in de jaren vijftig, begin jaren zestig, een bekende uitspraak van de hoogleraar-directeur Prof.dr. L.D. Eerland in de Heelkundige Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Die uitspraak was niet ironisch of berustend bedoeld, integendeel. Op niet mis te verstane wijze werd er namelijk meestal aan toegevoegd 'maar zorg ervoor dat het niet wéér gebeurt!'. Waarna de chirurgisch assistent die zojuist een gemaakte fout had opgebiecht, met een hoge adrenalinespiegel de kamer van de hoogleraar verliet. Einde bespreking.

Fouten en ongevallen in de heelkunde werden in die tijd niet schriftelijk, maar mondeling gemeld, en wel direct aan de hoogste autoriteit. In dat opzicht werd de kwaliteit door de hoogleraar persoonlijk bewaakt vanuit zijn onbetwist gezag. Dat gold overigens niet alleen voor fouten en ongevallen, maar ook voor complicaties. Tijdens de wekelijkse 'grote visite' werden de complicaties van diagnostiek en behandeling door de hoogleraar kritisch met de zaalassistent besproken. De hoofdassistent speelde daarbij een complexe rol: hij souffleerde de zaalassistent, verschaftte hem rugdekking en gaf nadere toelichting op zaken die onbedoeld mis gegaan waren. Maar één ding was duidelijk: ook door de zaalvisite werd de kwaliteit door de hoogleraar hoogst persoonlijk bewaakt.

De maandelijks referereeravonden stonden van oudsher in het teken van kwaliteitsbevordering. Wie herinnert zich niet de goede oude tijd, waarin gerefereerd werd in de bibliotheek, naast de kamer van de hoogleraar? De jongste assistent mocht thee schenken en toehoren. Alle anderen waren verplicht om tijdens de referereeravond aan te tonen dat zij de vakliteratuur nauwlettend volgden.

Wetenschappelijk onderzoek tenslotte, waarvan het resultaat tenminste moest blijken uit enkele voordrachten en/of publicaties, en bij voorkeur ook een proefschrift, diende twee doelen. In de eerste plaats werd wetenschappelijk onderzoek beschouwd als een kwaliteitsbevorderende en vernieuwende activiteit. Voor de assistent diende wetenschappelijk onderzoek echter ook nog een ander doel: het versterkte zijn 'papieren' bij toekomstige sollicitaties. De hoogleraar drong er in dat verband altijd op aan 'meerdere ijzers in het vuur' te hebben.

Kwaliteitsbevordering en -bewaking was dus vroeger, althans in universitaire opleidingsklinieken, een zeer belangrijk en vrij exclusief aandachtsgebied voor het hoogste



gezag, de hoogleraar-directeur. In perifere opleidingsklinieken was de situatie feitelijk niet anders; daar vervulde de opleider, c.q. het hoofd van de afdeling, een vergelijkbare rol. Sindsdien is er veel veranderd, en niet alleen in de heelkundige opleidingsklinieken. De autoritaire hoogleraar/opleider is verdwenen en de onderlinge verhoudingen zijn veel minder hiërarchisch geworden.

Aan de traditionele zaalvisites zijn inmiddels allerlei nieuwe elementen van kwaliteitsbewaking toegevoegd zoals het ochtendrapport, de operatiebespreking, de avondweekend overdracht en de complicatiebespreking. Medische staven hebben de necrologiebespreking ingevoerd en in aansluiting daarop de intercollegiale toetsing. Allerlei commissies met specifieke taken op het gebied van kwaliteitsbevordering en -bewaking zijn opgericht: de infectiecommissie, de geneesmiddelen-commissie, de medisch-ethische commissie, de intensive care commissie, de medische toetsingscommissie, de commissie fouten/ongevallen/near-accidents, enz. enz. Geleidelijk aan is ook aandacht ontstaan voor de organisatorische kwaliteit: opname- en ontslagplanning, medische administratie, automatisering, budgettering enz..

Vanaf de zeventiger jaren hebben de wetenschappelijke verenigingen in toenemende mate gepleit voor protocollair werken, consensusvorming, verbreding van bestaande visitatiesystemen, verplichte bijscholing van specialisten en periodieke herregistratie. Ook dat zijn uitingsvormen van kwaliteitsbevordering en -bewaking.

Terugblikkend op de vijftiger jaren is kwaliteitsbevordering en -bewaking nu in de eerste plaats ieders persoonlijke verantwoordelijkheid en niet meer exclusief een verantwoordelijkheid van het hoogste gezag. Vandaag de dag wordt de hoogleraar-directeur/opleider-hoofd van de afdeling beschouwd als de man/vrouw met visie, die het goede voorbeeld geeft, randvoorwaarden creëert, medewerkers ondersteunt bij hun pogingen om fouten te voorkómen en stimuleert tot prospectief wetenschappelijk werk. Kortom een rol die Jan Oldhoff, mijn vroegere hoofdassistent, collega in de chirurgische oncologie en tenslotte promotor, al in zijn assistentjaren op het lijf geschreven was.

### De huidige stand van zaken

In de afgelopen jaren zijn er in veel ziekenhuizen kwaliteits'projecten' opgezet, zoals blijkt uit het onlangs verschenen rapport 'Inventarisatie kwaliteitsbevordering ziekenhuizen 1992'.<sup>1</sup> Deze inventarisatie maakt duidelijk, dat kwaliteitsbevordering door velen belangrijk gevonden wordt en dat men daarbij vaker multidisciplinair samenwerkt. Op zichzelf beschouwd is dat verheugend, maar het roept toch ook vragen op. Hebben al die projectmedewerkers wel dezelfde doelen voor ogen? Zouden er uiteenlopende belangen in het spel kunnen zijn? Werkt men wel systematisch en gecoördineerd aan verbetering? De auteurs van het zojuist genoemde rapport maken

in dit verband de volgende opmerkingen:

- *hoewel men op veel plaatsen in ziekenhuizen bezig is met kwaliteitsbevorderende acties, komt dat nog niet overal tot uitdrukking in een beleid dat vanuit de top vormgegeven, gecoördineerd en gestimuleerd wordt;*
- *kwaliteit is niet de vanzelfsprekende resultante van goede bedoelingen, motivatie en werklust, maar zeker ook het resultaat van planning, coördinatie en sturing.*

De auteurs signaleren dus een behoefte aan beleid dat vanuit de top vormgegeven, gecoördineerd en gestimuleerd wordt. Zij laten echter in het midden hoe dat beleid er in de praktijk moet uitzien.

### Kwaliteits'management', een nieuw begrip

In 1989 verscheen in de New England Journal of Medicine een publicatie onder de curieuze titel 'Continuous Improvement as an Ideal in Health Care'.<sup>2</sup> De auteur was Donald M. Berwick, hoogleraar kindergeneeskunde aan de Harvard Medical School in Boston. Berwick plaatste twee visies op het begrip 'leiding geven' tegenover elkaar. Eerst beschreef hij de leidinggevende als  *iemand die zijn ondergeschikten controleert en hen over gemaakte fouten de les leest*. Aldus ontstaat een bureaucratische cultuur van regelgeving, controle en persoonlijk 'afrekenen'. Vervolgens schetste hij de leidinggevende als  *iemand die zijn medewerkers verantwoordelijkheid toevertrouwt en hen ondersteunt bij hun pogingen om fouten te voorkómen*. Hierdoor ontstaat een cultuur van klantgericht samenwerken en teamvorming. Berwick koos nadrukkelijk voor de laatste visie en beschreef daarna de grondbeginselen van 'Continuous Improvement' (synoniemen: kwaliteitsmanagement, integrale kwaliteitszorg).

Het begrip integrale kwaliteitszorg ofwel kwaliteitsmanagement<sup>3</sup> is afkomstig uit het bedrijfsleven en werd in de Nederlandse ziekenhuiswereld voor het eerst genoemd in het Hospital Audit project (1985-1988).<sup>3</sup> Uit die periode dateren de eerste aarzelende pogingen, om principes van kwaliteitsmanagement toe te passen in ziekenhuizen en andere instellingen voor gezondheidszorg. Eén van de ontzuiterende conclusies van het project was:  *als men kwaliteitsmanagement en kwaliteitsbeleid echt in alle afdelingen en aspecten van ziekenhuizen wil verankeren, dan kan men rustig aan een termijn van tien jaar denken*.

Inmiddels is kwaliteitsmanagement een vrij bekend begrip geworden, ook door de vele publicaties die over dit onderwerp zijn verschenen. In verscheidene ziekenhuizen wordt momenteel geprobeerd kwaliteitsmanagement te introduceren. Daarbij worden misverstanden, valkuilen en obstakels gesignaleerd.<sup>4</sup> Een van de grootste misverstanden

<sup>3</sup>Kwaliteitsmanagement (integrale kwaliteitszorg) wordt gedefinieerd als: het aspect van de totale managementfunctie, dat bepalend is voor het vaststellen en uitvoeren van kwaliteitsbeleid.

omtrent kwaliteitsmanagement is dat het voor leidinggevendenden een beperkt aandachtsgebied kan zijn, iets waarmee zij zich af en toe zouden kunnen bezighouden. Een nog ernstiger misverstand ontstaat, wanneer leidinggevendenden de verantwoordelijkheid voor kwaliteitsmanagement aan een stafmedewerker delegeren onder het motto 'voor kwaliteitsmanagement moet je niet bij mij, maar bij hem zijn'. Voor een deel worden dergelijke misverstanden verklaard door het woord kwaliteitszorg, dat abusievelijk nog al eens wordt uitgelegd als 'kwaliteit van de zorgverlening'. Het krijgt dan een totaal andere betekenis. Om begripsverwarring te voorkómen is het daarom beter over kwaliteitsmanagement te spreken. Dat woord dekt de lading beter.

Kwaliteitsmanagement betekent voor leidinggevendenden een grote verandering. Het gaat namelijk in de eerste plaats om een andere stijl van leiding geven, zoals Berwick zo fraai beschreef, en pas in de tweede plaats om nieuwe systemen<sup>b</sup> en methoden.

### Basisprincipes van kwaliteitsmanagement

Wat zijn nu de basisprincipes van kwaliteitsmanagement? Wat is daarvan in ziekenhuizen bekend en wat nog niet? Is er verschil met intercollegiale toetsing, zo ja wat is dan echt nieuw? Wat zijn de consequenties wanneer men ervoor kiest? En wie zijn eigenlijk de managers, de leidinggevendenden in een ziekenhuis?

Kwaliteitsmanagement kent vijf basisprincipes: cliëntgericht werken, samenwerken in teamverband, procesgericht werken, preventie van fouten en andere onbedoelde zaken, continu verbeteren door toepassing van de kwaliteitskringloop. Volgens sommigen zijn deze basisprincipes in de gezondheidszorg onbekend, maar het is de vraag of die indruk juist is. De lezer oordele zelf.

Cliëntgericht werken is een breder begrip dan patiëntgericht werken. Bij kwaliteitsmanagement beschouwt men namelijk niet alleen patiënten maar ook huisartsen, wijkverpleegkundigen en andere personen of organisaties (wetenschappelijke verenigingen, patiënten/consumenten organisaties, visitatiecommissies, verzekeraars, geneeskundige inspectie, enz.) als (externe) cliënten. En ook binnen de organisatie ziet men elkaar als (interne) cliënt of leverancier. Cliëntgericht werken kan samengevat worden als: zo goed mogelijk willen voldoen aan de verwachtingen van externe en interne cliënten en aan professionele normen, standaarden en vereisten.

Procesgericht werken betekent, dat men verbetering tracht te bereiken door processen in kaart te brengen en vervolgens betere werkafspraken te maken. Men streeft naar een logische volgorde van juiste beslissingen en doelmatig uitgevoerde activiteiten. Verondersteld wordt dat procesgericht werken niet alleen de doeltreffendheid en de

doelmatigheid, maar ook de onderlinge verstandhouding verbetert. Procesgericht werken, zoals dat in standaard zorgplannen wordt toegepast, vertoont overeenkomsten met besliskundig werken.<sup>5,6</sup> Het is de tegenpool van productcontrole.

Samenwerken in teamverband wil zeggen, dat men gemeenschappelijk doelen op een tevoren afgesproken werkwijze wil bereiken. Een team verenigt mensen die verschillende taken vervullen. Ieders taak wordt belangrijk geacht om het werkproces goed te laten verlopen. Teamwerk is niet vrijblijvend. De principes van teamvorming zijn met name in operatieafdelingen en in afdelingen voor spoedeisende hulp en intensive care, waar medewerkers in hun dagelijkse werk sterk van elkaar afhankelijk zijn, al langer bekend. Karakteristiek is dat teamleden juist onder moeilijke omstandigheden op elkaar kunnen rekenen.

Preventie van fouten en andere onbedoelde zaken (complicaties, wachttijden, onbereikbaarheid, gebrekkige informatie, klachten enz.) wordt door Jones en vele anderen het belangrijkste principe van kwaliteitsmanagement genoemd.<sup>7</sup> Het begrip preventie behoeft ogenschijnlijk in de geneeskunde nauwelijks toelichting. Het wordt altijd in directe relatie tot financieel beleid gebracht, onder het motto 'voorkómen is doorgaans niet alleen beter, maar ook kostenbesparend'. Preventieve maatregelen hebben echter wel hun prijs (preventiekosten) en die moet zo goed mogelijk afgewogen worden tegen de prijs van het bij voortduring afhandelen van onbedoelde gebeurtenissen (foutkosten). Bering heeft recentelijk een beschouwing gegeven over het begrip 'kwaliteitskosten'.<sup>8</sup>

Continu verbeteren door toepassing van de kwaliteitskringloop. De kwaliteitskringloop (synoniemen: besturings-, toetsings-, kwaliteits-, verbeter-, beheers-, Deming-cyclus) is een periodieke herhaling van dezelfde stappen:

*doelstelling > plan > uitvoering > evaluatie > bijsturing > herhaling*

Het begrip 'continue verbetering' verwijst met name naar deze kringloop.<sup>2</sup> Periodieke toetsing wordt in ziekenhuizen al vele jaren toegepast, zij het méér in het dagelijkse operationele werk dan op het tactische (protocollaire) en strategische (beleidsplan) niveau. De meest gebruikte methodische hulpmiddelen in elke kwaliteitskringloop zijn: 'brainstorm' technieken, procesanalyse, probleemanalyse, vaststellen van vereisten en kwaliteitsmeting.

### Wat is nieuw?

De basisprincipes van kwaliteitsmanagement zijn in ziekenhuizen min of meer bekend. Ze worden in de praktijk echter zelden met elkaar in verband gebracht en vrijwel nergens geïntegreerd toegepast, noch in de directe patiëntenzorg, noch in de

<sup>b</sup>Een kwaliteitssysteem wordt gedefinieerd als: de organisatorische structuur, verantwoordelijkheden, procedures, processen en voorzieningen die nodig zijn om voor kwaliteit te kunnen zorgen.

ondersteunende en administratieve diensten, noch in de hoogste top van ziekenhuisorganisaties. Preventie van complicaties, fouten, ongevallen, klachten en andere onbedoelde zaken wordt in ziekenhuizen nog niet systematisch in verband gebracht met het begrip kostenbeheersing. Bij kwaliteitsmanagement worden de begrippen kwaliteitsbevordering en kostenbeheersing principieel aan elkaar verbonden.

Ziegenfuss<sup>9</sup> zette onlangs de verandering van intercollegiale toetsing (Quality Assurance) naar kwaliteitsmanagement (Continuous Quality Improvement) nog eens op een rij:

- verbreding van medische toetsing naar toetsing van de totale zorgverlening;
- verbreding van een medische staffunctie naar een faciliteit voor het gehele ziekenhuis;
- verandering van de opvatting 'goed genoeg' naar de filosofie 'het kan altijd beter';
- verbreding van 'een zaak voor dokters' naar 'een zaak voor alle leidinggevendenden';
- cultuurverandering van een monodisciplinaire naar een multifunctionele benadering.

Ondanks de vele overeenkomsten bestaan er dus ook verschillen tussen kwaliteitsmanagement en de traditionele vormen van kwaliteitsbevordering en -bewaking. Die verschillen verklaren, waarom het in de praktijk ongewone inspanningen kost om kwaliteitsmanagement als algemene werkwijze in ziekenhuizen in te voeren. Ervaring wijst uit dat het van hoog tot laag moeilijk is om vertrouwde persoonlijke routines en improvisatievrijheden in te ruilen tegen nieuwe gemeenschappelijke spelregels.<sup>10</sup> Men kan deze verandering niet zonder planning, coördinatie en sturing realiseren. Goede bedoelingen, motivatie en werklust zijn niet voldoende. Daaraan kan toegevoegd worden dat de verandering onmogelijk tot stand kan komen zonder een directe relatie te leggen tussen kwaliteitsbevordering en kostenbeheersing.

### Kwaliteitsbeleid

Er is dus kwaliteitsbeleid<sup>6</sup> nodig om tot een andere manier van werken te kunnen komen en het is de taak van directies om dat nieuwe beleid vast te stellen. In het algemeen heeft nieuw beleid echter geen kans van slagen, wanneer de leidinggevendenden in een organisatie het gemeenschappelijke belang ervan niet onderkennen. Pas nadat het gemeenschappelijk belang voldoende bekend is en breed onderschreven, komen vragen aan de orde als: hoe moet het beleid er in hoofdlijnen uitzien, wat is het eerste doel en wat is het ultieme doel, in welk tempo kan het beleid tot uitvoering komen, zijn er voldoende middelen en tijd beschikbaar, wie is verantwoordelijk voor wát?

<sup>6</sup>Kwaliteitsbeleid wordt gedefinieerd als: de doelstellingen ten aanzien van kwaliteit en de wegen/middelen die leiden tot het verwezenlijken van deze doelstellingen.

Voor kwaliteitsbeleid in ziekenhuizen is geen receptuur voorhanden. Iedere instelling zal dus noodzakelijkerwijs haar eigen koers moeten bepalen. Het uiteindelijke doel van kwaliteitsbeleid is een situatie te bereiken, waarin patiënten en andere cliënten van het ziekenhuis er op kunnen vertrouwen dat er verantwoorde geneeskundige zorg geboden wordt. Die weg naar kwaliteitsborging<sup>4</sup> is lang. Bij de afronding van het Hospital Audit project<sup>3</sup> in 1988 werd al gesteld dat aan een termijn van tenminste tien jaar gedacht moet worden. Kwaliteitsborging wordt pas na lange tijd bereikt, omdat men onderweg met allerlei misverstanden moet afrekenen, valkuilen moet ontwijken en obstakels moet opruimen.<sup>4</sup> Daarentoent is in de ziekenhuiswereld nog maar weinig bekend, ook buiten Nederland. In het bedrijfsleven is echter veel gepubliceerd over misverstanden, valkuilen en obstakels bij kwaliteitsmanagement. Vooral Gitlow en Gitlow hebben de 'pitfalls' systematisch gerangschikt en beschreven.<sup>10</sup>

### Veranderde omstandigheden

'Waarom al die discussie?' vragen velen zich af. 'Is kwaliteitsmanagement niet allemaal oude wijn in nieuwe zakken, of een modegril die vanzelf overgaat? Kunnen we niet gewoon blijven doen wat we altijd al gedaan hebben? Het gaat toch niet slecht met de geneeskunde in ziekenhuizen? We doen al ons best en we hebben het al zo druk, wat kunnen we nog méér?'

Er lijkt maar één antwoord op al die vragen mogelijk: *de omstandigheden zijn veranderd*. Dáárom past het vroegere kwaliteitsbeleid niet meer bij de eisen van deze tijd. De veranderde omstandigheden zijn welbekend:

- de sterk toegenomen medische mogelijkheden hebben een consumptiestijging veroorzaakt;
- de daarop volgende kostenstijging heeft budgettering noodzakelijk gemaakt;
- het budgetstelsel maakte de kwaliteitsvraag zeer actueel;
- die kwaliteitsvraag moet nu, *anders dan vroeger*, beantwoord worden in relatie tot de beheersbaarheid van volume en prijs van de gezondheidszorg.

Deze veranderde omstandigheden zijn een maatschappelijke realiteit, waaraan geen der betrokken partijen - patiënten/consumenten, artsen, directies van instellingen, wetenschappelijke verenigingen, zorgverzekeraars, overheid - zich kan onttrekken.

Patiënten/consumenten zullen méér eigen risico's moeten dragen om een goede basisgezondheidszorg voor iedereen beschikbaar te kunnen houden.

Artsen zullen duidelijk moeten maken wat onder verantwoorde geneeskunde verstaan moet worden in termen van werkbaarheid (efficacy), effectiviteit, efficiëntie en betaalbaarheid. In het rapport *Kiezen en Delen*<sup>11</sup> is een instrument beschreven, bekend

<sup>4</sup>Kwaliteitsborging wordt gedefinieerd als: alle geplande en systematische acties die nodig zijn om voldoende vertrouwen te geven, dat de dienstverlening voldoet aan de gestelde vereisten.

geworden als 'de trechter van Dunning', waarmee het begrip verantwoorde geneeskunde inhoud zou kunnen krijgen. Voor het leren hanteren van dat instrument is echter tijd nodig.

Directies van ziekenhuizen en andere instellingen in de gezondheidszorg zullen door de Kwaliteitswet Zorginstellingen<sup>6</sup>, waarvoor een breed politiek-maatschappelijk draagvlak lijkt te bestaan, gestimuleerd worden om samen met de medische professie 'spelregels voor kwaliteitsmanagement'<sup>10</sup> af te spreken. De nieuwe kwaliteitswet zal directies verplichten om jaarlijks te laten zien hoe het ziekenhuis doeltreffende en doelmatige gezondheidszorg verleent, die voldoet aan de reële behoefte van de patiënt, patiëntvriendelijk is en periodiek wordt getoetst op kwaliteit.

De overheid zal naar alle waarschijnlijkheid de geneeskundige inspectie opdragen om de kwaliteitswet te handhaven. De inspectie die deze taak ondermeer zal vervullen door inzage te vragen van een kwaliteitsjaarverslag en van een kwaliteitshandboek, zal bevoegd zijn maatregelen op te leggen c.q. verplichtende 'aanwijzingen' te geven.

Wetenschappelijke verenigingen bevorderen en bewaken al vele jaren lang de kwaliteit van de opleiding tot medisch specialist, onder supervisie van de Specialisten Registratie Commissie. Visitatiecommissies toetsen eens per vijf jaar of de opleider nog voldoet aan de opleidingseisen en en of de ziekenhuisorganisatie nog voldoet aan de randvoorwaarden voor erkenning als opleidingsziekenhuis. Sinds enkele jaren worden ook maatschappen zonder opleidingsbevoegdheid gevisiteerd. Momenteel is een visitatiesysteem op instellingsniveau in ontwikkeling.

Zorgverzekeraars hebben, samen met patiënten/consumenten en zorgaanbieders, toenemend belang bij een onafhankelijk en objectief oordeel over de waarde van een bepaald zorgproduct of -systeem. De discussie over certificatie in de gezondheidszorg is daarmee onmiskenbaar in een stroomversnelling gekomen. Men zoekt echter nog naar de samenhang tussen certificatie, visitatie, inspectie en kwaliteitswet. Hoe certificatie zich precies zal ontwikkelen is dus nog niet duidelijk, maar aan de komst ervan wordt nauwelijks meer getwijfeld.

## Conclusies

Alles overziende zullen sommige lezers verzuchten 'kwaliteitsmanagement is voor mij te moeilijk, dat lukt nooit, financiële zaken zijn voorlopig belangrijker'. Anderen zullen zich wellicht uitgedaagd voelen. Maar voor een groot aantal lezers is kwaliteitsmanagement geen nieuw begrip meer en waarschijnlijk hebben velen van hen al met misverstanden, valkuilen of obstakels te maken gehad.

Wat kunnen de conclusies van een en ander zijn? Een algemene conclusie is dat de

eerste ervaringen met kwaliteitsmanagement in ziekenhuizen bekend worden, met inbegrip van misverstanden, valkuilen en obstakels. Een tweede conclusie is dat in deze ontwikkeling, behalve voor ziekenhuisdirecties, een zeer belangrijke rol voor medisch specialisten is weggelegd. Een laatste conclusie is wellicht dat kwaliteitsmanagement lastig is omdat men daarvoor ver vooruit moet denken, vanuit vrij grote onzekerheden.

Maar wát is beter, afwachten vanuit een defensieve houding, of anticiperen op een voorspelbare toekomst? Afwachten heeft tot gevolg, dat men door externe veranderingen overvallen wordt. In dit verband heeft de Jong voorgesteld dat medisch specialisten en directies van instellingen niet meer afwachten, maar samen met ziektekostenverzekeraars op zoek gaan naar overeenkomsten waarin naast prijs en volume ook het begrip kwaliteit betekenis krijgt.<sup>13</sup>

## Literatuur

1. Dubbelboer JS en Timmer-van Rijnsoever JSM. Inventarisatie kwaliteitsbevordering ziekenhuizen. Nationaal Ziekenhuisinstituut, 1992.
2. Berwick DM. Continuous Improvement as an Ideal in Health Care. *N Engl J Med* 1989; 320:53-6.
3. Dubbelboer JS, Bedaux LGM, van der Grijn DJ, Klazinga NS, Schram M, Touw PPJ. Kwaliteitsbevordering in ziekenhuizen 'Hospital Audit'. Nationaal Ziekenhuisinstituut, 1988.
4. Steensma DJ. Misverstanden, valkuilen en obstakels bij kwaliteitsmanagement. *Medisch Contact* 1994; in druk.
5. Steensma DJ, Interacademiale Werkgroep Ziekenhuiswetenschappen. Patiëntenzorg onderzocht: naar een betere afstemming van vraag en aanbod. Lochem: De Tijdstroom BV, 1988; 17-21.
6. Steensma DJ, Palen JJN van der. Sturing van zorgverlening, kwaliteit en informatie. Verslag van het project Standaard zorgplannen. Nationaal Ziekenhuisinstituut, 1991.
7. Jones, David J. Prevention - The Hallmark of Quality. *Qual Assur Util Rev* 1991; 4:107-8.
8. Bering R. Kwaliteitskosten. *Kwaliteit in Beeld* 1993; 1:18-20.
9. Ziegenfuss JT. The Relatedness of Quality Assurance to Continuous Quality Improvement. *Am J Med Qual* 1993; 1:1-2.
10. Steensma DJ. Nieuwe spelregels in ziekenhuizen? *Kwaliteit in Beeld*, 1993; 3:17-9.
11. Gitlow HS, Gitlow SJ. *The Deming Guide to Quality and Competitive Position*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall Inc., 1987.
12. Kiezen en Delen. Rapport van de Commissie Keuzen in de zorg. Den Haag, Albani; 1991.
13. Jong N de. Vernieuwing in de gezondheidszorg heeft haar eigen dynamiek. *Medisch Contact* 1993; 15:453-4.

<sup>6</sup>Een ontwerp Kwaliteitswet Zorginstellingen ligt momenteel ter beoordeling bij de Raad van State.

# DE ONTWIKKELING VAN INTRAOPERATIEVE RADIOTHERAPIE (IORT) IN HET ACADEMISCH ZIEKENHUIS GRONINGEN

H.J. Hoekstra, B.G. Szabo

In het begin van deze eeuw bestraalde de Duitse chirurg Beck patiënten met irresectabele maagcarcinomen intraoperatief met behulp van contactbestralingen. De beperkingen van de bestralingsapparatuur belemmerden echter een goede ontwikkeling van deze vorm van behandeling, hoewel deze vorm van bestraling, de zogenaamde "eventration treatment" nog tot in de vijftiger jaren werd toegepast.<sup>1</sup>

In de zeventiger jaren werd het door de Duitse radiotherapeut Henschke ontwikkelde concept van intraoperatieve bestraling met hoge dosis electronen door Abe in Japan en Goldson in de Verenigde Staten voor het eerst toegepast.<sup>2</sup> De toepassing van intraoperatieve bestraling werd in het begin van de tachtiger jaren door Gunderson in de Mayo Clinic, Tepper in het Massachusetts General Hospital (MGH), en Kinsella en Sindelar van het National Cancer Institute (NCI) verder ontwikkeld. Gelijkijdig toonde de Radiation Therapy and Oncology Group (RTOG) grote belangstelling voor deze nieuwe vorm van radiotherapie.<sup>3</sup>

Hoewel gecombineerde behandelingen van chirurgie, radiotherapie, en chemotherapie een verbetering van de prognose voor verschillende tumoren bewerkstelligde, werd anderzijds een toegenomen morbiditeit van de behandeling vastgesteld. Ondanks moderne bestralingsmethoden bleef beschadiging van normaal weefsel onontkoombaar, met name bij het bestralen van tumoren in het abdomen, retroperitoneum of kleine bekken.

Intraoperatieve radiotherapie (IORT), een éénmalige bestraling tijdens een operatie met hoge doses electronen, zou in combinatie met uitwendige bestraling de effectiviteit van de bestraling kunnen vergroten zonder de morbiditeit te verhogen.

In het begin van de tachtiger jaren werd door Oldhoff en Mehta reeds de potentie van IORT onderkend. Korte tijd later besloot het Academisch Ziekenhuis Groningen, als eerste ziekenhuis in Europa, bij de bouw van het nieuwe ziekenhuis een IORT-faciliteit binnen het operatiekamer-complex te realiseren.<sup>4</sup> Daarnaast werd een IORT research programma gestart.

## De IORT faciliteit

Het transporteren van een patiënt in narcose van de operatiekamer naar een radiotherapeutische afdeling voor intraoperatieve radiotherapie en weer terug voor het beëindigen van de operatie is goed mogelijk en veroorzaakt geen toename van de morbiditeit.<sup>5</sup> Een dergelijke IORT procedure vereist enerzijds een goede logistieke voorbereiding, anderzijds intervenueert een dergelijke intraoperatieve bestraling met het routine bestralingsprogramma. Een IORT faciliteit binnen een bestaand operatiekamer complex realiseren is in het algemeen niet mogelijk vanwege de hoge (ver)bouwkosten en de slechts beperkte gebruiksmogelijkheid een niet realistische investering. Wanneer echter een geheel nieuw ziekenhuis gerealiseerd wordt, is de inpassing van een dergelijke IORT faciliteit wel degelijk mogelijk.<sup>4,6</sup>

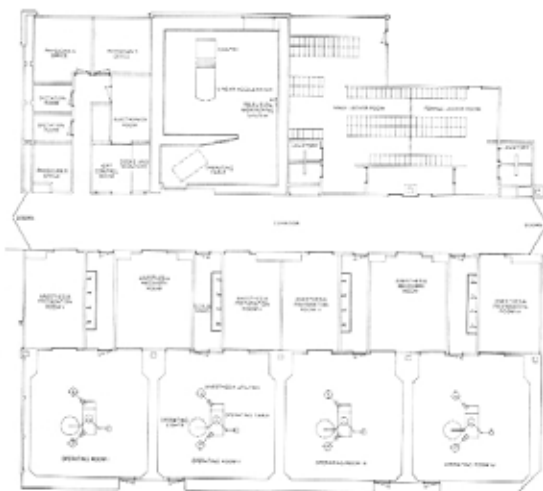


Fig.1. Plattegrond deel operatiekamercomplex en IORT-bestralkingskamer.

In het AZG werd een hoogenergetische lineaire versneller van 6-20 MeV (Philips SL 25) geplaatst binnen het operatiekamer complex (Fig. 1) Het voordeel hiervan is dat de operatie binnen het operatie-kamer complex kan plaatsvinden, en dat verschillende patiënten op één dag voor intraoperatieve radiotherapie in aanmerking kunnen komen. Ook niet geplande, onverwachte patiënten kunnen op deze wijze intra-

operatief bestraald worden. Een ander groot voordeel van een IORT-faciliteit binnen het operatiekamer complex is met name de logistiek van een dergelijke procedure. Met name vanuit bedrijfseconomisch oogpunt is dit een aantrekkelijk alternatief wanneer gelet wordt op de omvang van het "chirurgische team".<sup>7,8</sup>

Voor de toediening van intraoperatieve bestraling zijn speciale veldbegrenzende perspex tubi noodzakelijk. Tezamen met een speciale ten behoeve van de intraoperatieve bestraling ontwikkelde kleurentelevisie-camera is continue visualisatie en documentatie van het doelgebied mogelijk (Foto 1). Een speciale IORT-operatie tafel, waarmee fijne bewegingen in alle richtingen in het horizontale vlak mogelijk zijn, vereenvoudigt de zogenaamde "docking-procedure" (Fig. 2). Ten behoeve van de anesthesie kan de patiënt op afstand worden bewaakt met een gesloten televisie circuit, en worden de anesthesiologische gegevens via een "on-line" verbinding buiten de IORT kamer op een monitor zichtbaar gemaakt (Foto 1).

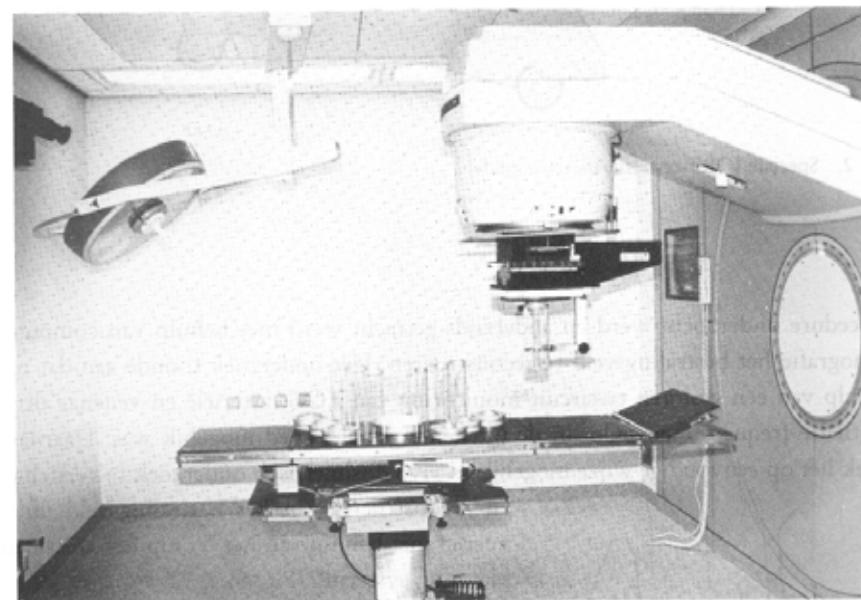


Foto 1. IORT-ruimte.

## Experimenteel IORT onderzoek

Het experimentele IORT onderzoek richtte zich enerzijds op de logistiek van een dergelijke behandelingsmethode, en anderzijds op de weefsel tolerantie voor IORT. Allereerst vonden experimenten plaats waarbij enerzijds de logistiek van de IORT

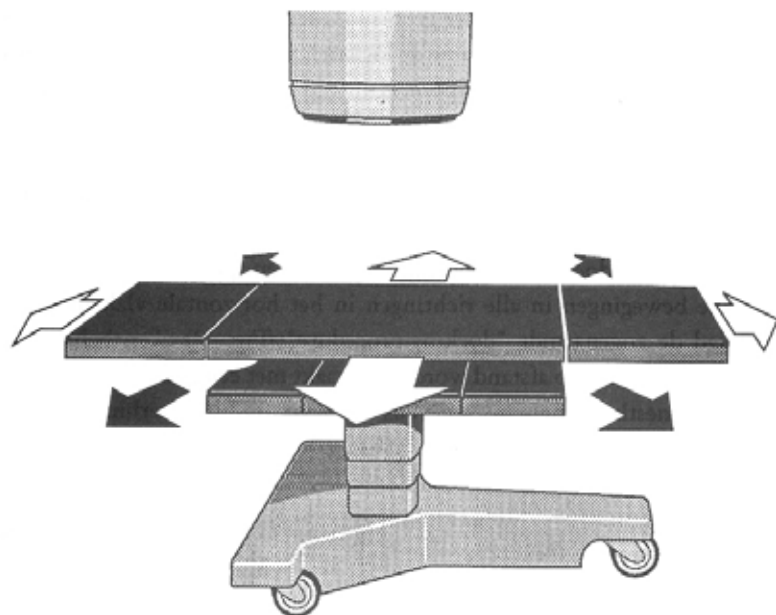
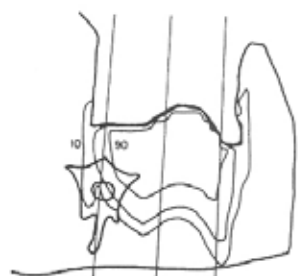


Fig. 2. Speciale IORT-operatie/bestralingstafel

procedure onderzocht werd en anderzijds getracht werd met behulp van computertomografie het bestralingsveld te reconstrueren. Het onderzoek toonde aan dat met behulp van een gesloten tv-circuit monitoring van ECG, arteriële en veneuze druk, ventilatie frequentie en  $p\text{CO}_2$  in de uitademingslucht goed mogelijk was. Daarnaast bleek het op eenvoudige wijze mogelijk in vivo dosimetrisch onderzoek te verrichten



Figuur 3. IORT van het retroperitoneum. Electronen dosis calculatie met behulp van CT-treatment planning.

en reconstructie van het bestralingsveld uit te voeren met behulp van het "computer treatment planning systeem" (Fig. 3).<sup>9</sup>

Het dierexperimentele onderzoek richtte zich op het effect van een éénmalige hoge dosis bestraling op het retroperitoneum, brochusstomp, oesophagus, pancreas en lever.<sup>9-13</sup> De weefseltolerantie van de diverse weefsels en organen is weergegeven in tabel 1. In het algemeen kan gesteld worden dat een éénmalige dosis van 15-20 Gy in combinatie met 40-50 Gy uitwendige bestraling

goed getolereerd wordt. Het zijn met name de ureter en perifere zenuwen die "gevoelig" zijn voor IORT. Daarentegen heeft een éénmalige hoge dosisbestraling de potentie tot het induceren van "bestralingssarcomen".<sup>14</sup> De gevonden effecten van IORT in het dierexperimentele model komen overeen met de effecten zoals die zijn gevonden bij patiënten die met IORT zijn behandeld.<sup>15,16</sup>

Tabel 1. Weefseltolerantie voor intraoperatieve radiotherapie

Orgaan of weefsel	Maximale IORT dosis	Effecten
Aorta <sup>9</sup>	50	> 30 Gy fibrose
Vena Cava <sup>9</sup>	50	> 30 Gy fibrose
Ureter <sup>9</sup>	30	> 30 Gy stenose
Nier <sup>9</sup>	20	> 20 Gy parenchym atrofie
Bronchusstomp <sup>10</sup>	40	> 40 Gy geen dehiscentie stomp
Pancreas <sup>11</sup>	35	> 20 Gy dosis gerelateerde fibrose
Lever <sup>12</sup>	35	> 20 Gy dosis gerelateerde fibrose
Oesophagus <sup>13</sup>	20	> 20 Gy esophagitis en ulceratie

### IORT pilot studie

Op basis van deze experimentele gegevens werd in 1986 voor het eerst een intraoperatieve bestraling in Nederland in het Academisch Ziekenhuis uitgevoerd. Het doel van de pilot studie was enerzijds de logistiek van de procedure te onderzoeken en anderzijds de lokale tumor controle van IORT vast te stellen. Voor deze studie werden alleen die patiënten geselecteerd, voor wie geen andere therapeutische behandelingsmogelijkheden meer voorhanden waren. IORT wordt in het algemeen toegepast bij ver voortgeschreden tumoren, waarvoor uitgebreide resecties en reconstructies noodzakelijk zijn en derhalve de toepassing van IORT complex maken.<sup>17</sup> In Tabel 2 is een overzicht gegeven van deze pilot studie. De studie toonde aan dat IORT binnen de bestaande organisatie structuur goed mogelijk was, en dat IORT de potentie tot een goede lokale tumor controle heeft.<sup>18-20</sup>

Nu kan begonnen worden met de uitgebreidere klinische toepassing van deze bestralingsmethode en participatie binnen bestaande IORT studieprotocollen.

### Beschouwing

De vooruitgang in de behandeling van kanker moet komen van intensieve gecombineerde behandelingsmodaliteiten van chirurgie, radiotherapie en/of chemo-

therapie.<sup>21,22</sup>

Intra-operatieve radiotherapie is een experimentele behandelingsmethode met enkele voordelen ten opzichte van de huidige conventionele radiotherapie. In de afgelopen decade is de ontwikkeling van deze vorm van behandeling niet explosief gegroeid. Dit komt voornamelijk door de complexiteit van de behandeling, waarbij een goede infrastructuur en samenwerking tussen chirurgie, radiotherapie en anesthesie een eerste vereiste is. Daarnaast kan de toegevoegde waarde van IORT in de behandeling van kanker slechts onderzocht worden in multi-institutionele studies. In het algemeen wordt de behandeling toegepast bij vervoortgeschreden tumoren en zal het merendeel van de patiënten overlijden aan afstandsmetastasen. Derhalve zijn grote patiënten aantallen noodzakelijk voordat een uiteindelijke uitspraak over de toegevoegde waarde van IORT kan worden gedaan.

Intussen is ook een nieuwe radiotherapeutische behandeling beschikbaar gekomen, de brachytherapie. De techniek is niet geheel vergelijkbaar met IORT, maar beoogt éénzelfde effect te bereiken, namelijk een hogere lokale tumor dosis met een geringere morbiditeit van de gezonde omgevende weefsels. Daarnaast dient de effectiviteit tussen brachytherapie en IORT voor diverse indicaties onderzocht te worden. Dergelijk onderzoek is slechts op mondiaal niveau mogelijk.

Belangrijk is het onderzoek naar optimale toepassingsmogelijkheden van dergelijke nieuwe behandelingsmodaliteiten en de verhouding tussen kosten en effectiviteit.

Hoewel Oldhoff en Mehta reeds in de tachtiger jaren de potentie van IORT onderkenden, duurde het echter tot de '90 jaren voordat de IORT operationeel werd binnen het AZG. De tijd is nu gekomen om werkelijk de waarde van IORT aan te tonen.

Het IORT onderzoek in Groningen was niet mogelijk geweest zonder de zeer nauwe samenwerking van de afdeling Chirurgische Oncologie, Radiotherapie, Radiobiologie, Anesthesie, Pathologie, Thoraxchirurgie, en Bureau Lange Termijn Planning van het AZG, alsmede de afdeling Radiotherapie van het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven, het Centraal Dieren Laboratorium van de Rijksuniversiteit Groningen, en de Gezondheidsdienst voor Dieren te Drachten. Financiële steun ten behoeve van het project werd verkregen vanuit het AZG, Jan Kornelis de Cock Stichting, Stichting Kinderoncologie Groningen (SKOG), Vakgroep Chirurgie, de Nederlandse Kanker Bestrijding (NKB) en de International Union Against Cancer (UICC).

Tabel 2. Patiëntgegevens, behandeling en resultaten van IORT in het AZG

pat	lt	m/v	indicatie IORT	IORT	MeV	veld-groote (cm)	EBRT	complicaties	locaal recidief na mnd	afstandsmeta's na mnd	follow-up in mnd
1	32	M	niet-resectabele retroperitoneale nonseminoma metastasen	20 Gy	10	Ø 7	46 Gy	geen	42	RLND 14	45 DOD
2	50	M	niet-resectabel adenocarcinoom van de pancreaskop	20 Gy	10	Ø 7	50 Gy	?	?	?	24 DOD
3	46	M	marginale hemipelvectomie chondrosarcoom graad II	25 Gy	6	10x5	50 Gy	geen	-	bot, long 7	26 DOD
4	49	V	niet-resectabele mesenteriale metastase coecumcarcinoom	20 Gy	10	Ø 7	-	geen	-	lever 10	23 DOD
5	47	M	marginale resectie recidief sarcoom fossa poplitea graad I	25 Gy	10	10x5	64 Gy	geen	-	-	65 NED
6	70	V	marginale resectie recidief MFH bovenbeen graad III	20 Gy	8	10x5	50 Gy	geen	-	12 long	18 DOD
7	38	M	marginale hemipelvectomie chondrosarcoom graad II	15 Gy	8	10x5	50 Gy	geen	-	-	49 NED
8	72	V	marginale resectie MFH knie graad III	15 Gy	6	10x5	50 Gy	geen	14	10 long	18 DOD
9	57	M	marginale hemipelvectomie myxoid liposarcoom graad III	17½ Gy	8	10x5	54 Gy	radiatie necrose sacrum	24	-	29 DOD

EBRT = uitwendige radiotherapie; AWD = in leven met tumor; DOD = overleden t.g.v. tumor; NED = geen tumor aantoonbaar; RLND = retroperitoneale lymfeklieren aangedaan.



## Literatuur

1. Beck C. An external roentgen treatment of internal structures (eventration treatment). *NY Med J* 1909; 89:621-2.
2. Abe M, Takahashi M, Yabumoto E, Adachichi H, Yoshi M, Morik K. Clinical experience with intraoperative radiotherapy of locally advanced cancers. *Cancer* 1980; 45:40-8.
3. Hoekstra HJ, Sindelar WF, Kinsella TJ, Oldhoff J. History, preliminary results, complications and future prospects of intraoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1987; 36:175-82.
4. Hoekstra HJ, Mehta DM, Oldhoff J, Vermey J, Crommelin MA. The development of an intraoperative radiotherapy program. The Groningen IORT Project. In: Dobelbower RR, Abe M, eds. *Intraoperative radiation therapy*. Boca Raton: GRC Press, 1989:89-93.
5. Cromack DT, Maher MM, Hoekstra HJ, Kinsella TJ, Sindelar WF. Are complications in intraoperative radiation therapy more frequent than in conventional treatment? *Arch Surg* 1989; 1224:229-34.
6. Hoekstra HJ, Calvo FA. Intraoperative radiotherapy. In: Veronesi U, Arnesjø B, Burn I, Denis L, Mazzeo F eds, *European handbook of surgical oncology*. Berlin-Heidelberg: Springer verlag, 1989:150-61.
7. Hoekstra HJ, Mehta DM. Radiotherapie tijdens operatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130:2075-7.
8. Hoekstra HJ, Szabo BG. Chirurgie en intraoperatieve radiotherapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135:1840-4.
9. Hoekstra HJ, Mehta DM, Oosterhuis JW, Westra P, van den Dungen JJ, Dijkstra RG. The short and long term effect of single high dose intraoperative electron beam irradiation of retroperitoneal structures. An experimental study in dogs. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:240-7.
10. Boer WJ de, Mehta DM, Oosterhuis JW, Hoekstra HJ, Homan van der Heide JN. Tolerance of mediastinal structures to intraoperative radiotherapy after pneumectomy in dogs. *Strahlenther Onkol* 1989; 11:768.
11. Heijmans HJ, Mehta DM, Kleibeuker JH, Sluiter WJ, Oldhoff J, Hoekstra HJ. Intraoperative radiotherapy of the canine pancreas: short term effects. *Radiat Oncol* 1993; 29:347-51.
12. Cromheecke M, Vermeij J, Grond J, Konings AWT, Oldhoff J, Hoekstra HJ. Tissue changes in the normal and surgically manipulated canine liver following intraoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1141-6.
13. Sindelar WF, Hoekstra HJ, Kinsella TJ, et al. Response of canine esophagus to intraoperative electron beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:103-9.
14. Hoekstra HJ, Sindelar WF, Kinsella TJ, Mehta DM. Intraoperative radiation therapy induced sarcomas in dogs. *Radiat Res* 1989; 120:508-13.
15. Sindelar WF, Hoekstra HJ, Restrepo C, Kinsella TJ. Pathological tissue changes following intraoperative radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1986; 9:504-9.
16. Hoekstra HJ, Restrepo C, Kinsella TJ, Sindelar WF. Histopathological effects of intraoperative radiotherapy on pancreas and adjacent tissues: a postmortem analysis. *J Surg Oncol* 1988; 37:104-8.
17. Sindelar WF, Hoekstra HJ, Kinsella TJ. Surgical approaches and techniques in intraoperative radiotherapy for intraabdominal, retroperitoneal and pelvic neoplasms. *surgery* 1988; 103:247-56.
18. Hoekstra HJ, Mehta DM, Wijffels RTM, Vermey J, Oldhoff J. Local tumor control by intraoperative radiotherapy (IORT): a pilot experience. *Eur J surg oncol* 1991; 17:364-369.
19. Hoekstra HJ, Wijffels RTM, Mehta DM, Vermey J, Oldhoff J. Lokale tumorcontrole met intraoperatieve radiotherapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135:1833-5.
20. Hoekstra HJ, Sindelar WF, Kinsella TJ. Surgery with intraoperative radiotherapy for sarcoma of the pelvic girdle: a pilot experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:1013-6.
21. Hoekstra HJ, Wobbes Th. Oncologische chirurgie; de rol van de chirurg in de behandeling van de patient met kanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132:2211-4.
22. Hoekstra HJ, Wobbes TH, Velde CJH van de. The future of surgical oncology. *Eur J Surg* 1993; 159:589-92.

# GEÏSOLEERDE REGIONALE PERFUSIE VAN MELANOOM EN WEKE-DELEN TUMOREN AAN DE EXTREMITETEN. DE GRONINGER GESCHIEDENIS VAN 30 JAAR BEHANDELING

H. Schraffordt Koops

## Wat vooraf ging

In 1946 verscheen in het tijdschrift *Science* de eerste mededeling over een carcinoom dat intraveneus werd behandeld met een stikstofmosterd-verbinding als cytostaticum.<sup>1</sup> Reeds snel daarna volgden artikelen over gunstige effecten van intra-arteriële toediening van stikstofmosterd op maligne tumoren.<sup>2,3</sup> Klopp (1950) van de George Washington Universiteit in de Verenigde Staten vond dat de pijn afnam en een tumor in grootte verminderde, wanneer kleine doses stikstofmosterd werden gespoten in de aanvoerende arteriën die een tumorgebied verzorgden.<sup>4</sup> De resultaten waren het beste als de veneuze afvoer uit het desbetreffende tumorgebied werd belemmerd. In 1950 beschreven Bierman en medewerkers dat intra-arteriële injecties met stikstofmosterd minder toxiciteit gaven dan intraveneuze.<sup>5</sup> In 1958 combineerden Creech, Kremenz, Ryan en Winblad van de Tulane University in New Orleans in de VS deze methode met de extra-corporele circulatie, waarbij gebruik werd gemaakt van een pomp-oxygenator.<sup>6</sup> Op deze wijze konden zij continu grote doses stikstofmosterd toedienen. Deze onderzoekers werkten methoden uit voor de perfusie van ledematen, lever, bekken en longen, waarbij extra zuurstof aan het bloed werd toegevoegd. Sinds Luck in 1956 bij dierproeven ontdekte dat L-phenylalanine-mosterd (melfalan) de meest actieve stof was om de groei van melanomen bij muizen te remmen, werd door de meeste onderzoekers bij dit type tumor alleen nog maar deze stof gebruikt.<sup>7</sup> Melfalan is een combinatie van een stikstofmosterdverbinding en een dragergroep, waarvoor phenylalanine werd genomen. Door phenylalanine als dragergroep te nemen, werd verwacht een meer selectieve werking tegen melanoom te verkrijgen, omdat phenylalanine een metaboliet is van de bouwstof melanine. In januari 1959 beschreven Creech, Kremenz en Ryan voor het eerst acht patiënten met melanoom van de onderste extremiteit, die werden behandeld door middel van regionale perfusie met melfalan.<sup>8</sup> De eerste patiënt die zij behandelden was een 76-

jarige man met multipale satellieten aan de binnenzijde van het bovenbeen. Na regionale perfusie verdwenen de satellieten volledig en deze patiënt overleed op 92-jarige leeftijd zonder recidief van het melanoom. Deze patiënt werd als "paradepaardje" en "bewijs" van het succes van regionale perfusie door Kremenz regelmatig op lezingen gedemonstreerd en een poster met foto's van deze patiënt hing gedurende vele jaren bij de ingang van de chirurgische afdeling van de Tulane University.

In 1960 beschreef Stehlin 116 regionale perfusies verricht in het MD Anderson Cancer Center in Houston in de VS.<sup>9</sup> Het grootste aantal werd uitgevoerd voor tumoren aan de extremiteiten, een kleiner deel voor tumoren van het bekken en het hoofd. Meer dan de helft van dit aantal patiënten leed aan melanoom.

Het was toen reeds duidelijk dat regionale perfusie eigenlijk alleen goed mogelijk is aan de extremiteiten, omdat hier een voldoende vaatafsluiting mogelijk is. Dat is bij andere lichaamsdelen slecht te verwezenlijken: de lekkage wordt dan te groot. Hierdoor gaat het voordeel van regionale perfusie, de mogelijkheid tot een hoge dosering van het cytostaticum zonder dat algemene toxische reacties ontstaan, verloren. Cavaliere en medewerkers legden in 1967 de basis voor perfusie onder hyperthermie. In hun biochemische en klinische studie beschreven zij de gevoeligheid van kankercellen voor hoge temperaturen.<sup>10</sup>

De eerste regionale perfusie in Nederland werd in 1961 uitgevoerd door Zwaveling in de Leidse Chirurgische Universiteitskliniek. Nadat enkele perfusies waren verricht, overleed een patiënt aan deze behandeling waarna de perfusiebehandeling werd gestaakt.

### Klinische perfusie in Groningen

Na een reis door de VS in 1964 werd door Oldhoff in hetzelfde jaar in de Groninger Universiteitskliniek met perfusies van de extremiteiten begonnen. Aanvankelijk werden deze operaties uitgevoerd samen met de thoraxchirurg Homan van der Heide en de vaatchirurg Vafi. Het bleek een groot succes te zijn. Werd in 1964 één perfusie uitgevoerd, in de topjaren werden in Groningen meer dan 50 perfusies per jaar verricht. In het begin van de jaren zeventig namen alle stafleden van de afdeling Chirurgische Oncologie aan het perfusieprogramma deel. Van der Ploeg, Vermey, Verschuere en Schraffordt Koops deelden met Oldhoff de perfusie-operaties.

De techniek van de perfusie veranderde in de loop der jaren geleidelijk. In 1969 werd overgegaan van de perfusie onder normale temperatuur naar een gecontroleerde hogere temperatuur van 39-40°C. Dit besluit berustte onder meer op onderzoeken van Cavaliere en medewerkers in 1967. Op basis van deze studie werden in september 1969 door Oldhoff twee veranderingen ingevoerd: de duur van de perfusie werd van 45 op 60 minuten gebracht, terwijl tevens met hypertherme perfusie werd begonnen.<sup>11</sup>

Het bloed werd verwarmd tot 41°C via een warmtewisselaar in de arteriële lijn en bovendien werd de extremiteit verwarmd; aanvankelijk met een 1000 Watt infrarood lamp op 90 cm afstand van de betrokken extremiteit, later door middel van een warmwatermatras. Dit laatste bleek een betere verdeling van de warmte te geven. De temperatuur van perfusiebloed, huid en spieren werden continu gemeten met naald-electroden. De temperatuur van de huid en spieren schommelde bij de verschillende perfusies tussen 39 en 40°C. Bij een spiertemperatuur hoger dan 39°C werd de infrarood lamp respectievelijk de warmwatermatras uitgeschakeld. Reeds na enige perfusies onder hogere dan normale temperatuur werd duidelijk dat er na hyperthermie en de langere perfusieduur meer lokale toxische verschijnselen ontstonden. Zo werden in de pre-hypertherme periode maart 1964 tot september 1969 63 perfusies bij 46 patiënten onder normothermie of hypothermie verricht (voor 1969 werd de temperatuur in de extremiteit niet gemeten). Bij 38 van deze 63 perfusies (60%) ontstond de dag na de operatie een licht oedeem en pijn aan de extremiteit. De huid was bruin-rood verkleurd en na zeven tot tien dagen werd een lichte huidschilfering waargenomen. In de volgende weken ging de bruin-rode verkleuring over in een bruine en bleek de haargroei in de betrokken extremiteit duidelijk gestoord te zijn. Na enkele maanden verdween deze huidverandering. Bij geen van de patiënten was hiervoor behandeling noodzakelijk. Tussen september 1969 en december 1970 werden bij 30 patiënten 53 perfusies onder hyperthermie verricht. Bij 40 van deze 53 perfusies (76%) werden huidsymptomen gevonden die over het algemeen een ernstiger beeld gaven te zien dan na een normotherme perfusie. De geperfundeerde extremiteit was ernstiger gezwollen en rood verkleurd. Bovendien was de arm of het been pijnlijker. Na ongeveer 10 dagen ging de rode verkleuring over in een donkerbruine verkleuring. Het oedeem en de pijn namen langzaam af en er ontstond een rimpeling in het huidoppervlak. Bij drie patiënten werden na een perfusie onder hyperthermie bullae in de huid van het geperfundeerde been gezien. Bij één patiënte ontwikkelde zich een ernstige necrose van de weke delen waarvoor zes weken later bovenbeensamputatie moest worden verricht; het enige opvallende aan deze patiënte was, dat zij leed aan een ernstige vorm van colitis ulcerosa. Pas recent werd beschreven dat anti-TNF (Tumor Necrose Factor) een colitis ulcerosa (tijdelijk) kan genezen, terwijl nog onbekend is of patiënten met colitis ulcerosa gevoeliger zijn voor TNF. Met deze patiënte in gedachten zijn wij recent begonnen in het perfusie-circuit TNF spiegels te bepalen.

Het opvallende was dat na een perfusie onder normothermie geen zenuw- of spierlaesie werd gezien, maar bij de eerste 17 patiënten die een perfusie van een been onder hyperthermie ondergingen werd bij vijf gevallen wel letsel geconstateerd. Gemiddeld op de vierde postoperatieve dag ontstond een dorsaalflexie beperking van de hallux of in de meer ernstige gevallen een volledige beperking van de dorsaalflexie van de voet. Op het electromyogram werd dan een combinatie van spier- en

zenuwletsel geconstateerd. Het toeval wilde dat in de Chirurgische Kliniek in deze tijd op een gezamenlijke refereravond met de afdeling Traumatologie door Binnendijk het proefschrift van Reneman (1968) "The anterior and the lateral compartment syndrome of the leg" werd besproken.<sup>12</sup> Hierin werd geadviseerd bij een ernstig letsel aan een been over te gaan tot profylactische splijting van de fascie van het voorste compartiment van het been. Sinds wij in mei 1970 ook tot splijting van deze fascie overgingen, werd spier- en/of zenuwletsel niet meer gezien<sup>13</sup>. In latere jaren toen dezelfde symptomen van spier- en zenuwletsel ook aan de armen werden opgemerkt, werd ook tot deze fasciotomie aan de arm overgegaan, waarbij zowel aan de ventrale als dorsale kant van de onderarm de fascie werd gekliefd.

Een volgende grote verandering in de perfusietechniek was de lekkagemeting. Aanvankelijk werd nog gebruik gemaakt van de meting van de lekkagefactor door op een eenvoudige wijze verlies of winst te meten met behulp van de weegschaal van de hartlongmachine. Vanaf 1971 werd in Groningen gebruik gemaakt van een eenvoudige bepalingmethode van <sup>131</sup>I albumine (RIHSA), die reeds door Stehlin in 1961 was beschreven.<sup>14</sup> Door middel van een scintillatie-detector boven het hart van de patiënt op te stellen is het mogelijk de radio-activiteit continu grafisch vast te leggen en voortdurend te zien hoe de lekkage verloopt. Treedt er onverwacht een snelle stijging van de concentratie van de indicator op, dan kan door de verbetering van de ligging van de tourniquet, door verandering van de positie van de canules of door verandering in druk- of stroomsnelheid gecorrigeerd worden. Deze continue bepalingmethode biedt de mogelijkheid direct inzicht te krijgen in de invloed van bepaalde handelingen tijdens de perfusie verricht.

### Wetenschappelijk perfusie onderzoek te Groningen

De bijdrage van Fontijne, Wildevuur en de perfusionist Groningen à Stuhling aan het Groninger perfusie project halverwege de jaren tachtig, is vooral gericht geweest op de verbetering van de weefseldoorbloeding<sup>15</sup>. Met een zuurstofelectrode werd de (micro)circulatie in de achterpoot van een hond gemeten, nadat deze op een hartlongmachine was aangesloten. Het bleek dat een normale weefsel-pO<sub>2</sub> werd gehandhaafd wanneer de perfusiedruk in de achterpoot niet meer dan 15 mm Hg lager was dan de gemiddelde arteriële bloeddruk in de hond. Om deze perfusiedruk te handhaven was een perfusiestroom nodig die vijfmaal hoger was dan de normale bloedstroom door de achterpoot. Ook bleek dat, wanneer een normale bloedstroom door de achterpoot werd bereikt, de perfusiedruk in de achterpoot 50 mmHg lager was dan de gemiddelde arteriële bloeddruk in de hond en tevens dat bij deze perfusiedruk de weefsel-pO<sub>2</sub> ernstig verstoord was. Toegepast bij de mens bleek dat een perfusietechniek, waarbij de hartlongmachine zo gereguleerd was dat de perfusiedruk niet meer dan 15 mm Hg

lager was dan de gemiddelde arteriële bloeddruk, leidde tot een optimale doorstroming van de huid en waarschijnlijk dus ook van een daar gelegen tumor. Het lijkt aannemelijk dat met deze perfusietechniek complicaties voorkomen kunnen worden die het gevolg zijn van langdurige hypoxie en/of anoxie. Ook een inadequate verdeling van het chemotherapeuticum over de extremiteit, met eveneens als gevolg ernstig oedeem al dan niet leidend tot spier- en/of zenuwletsel, zou op deze wijze voorkomen kunnen worden. Het gevolg van dit onderzoek was dat in Groningen, na deze waarnemingen een grotere flow dan 40 ml per liter volume van de extremiteit werd gehandhaafd. De drukmeting werd gerealiseerd door dubbellumen canules te gebruiken die drukmeting aan de uiteinden van de canules mogelijk maakte. Niet alleen maakte het gebruik van deze drukmetingen een flow-gestuurde perfusie mogelijk, maar bovendien waren de uiteinden van de canules beter te positioneren. Dit laatste was vóór het gebruik van de dubbellumen canules moeilijk, zodat bijvoorbeeld bij een iliaca-perfusie van het been de uiteinden van de arteriële canule foutief in de arteria femoralis profunda of femoralis superficialis werd gebracht. Deze verkeerde positionering van de canules (ideaal is uiteraard als de canule voor de afgang van de profunda en superficialis ligt) kan een onevenwichtige temperatuurs- en cytostatica verdeling van het been geven. Dezelfde redenering geldt uiteraard voor de vena femoralis, waarbij soms het uiteinde van de canule foutief in de vena saphena magna kan liggen, dit geeft dan een slechte terugvloed van veneus bloed naar de hartlongmachine. Voorzover bekend is Groningen het enige centrum in de wereld dat deze techniek met drukmeting door middel van dubbel lumen canules toepast. Onzes inziens is het een belangrijk hulpmiddel om de perfusie goed te laten verlopen.

In 1986 begonnen de Vries en Hoekstra hun onderzoek naar cisplatine als nieuw cytostaticum bij de perfusie.<sup>16</sup> De vraagstelling was of bij bottumoren aan de extremiteiten regionale perfusie met hoge dosering cisplatine een beter effect zou hebben dan systemische toediening. Intraveneus toegediend cisplatine heeft beperkingen door de toxische verschijnselen zoals nier- en gehoorbeschadiging, mogelijk is dit effect te omzeilen door de extracorporale toediening. Allereerst werd de maximale dosis (30 mg cisplatine per liter pootvolume) uitgetest op een aantal gezonde honden en daarna de optimale temperatuur (40-41°C). Bij een aantal honden met een (spontaan) osteosaroom aan de poot werd toen het effect getest. Een duidelijke verbetering werd zowel in looppatroon, als röntgenologisch en histologisch vastgesteld, zodat het aanvaardbaar leek mensen met dit regiem te behandelen.<sup>17</sup> Het idee was dat mogelijk in meer gevallen dan voorheen een ledemaatsparende operatie na de perfusie met cisplatine verricht zou kunnen worden. Bij enige patiënten met irresectabele huid- en weke-delen tumoren werd deze perfusiemethode gebruikt, het lokale effect op de tumor was goed, maar het toxische effect op zenuwen was groot. Irreversibele sensibele en motorische letsels van de perifere zenuwen bleken te ontstaan, zodat de

perfusies met cisplatine werden gestopt.<sup>18</sup> Intussen is overgegaan op carboplatin als cytostaticum, waarvan bekend is, dat het minder neurotoxisch is. Dit onderzoek is echter minder interessant geworden, omdat TNF (Tumor Necrose Factor) in de perfusievloeistof een sterker lokaal effect bleek te hebben. Later in dit artikel wordt hierop terug gekomen.

### Ontwikkeling buiten Groningen

In Europa en de VS is vooral in het begin van de tachtiger jaren het aantal perfusiecentra toegenomen. Het Groninger initiatief van Oldhoff heeft in Europa stimulerend gewerkt! Naar aanleiding van publicaties uit de Groninger Universiteitskliniek lieten chirurgen zich scholen in de perfusietechniek. De eersten, die zich in Groningen meldden waren de dermatoloog Illig en de chirurg Aigner van de Justus Liebig Universität, Giessen in Duitsland, later gevolgd door Tonak van de Universiteit van Erlangen, Lange uit München en Vaglini uit het Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori in Milaan. Het is interessant te melden dat juist deze centra vanaf 1984 aan een internationale EORTC-trial deelnamen, waarin de perfusie van het primair melanoom werd vergeleken met lokale excisie alleen. Het succes van deze trial werd bepaald door de Groninger operatietechniek en de vrije uitwisseling van kennis door de verschillende deelnemers.

In Nederland heeft vooral Wieberdink, die in 1978 de perfusietechniek in de Groninger chirurgische kliniek leerde, aan de vernieuwing van deze methode bijgedragen.<sup>19</sup> Hij introduceerde niet alleen de perfusie in de Dr. Daniel den Hoed Kliniek in Rotterdam en in het Antoni van Leeuwenhoek Huis in Amsterdam, maar gaf als eerste aan dat de dosering van het cytostaticum beter gerelateerd kan worden aan het volume van de te doorstromen extremiteit, in plaats van een dosering afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Bovendien beschreef Wieberdink een nieuw graderingssysteem voor de lokale toxische reactie van de extremiteit na perfusie. Van beide bijdragen werden later in verschillende trials gebruik gemaakt.

### Waarde van de regionale perfusie

Na dertig jaar kan men zich afvragen of de regionale perfusie veel aan de behandeling heeft bijgedragen. Aanvankelijk werden alle patiënten met een melanoom aan een extremiteit met deze techniek behandeld. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt tussen de dikte van de tumor of de aanwezigheid van satellieten en/of in-transit metastasen. Na het verschijnen in 1972 van het proefschrift van Schraffordt Koops, met als promotoren Oldhoff en Eibergen, werd de indicatie veranderd.<sup>11</sup> Als eerste indicatie werden nog slechts patiënten met primaire melanomen met een Breslow

dikte van meer dan 1.5 mm voor een perfusie geaccepteerd, omdat bekend was geworden dat bij dunnere tumoren de kans op een lokaal recidief en satellieten zeer gering was.<sup>20</sup> De tweede indicatie was de behandeling van patiënten met satellieten en/of in-transit metastasen van melanoom. In 1976 werd als derde indicatie de perfusie voor behandeling van irresectabele weke-delen sarcomen geïntroduceerd.<sup>21</sup>

De perfusiebehandeling voor patiënten met een melanoom met een Breslow dikte van meer dan 1.5 mm is nog steeds controversieel. In 1985 heeft Martijn de Groninger geperfundeerde patiënten vergeleken met niet-geperfundeerde patiënten uit Sydney in Australië, waarbij voor geperfundeerde vrouwelijke patiënten met een melanoom aan het been (met uitzondering van de voet) een statistisch significante verbetering van de prognose werd gevonden.<sup>22</sup> Dit onderzoek werd herhaald in 1988 door dezelfde Groninger perfusiepatiënten te vergelijken met niet-geperfundeerde patiënten uit vijf andere ziekenhuizen in Nederland en Westfalen, Duitsland.<sup>21</sup> De niet-geperfundeerde patiënten voldeden aan dezelfde selectiecriteria als de geperfundeerde Groninger patiënten; zij hadden uitsluitend een ruime lokale excisie ondergaan als primaire behandeling. Om tot een verantwoorde conclusie te komen over de waarde van de adjuvante perfusie werd een multivariate analyse uitgevoerd. Op deze manier bestond de mogelijkheid een eventuele selectie tussen de twee groepen te corrigeren. In dit retrospectief vergelijkend onderzoek van patiënten uit hetzelfde geografische gebied was het niet mogelijk een statistisch significant verschil aan te tonen in ziekterecidief of overleving tussen geperfundeerde en niet-geperfundeerde patiënten met een stadium I melanoom. Gezien de bestaande controverse in de literatuur en de theoretische tekortkomingen van de twee boven beschreven retrospectieve onderzoeken, zijn er op dit moment geen argumenten om adjuvante geïsoleerde perfusie een plaats te geven in de standaard behandeling van patiënten met stadium I melanoom van de extremiteiten. Perfusie behoort bij deze patiënten alleen uitgevoerd te worden in het kader van een prospectieve fase III klinische trial, waarbij gerandomiseerd wordt tussen wel en geen adjuvante perfusie. Zo'n prospectieve trial zal een groot aantal patiënten moeten bevatten om verschillen in prognose tussen beide behandelingsarmen te kunnen identificeren. In 1984 is een dergelijke trial gestart door de Melanoomwerkgroep van de EORTC en de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO). Sinds 1986 wordt ook door de Nederlandse Perfusie Centra, Groningen (Academisch Ziekenhuis), Amsterdam (het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Huis) en Rotterdam (Dr. Daniel den Hoed Kliniek) deelgenomen. Meer dan 900 patiënten zijn intussen in deze trial ingebracht; de follow-up is nog te kort om tot conclusies te komen. In maart 1994, dus 10 jaar na het begin, werd deze trial gesloten. Bij de therapeutische perfusie voor behandeling van lokaal recidief, satellieten en/of in-transit metastasering van melanoom worden goede resultaten bereikt en dit is dan ook een niet controversiële therapie. Een 5-jaarsoverleving van 30 tot 40% en een

complete remissie van ongeveer 40% wordt in Groningen, maar ook in andere centra bereikt.<sup>24</sup> Echter ook bij de therapeutische perfusie blijft een aantal vragen toch nog onopgelost. De vragen richten zich op: de optimale temperatuur (41,5°C beter effect dan 39-40°C?); combinatie chemotherapie (melfalan en actinomycine-D beter dan melfalan alleen?); twee opvolgende perfusies (met tussenpauze van 2 of 6 weken) en een combinatie van perfusie gevolgd door infusie?<sup>25</sup>

## Toekomst

Al deze vragen zijn echter wat minder relevant geworden sinds Lejeune en Lienard in het Institute Jules Bordet in Brussel in 1992 rapporteerden over hun ervaringen met geïsoleerde perfusie met Tumor Necrose Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in combinatie met Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) en melfalan.<sup>26</sup> De toevoeging van TNF- $\alpha$  in deze behandelingsmethode lijkt een radicale verbetering van de resultaten te geven bij het melanoom, maar bovendien van groot belang bij de therapie van irresectabele weke-delen sarcoom van de extremiteiten. Amputatie lijkt na een perfusie met TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  en melfalan in het merendeel van de gevallen voorkomen te kunnen worden.

Tumor Necrose Factor- $\alpha$  is een cytokine dat voornamelijk geproduceerd wordt door monocytten, macrophagen en "natural killer" cellen.<sup>27</sup> Het is een cytokine met een direct cytotoxisch en cytostatisch effect op tumorcellen. TNF- $\alpha$  heeft echter vele andere effecten, waarvan sommige mogelijk nog belangrijker zijn als antitumor effect. TNF- $\alpha$  lijkt het endotheel van pathologische vaten, zoals deze o.a. voorkomen rondom weke delen sarcomen als aangrijpingspunt te hebben. Het blootstellen van endotheel van het tumorvatbed aan een hoge concentratie TNF- $\alpha$  lijkt te leiden tot acute stasis van de circulatie, thrombose van de toevoerde vaten naar een tumor en als uiteindelijk resultaat haemorrhagische necrose van de tumor. Het is uit diermodellen bekend dat TNF- $\alpha$  en IFN- $\gamma$  elkaar in effect versterken, het is echter de vraag of bij kankerpatiënten dit synergetisch antitumor effect ook bestaat.

Op een wetenschappelijke vergadering in Rosenheim, Duitsland in juni 1991, over regionale kankerbehandeling rapporteerde Lejeune over zijn bevindingen. Eggermont van de Dr. Daniel den Hoed Kliniek in Rotterdam en Schraffordt Koops uit Groningen raakten zo enthousiast over deze nieuwe therapeutische mogelijkheden, dat beiden besloten ook over te gaan tot regionale perfusies met TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  en melfalan. Na ruim twee jaar zijn vele patiënten met satellieten en in-transit metastasen van melanoom met veel succes behandeld, terwijl patiënten met inoperabele weke-delen sarcomen nog slechts zelden een amputatie hoeven te ondergaan. Gezamenlijk met Kroon in het Antoni van Leeuwenhoek Huis uit Amsterdam zijn drie centra in Nederland in staat gebleken deze geavanceerde behandeling toe te passen. Veel zal nog door middel van onderzoek uitgezocht moeten worden, waarbij reeds is gebleken dat

IFN- $\gamma$  het antitumor effect niet versterkt.

De lange weg, door Oldhoff in 1964 ingezet en met groot enthousiasme begeleid, heeft een duidelijke verbetering voor bepaalde patiënten met melanoom van de huid of weke-delen sarcomen van de extremiteiten opgeleverd. Ik ben hem erg dankbaar dat ik aan de ontwikkelingen van de geïsoleerde regionale perfusie een bijdrage heb mogen en kunnen leveren.

## Literatuur

1. Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of the  $\beta$ -chloroethyl amines and sulfides. *Science* 1946; 103:409-15.
2. Bierman HR, Kelly KH, Byron RL, Dod KS, Shimkin MB. Studies on the blood supply of tumors in men. Intraarterial Nitrogen Mustard therapy of cutaneous lesions. *J Nat Cancer Inst* 1951; 11:891-7.
3. Klopp CT. Regional intra-arterial nitrogen mustard as an adjunct to radiation therapy. *Am J Roentgenol* 1953; 70:1005-14.
4. Klopp CT, Alford RC, Bateman J, Berry GN, Winship T. Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report. *Ann Surg* 1950; 132:811-32.
5. Bierman HR, Byron RL, Miller ER, Shimkin MB. Effects of intra-arterial administration of nitrogen mustard. *Abstract Am J Med* 1950; 8:535.
6. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Am Surg* 1958; 148:616-632.
7. Luck JM. Action of p-[Di(2-chloroethyl)]-amino-L-phenylalanine on Harding-Passey mouse melanoma. *Science* 1956; 123:984-5.
8. Creech O, Ryan RF, Kremenz ET. Treatment of malignant melanoma by isolation perfusion technique. *JAMA* 1959; 169:339-43.
9. Stehlin JS, Clark RL, White EC, Smith JL, Griffin AC, Jesse RH, Healy JE. Regional chemotherapy for cancer: experiences with 116 perfusions. *Ann Surg* 1960; 151:605-19.
10. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovannella BC, Heidelberger CH, Johnson RO, Margottini M, Mondovi B, Moricca G, Rossi-Fanelli A. Selective heat sensitivity of cancer cells. *Biochemical and clinical studies. Cancer* 1967; 20:1351-81.
11. Schraffordt Koops H. Melanoblastoma malignum cutis van de extremiteiten, regionale perfusie en recidief. *Proefschrift Groningen*, 1973.
12. Reneman RS. The anterior and the lateral compartment syndrome of the leg. *Proefschrift Leiden*, 1968.
13. Schraffordt Koops H. Prevention of neural and muscular lesions during hyperthermic regional perfusion. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135:401-3.
14. Stehlin JS, Clark RL, Dewey WC. Continuous monitoring of leakage during regional perfusion. *Arch Surg* 1961; 83:943-9.
15. Fontijne WPJ. Improved tissue perfusion during isolated regional perfusion. An experimental and clinical study. *Proefschrift Groningen*, 1984.
16. Vries J de, Schraffordt Koops H, Oosterhuis JW, Hoekstra HJ, Oldhoff J, auteurs. Regionale

geïsoleerde perfusie met cisplatinum bij honden met osteosaroom van een extremitet. Tijdschr Diergeneeskd 1987; 112:773-88.

- 17 Hoekstra HJ, Meutstege FJ, Oosterhuis JW, Schraffordt Koops H. Effect of isolated limb perfusion with cisplatin (CDDP) on canine osteosarcoma. In: Humphrey GB, Schraffordt Koops H, Molenaar WM, eds. Cancer Treatment and Research: Osteosarcoma. Boston: Kluwer Academic Publishers 1993; 245-51.
- 18 Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Vries EGE de, Weerden TW van, Oldhoff J. Toxicity of hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin for recurrent melanoma of the lower extremity after previous perfusion treatment. Cancer 1993; 72:1224-9.
- 19 Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, Slooten EA van, Olthuis GAA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. Eur J Cancer Clin Oncol 1982; 18:905-10.
- 20 Schraffordt Koops H, Beekhuis H, Oldhoff J, Oosterhuis JW, Ploeg E van der, Vermey A. Local recurrence and survival in patients with (Clark level IV/V and over 1.5 mm thickness) stage I malignant melanoma of the extremities after regional perfusion. Cancer 1981; 48:1952-7.
- 21 Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Molenaar WM, Oldhoff J. Results of isolated regional perfusion in the treatment of malignant soft tissue tumors of the extremities. Cancer 1987; 60:1703-7.
- 22 Martijn H. Regional isolated perfusion for malignant melanoma of the extremities. A comparative study. Proefschrift Groningen, 1985.
- 23 Franklin HR, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, et al. To perfuse or not to perfuse? A retrospective comparative study to evaluate the effect of adjuvant isolated regional perfusion in patients with stage I extremity melanoma with a thickness of 1,5 mm or more. J Clin Oncol 1988; 6:701-8.
- 24 Baas PC. Malignant melanoma of the extremities. Aspects of treatment. Proefschrift Groningen, 1990
- 25 Kroon BBR. Regional isolation perfusion in melanoma of the limbs; accomplishments, unsolved problems, future. Eur J Surg Oncol 1988; 14:101-10.
- 26 Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. J Clin Oncol 1992; 10:52-60.
- 27 Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Lejeune FJ. Tumor necrose factor-alpha in geïsoleerde perfusie van de ledematen: extremitetensparende therapie voor patiënten met irresectabele weke delen sarcomen of melanomen van arm of been. In: Es JC van, Mandema E, Olthuis G, Verstraete M, eds. Het Medisch Jaar 1993. Houten: Bohn Stafleu van Loghem 1993:129-36.

## Inleiding

De geïsoleerde regionale perfusie is een techniek om tumoren in extremiteten bloot te stellen aan hoge doseringen cytostatica. Veel onderzoek is verricht naar het gebruik van diverse cytostatica, isolatietechnieken en de invloed van hyperthermie. Weinig was er echter bekend over de microcirculatie in de geperfundeerde extremitet. Door het beschikbaar komen van steeds betere methoden om de weefseldoorbloeding met behulp van oppervlakte pO<sub>2</sub>-elektroden op de huid en op de spier te vervolgen was het een logische stap om met deze elektroden de weefseldoorbloeding tijdens de geïsoleerde extremitetenperfusie te meten.

## Microcirculatie tijdens regionale perfusie

Met behulp van deze transcutane pO<sub>2</sub>-elektroden werden op de afdeling Chirurgische Oncologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen in 1980 metingen verricht bij enkele patiënten die een regionale perfusie ondergingen met een hart-longmachine. Voor en na de perfusie werden normale pO<sub>2</sub>-waarden geregistreerd maar tijdens de perfusie bleven de transcutaan gemeten pO<sub>2</sub>-waarden nul. De conclusie was dan ook dat de bestaande perfusietechniek tot een verstoorde weefseldoorbloeding leidde en dat dit gevolgen kon hebben voor de slechte verdeling van zuurstof, warmte en het cytostaticum.

Om een betere weefseldoorbloeding te bewerkstelligen werden in een samenwerkingsproject van de afdeling Experimentele Chirurgie met de afdeling Chirurgische Oncologie, gesubsidieerd door het Koningin Wilhelmina Fonds (NKB), in het Centraal Dieren Laboratorium geïsoleerde perfusies op achterpoten van honden verricht. De weefseldoorbloeding werd tijdens deze experimentele perfusies vervolgd door middel van een polarografische pO<sub>2</sub>-elektrode op de musculus sartorius. Tijdens deze experimentele perfusies werd evenals bij de klinische perfusies een verstoorde weefseldoorbloeding tijdens de achterpootperfusie gevonden en een normale weefseldoorbloeding vóór en ná de perfusie. De weefseldoorbloeding wordt ondermeer bepaald door factoren als druk en flow die onderling ook weer samenhangen. Om lekkage van perfusaat naar de systeemcirculatie zoveel mogelijk te beperken moest de perfusiedruk lager zijn dan de (gemiddelde) arteriële bloeddruk. Uiteindelijk bleek na onderzoek

dat, om een optimale weefseldoorbloeding tijdens de experimentele perfusies te verkrijgen bij een acceptabele lekkage, de perfusiedruk in de achterpoot niet meer dan 15 mmHg lager mocht zijn dan de gemiddelde arteriële bloeddruk van de hond.<sup>1,2</sup>

Om de resultaten van het dierexperimenteel onderzoek klinisch te testen werden bij patiënten die een geïsoleerde regionale perfusie van de onderste extremiteit ondergingen de perfusiedruk via de hart-longmachine zo gereguleerd dat deze niet meer dan 15 mmHg lager werd dan de gemiddelde arteriële bloeddruk van de patiënt. Nu bleek dat deze perfusietechniek ook bij patiënten zorgde voor een optimale weefseldoorbloeding tijdens de perfusie bij een acceptabele lekkage en een hogere flow.

De conclusie was dan ook dat de perfusietechniek, waarbij een hart-longmachine zo gereguleerd wordt dat de perfusiedruk niet meer dan 15 mmHg lager is dan de gemiddelde arteriële bloeddruk, leidt tot de meest optimale doorstroming van spierweefsel en de huid en waarschijnlijk dus ook van de daar gelegen tumoren, bij een acceptabele lekkage van het cytostaticum naar de systeemcirculatie.

### Perfusie met cisplatine bij osteosarcoom

Naast het optimaliseren van de weefselperfusie bij regionale perfusie werd ook gezocht naar toepassing van andere chemotherapeutica en nieuwe toepassingsgebieden. Deze locoregionale chemotherapie leek een interessante methode bij de extremitetsparende behandeling van bot- en weke delen tumoren. De hypothese was dat de tumorresectie beperkter en dus sparerder zou kunnen zijn nadat met chemotherapie een belangrijke tumornecrose kon worden bereikt. Door regionale toediening van het middel konden de systemische bijwerkingen worden beperkt en hogere doseringen worden gegeven. In een unieke samenwerking met de Veterinaire kliniek in Utrecht werd een studie verricht naar de behandeling van het osteosarcoom van de extremiteit bij de hond. Als chemotherapeuticum werd gekozen voor cisplatine vanwege het celcyclus-onafhankelijk werkingsmechanisme, hetgeen van belang is bij kortdurende expositie zoals bij regionale perfusie, en omdat dit middel reeds zijn waarde had bewezen bij intra-arteriële toediening. Primair werd een onderzoek verricht naar de dosering van cisplatine en de toxiciteit bij hypertherme perfusies. Specifieke toxiciteit werd aangetoond voor skeletspieren bij hoge doseringen. Op basis van de bevindingen uit deze pilot study kon een optimale dosering worden vastgesteld van 30 mg cisplatine per liter extremitetvolume.<sup>3</sup>

Met deze dosering cisplatine werd bij 14 honden met een osteosarcoom in een extremiteit een hypertherme regionale perfusie verricht gedurende één uur onder optimale condities. Het effect van deze perfusie werd beoordeeld aan de hand van drie parameters :

- 1: *Klinisch* : Loopatroon en functie extremiteit
- 2: *Radiologisch* : Mate van progressie of regressie van de tumor
- 3: *Histologisch* : Mate van tumornecrose

Alle parameters toonden een duidelijke verbetering na regionale perfusie met cisplatine.<sup>4</sup> Bij twee honden kon na zes weken een lokale resectie van de tumor worden verricht.<sup>5</sup>

Uit de resultaten van dit onderzoek werd geconcludeerd dat regionale perfusie met cisplatine van waarde kan zijn bij de extremitetsparende behandeling van bot-tumoren.<sup>6,7</sup>

### Perfusies met Tumor Necrose Factor

In 1975 beschreven Old en medewerkers dat serum afkomstig van muizen die voorbehandeld waren met Bacillus Calmette Guerin (BCG) en endotoxine, ingespoten bij muizen met subcutaan geïmplanteerde sarcomen, een hemorrhagische necrose van deze tumoren teweeg bracht.<sup>8</sup> Via isolatietechnieken werd de verantwoordelijke factor voor deze hemorrhagische necrose geïsoleerd: tumor necrose factor (TNF). De diverse fase I klinische trials met TNF brachten echter aan het licht dat TNF bij de mens zeer toxische bijwerkingen heeft, overeenkomend met de verschijnselen die waargenomen worden bij de septische shock. De maximaal toelaatbare systemische dosis van TNF bij de mens bedraagt 350 µg/m<sup>2</sup> en van de meer dan 1000 patiënten aldus behandeld had slechts ca. 5% een tumor respons.<sup>9</sup> Diverse onderzoekers hebben geprobeerd om de concentratie van TNF lokaal te verhogen, bijvoorbeeld door directe infusie of injectie van TNF in de tumor, echter met wisselende resultaten. Een belangrijke stap voorwaarts in deze lokale behandelings-strategie werd gemaakt door de Belgische chirurg Lejeune. Hij combineerde TNF-α, Interferon-γ (IFN) en melphalan met geïsoleerde perfusie voor de behandeling van melanomen en weke-delen sarcomen van de extremiteit.<sup>10</sup> Voor het eerst werd de dramatische necrose van tumoren, zoals beschreven bij muizen, nu ook bij de mens waargenomen. De response rate met dit behandelingsregime was 100%, typisch optredend in de eerste twee weken na behandeling, met 90% complete remissies. Deze resultaten waren aanleiding voor het starten van een multicentrisch fase II onderzoek waarin de Daniel den Hoed Kliniek, het Antoni van Leeuwenhoek Huis, het Academisch Ziekenhuis Groningen en de Universiteits Kliniek Lausanne participeren.

Kernpunt van de geïsoleerde regionale perfusie is het lokaal toedienen van een zeer hoge dosis cytostaticum of cytokine. Hierbij is het wel een vereiste dat er geen lekkage van de geïsoleerde extremiteit naar de systeem circulatie van de patiënt optreedt. Enige lekkage zal echter altijd aanwezig zijn.<sup>11</sup> Aangezien een hoge dosis TNF-α in de systemische circulatie desastreuze gevolgen zou kunnen hebben voor de

patiënt, ligt één van de aandachtsgebieden voor onderzoek in Groningen bij de registratie van de lekkage optredend tijdens perfusie, in relatie tot de gemeten systemische TNF spiegels enerzijds, en het optreden van complicaties na de perfusie anderzijds.

Tijdens de TNF perfusies is gemiddeld 2,7% lekkage opgetreden (spreiding 0 tot 7,7%). Dit betekent dat van de 4 mg toegediende TNF er gemiddeld 0,11 mg TNF naar de systemische circulatie van de patiënt lekte. De systemisch maximaal toelaatbare dosis bedraagt 0,60 mg rekening houdend met een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,72 m<sup>2</sup>. Analoog redenerend komt dit overeen met een maximaal toelaatbaar lekkage percentage tijdens perfusie van 15,5%.

In het perfusaat werd na injectie van TNF een gemiddelde plateau-waarde gemeten van 6000 ng/ml. De TNF concentratie in de systemische circulatie van de patiënt begon reeds te stijgen na toediening van TNF in het perfusaat en bereikte een piek van gemiddeld rond de 60 ng/ml aan het einde van de perfusie, een factor 100 lager dan de TNF concentraties in het perfusaat. De hoogst gemeten piek waarde bedroeg 270 ng/ml. Binnen acht uur daalde de TNF concentratie naar normale waarden.

In klinische trials waarbij TNF als bolus intraveneus werd toegediend, werden piek concentraties van TNF gemeten van rond de 10 à 500 ng/ml. Terwijl bij septische beelden met een fatale afloop de TNF spiegels rond de 1 à 2 ng/ml liggen. Vergelijkend liggen de concentraties tijdens en na de perfusie in het bereik van de waarden uit de klinische trials, maar ten opzichte van de waarden bij septische patiënten liggen ze een factor 30 maal hoger. Er is geen verklaring waarom de systemisch hoge TNF spiegels een "milder septisch beeld" veroorzaken dan de lage TNF spiegels bij een septische shock. Mogelijk speelt de productie van endotoxinen bij de septische patiënt een belangrijke rol bij de genese van een irreversibele shock. Analoog hiermee blijkt het verband tussen de hoogte van de systemische TNF spiegels tijdens en na perfusie en het optreden van postoperatieve complicaties, niet eenduidig. Hoe meer lekkage er tijdens de perfusie optreedt des te hoger zijn de systemische TNF concentraties, echter de hoogte van de systemische TNF concentraties zegt niets over de te verwachten postoperatieve complicaties. Zo moesten twee patiënten gedurende een langere periode op de Intensive Care verblijven zonder dat de systemische TNF concentraties dramatisch hoog waren geweest. Blijkbaar spelen ook hier andere factoren een rol voor wat betreft de algemene reactie van de patiënt op TNF- $\alpha$ . Nader onderzoek naar het werkings en bijwerkings mechanisme van het boeiende cytokine TNF- $\alpha$  zal verheldering moeten brengen.

## Literatuur

1. Fontijne WPJ. Improved tissue perfusion during isolated regionale perfusion. An experimental and clinical study. Proefschrift, Groningen, 1984.
2. Fontijne WPJ, Vries J de, Mook PH, Elstrodt JM, Oosterhuis JW, Schraffordt Koops H, Wildevuur ChrH. Improved tissue perfusion during pressure regulated hyperthermic regional isolated perfusion in dogs. *J Surg Oncol* 1984; 26:69-76.
3. Vries J de, Oosterhuis JW, Schraffordt Koops H. Dosage of cisplatin in isolated regional perfusion. *Surg Res Comm* 1987; 2:107-12.
4. Vries J de, Schraffordt Koops H, Oosterhuis JW, Meutstege FJ, Heeten GJ den, Uges DRA, Humphrey BG, Elstrodt J, Misdorp W, Dik KJ, Rutteman GR, Oven MW van, Hoekstra HJ, Hartel RM, Oldhoff J. Regionale perfusie met cisplatinum bij honden met osteosaroom van een extremitet. *Ned Tijdsch Diergeneesk* 1987; 112:779-88.
5. Vries J de, Schraffordt Koops H, Meutstege FJ. Limb salvage in two dogs with osteosarcoma. *Surg Res Comm* 1989; 5:123-6.
6. Vries J de, Schraffordt Koops H, Oosterhuis JW, Heeten GJ den, Meutstege FJ, Humphrey GB, Oldhoff J. Hyperthermic isolated regional perfusion using cisplatin in the treatment of osteogenic sarcoma of the extremities. An experimental study in dogs. *Reg Cancer Treat* 1988; 1:126-9.
7. Ginkel R van, Hoekstra HJ, Meutstege FJ, Oosterhuis JW, Uges DRA, Schraffordt Koops H. Hyperthermic isolated regional perfusion (HIRP) with cisplatin in the local treatment of spontaneous canine osteosarcoma. 1994; aangeboden ter publicatie.
8. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:3666-70.
9. Alexander RB, Rosenberg SA. Tumor necrosis factor: clinical applications. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). *Biologic therapy of cancer*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991; 378-92.
10. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:52-60.
11. Hoekstra HJ, Naujocks T, Schraffordt Koops H, Beekhuis H, Groningen à Stuling R van, Veen H ter, Oldhoff J. Continuous leakage monitoring during hyperthermic isolated regional perfusion of the lower limb: techniques and results. *Reg Cancer Treat* 1992; 4:301-4.



# MAMMACARCINOOM VERLEDEN, HEDEN, TOEKOMST

E. van der Ploeg

Mammacarcinoom is de meest voorkomende kwaadaardige aandoening bij vrouwen in West-Europa en Noord-Amerika. Het gaat om 25-30% van alle maligniteiten bij de vrouw. In Nederland worden per jaar circa 8.000 nieuwe patiënten geregistreerd, terwijl ruim 3.000 vrouwen per jaar aan de ziekte overlijden. Van alle vrouwen zal ongeveer 10% borstkanker krijgen. De incidentie toont een lichte toename, welke niet geheel te verklaren is door vroege diagnostiek of toename van de gemiddelde leeftijd. In de regio van het Integraal Kankercentrum Noord-Nederland worden jaarlijks 1.200 nieuwe patiënten met mammacarcinoom geregistreerd.

## Chirurgie

In de geschiedenis over kanker, beginnend bij Hippocrates, is vooral de mamma het orgaan waarin de ziekte wordt vermeld. De operatieve behandeling wordt in de eerste eeuw van onze jaartelling beschreven door Leonides. Er wordt daarbij veel gebrand. In die tijd wordt gedacht dat de zwarte gal (één van de vier lichaamssappen) de veroorzaker van carcinoom is. Deze zogenoemde humoraal-pathologie van Galenus houdt lang stand. Pas in de zeventiende eeuw ontstaan er nieuwe kankertheorieën en wordt het lymfevocht ontdekt. De nieuwe theorieën betreffen ook dan weer voornamelijk kanker van de borst. Wilhelm Fabry is van mening dat het stollen van een druppel moedermelk borstkanker veroorzaakt. In de 17e eeuw beschrijft men ook dat bij borstkanker knobbels in de oksel worden gevonden. En het is Fabry die daar als eerste bij de chirurgische behandeling rekening mee houdt: hij verwijdert ook de knobbels in de oksel. Overigens was men van mening dat knobbels in de oksel en fixatie van de tumor aan de thoraxwand het verwijderen van de borst zinloos maakte. In 1863 meldde Virchow dat de lymfeklieren werkten als een filter voor de tumorcellen. Bij groot aanbod zouden de cellen pas daarna in de bloedbaan komen. De klieren met de eventuele tumorcellen moesten mede verwijderd worden. Vanaf 1867 verwijdert Moore de gehele borst, samen met de okselklieren. In 1875 beschrijft Volkmann de noodzaak om de fascie van de musculus pectoralis major mee te nemen. In 1882 begint de Amerikaan Halsted met de *klassieke (radicale) mamma-amputatie*, waarbij mamma, okselklieren en de beide muscoli pectorales en bloc worden

verwijderd. Deze ingreep bleef tientallen jaren de standaard behandeling voor mammacarcinoom.

Kort na de Tweede Wereldoorlog ontstond twijfel over de juistheid van de radicale amputatie. Er werd vermoed dat het beter was om meer klieren mee weg te nemen. Bij de *uitgebreid radicale amputatie* werden ook de parasternale klieren meegenomen. Bij de *superradicale amputatie* werden ook de supraclaviculaire klieren meegenomen. Maar rond 1970 bleek uit de resultaten dat deze grotere ingrepen geen hogere genezingskansen opleverden.

Terwijl enerzijds getracht werd om de ingreep te vergroten, vroeg men zich anderzijds af of het verantwoord zou zijn de ingreep te verkleinen. Zo liet McWhirter de okselklieren in situ en verwijderde alleen de mamma. De thoraxwand en klierstations werden daarna bestraald. Bij de *gemodificeerde radicale mamma-amputatie volgens Madden* worden de muscoli pectorales niet meer verwijderd. Patey daarentegen neemt de *musculus pectoralis minor* wel mee. Deze modificaties geven bij gelijke genezingskansen een beter cosmetisch resultaat.

Ook werd bezien of alleen ruime excisie van de tumor voldoende was. Dit bleek slechts voor een kleine geselecteerde groep patiënten het geval. Hieruit is echter de thans actuele *mammasparendende therapie* ontstaan: ruime excisie van de mammatumor met okselklierdissectie via een aparte incisie, radiotherapie op de mamma en extra dosis op het tumorbed. In Frankrijk bereikte Calle in geselecteerde gevallen goede resultaten met alleen radiotherapie.

In het Academisch Ziekenhuis te Groningen is de radicale mamma-amputatie volgens Halsted uitgevoerd tot 1980. De behandeling volgens McWhirter is slechts in beperkte mate toegepast. Bij een Groninger dissertatie uit 1961 luidt een stelling: "Het is onjuist de bestraling volgens McWhirter, na ablatio mammae wegens carcinoom, altijd als een minder ingrijpende behandeling dan de radicale mamma-amputatie te beschouwen". In 1980 werd het verantwoord geacht om over te gaan op de gemodificeerde amputatie volgens Madden. En kort daarop, in 1983 werd de mammasparendende therapie ingevoerd. Aan de daarvoor in aanmerking komende patiënten wordt de keus geboden tussen een mammasparendende therapie en een mamma-amputatie. Bij gelijke genezingskansen is het cosmetisch resultaat beter bij de mammasparendende therapie. Toch zijn er patiënten die amputatie van de mamma verkiezen.

## Radiotherapie

Na de ontdekking van de röntgenstralen in 1895 kon radiotherapie worden toegepast bij de behandeling van mammacarcinoom. Het gebruik van deze stralen voor diagnostiek en therapie kwam snel tot ontwikkeling. Bij de eerste, met radiotherapie behandelde patiënten traden forse huidproblemen op. Dit was ook het geval bij

behandelende artsen en onderzoekers: men kende dosering noch bijwerking. Röntgenstralen bleken niet alleen te werken op de huid, maar ook op dieper liggende weefsels, organen en tumoren. De eerste radiotherapie is omstreeks 1915-1920 ontwikkeld met stralen met lage spanning, de zogenoemde orthovolttherapie. Daarna worden de röntgenstralen opgewekt met veel hogere spanning, de megavolttherapie rond 1930. Maar megavolt komt pas na de vijftiger jaren als therapie in gebruik. Niet lang na de megavolt komen cobaltstraling en electronenstraling. De bètatron kan electronen tot hoge snelheden versnellen en wordt vanaf 1951 toegepast in de therapie. Met deze snelle electronen treedt minder schade op aan gezond weefsel. Met de lineaire versneller, voor het eerst gebruikt in 1953, kunnen röntgenstralen met een zeer hoge energie worden opgewekt.

De bijwerkingen van radiotherapie zijn geleidelijk sterk terug gedrongen. Huid en ander gezond weefsel lopen geen of slechts geringe schade op. Met betrekking tot mammacarcinoom is dit grote winst. De tijd van de kwetsbare atrofische huid, van fistels, verminderde longfunctie en botnecrose, is grotendeels voorbij.

In het Academisch Ziekenhuis te Groningen is tot 1964 alleen gewerkt met orthovolttherapie. Daarna komt cobaltstraling en de bètatron. In 1978 wordt de eerste lineaire versneller in gebruik genomen, waarvan er thans reeds vier zijn. Bij mammacarcinoom wordt in Groningen niet of nog niet gewerkt met brachytherapie.

## Hormonale en chemotherapie

Mammacarcinoom is lang beschouwd als een lokale ziekte. Onder andere door de waarneming dat patiënten met negatieve okselklieren toch aan metastasen overlijden, komt men tot een nieuw inzicht. Reeds vanaf het ontstaan van de tumor komen er cellen in de bloedbaan. Deze worden door de afweer van de patiënt al dan niet onschadelijk gemaakt. Ze zijn klein, heten micrometastasen, zijn met onderzoek niet aantoonbaar, maar bepalen wel de overlevingskans. In de chirurgische denkwereld worden lymfeklieren minder belangrijk. Ze worden nog wel verwijderd, maar dat is nu vooral ter stadiëring en minder als bijdrage aan de genezing. Mammacarcinoom wordt meer en meer gezien als een gegeneraliseerde ziekte. En van hieruit is systeemtherapie (chemotherapie of hormonale therapie) begrijpelijk.

Een aantal mammacarcinomen zijn hormoongevoelig. De therapeutische of profylactische *hormonale therapie* begint in 1896 met het uitvoeren van een chirurgische ovariëctomie. In het begin van deze eeuw kan hetzelfde effect bereikt worden door radiotherapie. In 1951 vindt chirurgische adrenalectomie ingang en kort daarna behoort ook hypofysectomie tot de mogelijkheden. Omstreeks 1955 kan ook langs medicamenteuze weg hormonaal effect worden verkregen: androgenen, oestrogenen, progestagenen en corticosteroiden. Naast werking zijn er ook

bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld virilisatie. De antioestrogenen komen rond 1975 als mogelijkheid, met als groot voordeel de geringe bijwerkingen. Vooral tamoxifen wordt thans veel toegepast in adjuvante en palliatieve therapie. Wellicht zal het ook te zijner tijd als preventie gegeven worden bij vrouwen met een verhoogd risico.

Mammacarcinoom is ook gevoelig voor *cytostatica*. Er is veel onderzoek gedaan naar het effect van vele cytostatica, zowel enkelvoudig als in combinatie. Rond de jaren tachtig toonde Bonnadonna aan dat een combinatie van cyclofosfamide, methotrexaat en 5-fluorouracil (CMF) effectief is als adjuvante therapie na in opzet curatieve chirurgie bij premenopauzale vrouwen met één of meer positieve okselklieren. CMF heeft sindsdien een duidelijke plaats gekregen in de behandeling van het mammacarcinoom.

Vele andere cytostatica zijn ook effectief. Cytostatica zijn echter ook toxisch, hetgeen dosis beperkend kan zijn. Dankzij de autologe beenmerg transplantatie (ABMT) en recenter de reïfusie van uit perifeer bloed verkregen stamcellen kan hoger gedoseerd worden. Dit wordt thans toegepast bij patiënten met een prognostisch ongunstig mammacarcinoom.

### Kwaliteit van leven

Het doel van de behandeling is een zo hoog mogelijke genezingskans te bereiken. Daarnaast is er steeds meer aandacht gekomen voor de kwaliteit van het leven. Een mamma-amputatie is een mutilerende ingreep, de sparende therapie is dus een grote winst. Bij niet-sparen is reconstructie van de ontbrekende mamma voor een aantal vrouwen een oplossing. Chirurgen hebben hun argumenten tegen een plastisch chirurgische reconstructie geleidelijk laten vallen. Er bestaan nu verschillende technische mogelijkheden voor reconstructie. Daarom is thans eigenlijk voor iedere vrouw die dat wenst een vorm van reconstructie mogelijk. Naast deze zogenoemde *uitgestelde reconstructie* wordt ook de *directe reconstructie* actueel. Daarbij vindt reconstructie plaats, aansluitend aan de amputatie, in dezelfde sessie. Er lijken slechts logistieke argumenten tegen directe reconstructie. Wellicht zal het aantal directe reconstructies toenemen.

Daar directe reconstructie nu nog maar zelden plaatsvindt zal de uitwendige vorm veelal hersteld worden door middel van een *uitwendige prothese*. Na een korte periode een tijdelijke zachte lichte prothese gedragen te hebben, volgt de definitieve. Aanvankelijk waren het olieprothesen, maar rond 1975 komen silicone prothesen in de handel. Zij zijn er thans in vele maten, vormen en merken. Bovendien zijn er thans zwemprothesen. Het nieuwste is de plakprothese, waarbij de prothese via een dubbelzijdige plakstrip direct aan de huid wordt bevestigd. Niet elke vrouw kan echter deze plakprothese verdragen.

### Screening

Het uitblijven van duidelijke verbeteringen in de genezingskans heeft geleid tot de wens om mammacarcinoom in een vroeger stadium te kunnen ontdekken. Vroegere ontdekking geeft een betere prognose. In buiten- en binnenland is onderzoek verricht naar de zin van screening op mammacarcinoom. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de mammografie. Dit al langer bekende röntgenonderzoek wordt pas omstreeks 1970 op grotere schaal toegepast bij de diagnostiek. De kwaliteit van het onderzoek is sedertdien sterk verbeterd. De forse compressie maakt het onderzoek voor sommige vrouwen pijnlijk. Mammografie is vooral zinvol na het 50e jaar, omdat voor de menopauze een eventuele afwijking veelal gemaskeerd kan worden door de densiteit van de klier. Beneden de leeftijd van 30 jaar is een mammogram niet zinvol. Bij screening op mammacarcinoom wordt gebruik gemaakt van het feit dat een mammacarcinoom 1-1,5 jaar eerder te zien is dan te voelen.

Eind 1987 is, na zeer veel discussie, besloten tot invoering van het Bevolkings Onderzoek op Borstkanker (BOB) in Nederland, waarna met de voorbereiding is begonnen tot landelijke invoering. In het Noorden is de screening gestart in de stad Groningen in mei 1991. Geleidelijk zullen alle gebieden horende bij het Integraal Kankercentrum Noord-Nederland (IKN), in het onderzoek worden opgenomen.

De screening is bedoeld voor asymptomatische vrouwen tussen de 50 en 70 jaar. Elke twee jaar wordt een mammografie gemaakt. In de eerste ronde wordt bij 0,6% van de vrouwen borstkanker verwacht. Berekend is dat bij een opkomstpercentage van 70%, de mortaliteit aan borstkanker zal dalen met 28%. Aangezien mammacarcinoom 4-5% vormt van de totale mortaliteit bij vrouwen, betekent dit een mortaliteitsdaling bij vrouwen van 1-2%.

Intussen is uit de kankerregistratie bekend dat 40% van de getelde nieuwe mammacarcinomen in de regio van het Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, voorkomt bij vrouwen tussen de 50 en 70 jaar.

### Protocol

De feiten uit de geschiedenis van het mammacarcinoom hebben geleid tot het huidige beleid. Het beleid is vastgelegd in een protocol. Elk kankercentrum heeft een eigen protocol. Zal er ooit een consensus komen voor één protocol in het hele land?

Maar ... er bestaan wel enkele onzekerheden en problemen ten aanzien van het beleid bij borstkanker. Als belangrijkste voorbeeld kan het *carcinoom in situ* (ductaal of lobulair) worden genoemd. Waarschijnlijk gaat het vroeg of laat over in infiltratief carcinoom. Histologisch is de grens tussen carcinoom in situ en atypische hyperplasie

niet ondubbelzinnig duidelijk. Binnen het ductaal carcinoom in situ zijn weer subgroepen herkend met verschillend gedrag. Hoe carcinoom in situ behandeld moet worden staat niet vast. De kans bestaat dat er te weinig of te veel wordt gedaan. Men schrikt terecht terug voor zinloze mutilatie. Daarom is thans de vraag actueel of de sparende therapie mogelijk is, dus na excisie het bestralen van de mamma in plaats van het verwijderen. Een trial, die in EORTC verband wordt uitgevoerd, zal het antwoord te zijner tijd moeten geven.

Een probleem dat vooral door de screening actueel is geworden, is de *niet-palpabele mammografisch suspecte laesie* (microcalcificaties of kleine solide afwijkingen). Het vereist vaardigheid om met "timmermansoog", al dan niet met draadlokalisatie, de laesie via een niet te grote excisie te verwijderen. Het is in opleidingsverband een moeilijk te coachen ingreep. Er is een noodzakelijke röntgencontrole van het preparaat tijdens de operatie om zeker te zijn dat de laesie is verwijderd. Doorgaans is vriescoupe onderzoek bij deze niet-palpabele laesies niet verstandig. Bij eventuele maligniteit volgt definitieve chirurgie dus in tweede instantie.

De bij de chirurgische therapie behorende *oxselklierdissectie* heeft een duidelijke morbiditeit. Naast wondinfectie, seroomvorming, beperkte schouderfunctie en later optredend armoedeem, wordt de laatste tijd ook melding gemaakt van pijn. Deze pijn wordt toegeschreven aan het opofferen van de nervi intercostobrachiales. De vraag is of de stadiërende oxselklierdissectie altijd geïndiceerd is. Kan het in sommige gevallen achterwege blijven of kan misschien volstaan worden met alleen "level I en II" te verwijderen. En misschien is het verantwoord om de nervi intercostobrachialis wel te sparen. Ter selectie van patiënten is er dringend behoefte aan prognostische factoren. Daar wordt onderzoek naar verricht.

Het probleem van de *oxselkliermetastase bij onbekende primaire tumor*, is lange tijd opgelost met het uitvoeren van een blinde mamma-amputatie. Niet altijd werd het carcinoom in de mamma gevonden. In de modernere opvatting is de amputatie vervangen door radiotherapie op de mamma, uiteraard na oxselklierdissectie. Voor de patiënt dus geen mutilatie.

Daar de gemiddelde levensduur gestaag toeneemt, zal de chirurg vaker geconfronteerd worden met *vrouwen, ouder dan 70 jaar*, die mammacarcinoom hebben. De behandeling kent geen leeftijdsgrens. Bij curabel mammacarcinoom is ook bij ouderen de therapie "in opzet curatief", dus chirurgisch. Er zullen op hogere leeftijd echter vaker nevendagnosen zijn die een beperkende rol spelen. Ook hebben sommige ouderen zelf een duidelijke reden om geen operatie te wensen. Het lijkt menselijk om in die gevallen de niet-curatieve therapie in de vorm van hormonen aan te bieden. Eén en ander onder goede controle, opdat bij eventuele progressie alsnog een ander beleid overwogen kan worden.

## Follow-up

De nazorg of follow-up van patiënten met mammacarcinoom omvatte aanvankelijk een controlebeleid waarin allerlei routine-onderzoek werd gedaan met het doel eventuele metastasen vroegtijdig op te sporen. Rutgers (1986) bracht met zijn dissertatie hierin een ommekeer. Metastasering betekent een verdwenen genezingskans. Therapie wordt daarmee palliatief. Geen klacht - geen therapie. Pas bij optreden van klachten is het (in het algemeen) zinvol om te behandelen. Als enig routine-onderzoek, naast anamnese en lichamelijk onderzoek, resteert een jaarlijks mammogram. Verder onderzoek geschiedt alleen op indicatie. Overigens is deze zienswijze moeilijk uit te leggen aan patiënten die om onderzoek vragen. En wellicht zou deze follow-up evengoed door de huisarts kunnen geschieden?

In de nazorg is ook de *ex-patiënt* een rol gaan spelen. Er is geen patiëntenvereniging, maar een Landelijk Contact-organ Begeleidingsgroepen Borstkankerpatiënten (LCBB). Ex-patiënten zijn onder andere actief in de Borstprothese Informatie Centra, en in het zogenoemde lotgenotencontact.

Elke vrouw heeft een grote kans op het krijgen van mammacarcinoom. Immers, de kans van 1 op 10 is hoog. Toch zijn er vrouwen met een nog hoger risico: "*high risk*". Dit is het geval als er mammacarcinoom voorkomt bij familieleden in de eerste lijn. Ook een reeds ontstaan carcinoom vergroot de kans in de andere borst. En er zijn vrouwen met een erfelijke predispositie voor mammacarcinoom. Een aantal andere factoren verhoogt het risico in meer of mindere mate.

Er wordt alom geadviseerd om vrouwen in de "high risk" groep goed te controleren. Onduidelijk is echter hoe dat effectief kan. Op radiodiagnostisch gebied worden hierover adviezen gegeven. Maar hoe zinvol is een mammografie op relatief jonge leeftijd? En wat is de rol van zelfonderzoek? Wat is de rol van goede voorlichting? Wat zal de rol worden van DNA onderzoek bij families met een erfelijke predispositie voor mammacarcinoom?

Ter voorkoming van onrust bij vrouwen met een hoog risico lijkt een landelijke consensus inzake het beleid een waardevolle zaak.

## Conclusie

De nog steeds actuele stelling: "*Elke mammatumor is maligne tot het tegendeel (histologisch) bewezen is*" heeft de laatste jaren een uitzondering gekregen voor vrouwen jonger dan  $\pm 25$  jaar. Hun kans op mammacarcinoom is vrijwel nihil. Bij hen blijkt 50% van de palpabele afwijkingen binnen twee jaar te verdwijnen. In overleg met de patiënt is een expectief beleid van twee jaar alleszins verantwoord.

De prognose van mammacarcinoom is langdurig niet duidelijk verbeterd. De winst

door vroege diagnostiek is geen gevolg van meer succesrijk behandelen. Chemotherapie geeft in geselecteerde subgroepen enige verbetering. Hiertegenover staat echter de morbiditeit van de therapie. Toch zijn er wel gunstige veranderingen opgetreden bij de behandeling van het mammacarcinoom. Dat betreft de kwaliteit van het leven. Chirurgie is minder mutilerend geworden door het invoeren van de gemodificeerde radicale amputatie en de sparende therapie. Radiotherapie heeft veel minder bijwerkingen gekregen. Plastische chirurgie biedt veel reconstructieve mogelijkheden, de uitwendige prothesen zijn sterk verbeterd. Ex-patiënten en psychosociale werkers zijn belangrijke hulpverleners geworden.

Het onderzoek naar de genetische achtergrond van borstkanker is in een stroomversnelling geraakt. Nog voor het eind van deze eeuw zal meer inzicht verkregen worden in het familiair voorkomen van mammacarcinoom. De implicaties hiervan zijn nog nauwelijks te overzien.

Er werd in dank gebruik gemaakt van mondelinge informatie, gegeven door Dr. P.H.B. Willemse, internist-oncoloog, Drs. W.V. Dolsma, radiotherapeut en Dr. R. Otter, directeur Integraal Kankercentrum Noord-Nederland.

#### Literatuur

Haagedoorn EML, Bender W, Sleijfer DTh, Oldhoff J. Oncologie voor de medicus practicus. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1992.

Moulin D de. A short history of breast cancer. Den Haag: Martinus Nijhoff Publishers, 1983.

Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia: Saunders Company, 1971.

Zwaveling A, Zonneveld RJ van, Schaberg A, red. Oncologie. Alphen a/d Rijn: Samson Stafleu, 1985.

Oldhoff J. Geriatrische Chirurgie. Proefschrift, Groningen, 1961.

Repelaer van Driel OJ. Adjuvante chemotherapie bij mammacarcinoom. Proefschrift, Leiden, 1987.

Rutgers EJT. De nacontrole van patiënten behandeld voor borstkanker. Proefschrift, Amsterdam, 1986.

Herziening consensus beeldvormende diagnostiek van de mamma. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), 1993.

## MAMMACARCINOOM, BELEID IN BEWEGING

J.A. van Dongen

Zonder twijfel heeft Jan Oldhoff de ontwikkeling ten aanzien van de behandeling van patiënten met een mammacarcinoom in de laatste 30 jaar met interesse en met een bewakend oog gevolgd. De pathologie van de mamma en de behandeling daarvan heeft niet als speerpunt speciale belangstelling van de Groninger kliniek genoten; er zijn echter veel algemeen oncologische studiegebieden die veel aandacht hebben gekregen in de Groninger Chirurgisch-Oncologische Kliniek en die niet hebben nagelaten een stempel te drukken op het beleid in Nederland ten aanzien van de behandeling van mammacarcinoom. Tijdens zijn loopbaan heeft Oldhoff een aantal belangrijke verschuivingen in het beleid bij mammacarcinoom kunnen observeren. De meest boeiende daarvan wil ik in dit opstel voor zijn Liber Amicorum beschrijven en daarbij trachten telken male een trait d'union te leggen naar de oncologisch chirurgische werkprincipes die door Oldhoff zijn gepropageerd.

### Verschuiving naar borstsparende therapie<sup>1,2</sup>

De interesse voor orgaansparende therapie in de Groninger kliniek is groot. Wij denken daarbij dan aan het regionale perfusie-werk en de extremitessparende chirurgische behandeling van osteosaroom. Daarbij wordt wel steeds de nadruk gelegd op de noodzaak dat door minder mutilerende ingrepen geen curatieve mogelijkheden verspeeld mogen worden, al is de afweging soms moeilijk indien de curatiewinst gering is en alleen bereikt kan worden ten koste van ernstige toename van de mutilatie. In de ESSO-award lecture door Oldhoff in Florence in 1991 uitgesproken heeft hij uitvoerig deze aspecten belicht.<sup>3</sup>

Een verschuiving naar minder mutilerende therapie bij curatief te behandelen mammacarcinoom is al lang geleden door pioniers als Keynes en Mustakallio gepropageerd, maar pas na aantonen van de veiligheid van de nieuwe therapie in gerandomiseerde studies is de mammasparende therapie (MST) algemeen geaccepteerd geworden. De standaard borstsparende behandeling omvat een tumorexcisie met een in opzet tumorvrije marge van 1 cm rondom de tumor, een complete okselklierdissectie en radiotherapie gericht op de mamma. Er wordt een extra bestraling gegeven in het gebied waar de tumorexcisie was uitgevoerd. De chirurgische behandeling is niet eenvoudiger dan de mamma-amputatie; integendeel, het nemen van een veilige marge gezond weefsel rond de tumor is moeilijk, omdat vaak de grenzen van een

palpabel proces vaag zijn. Ook de okselklierdissectie is niet eenvoudig, omdat het gaat om een complete verwijdering van alle okselklieren, waarbij de belangrijke basale klieren vaak voor een deel achter de okseluitloper van de mamma verscholen liggen. Bij de operatie dient dus vaak de axillaire uitloper van de borst mede te worden verwijderd. Bij dit alles moet worden zorggedragen dat het cosmetisch bereikte effect goed is. Verstoringen van vorm en symmetrie zullen onder invloed van de gegeven radiotherapie steeds verder geaccentueerd gaan worden door de stralenveranderingen. Dit betekent dat ook al door de cosmetiek er een beperking is in het aantal patiënten dat geschikt is voor borstsparende therapie. Bij de patiëntselectie speelt echter het schatten van het risico voor recidieven in de borst de belangrijkste rol. Hoewel vaak secundaire therapie bij recidief nog mogelijk is, de ongunstige invloed van een borstrecidief op de uiteindelijke genezingskans is echter niet te verwaarlozen. Bij de beoordeling van de betekenis van lokaal recidief voor de indicatie-stelling moet echter gerealiseerd worden dat ook bij ablatieve behandeling locale (thoraxwand-) recidieven voorkomen. Mammatumoren die recidiveren na borstsparende therapie zullen mogelijk-kerwijze ook een verhoogde recidiefkans hebben na ablatieve behandeling. Het gaat dus om het *extra* risico ten gevolge van de gekozen borstsparende therapie. Het is duidelijk dat meer inzicht in deze moeilijke materie noodzakelijk is. Nauwkeurige studie van de "failures" in gerandomiseerde studies (vergelijking tussen borstsparende therapie en mamma-amputatie) is daarbij het meest belangrijk. Er zijn echter maar weinig van dit soort gerandomiseerde studies en het aantal locale recidieven is (gelukkig) ook niet zo groot. De suggestie uit deze onderzoeken komt dat jonge leeftijd, een grotere tumor en "extensive intraductal component" (EIC) binnen en rondom de tumor, factoren zijn die een rol spelen bij het in de gerandomiseerde studies geconstateerd (geringe) *extra* risico voor het ontstaan van lokaal recidief na borstsparende therapie. Al deze factoren zijn gerelateerd aan moeilijkheid om een tumorvrije marge te verkrijgen. Complete excisie (tumorvrije marge) is -begrijpelijk- ook de meest belangrijke factor bij multivariate analyse van risicofactoren voor lokaal recidief bij grotere series patiënten die buiten een gerandomiseerde studie borstsparend zijn behandeld.

Het meten van de verbetering van de kwaliteit van het leven ten gevolge van het sparen van de borst blijkt moeilijk te zijn. Onze meetinstrumenten zijn kennelijk insufficiënt. Intuïtief voelen wij aan dat het behoud van een orgaan een groot voordeel moet betekenen.

Borstreconstructie na amputatie is wellicht competitief met mammasparende therapie. Het is echter niet onmogelijk dat een fraai geslaagde borstreconstructie na een ablatieve behandeling een betere kwaliteit van het leven geeft dan het gemiddeld effect van borstsparende therapie, waarbij vaak toch symmetrie-verstoringen ontstaan. Overigens, het is goed te realiseren dat symmetrie-verstoringen na borstsparende

therapie gecorrigeerd kunnen worden door reductie aan de andere mamma; een slecht resultaat kan daardoor overgaan naar een cosmetisch goed resultaat.

De definitieve positie van de borstsparende therapie is nog steeds niet uitgekristalliseerd. De research op het gebied van borstsparende therapie is erop gericht de indicatie-stelling te verscherpen. Er wordt gewerkt aan het opstellen van een score die gebruikt zou kunnen worden bij de keuze tussen ablatieve behandeling en mammasparende therapie. Ook wijzigingen in de techniek zijn voor de borstsparende therapie onderwerp van onderzoek. Het is wellicht mogelijk om bij bepaalde kleine subgroepen radiotherapie achterwege te laten, waardoor een beter cosmetisch effect bereikt kan worden. Een zeer ruime excisie is dan voorwaarde. Een dergelijk schema is experimenteel en mag niet als routine worden gehanteerd. Ook wordt nagegaan of er bij grotere tumoren toch ook een borstsparende benadering mogelijk is. In enkele prospectieve gerandomiseerde studies, ook in ons land wordt onderzocht of preoperatieve chemotherapie hiertoe zinvol zou kunnen zijn (POCOB-studie). Een andere benadering is het gebruik van een latissimus dorsi plastiek om een groot ontstaan mammadefect op te vullen.

#### Borstkankerscreening<sup>4,5</sup>

Steeds als de Groninger kliniek de nadruk legt op mogelijkheden van minder mutilerende behandeling komt naar voren dat sparende behandelingen vooral mogelijk zijn bij kleine tumoren. Dit betekent dus een pleidooi voor vroege opsporing. Vanuit Groningen is zeer sterk de nadruk gelegd op verbeteringen in het medisch onderwijs. Daarmee wordt een belangrijke bijdrage gegeven aan vroege, tijdige herkenning door de medicus practicus. Daarnaast is uiteraard "bevolkingsonderzoek" in het bijzonder van risicogroepen een belangrijk hulpmiddel om maligne afwijkingen tijdig op te sporen. Uiteraard beoogt screening vooral de genezingskans omhoog te brengen. Succesvol bevolkingsonderzoek is vooral afhankelijk van de beschikbaarheid van een eenvoudig, niet toxisch onderzoeksmiddel met hoge specificiteit en hoge sensitiviteit. De mammografie past hierin goed. Bij goede participatie is er een duidelijk voordeel te verwachten van een georganiseerde borstkankerscreening. Ons land heeft met initiatieven in Utrecht en Nijmegen voorop gelopen bij de introductie van borstkankerscreening. De pilot studies onder leiding van De Waard en Collette in Utrecht en van Penn, Hendriks en Holland in Nijmegen hebben op overtuigende wijze een rendement getoond van twee jaarlijks mammografisch onderzoek bij vrouwen tussen 50 en 70 jaar. In Nederland is daarop in 1987 het besluit genomen tot een landelijke invoering van borstkankerscreening voor deze leeftijdsgroep. De organisatie in Nederland met een centrale begeleidingscommissie en een referentie-centrum voor kwaliteitscontrole wordt mondiaal gewaardeerd als een optimale structuur. Behalve

in Nederland is ook in Zweden en in Engeland landelijk de borstkankerscreening geïntroduceerd. In Nederland wordt met de huidige organisatie ruimschoots het beoogde doel bereikt: zeven ontdekte carcinomen per 1000 onderzochte vrouwen tijdens de eerste ronde. De voorspellende waarde van de mammografie ligt rond de 40%; het aantal patiënten bij wie een biopsie voor een benigne afwijking wordt genomen is dus aanvaardbaar. De evaluatiegetallen liggen in Nederland beter dan wat internationaal als het optimum wordt gezien en zijn beduidend gunstiger dan in de Verenigde Staten. Het grote aantal gedetecteerde gevallen geeft aan dat de grote voorspellende waarde niet gaat ten koste van het missen van carcinomen. Het aantal "interval carcinomen" is gelijk aan wat als de norm wordt gezien. De gedetecteerde tumoren zijn, zeker in de tweede ronde klein. De verwachting is gerechtvaardigd dat bij een volledig ingevoerde screening er 600 vrouwen per jaar minder zullen sterven aan borstkanker in Nederland.

#### Ductaal carcinoma in situ (DCIS)<sup>6,7</sup>

Dit is een aparte groep met eigen therapie-regels. Intensief overleg tussen pathologen en chirurgen - zoals in Groningen altijd gestimuleerd door Oldhoff - voert uiteindelijk tot beter verstaan van elkaars taal en beter afgrenzen van afwijkingen met een specifiek biologisch karakter en dus aparte therapie-aanpak. Het intraductale carcinoom van de borst, het carcinoma in situ was vroeger een kleine groep, die niet anders werd behandeld dan andere gevallen van borstkanker. Het is thans, vooral door de ontwikkelingen van een mammografie en de introductie van screening, een veel vaker voorkomende afwijking. Sommigen menen dat het 15% van alle borstkanker-gevallen inneemt. Men neemt aan dat het in situ carcinoom beschouwd kan worden als een voorloper van invasief carcinoom en vaak zijn deze afwijkingen in en rond invasieve tumoren te zien. Net als de invasieve tumoren ontstaat ook in situ borstkanker in de regel uniecentrisch. De niet invasieve borstkanker-gevallen zijn maar zelden palpabel, maar geven wel kalkneerslagen (microcalcificaties), zodat ze nu vaker dan vroeger herkend worden via de mammografie. De in situ carcinomen zijn op het moment van detectie vaak al zeer uitgebreid en met vertakkingen over een groot gebied, soms een volledig kwadrant van de borst. Er zijn verschillende subgroepen onderscheiden vooral gebaseerd op licht-microscopische, histologische kenmerken. Het werk binnen de DCIS-Working Party van de EORTC is er op gericht om ook biologische markers te gebruiken om de afwijkingen die vaak invasief zullen worden te onderscheiden van de afwijkingen die maar zelden tot een agressieve invasieve kankervorm overgaan. Het is te verwachten dat sommige van de "klassieke" subgroepen van het ductale carcinoma in situ net als het lobulaire carcinoma in situ beschouwd kunnen worden als een afwijking in de borst die aangeeft dat er niet meer

dan beperkte risicoverhoging is voor het ontstaan van kanker in mammaweefsel (ook op andere plaatsen en contralateraal). Een afwachtend beleid is dan aangewezen. De andere vormen van ductaal carcinoma in situ zullen zeker behandeld moeten worden. De oksel hoeft niet in het behandelingschema te worden opgenomen, omdat in situ carcinomen nooit metastaseren (per definitie). Het is overigens in veel centra wel gebruik om, als de afwijking zo groot is dat volledige verwijdering van de borst noodzakelijk is, ook het onderste deel van de oksel mee te nemen omdat uitlopers van de borst tot ver in de oksel reiken. Ook kunnen bij uitgebreide, tot ablatieve behandeling noodzakende in situ afwijkingen, kleine haarden van invasie nooit op voorhand worden uitgesloten, zodat anticiperend op die mogelijkheid dan een gemodificeerde amputatie toch aangewezen kan zijn. De thans onderzochte vraag is of borstsparende therapie bij DCIS ook een 100% genezing kan bereiken zoals dat met de ablatieve therapie mogelijk is. Het is voor veel patiënten moeilijk te begrijpen dat een invasieve tumor vaak borstsparend behandeld kan worden en dat een niet invasief voorstadium met een amputatie behandeld zou moeten worden. De ethische vraag of men een therapielijns die 100% genezing garandeert mag verlaten is moeilijk te beantwoorden. Het is duidelijk dat de grootst mogelijke veiligheidsmaatregelen moeten worden genomen voordat men overgaat tot een borstsparende benadering. De excisie zal ruim radicaal moeten zijn om de 100% genezing te kunnen bereiken. Alleen patiënten met een klein DCIS zijn dus kandidaat voor een borstsparende benadering. De criteria voor de beoordeling van de radicaliteit moeten streng zijn. Door de vertakkende groeiwijze is het vaak moeilijk voor een patholoog-anatoom om een zekere uitspraak te doen. Het is de vraag of aanvullende bestraling van het borstweefsel een extra veiligheid inbouwt. De recente NSABP-studie geeft aan dat radiotherapie het aantal recidieven na een vermeende radicale excisie duidelijk terug dringt. Ook retrospectief onderzoek wijst op de gunstige invloed van radiotherapie. Het is echter de vraag of dit ook zo zal zijn als zeer strakke criteria ten aanzien van de radicaliteitsbeoordeling worden gehanteerd, zoals bijvoorbeeld bij de in gang zijnde EORTC-studie het geval is. Het is in Nederland gelukkig goed gebruik om de toch nog steeds zeldzaam voorkomende DCIS-gevallen die geschikt worden geacht voor een borstsparende benadering op te nemen in de genoemde EORTC-studie. Er is overigens wel een zeer lange follow-up nodig om aan te kunnen geven of er risico's verbonden zijn aan het optreden van recidief na mammasparende therapie en/of de recidief gevallen minder frequent zullen zijn door radiotherapie.

#### Het herkennen van patiënten met zeer hoog risico en preventie-aspecten<sup>8,9</sup>

Oldhoff houdt van vooruitzien. Zijn kijk op de toekomstige ontwikkelingen is altijd scherp geweest. Het al vroeg introduceren in Nederland van perfusie-behandelingen

en bijvoorbeeld van de intraoperatieve radiotherapie zijn daarvan klassieke voorbeelden. Een blik op de toekomst hoort dus ook thuis in dit deel van het Liber Amicorum.

Het ziet er naar uit dat het op korte termijn mogelijk zal worden via gen-onderzoek bij leden van "mammapcarcinoom-families" aan te geven of er inderdaad een genetische predispositie voor mammapcarcinoom bestaat. Men spreekt van een pre-symptomatische test. Er kunnen dan waarschijnlijk veel scherpere indicaties voor het krijgen van borstkanker in de toekomst worden gegeven: "normaal" of 90%.

Alvorens dergelijke testen bij vrouwen uit te voeren moet besproken worden dat na het bekend worden van een "positieve" uitslag preventieve maatregelen ter discussie moeten komen. Omdat deze verstrekkend kunnen zijn zou het kunnen zijn dat een aantal vrouwen er de voorkeur aan geeft om geen nadere informatie over hun risicosituatie te ontvangen. Dubbelzijdige complete mammaverwijdering is in principe de meest zekere preventieve maatregel, het is wel een grote stap. De reconstructiemogelijkheden zijn gelukkig verbeterd en moeten in het overleg meetellen. De taak van een klinisch geneticus in deze besprekingen is belangrijk.

Bij de nog onduidelijke risico-schatting van heden is de consequentie veelal niet meer dan opnemen in zorgvuldige screening. Gehoopt wordt dan dat, mocht er een tumor ontstaan, deze tijdig ontdekt zal worden.

Nieuw daarnaast is het mogelijke preventief gebruik van anti-oestrogenen (tamoxifen) in verhoogde risico situaties. Dit is onderwerp van studie in een onderzoek in Engeland. In Nederland is een werkgroep bezig om na te gaan of wij vanuit ons land kunnen participeren in dit belangrijke onderzoek. In gerandomiseerde opzet, dubbel blind, worden groepen van gelijke risicosituaties voor de helft behandeld met tamoxifen gedurende vijf jaar, terwijl de controle-groep een placebo gebruikt.

Een andere benadering is het gedurende lange tijd geven van retinoïden bij patiënten in een verhoogde risicosituatie. Dit principe wordt thans getoetst in een Italiaanse studie bij een zeer circumschripte risicogroep: patiënten die eerder behandeld zijn voor een mammapcarcinoom en bij wie onderzocht wordt of langdurig gebruik van retinoïden de frequentie van een tweede tumor in de contralaterale borst zal doen verminderen.

Het is te hopen dat de door Oldhoff benadrukte, in dit opstel geïllustreerde, basisregel dat zorgvuldig onderzoek, nauwkeurige indicatiestelling, optimale techniek en open oog voor nieuwe ontwikkelingen, de hoekstenen zijn voor optimale oncologische zorg, zal blijven doorklinken.

## Literatuur

1. National Institute of Health Proceedings Consensus Development Conference on the treatment of early stage breast cancer. J Nat Cancer Inst Monogr. no. 11. Washington DC: Government printing office, 1992.
2. Dongen JA van, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast conserving therapy in operable breast carcinoma. EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. Eur J Cancer 1992; 28A:801-5.
3. Oldhoff J. Conservative surgery: Achievements, risks and limitations. Eur J Surg Oncol 1992; 18:205-8.
4. Wald N, Frost C, Crude H. Breast cancer screening: the current position. Br Med J 1991; 302:845-6.
5. Koning H de. The effects and costs of breast cancer screening. Rotterdam, Proefschrift, 1993.
6. Solin LJ, Tien Yeh I, Kurtz J, Fourquet A, Recht A, Kuske, et al. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast conserving surgery and definitive irradiation. Cancer 1993; 71:2532-42.
7. Dongen JA van, Holland R, Peterse JL, Fentiman IS, Lagios MD, Millis RR, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast, second EORTC consensus meeting. Eur J Cancer 1992; 28:626-9.
8. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP, the Breast Cancer Linhage Consortium. Genetic linkage analysis in the familial breast and ovarian cancer - results from 214 families. Am J Hum Genet. 1993; 52:678-701.
9. Vasen HFA, Devilee P. Periodiek onderzoek van families met een erfelijke predispositie voor mammapcarcinoom. Ned Tijdsch Geneesk 1993; 137:2350-4.



## WIJZIGING SPREEKUR ONCOLOGIE

Aangezien het aantal patiënten op het spreekuur Oncologie gedurende de laatste 3 jaren verdrievoudigde, wordt dit spreek<sup>stijf</sup> ingaande

27 september 1965 gewijzigd.

Maandagmiddag : 13.30 - 15.30 u. voor de patiënten die chirurgisch en radiologisch werden behandeld.

Woensdagmiddag : 13.30 - 15.30 u.) voor de patiënten die alleen  
Vrijdagmiddag : 13.30 - 15.30 u.) chirurgisch werden behandeld.

Nieuwe patiënten bij voorkeur naar het maandagmiddagspreekuur verwijzen.

Dr. J. Oldhoff.

Spreekuur Chirurgie - Oncologie 1965

## ONTWIKKELINGEN IN DE BEHANDELING VAN HET MAAGCARCINOOM

J.Th. Plukker

Nu één van de grondleggers van de vaderlandse chirurgische oncologie, professor Oldhoff, zijn actieve loopbaan beëindigt doet zich een goede gelegenheid voor om verleden, heden en toekomst te bezien.

De behandeling van patiënten met een solide maligne tumor heeft in de achter ons liggende veertig jaar een meer en meer multidisciplinair karakter gekregen. Naast verbetering van chirurgische mogelijkheden en technieken heeft toepassing van de toegenomen kennis op het gebied van de radiobiologie en radiotherapie tot grotere loco-regionale controle geleid. Rond 1950 ontstond door het gebruik van cytostatica de hoop op succesvolle behandeling van metastasen op afstand. Hoewel enige vooruitgang in de multimodale therapie wordt waargenomen blijft vroege detectie en optimale chirurgische therapie essentieel in de behandeling van patiënten met een maagcarcinoom.

In de laatste vier decennia zijn zowel in het voorkomen als in de behandeling van het maagcarcinoom duidelijke veranderingen opgetreden. De incidentie nam in deze periode in de westerse landen sterk af, van ongeveer 40 naar 17 per 100.000 inwoners.<sup>1,4</sup> Frapperend is dat deze daling vooral veroorzaakt wordt door een vermindering van het prognostisch relatief gunstiger bekend staande intestinale type volgens Lauren,<sup>5</sup> terwijl het diffuse type een min of meer constant voorkomen vertoont. Dit heeft zonder meer gevolgen voor de behandeling daar het diffuse type meer neigt tot intramurale uitbreiding buiten de macroscopische tumorgrenzen. Omdat bij dit type ook vaker transmurale groei door de serosa wordt waargenomen is de kans op peritoneale metastasen groot. Het diffuse type komt vaker bij jongeren voor, waardoor de leeftijdspiek in landen met een lage incidentie juist afneemt. Deze bevindingen steunen de hypothese dat de etiologie van de intestinale vorm vooral onder invloed staat van omgevingsfactoren terwijl die van het diffuse type meer geassocieerd is aan genetische en immunologische factoren.

Een ongunstige ontwikkeling lijkt ook de verandering in voorkeurslokalisatie. Omstreeks 1950 was het merendeel (60%) van de maagcarcinomen in het prepylorisch gebied gelegen en was slechts 10% in de gastro-esophageale overgang gelokaliseerd. Tegenwoordig is meer dan 30% van de maagcarcinomen in het prognostisch ongunstiger bekend staande proximale derde deel gelegen en slechts ongeveer 25% in

het distale derde deel.<sup>6,7</sup> Gelukkig is er een lichte toename van het aantal zogenaamde "early gastric cancers" (stadium I) van 5% naar 15% te bespeuren. Dat is voor een belangrijk deel te danken aan de invoering van de flexibele gastroscopie door Hirschowitz in 1958.<sup>8</sup> Sindsdien wordt deze methode in toenemende mate met succes ingezet in de vroege diagnostiek van tumoren in het proximale deel van de tractus digestivus.

In landen met een uitgebreid screeningsbeleid komen relatief meer "early gastric cancers" voor. Meestal behoort deze vorm tot het intestinale type. De vijf-jaars-overleving van deze tot de mucosa en submucosa beperkte tumoren is ongeveer 90%. In 3% tot 15% van deze tumoren worden echter lymfekliermetastasen aangetoond. Desondanks bedraagt de vijf-jaarsoverleving in dat geval 75%.<sup>9,10</sup> Uit verscheidene studies blijkt er een relatie te bestaan tussen chronische atrofische gastritis met als gevolg intestinale metaplasie en het intestinaal type maagcarcinoom. De rol van de *Helicobacter pylori* in deze pathogenese is nog niet duidelijk. Wel komt besmetting met deze bacterie vaker voor bij patiënten met een intestinale vorm (90%) dan met een diffuse type maagcarcinoom (30%).<sup>2,3,11</sup> Betere hygiëne en bestrijding van de *H.pylori* leidt waarschijnlijk tot een reductie van het intestinale type.

#### Chirurgische mogelijkheden

De resultaten van de behandeling van het maagcarcinoom zijn relatief slecht. De vijf-jaarsoverleving ligt tussen de 10% en 20% en is de laatste vier decennia nauwelijks verbeterd. Door het niet specifieke klachtenpatroon en de pas laat optredende karakteristieke verschijnselen presenteert meer dan 60% van het aantal patiënten zich in een late fase van de ziekte. Vaak is er dan reeds aantasting van de serosa of doorgroei in aangrenzende structuren en uitbreiding naar regionale lymfeklieren.

Ondanks moderne radiologische technieken blijkt het pre-operatief vaststellen van de juiste tumoruitbreiding onbetrouwbaar. Zelfs bij laparotomie wordt in 5 tot 15% een onjuiste uitbreiding vermeld. Gelukkig gaat het meestal om een onderschatting en leidt geprotocoleerd beleid, zoals onder andere in Japan plaatsvindt tot reproduceerbare gegevens en betrouwbare stadiering.

Chirurgische behandeling biedt tot heden de enige mogelijkheid op genezing. Hoewel postoperatieve mortaliteit en morbiditeit de laatste 30 jaar zijn afgenomen blijven de behandelingsresultaten in het Westen relatief slecht. Ook als alleen de curatieve resecties worden beschouwd is de vijf-jaarsoverleving van 30% tot 35% niet wezenlijk veranderd. In Japan daarentegen zijn de behandelingsresultaten van het primair maagcarcinoom de laatste twee decennia duidelijk verbeterd. Deze discrepantie met de Westerse wereld is waarneembaar zowel in een lagere peri-operatieve mortaliteit (2% vs 15%),<sup>12-14</sup> als ook in een hogere totale vijf-jaarsoverleving (15% vs 50%).<sup>1,15,16</sup> Dit

is niet alleen te danken aan detectie in een vroeger stadium. Ook zou de uitgebreidere regionale lymfeklierdissectie die in Japanse centra wordt uitgevoerd hiertoe bijdragen. Daar het maagcarcinoom zich voornamelijk als een loco-regionaal tumorproces gedraagt, lijkt deze laatste benadering gerechtvaardigd. Twee-derde van de recidieven wordt in het locoregionale gebied gevonden.<sup>15-19</sup> Metastasen op afstand zonder lokaal of intra-abdominaal recidief treden laat op en komen zelden voor. Japanse chirurgen beschouwen het maagcarcinoom daarom primair als een loco-regionale ziekte.

De uitgebreide klierdissectie werd reeds in 1953 door Appleby beschreven.<sup>20</sup> Veel westerse chirurgen blijven echter sceptisch ten opzichte van de Japanse gegevens, daar naar hun huidige oncologische opvattingen occulte haematogene metastasen bepalend zouden zijn voor de overleving op lange termijn. Het is duidelijk dat onze kennis omtrent het biologisch gedragspatroon van dit carcinoom nog vele hiaten vertoont. De aanbevelingen van de Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) in 1962 hebben zeker tot een beter inzicht in het regionale en algemene metastaseringspatroon geleid.<sup>16,17,21</sup> Door nauwkeurige stadiëring voor, tijdens en na de operatie alsmede minitieuw histopathologisch onderzoek van het resectiepreparaat bleek het mogelijk de regionale lymfeklieren in vier groepen in te delen en gestandaardiseerde resecties uit te voeren. Hierdoor bleek het mogelijk de patiënten nauwkeurig in groepen met gelijke prognose in te delen.

De lymfafvoer is voornamelijk centripetaal naar de twee belangrijkste regionale kliergroepen. Groep I wordt gevormd door perigastrische lymfeklieren die in de directe omgeving van de maag zijn gelegen (N1) en groep II door lymfeklieren op enige afstand hiervan (N2). Meestal gaat het om klieren langs de *A.lienalis*, de *A.gastrica sinistra* en ter plaatse van de *truncus coeliacus*.<sup>12,15,17,22,23</sup> De lymfdrainage van het distale derde deel van de maag loopt vooral via klieren langs de *arteria gastrica sinistra* en klieren in het subpylorisch gebied. Zij draineren over het algemeen op de *truncus coeliacus*. De lymfafvoer van het bovenste derde deel van de maag geschiedt voornamelijk via lymfbanen langs de pancreatico-lienale vaten en subdiafragmaal gelegen klieren. Bij een distaal maagcarcinoom zijn de klieren ter hoogte van de *milhilus* en *para-oesophageaal* zelden aangedaan en is een totale maagresectie met splenectomie niet geïndiceerd. Bovendien behoren deze klieren bij een distaal carcinoom tot het lymfeklierstation van de derde orde (N3) en zal een uitgebreide dissectie in deze gevallen geen betere resultaten opleveren.<sup>22</sup> De indeling van lymfeklieren in genoemde groepen volgens de JRS GC is sterk afhankelijk van de lokalisatie van de primaire tumor. In het algemeen wordt de N3 groep gevormd door retro-pancreatische, mesenteriale en hepatoduodenaal gelegen lymfeklieren. Lymfeklieren langs de aorta en de *colica media* behoren tot de N4 groep en worden als metastasen op afstand beschouwd.

Uit recente gegevens van The German Gastric Cancer Study Group blijkt naast

dieptegroei van de tumor (T) en lymfeklierstatus (N) een aantasting van meer dan 20% van het aantal verwijderde lymfeklieren een onafhankelijke prognostische factor van betekenis te zijn.<sup>24</sup> Eenzelfde bevinding wordt door Cady en Okusa beschreven.<sup>25,26</sup> Omdat deze ratio bepaald wordt door het absolute aantal verwijderde lymfeklieren, lijkt een radicale lymfeklierdissectie in geval van vroege metastasering zinvol. Metastasering naar regionale lymfeklieren neemt significant toe indien de primaire tumor groter is dan 2 cm (6% vs 27%), de submucosale laag overschrijdt (3% vs 50%) of slecht gedifferentieerd is (5% vs 30%).

De uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie moet volgens de JRS GC worden gerelateerd aan lokalisatie, histologisch type en uitbreiding van de primaire tumor. In de meeste westerse klinieken wordt onafhankelijk van deze factoren alleen de lymfeklieren in het eerste echelon (N1) verwijderd. Deze zogeheten R1 resectie wordt in Japan slechts bij "early gastric cancers" uitgevoerd. Een maagresectie met het "en bloc" verwijderen van de N1 en N2 lymfeklieren, de R2 resectie, is daar de keuze van behandeling van het gevorderde maagcarcinoom. In vele retrospectieve Japanse studies worden na R2 resecties goede resultaten vermeld van 70-95% en 20-35% vijfjaarsoverleving bij tumoren in respectievelijk Stadium I/II en Stadium III/IV.<sup>12,15-17,27</sup> Deze resultaten steken gunstig af bij de in het Westen verkregen percentages van respectievelijk 50% en 15%.<sup>18,28-30</sup> Het lijkt irrationeel de resultaten bij metastasen in het tweede echelon (N2) met een R2 resectie te verbeteren. Sommigen schrijven de gunstige resultaten toe aan het zogenaamde "Will Rogers" effect. Met zijn uitspraak: "When the Oakies moved to California, they raised the IQ of both states" kan het positieve effect van de R2 resectie niet geheel worden weerlegd. Een verklaring voor het mogelijk voordeel van R2 resecties ligt in het relatief gunstig effect bij tumoren tot de muscularis propria met regionale lymfekliermetastasen (T1-3N1). Maruyama vond in verloop van de tijd met name in de stadium II/III groep een duidelijke verbetering in de vijfjaarsoverleving van respectievelijk 60% en 32% naar 70% en 44%.<sup>15,16</sup> Na adequate lymfeklierdissectie bleek uit een studie van Shiu en Brennan de "gecorrigeerde" vijfjaars overleving met 53% versus 24% significant hoger uit te vallen.<sup>28</sup> De ratio voor het uitvoeren van R2 resecties ligt waarschijnlijk alleen bij N1 tumoren en mogelijk ook bij N2 tumoren in combinatie met adjuvante chemotherapie. Preoperatief onderscheid in metastasen van de eerste en tweede orde lymfeklieren is helaas nog onvoldoende mogelijk. Cytologisch onderzoek van het peroperatieve spoelvloeistof is bij ongeveer 20% van de tumoren met serosa aantasting (T3/T4) positief. Selectie op basis van peritoneaal vocht zou een onnodige operatie kunnen vermijden.

Hoewel in vele westerse klinieken een toename in morbiditeit na R2 resecties wordt geconstateerd lijkt dit toch afhankelijk te zijn van bestaande ervaring met deze procedure.<sup>29,31</sup> In onze kliniek werd evenmin een toename in morbiditeit

waargenomen. Van de tien op deze wijze behandelde patiënten werd het postoperatieve beloop slechts eenmaal door een wondabces verstoord. In hoeverre het effect van een distale pancreatectomie een rol speelt in het ontstaan van fistels en intra-abdominale abcessen zal uit de gegevens van de Nederlandse R1/R2 studie moeten blijken.

Sinds 1950 wordt het "en bloc" verwijderen van de milt als standaardprocedure toegepast bij tumoren van het proximale derde deel van de maag. Sommige chirurgen stellen in navolging van Longmire, onafhankelijk van de lokalisatie en eventuele uitbreiding van het proces de totale gastrectomie "de principe" voor bij alle potentieel curabele maagcarcinomen.<sup>32</sup> De argumentatie hiervoor vloeit echter niet voort uit gerandomiseerde onderzoeken. Uit slechts enkele bekende gerandomiseerde studies van enige omvang kon geen verschil in overleving worden waargenomen.<sup>13,33</sup> Door meer postoperatieve complicaties, veelal abcessen na distale pancreatico-splenectomie en vergrote kans op optreden van malabsorptie, dumping en postvagotomie-syndromen wordt het "de principe" beleid steeds minder toegepast.<sup>34</sup>

Gebaseerd op studies naar het lymfedrainage-patroon en het histologisch type is in Japan en tegenwoordig ook in de meeste westerse centra een totale radicale maagresectie in Japan slechts geïndiceerd bij het diffuus/infiltratief maagcarcinoom of een op minder dan 5 centimeter van de cardia afgelegen intestinaal/gelocaliseerd type. Uit onderzoek bij meer dan 1750 patiënten vonden Noguchi et al. alleen bij tumoren van het proximale (14%) en middelste derde deel van de maag (7%) positieve lymfeklieren in de milthilus, terwijl deze bij tumoren in het distale gebied zelden waren aangedaan.<sup>35</sup> Deze gegevens zijn in overeenstemming met die uit westerse series en pleiten derhalve tegen splenectomie bij het distaal gelegen maagcarcinoom.<sup>36</sup> Lymfekliermetastasen in de milthilus worden slechts incidenteel waargenomen indien de klieren ter plaatse van de truncus coeliacus negatief zijn.

Nog niet zo lang geleden werd in verband met het multifocaal voorkomen ook bij het vroege maagcarcinoom een totale gastrectomie "de principe" gepropageerd. Uitgebreide studies in Japan toonden aan dat multipole foci meestal in hetzelfde deel van de maag zijn gelokaliseerd waardoor het besluit tot subtotale vs totale resectie bij het "early gastric" type nauwelijks wordt beïnvloed.<sup>35,37</sup>

In de recente literatuur staat een splenectomie als onderdeel van een radicale totale maagresectie ter discussie.<sup>38</sup> De verminderde cellulaire immuniteit en defecte anti-lichaamproductie na splenectomie kunnen niet alleen leiden tot een groter aantal postoperatieve complicaties, maar lijken ook niet bij te dragen tot een betere overleving op langer termijn. Ook zijn er aanwijzingen dat bij stadium III/IV maagcarcinomen de milt grote hoeveelheden suppressor cellen afgeeft waardoor de immunologische afweer na splenectomie waarschijnlijk niet vermindert, maar juist zal worden versterkt.

De laatste twee decennia is de postoperatieve mortaliteit na totale maagresecties gelukkig sterk gedaald van ongeveer 25-30% naar 4-5%.<sup>31,36</sup> Deze daling lijkt in vergelijkende studies tussen handgelegde en met stapler uitgevoerde anastomosen geen verband te hebben met de toeneming van staplertechniek. Verbetering van de postoperatieve zorg en het gebruik van profylactische antibiotica naast een goede preoperatieve voeding ligt meer voor de hand.

### Toepassing van chemotherapie

Patiënten met een maagcarcinoom met lymfekliermetastasen in het tweede station (N2) en of infiltratie in aangrenzende structuren zijn in het algemeen gesproken niet curatief te behandelen. Bij een aanzienlijk deel van de patiënten blijkt de tumor irresectabel en is de overleving na resectie van deze tumoren meestal niet langer dan drie tot zes maanden. Het maagcarcinoom staat sedert jaren bekend als relatief ongevoelig voor chemotherapeutische middelen. Uit een meta-analyse door de Leidse groep uitgevoerd kon geen gunstig overlevingseffect worden waargenomen.<sup>39</sup> Met verschillende combinaties lijkt het echter mogelijk door "downstaging" bij neo-adjuvante toepassing een situatie te bereiken waarin chirurgie technisch mogelijk en adequaat uitvoerbaar is. Vaststellen van een objectieve tumorresponse is vaak een probleem. Voor een goede beoordeling van het effect van chemotherapie is een optimale stadiering vereist en hoewel chirurgische exploratie de beste methode is blijft in deze gevallen optimale beeldvormende diagnostiek belangrijk. Noguchi et al. toonden het belang van operatieve stadiering aan.<sup>35</sup> Metastasen werd in 83% van de klieren groter dan 2 cm en bij 50% tussen de 1 en 2 cm vastgesteld. Hoewel slechts 5% van de klieren met een diameter van 3 mm positief was vormden zij 30% van alle lymfekliermetastasen. Accurate pathologische analyse zal daarom tot een verschuiving in stadia en prognose c.q. overleving leiden. Histologische verificatie blijft bij peroperatieve verdenking op lymfekliermetastasen noodzakelijk. Park et al. toonden in 28% overstadiëring en in 5% onderstadiëring aan.<sup>40</sup>

Na melding van aanvankelijk gunstige resultaten met 33% objectieve response in de behandeling met de combinatie 5-FU/adriamycine/methotrexaat (FAMTX) in EORTC verband, beschreef Wilke et al. bij toepassing van etoposide, adriamycine en cisplatine (EAP) verbluffende remissie-percentages van 70% met een complete response van 21%.<sup>41,42</sup> Recent vergelijkend onderzoek door Kelsen et al. gaf tussen EAP en FAMTX een niet significant verschil in response te zien, respectievelijk 20 en 33%.<sup>43</sup> De toxiciteit in de EAP groep bleek echter significant hoger. In deze groep werden tevens enkele aan deze therapie gerelateerde sterftegevallen waargenomen. In Groningen wordt sinds 1985 neo-adjuvante chemotherapie in fase II studies toegepast bij patiënten met T4 en/of N2 tumoren van cardia en fundus. Vaststellen

van bovengenoemde stadia vindt meestal plaats door middel van laparotomie. Aanvankelijk werd een combinatie van high dose MTX/5-FU (1500 mg/m<sup>2</sup> iv) toegepast.<sup>44</sup> Sinds januari 1990 werd op basis van dezelfde criteria een combinatie van carboplatin, epiadriamycine en teniposide (CET) gegeven. In totaal werden zo 47 patiënten, 28 met MTX/5-FU en 19 met CET behandeld. De overall response was 53% (25/47) en de resectabiliteit respectievelijk 50% (14/28) en 58% (11/19) in de MTX/5-FU-groep en CET-groep. Slechts één patiënt uit de CET-groep toonde een complete remissie. Aantoonbare progressie werd bij acht van de in totaal 25 evalueerbare patiënten (32%) na MTX/5-FU waargenomen. Vijfmaal ontwikkelden zich algemene metastasen voornamelijk naar lever en peritoneum. Regionale uitbreiding werd driemaal aangetoond. In de CET-groep werd een vergelijkbaar beeld gezien. Zesmaal (32%) werd progressie vastgesteld, vijfmaal ten gevolge van metastasen op afstand en éénmaal ten gevolge van regionale uitbreiding. De overall-survival was in de CET-groep 11 (spreiding 4-30) maanden met een mediane overleving van negen maanden en voor de high-dose MTX/5-FU respectievelijk 17 (spreiding 1-96) en 12,5 maanden. Loco-regionale recidieven werden na een gemiddelde follow-up van tien maanden gezien. Meestal traden zij in combinatie met peritoneale en levermetastasen op.

### Intraoperatieve radiotherapie

Deze techniek werd door Abe in 1974 bij het maagcarcinoom geïntroduceerd.<sup>45,46</sup> In deze niet gerandomiseerde Kyoto trial waarin chirurgie alleen werd vergeleken met chirurgie in combinatie met intraoperatieve radiotherapie (IORT) bleek er een gering voordeel ten gunste van IORT bij de stadia II-IV.<sup>46</sup> Abe stelt echter vast dat er geen goede applicatie buiten de mediaanlijn en onder het linker diafragma mogelijk is, tenzij van een meer velden techniek gebruik wordt gemaakt.<sup>46,47</sup> Tevens is door een beperkte dosis van 15-20 Gy deze methode slechts geschikt bij eventueel achter gelaten microscopische tumorresten. Toepassing van deze techniek moet meer als een vorm van "boost" gezien worden en het liefst in combinatie met adjuvante chemotherapie worden gebruikt. In geselecteerde gevallen, zoals T4 tumoren met beperkte doorgroei in het retroperitoneum, lijkt deze techniek een aanwinst.

### Blik in de toekomst

Het is gewenst de patiënt met een maagcarcinoom in een vroeg stadium te behandelen. Uitgebreide screening is in de Westerse landen niet zinvol. Anderzijds zal regelmatig gastroscopisch onderzoek bij een selecte groep patiënten met een sterk verhoogd risico de "lead-time" dat wil zeggen de periode tot en met het optreden van

symptomen, verminderen. Toch moet naar betere methoden tot secundaire preventie worden gezocht. Te denken valt hierbij aan de rol van tumormerkstoffen als CA 50, CA 72-4 en CA 19-9, en het Tissue Polypeptide Antigen (TPA). In een in het AZG uitgevoerd onderzoek van Marrink en Plukker blijkt CA 19-9 positief bij 75% van de oesophaguscarcinomen en CA 19-9 en Ca 72-4 positief bij respectievelijk 40% en 36% van de cardia/maagcarcinomen. In een recent onderzoek van Wobbles et al. bleek CA 50 in combinatie met TPA in ongeveer 80% van de patiënten met een maagcarcinoom positief te zijn. Er bestond helaas geen correlatie tussen deze merkstoffen met het stadium van de ziekte en resectabiliteit van de tumoren.<sup>48</sup>

De aanwezigheid van aneuploidie, dat wil zeggen een abnormale G0/G1 piek, bij DNA flow cytometrisch onderzoek van maagcarcinomen lijkt een belangrijke prognostische factor te zijn.<sup>49,50</sup> Korenaga vond bij patiënten met hoog ploïde tumoren frequenter kliermetastasen en een significant lagere vijf-jaarsoverleving (24%) dan de laag ploïde tumoren (91%).<sup>49</sup> De bruikbaarheid van deze methode in de differentiatie van patiënten met een slechte prognose blijkt ook uit onderzoek van Nanus. Bijna alle tumoren van de gastro-oesophageale overgang (96%) waren aneuploid tegen ongeveer 50% van de antrumcarcinomen. De mediane ziektevrije overleving van patiënten met aneuploïde tumoren was onafhankelijk van de lokalisatie significant langer (18.5 vs 5.4 maanden).<sup>50</sup> Mogelijk is deze methode in combinatie met endo-echografie een bruikbare maat in de toepassing van preoperatieve of adjuvante chemotherapie. Vooral nog lijkt adjuvante chemotherapie niet geïndiceerd in de behandeling van patiënten met een gevorderd maagcarcinoom.

De belangrijkste component in de chemotherapeutische behandeling van het maagcarcinoom lijkt 5-FU. De voornaamste werking van 5-FU is de binding aan het enzym thymidylaat synthetase dat nodig is voor de DNA synthese. De biochemische modulatie van 5-FU kan versterkt worden door onder andere leucovorin/Isovorin en Interferon-alpha. Of dit zinvol is zal uit de thans lopende studies moeten blijken. Ook intraperitoneale chemotherapie is wegens het frequent optreden van peritoneale metastasen bij T3/T4 tumoren te overwegen.

Recent onderzoek toont geen verband tussen de proliferatie activiteit van de primaire tumor en het histologisch type of stadium. Wel blijkt een hoge proliferatie index bij labeling met thymidine of bromodeoxyuridine een significante relatie te vertonen met de overleving.<sup>51</sup> Verder onderzoek naar de waarde hiervan is in de behandeling van patiënten met een maagcarcinoom gewenst.

De geschetste visie is zeker onvolledig en niet meer dan een poging een beter inzicht te geven in de huidige behandelingsmogelijkheden en zo het bestaande defaitisme in de behandeling van deze tumoren enigszins terug te dringen. Om deze tumoren in een zo vroeg mogelijk fase te kunnen diagnostiseren en patiënten in een gevorderd stadium (T3/T4) nog curatief te behandelen is veel onderzoek en optimisme nodig.

Tenslotte eindig ik met een uitspraak van een Chinees wijsgeer: *Je verzetten tegen veranderen is zoiets als je adem inhouden, als je het lang genoeg doet loopt het slecht met je af.*

## Literatuur

1. Meyers WC, Damiano R, Postlethwait R, Rotolo F. Adenocarcinoma of the stomach; changing patterns of the last 4 decades. *Ann Surg* 1987; 205:1-8.
2. Longmire WP. A current view of gastric cancer in the US. *Ann Surg* 1993; 218:579-81.
3. Correa P. Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin Oncol* 1985; 12:2-10.
4. Karthaus AJM. Het maagcarcinoom en lymfeklierdissectie. Proefschrift, Amsterdam, 1989.
5. Lauren P. The two main histological types of Gastric Carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 84:31-42.
6. Cady B, Choe DS. In: Nieburgs ME, ed. Changing patterns of gastric cancer. Third International Symposium on Detection and Prevention of Cancer. New York: Dekker, 1980;2044-9.
7. Kampschoer GHM, Nakajima T, Velde CJ van de. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989; 76:914-6.
8. Hirschowitz BI, Cutiss LE, Peters CW, Pollard HM. Demonstration of a new gastroscope- the fiberoptic. *Gastroenterology* 1958; 35:50-3.
9. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, Matsukuma A, Enjoji M. Pathology and Prognosis of Gastric Carcinoma. *Cancer* 1992; 70:1030-7.
10. Evans DM. Comparison of early gastric cancer in Brittain and Japan. *Gut* 1979; 19:1-9.
11. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann J, Sibley RK. Helicobacter pylori infection and risk of gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1991; 325:1127-31.
12. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, Matsusaka T, Inokuchi K. Evaluation of Extensive Lymph Node Dissection for Carcinoma of the Stomach. *World J Surg* 1981; 5:241-8.
13. Gennari L, Bozzetti F, Bonfati G. Subtotal versus total gastrectomy for cancer of the lower two-thirds of the stomach: a new approach to an old problem. *Br J Surg* 1986; 73:534-8.
14. Viste A, Haugstvedt T, Eide G, Soreide O. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 1988; 207:7-12.
15. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11:418-25.
16. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer; general pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 210:596-602.
17. Koga S, Kaibara N, Iitsuka Y, Kimura K, Hiraoka H. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; 108:236-8.
18. Douglass H, Nava H. Gastric Adenocarcinoma: management of the primary disease. *Semin Oncol* 1985; 12:32-45.
19. Schlag P. Adjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer. *World J Surg* 1987; 11:473-7.
20. Appleby LH. The celiac axis in the expansion of the operation for gastric cancer. *Cancer* 1953; 6:704-27.
21. Japanese Research Society Committee on Histological Classification of Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgical and pathology. Part II, Histological

- classification of gastric cancer. *Jpn J Surg* 1981; 11: 140-5.
22. Plukker J, Kampschoer H. Extended lymph-node dissection for gastric cancer: a challenge for better survival. *Neth J Surg* 1990; 42:3-8.
  23. Cuschieri A. Gastrectomy for gastric cancer: definitions and objectives. *Br J Surg* 1986; 73:513-4.
  24. Roder J, Bottcher K, Siewert R, Busch R, Hermanek P, Meyer H. Prognostic Factors in Gastric Carcinoma: results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 1993; 72:2089-97.
  25. Cady B, Rossi RL, Silverman ML, Piccione W, Heck T. Gastric Adenocarcinoma; a disease in transition. *Arch Surg* 1989; 124:303-8.
  26. Okusa T, Nakane Y, Boku T, Takada H, Yammura M, Hioki K. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:448-94.
  27. Kaibara N, Sumi K, Yonekawa M, Ohta M, Makino M, Kimura O, Koga S. Does extensive dissection of lymph nodes improve the results of surgical treatment of gastric cancer. *Am J Surg* 1990; 159:218-21.
  28. Shiu M, Moore E, Sanders M, Brennan MF. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. *Arch Surg* 1987; 122:1347-51.
  29. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75:110-2.
  30. Gall F, Hermanek P. New aspect in surgical treatment of gastric carcinoma: a comparative study of 1636 patients operated between 1969 and 1982. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11:219-25.
  31. Smith JW, Shiu MH, Kelsey L, Brennan MF. Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126:1469-73.
  32. Longmire WP. Gastric carcinoma is radical gastrectomy worthwhile. *Ann R Coll Surg Engl*; 1980; 62:25-30.
  33. Gouzy J, Lacaine F, Paquet J. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the stomach. *Gastroenterology* 1987; 92:1411.
  34. Haglund U, Wollert S, Gustavsson S. Gastric Cancer: A selective Clinical Review. *Acta Chir Scand* 1990; 156:99-104.
  35. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit D, Brennan F. Radical surgery for gastric cancer: A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989; 64:2053-62.
  36. Bozzetti F, Regalia E, Bonfanti G, Doci R, Balarini D, Gennari L. Early and late results of extended surgery for cancer of the stomach. *Br J Surg* 1990; 77:53-6.
  37. Moreaux J, Bougan J. Early gastric cancer; a 25-year experience. *Ann Surg* 1993; 217:347-55.
  38. Smits TM, Hoekstra HJ, Plukker JTh. De rol van splenectomie in de behandeling van het maagcarcinoom. *Ned Tijdschr Heelkd* 1992; 1:2-4.
  39. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1439-40.
  40. Park K, Chung S, McGuire L, Li A, Crofts T. Intraoperative assesment of lymph node involvement in gastric carcinoma. *Ann Roy Coll Surg Eng* 1989; 71:324-5.
  41. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer H, Siewert JR, Schmoll HJ. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer; a phase II study with EAP. *J Clin Oncol* 1989; 17:1318-26.
  42. Wils J, Bleiberg H, Dalesio O, Blijham G, Mulder NH, Panting A, Splinter T, Duez N. An EORTC Gastrointestinal Group Evaluation of the Combination of Sequential MTX and 5FU, combined with Adriamycin in Advanced Measurable Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1799-803.
  43. Kelsen D. FAMTX versus EAP; a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:541-8.
  44. Plukker JTh, Mulder NH, Sleyfer DTh, Grond J, Verschuieren RCJ. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II study with MTX/5FU. *Br J Surg* 1991; 78:955-8.
  45. Abe M. Intraoperative radiation therapy for gastrointestinal malignancy. In: DeCosse JJ, Sherlock P, eds. *Clinical management of gastrointestinal cancer*. Houston: Martinus Nijhoff 1984; 327-49.
  46. Takahashi M, Abe M. Intra-operative radiotherapy for carcinoma of the stomach. *Eur J Surg Oncol*, 1986; 12:247-50.
  47. Sindelar WF, Hoekstra HJ, Kinsella TJ. Surgical approaches and techniques in intraoperative radiotherapy for intra-abdominal, retroperitoneal, and pelvic neoplasms. *Surgery* 1988; 103:247-56.
  48. Wobbes T, Thomas CMG, Segers MFG, Nagengast FM. Evaluation of seven tumor markers (CA 50, CA 19-9, Truquant, CA 72-4, CA 195, Carcinoembryonic Antigen, and Tissue Polypeptide Antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma. *Cancer*, 1992; 69:2036-41.
  49. Korenaga D, Okamura T, Sato A, Baba H, Sugimachi K. DNA ploidy is closely linked to tumor invasion, lymph node metastasis and prognosis in clinical gastric cancer. *Cancer* 1988; 62:309-13.
  50. Nanus DM, Kelsen DP, Niedzwiecki D, Chapman D, Brennan M, Cheng E, Melamed M. Flow cytometry as a predictive indicator in patients with operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1105-12.
  51. Amadori D, Bonaguri C, Volpi A, Nanni O, Zoli W, Ludi N, Magni A, Saragoni A. Cell Kinetics and Prognosis in Gastric Cancer. *Cancer* 1993; 71:1-4.

## HET RECTUMCARCINOOM: VANDAAG EN MORGEN

R.C.J. Verschueren, N.H. Mulder, L.M.D. Buhre

De optimale behandeling van patiënten met een het rectumcarcinoom is al decennia een dankbaar onderwerp voor studie. Langzaam begint zich een, naar het zich laat aanzien, optimale strategie af te tekenen. Deze strategie richt zich eerst en vooral, maar niet uitsluitend, op het voorkómen van het lokaal recidief. Tot voor kort overleed de helft van de in opzet curatief geopereerde patiënten aan nieuwe tumoractiviteit. Bij 50% van hen ging het alleen om afstandsmetastasen, bij 25% om een geïsoleerd lokaal recidief en bij de overige 25% om de combinatie van bekkenrecidief en afstandsmetastasen. Bij obductie series lag de frequentie van het lokaal recidief nog aanzienlijk hoger.<sup>1</sup>

Het is duidelijk dat een bekkenrecidief na chirurgie voor het rectumcarcinoom ontstaat uit in het bekken achtergebleven microscopische tumor. De microscopische tumor kan achtergebleven zijn aan de periferie van het preparaat, maar het kan ook gaan om metastasen in klieren in een restant van het mesenterium of langs de bekkenvaten. Om aan de beperkingen van de operatietechniek tegemoet te komen is het logisch dat de aandacht van de chirurg aanvankelijk werd gericht op het verminderen van het lokaal recidief percentage. Het aan de chirurgie toevoegen van radiotherapie was een volkomen logische benadering. Veertig jaar geleden reeds werd begonnen met preoperatieve bestraling. De gebruikte stralendosis was van de orde van grote van 20 Gy en in de patiëntengroep als totaal werd geen duidelijk effect op het lokaal recidief of de 5-jaaroverleving waargenomen.<sup>2</sup> Toch bleek uit een Veterans Administration studie dat voorbestraling wel degelijk een effect had op beide, maar dan alleen bij patiënten met een laag gelegen rectumcarcinoom. Naast de 20 Gy via planparallele velden kregen deze patiënten ook nog 5 Gy extra via een perineaal veld waarna rectumamputatie volgde.<sup>3</sup> Uit andere publicaties werd duidelijk welke subgroep van patiënten het grootste risico had op een lokaal recidief.<sup>4,5</sup> Dit was bij de patiënten met een carcinoom in het intrapelviene deel van het rectum, en vooral dan wanneer er invasie was in het perirectale vet (Dukes B, T2) en/of wanneer er kliermetastasen waren (Dukes C, N1 N2). Dit leidde tot de introductie van postoperatieve radiotherapie met de pathologische classificatie van het operatiepreparaat als selectie criterium. De gerandomiseerde onderzoeken van de GISTG en de NSABP konden echter geen gunstig effect van postoperatieve radiotherapie op het lokaal reci-

dief aantonen.<sup>6,7</sup> In een binnenkort te starten 4-armige EORTC trial voor de behandeling van het rectumcarcinoom komt de postoperatieve radiotherapie dan ook niet meer voor.<sup>8</sup> Deze behandelingsstrategie lijkt de selectie van het klinisch vergelijkend onderzoek niet te hebben doorstaan. Preoperatieve radiotherapie is aantrekkelijker omdat de periferie van de tumor goed geoxygeneerd is en het risico voor bestralings-enteritis veel kleiner is. Gerandomiseerde onderzoeken hebben een duidelijk effect aangetoond van de preoperatieve radiotherapie op het verminderen van het optreden van het lokaal recidief, maar ze wezen niet op een duidelijk aanwijsbare invloed op de uiteindelijke overleving.<sup>9</sup> Het is dan ook logisch dat enkele jaren geleden met adjuvante chemotherapie opnieuw werd geprobeerd de 5-jaarsoverleving te verbeteren. Uit de adjuvante chemotherapietrial van Moertel bleek dat de combinatie van 5 Fluorouracil (5-FU) en levamisol de overleving na resectie voor patiënten met een Dukes C coloncarcinoom verbeterde.<sup>10</sup> Te verwachten was dat een zelfde effect zou kunnen worden verkregen bij het rectumcarcinoom. Dit bleek dan ook recentelijk uit een studie van Krook die bij Dukes B en C rectumcarcinomen het effect van postoperatieve radiotherapie vergeleek met het effect van de combinatie van postoperatieve radiotherapie en chemotherapie.<sup>11</sup> De chemotherapie bestond uit 5-FU en Semustine. Er was een duidelijk gunstig effect op het lokaal recidief (13,5% versus 25%) in de groep die werd nabehandeld met bestraling en cytostatica. In deze patiëntengroep bleek het risico van aan kanker gerelateerd overlijden 36% kleiner te zijn. Van de 204 patiënten uit dit onderzoek hadden tien ernstige problemen van de dunne darm (ileus 9, bloeding 1) waarschijnlijk veroorzaakt door de radiotherapie aangezien dit zich in beide armen met dezelfde frequentie voordeed. Voor twee patiënten was deze complicatie zelfs letaal. Semustine is sterk leucemogeen en niet effectief in deze combinatie. Dit middel zou vervangen kunnen worden door leucovorin al dan niet in combinatie met interferon. Bij patiënten met inoperabele rectumcarcinomen is recentelijk gebleken dat neo-adjuvante chemotherapie met 5-FU en leucovorin in combinatie met pre-operatieve radiotherapie in 89% van de patiënten de tumor resectabel maakt en een complete pathologische respons wordt gevonden bij 29% van de patiënten.<sup>12</sup> Uit het voorafgaande valt af te leiden dat voor het diep infiltrerende en dus ongunstige carcinoom van het pelviene rectum de behandelingsstrategie zal bestaan uit: neo-adjuvante chemotherapie, preoperatieve radiotherapie, chirurgie, postoperatieve adjuvante chemotherapie. Voor het vaststellen van het ongunstige karakter van een tumor en dus voor de selectie van de patiënten zullen we dan gebruik kunnen maken van de bevindingen van de toucherende vinger, de endosonografie en eventueel de stadiërende laparotomie.

Niettegenstaande deze stormachtige ontwikkelingen van de kant van radiotherapie en medische oncologie blijft de chirurgie de hoeksteen van de behandeling en van haar kwaliteit zal het grotendeels afhangen of de patiënt een bekkenrecidief zal krijgen. Het

is een belangrijke opdracht voor de chirurg de grootst mogelijke aandacht te besteden aan maatregelen die de chirurgie bij patiënten met een rectumcarcinoom optimaal maken. Bij de grote meerderheid van de patiënten met een lokaal recidief van een rectumcarcinoom is geen adequate resectie meer mogelijk en palliatieve maatregelen hebben een beperkt en kortdurend effect. Overlijden aan progressie van afstands-metastasen in lever en (of) longen is mild vergeleken bij de belasting van een bekkenrecidief. Bij dit hoofdstuk over het rectumcarcinoom is het niet overbodig in te gaan op enkele persoonlijke opvattingen over het ontstaan en het vermijden van het lokaal recidief.

### Het lokale recidief na "curatieve" resectie van het rectumcarcinoom

Van een lokaal recidief kan gesproken worden wanneer nieuwe tumoractiviteit optreedt in de directe omgeving van één van de sneevlakken van een voorafgaande resectie. Met het sneevlak wordt niet alleen bedoeld het sneevlak van het colon of van de anus, maar het gehele wondoppervlak dat overblijft na excisie van het operatiepreparaat. Ook tumoractiviteit in de directe omgeving van het operatieveld met name tussen linea innominata en promontorium enerzijds en perineum anderzijds, lokalisaties van tumor langs de bekkenvaten, in de fossa obturatoria, ter hoogte van een colorectale anastomose, in de perineale wond, de blaas, de zaadblazen en de vagina, vallen alle onder het begrip lokaal recidief.

#### Lokaal recidief als gevolg van achtergebleven macroscopische tumor

Achterblijven van macroscopische tumor betekent dat de resectie en dus de chirurgie inadequaat was. Dit kan gebeuren doordat als gevolg van een technische fout het ideale anatomische plan tussen viscerale en somatische structuren werd verlaten. Het is ook mogelijk dat het ging om een beoordelingsfout door dat fixatie aan niet te verwijderen structuren pas werd ontdekt toen er geen weg terug meer was. Een derde mogelijkheid is dat ingroei in verwijderbare structuren niet werd herkend of dat identificatie van deze ingroei niet heeft geleid tot en bloc excisie van deze structuur. Het probleem van ingroei in de omgeving kan bijna altijd adequaat worden herkend door laparotomie in glijgigging uit te voeren. Tijdens de laparotomie kan bimanuele palpatie, met een hand in het bekken en de wijsvinger van de andere hand in de anus, het toelaten fixatie in de omgeving te beoordelen.<sup>13</sup> Dit maakt het mogelijk te schatten in welke mate radicaliteit van primaire resectie kan worden verwacht en welke structuren en bloc met het rectum verwijderd moeten worden. Heald is hier ook een voorstander van en hij spreekt dan van een "trial operation".<sup>14</sup> Deze bimanuele palpatie kan leiden tot drie conclusies: primair resectabel, mogelijk resectabel in de toekomst na voorbestraling met 56 Gy of definitief niet resectabel.



### Lokaal recidief door achtergebleven microscopische tumor

Het kan hier gaan om het gevolg van een technische fout in de uitvoering van de procedure of om onderschatting van de microscopische uitbreiding van de tumor.

#### A Te kleine distale marge

Bij een sfinctersparende operatie voor een goed gedifferentieerd rectumcarcinoom is een distale marge van 2 cm, gemeten in het verse preparaat, voldoende. Voor ongedifferentieerde carcinomen wordt een distale marge van 4 tot 5 cm geadviseerd. Het mesenterium van het rectum moet minstens worden doorgesneden op hetzelfde niveau als het rectum zelf. Heald acht het mesorectum zo belangrijk als eventuele lokalisatie van residuele tumor dat hij pleit voor volledige verwijdering van dit mesenterium bij zo genaamde lage anteriorresecties.<sup>15</sup> Met de intentie een sfinctersparende operatie te verrichten kan de operateur de neiging hebben in een kegel naar het toekomstige rectumsneevlak toe te werken en hierdoor een insufficiënte hoeveelheid mesenterium en perirectaal vet te verwijderen.<sup>16</sup>

#### B Insufficiënte laterale marge

Bij routinematig patholoog-anatomisch onderzoek van het operatiepreparaat wordt een coupe gemaakt van het laterale sneevlak. Een groep uit Leeds deed een heel zorgvuldig onderzoek van de laterale sneevlakken en correleerde de bevindingen met het resultaat van de follow-up van de patiënten.<sup>17</sup> Van 52 patiënten werden de preparaten in eerste instantie routinematig onderzocht, er werd bij zes preparaten (12%) microscopische tumor in het laterale sneevlak gevonden. Bij specifiek onderzoek van deze 52 preparaten werd echter zelfs een niet vrij sneevlak gevonden bij 14 (27%) en 85% van deze 14 patiënten ontwikkelden later een lokaal recidief. Dit maakt duidelijk dat routine patholoog-anatomisch onderzoek ten onrechte geruststellende informatie kan geven zodat de chirurg en patiënt worden geconfronteerd met een volkomen onverwacht lokaal recidief als gevolg van insufficiënte resectie.

#### C Retrograde lymfangitis carcinomatosa

Zodra de klieren langs de mesenterica inferior vaten zijn geïnvadeerd door tumor kan de craniale lymfestroom belemmerd zijn en gaat de lymfedrainage naar caudaal en lateraal wat aanleiding kan geven tot een onverwacht afwijkend lymfogeen metastaseringspatroon.<sup>18</sup> Deze retrograde lymfangitis carcinomatosa kan zich voordoen in de rectumwand, waardoor een distale marge van 2 cm ontoereikend is, maar ook in het mesorectum. Dit laatste is dan ook de logica achter Healds filosofie om bij rectosigmoidresecties altijd het hele mesenterium van het rectum te verwijderen. Aangezien ongedifferentieerde en verslijmende rectumcarcinomen dikwijls reeds lymfogeen zijn gemetastaseerd, moet vooral bij deze tumoren rekening worden gehouden met de

mogelijkheid van retrograde lymfangitis carcinomatosa wanneer een sfinctersparende operatie wordt overwogen.

#### D Achtergebleven metastatische klieren

Het is noodzakelijk het hele mesosigmoid te verwijderen distaal van de oorsprong van de arteria colica sinistra. Sommige auteurs pleiten er voor de arteria mesenterica inferior te klieven ter hoogte van haar oorsprong uit de aorta.<sup>19,20</sup> Het is nooit bewezen dat het verwijderen van een metastatische klier ter hoogte van de oorsprong van de arteria mesenterica inferior nog bijdraagt tot de curatiekansen.

Het is mogelijk dat bij de resectie van een lymfogeen gemetastaseerd rectumcarcinoom metastatische klieren, die buiten het mesenterium liggen, achterblijven. Dit kan gebeuren langs de laterale bekkenwand en langs de arteria hypogastrica. Er is ooit gepleit voor een pelviene lymfadenectomie in combinatie met de rectumresectie.<sup>21</sup> Uit de ervaring opgedaan in Memorial Sloan Kettering in New York<sup>22</sup> en St Marks in Londen<sup>23</sup> is echter gebleken dat de additionele morbiditeit niet opweegt tegen de theoretische voordelen.

#### E Infiltratie in omgevende structuren

Is een rectumcarcinoom verkleefd of gefixeerd aan omgevende structuren dan gaat het in de helft van de gevallen om inflammatoire adhesies en in de andere helft om maligne invasie.<sup>24</sup> Bij twijfel is het obligaat het betrokken orgaan of orgaandeel en bloc met het rectum te excideren om achterlaten van tumor te vermijden. Daarom mag niet gearzeld worden de zaadblazen, de distale ureter, een deel van de blaas, de baarmoeder en (of) de achterste schedewand in continuïteit met het rectum te reseceren.<sup>25</sup>

#### Peroperatieve tumorimplantatie

Tumorspill kan worden vermeden door adequate chirurgische techniek en minimale voorzorgsmaatregelen. Scherpe dissectie is ten allen tijde obligaat omdat dit de kans om van het ideale anatomische plan af te wijken aanzienlijk verkleint. Het met de hand stomp losmaken van het rectum uit de presacrale holte kan door tumor geïnvaadeerde weefselspleten openen met spill van tumorcellen in het gedeperitonealiseerde bekken als gevolg. Perforeert de tumor tijdens de resectie dan treedt onvermijdelijk spill op en is het risico van een bekkenrecidief 40%.

Bij het maken van een colorectale anastomose bestaat de kans vitale tumorcellen in de anastomose te incorporeren. Dit geldt voor de gehechte anastomose, maar nog meer voor de gestapelde naad. Door via de anus te worden opgevoerd schraapt de kop van de stapler cellen van de rectumwand mee.

Het risico van implantatie van tumorcellen in het operatieveld is reeds lang bekend.

Jaren geleden werd reeds geadviseerd het rectum te spoelen met cytotoxische vloeistoffen zoals hypochloriet, kwikchloride of alcohol 90%. Door Umpleby werd bewezen dat maligne cellen, die van een coloncarcinoom afschilferen en in het lumen vrij komen, levensvatbaar zijn en bij weefselkweek uitgroeien.<sup>26</sup> Tot 75 cm craniaal van een coloncarcinoom kon hij maligne cellen in het lumen aantonen. Deze cellen zullen niet implanteren op intact slijmvlies. Echter in een slijmvliesdefect zoals een anastomose, het operatielitteken van een hemorrhoidectomie of het wondoppervlak van een rectumextirpatie hebben deze cellen een betere kans te implanteren en uit te groeien.<sup>27,28</sup>

Umpleby toonde aan dat 10% PVP Jodium (Betadine Jodium) door zijn reducerende werking een adequaat cytotoxisch middel is.<sup>29</sup> Een bijkomend voordeel is dat deze jodiumoplossing een sterke bactericide werking heeft en bijgevolg nuttig is als antibacteriële maatregel. Daarom is het onze gewoonte het rectum voorafgaand aan de operatie te spoelen met fysiologisch zout en te vullen met PVP Jodium. Bij rectosigmoidresecties wordt het lumen van boven af gespoeld met deze jodiumoplossing voordat het rectum distaal van de tumor wordt doorgesneden.

## Conclusie

Alle perspectieven van combinatiebehandelingen ten spijt blijft voor succes of falen van de behandeling van patiënten met een rectumcarcinoom de chirurg bepalend. Bijna alle patiënten met een rectumcarcinoom worden voor primaire behandeling aan de chirurg aangeboden. Deze moet dan, eventueel in overleg met de radiotherapeut en de internist oncoloog, de behandelingsstrategie opzetten. De kwaliteit van de chirurgie is bepalend voor het al dan niet optreden van het gevreesde lokale recidief. Elke chirurg heeft onzes inziens de plicht de lange termijn effecten van zijn/haar behandeling te evalueren en daar consequenties aan te verbinden. De British Medical Journal verwoordt dit zo: *"The clinician who has poor results may stagnate from a lack of prospectively and systematically collected comparative data; ignorance being a kind of bliss for both the doctor and the disadvantaged patient"*.<sup>30</sup>

Door zorgvuldige selectie van patiënten met een verhoogd risico, nauwgezette chirurgie en waar aangewezen multidisciplinaire behandeling, is vooral voor patiënten met een rectumcarcinoom in de laatste jaren een duidelijk beter perspectief ontstaan.

## Literatuur

1. Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1979; 189:496-502.
2. Stearns MW, Deddish MR, Quan SHQ, Leaming RH. Preoperative roentgentherapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gyn Obstet* 1974; 138:584-586.

3. Higgins GA Jr, Conn JH, Jordan PH, Humphrey EW, Roswit B, Keehn RJ. Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg* 1975; 181:624-631.
4. Moossa AR, Ree PC, Marks JE, Levin B, Platz CE, Skinner DB. Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 1975; 62:727-30.
5. Gilbertsen VA. Adenocarcinoma of the rectum: incidence and locations of recurrent tumor following present day operations performed for cure. *Ann Surg* 1960; 151:340-8.
6. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free survival in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312:1465-1472.
7. Fisher B, Wolmark M, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R01. *J Nat Cancer Inst* 1988; 80:21-29.
8. Bosset JF, Horiot JC. Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomised trials. *Eur J Cancer* 1993; 29A:770-774.
9. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, Bosset JF, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208:606-614.
10. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie DC, et al. Levamisole and fluoro-uracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. *N Eng J Med* 1990; 322:352-358.
11. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wienand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *New Engl J Med* 1991; 324:709-715.
12. Minsky BD, Kemeny M, Cohen AM, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, et al. Preoperative high-dose leucovorin/5-Fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1991; 67:2859-2866.
13. Buhre LM, Verschuere RCJ, Mehta MD, Oldhoff J. Staging laparotomy for inoperable or borderline operable cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:352-354.
14. Heald RJ. Rectal cancer: anterior resection and local recurrence - A personal view. In: *Perspectives in colon and rectal surgery*. QMP Clinical Series 1988; 1:1-26.
15. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69:613-6.
16. Anderberg B, Enblander P, Sjödal R, Wetterfors J. Recurrent rectal carcinoma after anteriorresection and rectal stapling. *Br J Surg* 1983; 70:1-4.
17. Quirke P, Durden P, Dixon MF, Williams MS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumourspread and surgical excision. *Lancet* 1986; November 996-999.
18. Grinnel RS. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastases and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1966; 163:272-80.
19. Naunton CN, Griffiths JD. High ligation of the inferior mesenteric artery during operations for carcinoma of the distal colon and rectum. *Surg Gyn Obstet* 1959; 108:641-50.
20. Grinnel RS, Hiatt RB. Ligation of the inferior mesenteric artery at the aorta in resections for carcinoma of the sigmoid and rectum. *Surg Gyn Obstet* 1952; 94:526-34.
21. Enker W, Pilipshen SJ, Heilweil ML, Hertz REL, Stearns MW, Sternberg SS, Janov AJ. En bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. *Ann Surg* 1986; 203:426-33.
22. Stearns MW, Deddish MR. Five-year results of abdominopelvic lymph node dissection for

- carcinoma of the rectum. *Dis Col Rectum* 1959; 2:169-72.
23. Glass RE, Ritchie JK, Thompson HR, Mann CV. The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdomino-iliac lymphadenectomy. *Br J Surg* 1985; 72:599-601.
  24. Durdey P, Williams MS. The effect of malignant and inflammatory fixation of rectal carcinoma on prognosis after rectal excision. *Br J Surg* 1984; 71:787-90.
  25. Buhre LM, Mensink HJA, Aalders JG, Mehta DM, Verschueren RCJ. Advanced rectal cancer in the female: reduction of pelvic recurrence by rectal resection en bloc with hysterectomy and/or posterior vaginal wall excision. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:65-70.
  26. Umpleby HC, Fermor B, Symes M, Williamsen RCN. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg* 1984; 71:659-63.
  27. Long RTL, Edwards RH. Implantation metastasis as a cause of local recurrence of colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1989; 157:194-201.
  28. Norgren J, Svensson JO. Anal implantation metastasis from carcinoma of the sigmoid colon and rectum - a risk when performing anterior resection with the EEA stapler? *Br J Surg* 1985; 72:602.
  29. Umpleby HC, Williamson RCN. The efficacy of agents employed to prevent anastomotic recurrence in colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Eng* 1984; 66:192-4.
  30. Colorectal surgery. The Cinderella speciality. *BMJ* 1981; 283:169-70

## DE (R)EVOLUTIE VAN DE BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET EEN NIET-SEMINOOM TESTISTUMOR. DE CHIRURGISCHE BEHANDELING GEDURENDE DRIE DECENNIA

W.A.H. Gelderman, Th. Wobbes.

In de periode dat Prof.dr. J. Oldhoff leiding gaf aan de afdeling Chirurgische Oncologie van het AZG is de behandeling van de patiënt met een niet-seminoom testis tumor (NSTT) aan zeer grote veranderingen onderhevig geweest. Door deze veranderingen is de ziekte, die in de zestiger jaren voor een groot deel van de patiënten een doodvonnis betekende, momenteel één van de best te behandelen maligne aandoeningen geworden. Dat de chirurgie als gevolg van de veranderingen een andere rol heeft gekregen zal duidelijk zijn.

Testistumoren maken slechts 1-2% uit van de maligne tumoren bij de man. Er zijn geen duidelijke etiologische factoren aan te wijzen, hoewel bij de Groninger patiënten bij 6% van de mannen met een testistumor een niet ingedaalde testis werd gevonden, wat een 19 maal verhoogde kans inhoudt. Ook bleek er een verhoogde incidentie van liesbreuken (5%) in deze patiëntengroep te bestaan.<sup>1</sup> Een enkele maal komt de tumor aan beide kanten voor.<sup>2,3</sup>

Testistumoren kan men histologisch in een aantal groepen onderverdelen. De belangrijkste zijn de seminomen en de niet-seminomen. Deze laatste groep kan men nog verder onderverdelen in een aantal subgroepen. Hiervoor zijn in de loop der jaren diverse classificaties ontworpen. De bekendste en ook in Groningen gebruikte classificatie is die van de World Health Organisation (Tabel 1).<sup>4</sup> Een tumor kan uit één type tumorweefsel bestaan, doch meestal komt een combinatie van enkele weefseltypes voor, al of niet in combinatie met seminoom. In 1964 werd een andere classificatie geïntroduceerd door de British Testicular Tumour Panel (Tabel 1).<sup>5</sup>

Aangezien maligne testis tumoren vrij snel aanleiding kunnen geven tot metastasen, hebben diverse onderzoekers een klinische stadiumindeling ontworpen om de diverse behandelingschema's te kunnen vergelijken. De stadium indeling van Skinner en Scardino en die van Peckham zullen hier genoemd worden, aangezien deze in Groningen zijn gebruikt (Tabel 2 en 3).<sup>6,7</sup>

Tabel 1. Histologische classificatie van maligne testistumoren<sup>4,5</sup>

WHO	BTTP
seminoma	seminoma
embryonaalcel carcinoma	malignant teratoma, undifferentiated
embryonaal carcinoom met teratoom	malignant teratoma, intermediate
teratoom, matuur en immatuur	teratoma differentiated
choriocarcinoom	malignant teratoma trophoblastic
yolk sac tumor	yolk sac tumor

Tabel 2. Stadium indeling Skinner en Scardino (1980).<sup>6</sup>

Stadium I	tumor beperkt tot de testis
Stadium IIA	metastasen in minder dan 6 retroperitoneale lymfeklieren, niet groter dan 2 cm
IIB	metastasen in 6 of meer retroperitoneale klieren of iedere metastase groter dan 2 cm, of extra capsulaire groei
IIC	grote abdominale tumor groei
Stadium III	metastasen boven het diafragma of naar de organen

Tabel 3. Stadium indeling volgens Peckham.<sup>7</sup>

Stadium I	tumor beperkt tot de testis
Stadium II	retroperitoneale lymfeklier metastasen
IIA	metastasen < 2 cm
IIB	metastasen 2-5 cm
IIC	metastasen > 5 cm
Stadium III	metastasen in de supradiaphragmatische lymfeklieren, retroperitoneale metastasen als stadium II
Stadium IV	orgaan metastasen, retroperitoneale klieren als stadium II
	Longstatus
	L1, < 4 metastasen, < 2 cm diameter
	L2, multiple metastasen, < 2 cm
	L3, multiple metastasen, > 2 cm

## Diagnostiek

Voor het stellen van de diagnose testistumor is het nodig de aangedane testikel te verwijderen. Dit behoort te geschieden via een inguinale incisie, waarbij de funiculus hoog geligeerd wordt. Deze operatie is zowel diagnostisch als therapeutisch van aard. Scrotale benadering van een testistumor is als een kunstfout te beschouwen omdat contaminatie van het scrotum kan optreden, waardoor de behandeling moet worden uitgebreid. Zodra de diagnose maligne testistumor eenmaal vaststaat is het noodzakelijk een uitgebreid stadiëringonderzoek te verrichten teneinde de uitgebreidheid van de tumorgroei vast te stellen. Het onderzoek is gericht op het retroperitoneum als primaire lymfedrainagegebied en de longen.

Bij het lichamelijke onderzoek kan bij een aantal patiënten een abdominale tumor worden gevoeld, hetgeen meestal wijst op uitgebreide retroperitoneale metastasering (bulky disease). Soms kunnen bij die patiënten ook vergrote supraclaviculaire klieren worden gepalpeerd. Gynaecomastie als gevolg van ectopische hormoonproductie kan wijzen op een testistumor, zeker als de borstvergroting dubbelzijdig voorkomt.

Voor aanvullende diagnostiek is met name het röntgenonderzoek van belang. In de zestiger en zeventiger jaren bestond deze uit een lymfografie, een IVP, een X-thorax en een longplanigram. Met behulp van de lymfografie kan zeer goed retroperitoneale lymfekliermetastasen worden aangetoond tot het niveau van de nierhilus, waarbij niet alleen gelet wordt op vergrote lymfeklieren maar ook lymfeklieren van normale grootte met een afwijkend vullingspatroon.<sup>8</sup> De betrouwbaarheid van de lymfografie was bij de Groninger patiënten 78%. Eén van de beperkingen van dit onderzoek is dat eventuele aangetaste klieren boven het niveau van de nierhilus niet goed in beeld kunnen worden gebracht.<sup>9</sup> Op een IVP kunnen grote tumormassa's worden aangetoond door verdringing van de ureteren of zelfs afsluiting ervan. Indien problemen worden vermoed met de aorta of de vena cava kan aanvullend een aortografie of een cavografie worden gemaakt om uitbreiding naar deze structuren aan te tonen. Bij verdenking op metastasen in lever of botten kon daar scintigrafisch onderzoek naar worden gedaan.

Een belangrijke verbetering bij het stadiëringonderzoek was de komst van de computertomografie (CT) in de zeventiger jaren. Het onderzoek met de CT-scan bleek een zeer goede aanvulling te zijn voor de diagnostiek van retroperitoneale lymfekliermetastasen alsook van uitzaaiingen naar longen en hersenen.<sup>10</sup> Het voordeel van de CT-scan van het retroperitoneum is dat de grootte van de tumor nauwkeuriger kan worden gemeten, evenals de relatie met de omliggende structuren. Ook metastasen boven het niveau van de nierhilus kunnen met de CT-scan goed in beeld worden gebracht. Een beperking van het onderzoek is dat de metastasen minimaal 1 cm groot moeten zijn om te kunnen worden aangetoond.<sup>11</sup> Jarenlang zijn computertomografie en lymfografie tezamen verricht, omdat beide onderzoeken elkaar goed aanvullen.<sup>12,13</sup> Naarmate de afbeeldingen, verkregen met de nieuwere generatie CT-scans verbeterden, is in steeds meer klinieken de lymfografie achterwege gelaten. Dit onderzoek bleek eigenlijk geen adequate aanvullende informatie meer op te leveren.<sup>14</sup> Midden jaren tachtig deed de Magnetische Resonantie (MR) zijn intrede ten behoeve van de diagnostiek. De MR heeft als voordeel dat de ligging en de grootte van metastasen nog beter is vast te leggen, waardoor bijna een drie dimensionaal beeld is te verkrijgen. Helaas is het ook met dit onderzoek nog niet mogelijk om de histologie van de tumor of de reactie van de tumor op chemotherapie te voorspellen.<sup>15-17</sup> Een andere belangrijke ontwikkeling op het gebied van de diagnostiek is de mogelijkheid om in het serum tumormerkstoffen aan te tonen.<sup>18</sup> Van testistumoren was

bekend dat een aantal subgroepen in staat is specifieke merkstoffen te produceren in het serum. In de jaren zeventig zijn zodanig betrouwbare bepalingen ontwikkeld, dat merkstoffen in het serum konden worden aangetoond. Het gaat hier om de bepaling van het  $\beta$ -humaan choriogonadotropine ( $\beta$ -HCG) en het  $\alpha$ -foetoproteïne (AFP). Het choriogonadotropine wordt geproduceerd door de syncytiotrophoblast cellen. Met name de  $\beta$  keten van het HCG blijkt nu specifiek geproduceerd te worden door het choriocarcinoom. Het AFP blijkt voornamelijk door dooierzak tumoren en embryonaalcelcarcinoom te worden geproduceerd. In de praktijk is het mogelijk gebleken de response op de behandeling met behulp van de beide tumormerkstoffen te volgen.<sup>19</sup> Daarbij is het wel van belang voor het begin van de behandeling (orchidectomie) serum af te nemen voor de bepaling van de merkstoffen.<sup>20</sup>

Ook op histologisch gebied is veel onderzoek verricht naar deze tumoren. Voor de kliniek is onder anderen van belang geweest de effecten van chemotherapie op de tumor. Met de cisplatine houdende chemotherapie gelukte het bij de meeste patiënten de retroperitoneale metastasen in complete remissie te krijgen. In de resttumor werd dan vaak alleen nog necrose en fibrose aangetroffen, of matuur (uitgerijpt) teratoom, indien de primaire tumor teratoomweefsel bevatte.<sup>21-25</sup> Het bleek van belang deze resttumor te verwijderen, aangezien deze resttumor na verloop van tijd weer kon gaan groeien, het zogenoemde "mature teratoma syndrome".<sup>26-28</sup> Verder kwamen ook publicaties, die melding maakten van een secundaire maligniteit in een achtergebleven teratoom rest.<sup>29-32</sup> Met name voor de behandeling van patiënten in stadium I was het van belang of in de primaire tumor vaatingroei of lymfevat invasie werd aangetroffen.<sup>33-35</sup>

## Behandeling

De behandeling van de patiënt met een niet-seminoom testistumor bestond vroeger zo mogelijk uit een Retroperitoneale Lymfeklier Dissectie (RLKD), al of niet in combinatie met radiotherapie, of alleen uit radiotherapie.<sup>36,37</sup> Met radiotherapie werden vooral goede resultaten geboekt bij de behandeling van patiënten met een puur seminoom. De niet-seminoom tumoren bleken veel minder gevoelig te zijn voor bestraling.<sup>38</sup> In de Groninger kliniek werden vanaf 1963 retroperitoneale lymfeklierdissecties uitgevoerd. De benadering was transperitoneaal, terwijl de dissectie beperkt bleef tot de lymfeklieren caudaal van de niervaaststeel.<sup>39,40</sup> Eventuele longmetastasen konden via een thoracotomie worden verwijderd. Aangezien de resultaten van deze behandeling met name bij de patiënten met uitgebreide retroperitoneale tumorgroei teleurstellend waren is men op zoek gegaan naar chemotherapeutica. Eind jaren '60 werd bekend dat het actinomycine-D een goede cytostatische werking heeft op NSTT. Dit middel werd als een adjuvans gegeven na een RLKD, indien kliermetastasen waren aangetoond.<sup>36</sup> Bij beperkte tumorgroei (stadia IIa en IIb) was de 3-jaarsoverleving 88%.

Bleek bij operatie een RLKD niet mogelijk door de uitgebreidheid van de metastasering, dan werd patiënt eerst behandeld met actinomycine-D, waarna bij een aantal patiënten alsnog een RLKD kon worden uitgevoerd.

Van een echte doorbraak in de behandeling van NSTT is sprake met het beschikbaar komen van het cisplatine in een combinatie met vinblastine en bleomycine (PVB), zoals beschreven door Einhorn in 1977.<sup>41</sup> Deze combinatie chemotherapie bleek een dermate sterke cytoreductie te bewerkstelligen, dat men er toe is overgegaan patiënten eerst met een combinatie van cisplatine, vinblastine en bleomycine (PVB) te behandelen.<sup>42</sup> Daarna vond een RLKD plaats en een eventuele metastasectomie van longmetastasen. Aanvankelijk kregen de patiënten daarna nog onderhoudsbehandeling met cisplatine en vinblastine. Toen bleek dat deze consolidatiekuren geen invloed hadden op de uiteindelijke resultaten, zijn deze komen te vervallen.<sup>43</sup>

Nadat eenmaal vast stond dat PVB chemotherapie zeer effectief was, is men gaan kijken op welke wijze de toxische bijwerkingen van deze kuren konden worden verminderd.<sup>44,45</sup> Dit heeft er toe geleid dat bij een aantal kuren het vinblastine is vervangen door het etoposide. In de lagere stadia heeft men het bleomycine laten vervallen. Verder is onderzocht of het cisplatine kan worden vervangen door het minder toxische analogon carboplatin.<sup>46,47</sup>

Wat voor invloed hebben deze veranderingen gehad op de diverse stadia? Voor patiënten in stadium I bleek dat ongeveer 90% genezen was na een RLKD.<sup>48</sup> Door de RLKD hadden wel vrijwel alle patiënten een retrograde ejaculatie, hetgeen toch een ernstige complicatie is bij deze groep van voornamelijk jonge mannen.<sup>49</sup> Toen in de jaren '70 met behulp van de serum tumormerkstofbepalingen en de CT-scan vrij nauwkeurig het stadium kon worden vastgesteld en men tevens de beschikking had gekregen over zeer effectieve chemotherapie is een aantal klinieken er toe overgegaan om patiënten in stadium I alleen in follow-up te nemen.<sup>50,53</sup> Weliswaar nam het aantal recidieven toe tot ongeveer 20%, doch deze patiënten konden in complete remissie worden gebracht met chemotherapie. Op zoek naar criteria om patiënten die een recidief konden krijgen op te sporen, vond men dat vaatingroei en lymfevatinvastie in de primaire tumor prognostisch ongunstige tekenen waren.<sup>33-35</sup> Deze groep van patiënten wordt nu behandeld met een lichte vorm van chemotherapie teneinde metastasering te voorkomen.<sup>45</sup> Andere onderzoekers zijn de RLKD gaan modificeren teneinde de postoperatieve morbiditeit te verminderen, de zg. "nerve sparing RLND".<sup>54,56</sup>

Patiënten in stadium IIA werden en worden nog steeds behandeld met een RLKD, waarbij overigens vermeld moet worden dat slechts weinig patiënten in dit stadium verkeren.<sup>37</sup>

De behandeling van patiënten in stadium IIB bestond vroeger uit een RLKD, radiotherapie, of een combinatie van deze twee. Eind jaren zestig kregen deze patiën-

ten na de RLKD een adjuvante behandeling met actinomycine-D. Eind jaren zeventig werd de combinatie chemotherapie met PVB geïntroduceerd. Door de sterke cytostatische werking van deze combinatie chemotherapie werd deze eerst gegeven, waarna een RLKD volgde. Aanvankelijk kregen deze patiënten nog consolidatie kuren met PV, doch na enkele jaren kwamen deze te vervallen. Tegenwoordig krijgen deze patiënten alleen nog etoposide en cisplatine als chemotherapeuticum, waarna de RLKD volgt indien nog resttumor op de CT-scan wordt aangetroffen.<sup>45</sup>

In stadium IIC werd in principe dezelfde policy gevolgd. Bleek primaire RLKD niet mogelijk door een te grote tumormassa, dan kregen de patiënten eerst actinomycine-D, waarna bij een aantal patiënten alsnog een RLKD kon worden uitgevoerd. Hierna kwam de behandeling met platinum houdende combinatie-chemotherapie.

Indien er ook longmetastasen waren, dan werden deze na de chemotherapie verwijderd via een laterale thoracotomie of een mediane sternotomie bij dubbelzijdig voorkomen.<sup>57</sup>

Hoe heeft men in Groningen op al deze veranderingen gereageerd? Bij patiënten in stadium I is men al snel overgegaan tot een "wait and see policy" nadat de eerste publicaties hierover waren verschenen. Aangezien men de CT-scan in eerste instantie niet volledig vertrouwd heeft men nog wel een periode een proeflaparotomie verricht om volledige zekerheid te hebben over de afwezigheid van retroperitoneale metastasen. Toen bij een interim-analyse bleek dat deze proeflaparotomie geen verandering in het stadium teweeg bracht is deze ingreep verlaten.<sup>53,58</sup>

Van 1968 tot 1974 kregen patiënten in stadium IIA en IIB na de klierdissectie adjuvante behandeling met actinomycine-D tezamen met radiotherapie. Van 1975 tot 1977 kregen de patiënten in deze stadia alleen actinomycine-D toegediend.<sup>36</sup> Bleek er bij laparotomie veel tumor aanwezig te zijn (stadium IIC, bulky disease) dan werden de patiënten eerst met actinomycine-D behandeld, al of niet in combinatie met radiotherapie. Daarna werd alsnog een poging ondernomen tot debulking.

Vanaf 1978 werden patiënten met metastasen behandeld met PVB chemotherapie.<sup>42</sup> Om zo optimaal mogelijk geïnformeerd te zijn over de uitgebreidheid en de localisatie van retroperitoneale metastasen ondergingen in principe alle patiënten ter afsluiting van het stadiëringsonderzoek een exploratieve laparotomie. Tijdens die ingreep werden de tumorlocalisaties nauwkeurig vastgelegd in een diagram. Men vertrouwde niet de nauwkeurigheid waarmee retroperitoneale metastasen worden gevisualiseerd met de CT-scan, temeer daar kleine hoeveelheden tumor niet worden waargenomen met dit onderzoek. Daarna volgde de inductie chemotherapie. Indien hierna de serum tumormerkstoffen waren genormaliseerd, volgde een relaparotomie, waarbij alleen het gebied werd verwijderd dat bij de initiële laparotomie afwijkend was bevonden. Dit

had als voordeel dat niet een volledige RLKD hoefde te worden verricht. Op deze wijze kon het aantal patiënten met ejaculatiestoornissen worden beperkt. Overigens bleek bij een deel van de patiënten de retrograde ejaculatie met medicijnen positief te beïnvloeden.<sup>49</sup>

In nauw overleg met de afdeling medische oncologie is het chemotherapiebeleid naar aanleiding van literatuur gegevens steeds aangepast. In de beginjaren werd, om de toediening van chemotherapie voor de medisch oncoloog en patiënt te vergemakkelijken, een arterioveneuze fistel (AV-fistel) in de pols aangelegd.<sup>59</sup> In het begin van de tachtiger jaren kwam de Venous Access Port (VAP) ter beschikking. Deze VAP had ook wel enige morbiditeit, maar aanzienlijk minder dan de AV-fistel en was voor de patiënt een grote uitkomst.

Toen uit een analyse van de Groninger patiënten bleek dat de lymfografie ten opzichte van de CT-scan eigenlijk geen aanvullende informatie opleverde werd dit onderzoek nadien achterwege gelaten.<sup>60</sup>

Naar aanleiding van literatuur gegevens, die concludeerden dat een RLKD niet meer geïndiceerd is indien de CT-scan na chemotherapie geen resttumor laat zien een, is dat ook nagegaan voor de eigen patiënten. Bij die bewerking heeft met name de histologie van de resttumor een belangrijke rol gespeeld. Immers indien in de primaire tumor een teratoom component aanwezig is, dan is de kans zeer groot dat in de resttumor een matuur teratoom wordt aangetroffen. Om de kans op het ontwikkelen van een "growing teratoma" of een secundaire maligniteit zo klein mogelijk te maken is gesteld dat een RLKD na inductie chemotherapie niet nodig is, als de CT-scan geen resttumor laat zien en de primaire tumor geen teratoom component bevat. Deze maatregel leek nodig omdat bij een paar patiënten ondanks een negatieve CT-scan toch een teratoomrest in het RLKD preparaat werd aangetroffen. Een stap verder gaan in deze redenering zou inhouden dat een RLKD na inductie chemotherapie niet meer nodig is, als de tumormerkstoffen zijn genormaliseerd en de primaire tumor geen teratoom component bevat, ongeacht of op de CT-scan nog een resttumor aanwezig is.<sup>14</sup>

## Conclusie

Dankzij de efficiënt werkende cytostatica bij niet-seminoom testistumoren, kunnen de meeste patiënten adequaat worden behandeld met een combinatie van chemotherapie en chirurgie. In stadium I kunnen vrijwel alle patiënten worden genezen, terwijl dat in stadium III en IV toch nog altijd bij ongeveer 65% van de patiënten het geval is.

Voor het stellen van de diagnose niet-seminoom testis tumor is en blijft een hemiorchidectomie noodzakelijk.

Was chirurgie vroeger de enige behandelmogelijkheid in de vorm van een RLKD, tegenwoordig vindt chirurgie alleen nog plaats indien na de chemotherapie op de CT-scan nog afwijkingen worden gezien. We kunnen in dit verband spreken van een vorm van adjuvante chirurgie.<sup>61</sup>

Het is met name Oldhoff geweest die vroegtijdig de complexiteit van de behandeling van een patiënt met een non-seminoma testistumor heeft onderkend. De behandeling van deze groep patiënten onder de verantwoordelijkheid van Schraffordt Koops en Sleijfer in samenwerking met de patholoog Oosterhuis heeft enerzijds geleid tot een (r)evolutie in de behandeling van patiënten met een niet-seminoom testistumor en anderzijds tot zeer uitgebreid wetenschappelijk onderzoek.

Uit bovenstaande blijkt dat de rol van de chirurgie onder invloed van alle nieuwe behandelprotocollen aanzienlijk is gewijzigd. Toch blijft de chirurgie één van de hoekstenen waarop de behandeling rust. De tijd is nu gekomen om ook de psychosociale aspecten van deze intensieve behandeling te onderzoeken.

## Literatuur

1. Wobbes Th, Schraffordt Koops H, Oldhoff J. Het verband tussen maligne testistumoren, niet ingedaalde testes en liesbreuken. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980; 124:2030-4.
2. Hoekstra HJ, Wobbes Th, Sleijfer DTh, Schraffordt Koops H. Bilaterale primaire kiemceltumoren van de testis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1981; 125:1188-90.
3. Dieckmann KP, Büttner P. Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993; 71:340-5.
4. Mostofi FK, Sobin LH. Histological typing of testis tumours. In: International histological classification of tumours. No 16. World Health Organisation, Geneva, 1977.
5. Collins DH, Pugh RCB. Classification and frequency of testicular tumours. In: The pathology of testicular tumours. *Suppl Brit J Urol* 1964; 35:1-11.
6. Skinner DG, Scardino PT. Relevance of biochemical tumor markers and lymphadenectomy in management of non-seminomatous testis tumors: current perspective. *J Urol* 1980; 123:378-82.
7. Peckham MJ, Barret A, McElwain TJ, Hendry WF. Combined management of malignant teratoma of the testis. *Lancet* 1979; ii:267-70.
8. Lien HH, Fosså SD, Ous S, Stenwig AE. Lymphography in retroperitoneal metastases in non-seminoma testicular tumor patients with a normal CT-scan. *Acta Radiol Diagn* 1983; 24:319-22.
9. Wobbes Th, Blom JMH, Oldhoff J, Schraffordt Koops H. Lymphography in the diagnosis of non-seminoma tumours of the testis. *J Surg Oncol* 1982; 19:1-4.
10. Lee JKT, McClennan BL, Stanley RJ, Sagel SS. Computed tomography in the staging of testicular neoplasms. *Radiol* 1979; 130:387-90.
11. Lien HH, Kolbenstvedt A, Talle K, Fosså SD, Klepp O, Ous S. Comparison of computed tomography, lymphography and phlebography in 200 consecutive patients with regard to retroperitoneal metastases from testicular tumor. *Radiology* 1983; 146:129-32.
12. Tesoro-Tess JD, Pizzocaro G, Zanoni F, Musumeci R. Lymphangiography and computerized tomography in testicular carcinoma: How accurate in early stage disease? *J Urol* 1985; 133:967-70.
13. Thomas JL, Bernardino ME, Bracken RB. Staging of testicular carcinoma: comparison of CT and Lymphangiography. *Am J Radiol* 1981; 137:991-6.
14. Gelderman WAH. Surgery in the treatment of nonseminomatous testicular tumors. Proefschrift, Groningen, 1987.
15. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Sleijfer DTh, Freling NJM, Willemse PHB, Schraffordt Koops H. The role of magnetic resonance imaging and computed tomography in the treatment evaluation of retroperitoneal lymph-node metastases of non-seminomatous testicular tumors. *Eur J Radiol* 1991; 13:31-6.
16. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Sleijfer DTh, Schraffordt Koops H. Magnetic resonance imaging of retroperitoneal lymph node metastases of non-seminomatous germ cell tumours of the testis. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19:429-37.
17. Elleis JH, Bies JR, Kopecky KK, Klatte EC, Rowland RR, Donohue JP. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comp Ass Tomogr* 1984; 8:709-19.
18. Lange P, McIntire KR, Waldmann TR, Hakala TR, Fraley E. Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer. *N Engl J Med* 1977; 295:1237-40.
19. Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA, Scardino PT, Bergman S, Anderson T. The role of the radioimmunoassay of serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the intensive chemotherapy and surgery of metastatic testicular tumors. *J Urol* 1978; 119:759-64.
20. Vugrin D, Friedman A, Whitmore WF. Correlation of serum tumor markers in advanced germ cell tumors with response to chemotherapy and surgery. *Cancer* 1984; 53:1440-5.
21. Graaf WE de, Oosterhuis JW, Linden S van der, Homan van der Heide JN, Schraffordt Koops H, Sleijfer DTh. Residual mature teratoma after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors of the testis occurs significantly less often in lung than in retroperitoneal metastases. *J Urog Pathol* 1991; 1:75-81.
22. Oosterhuis JW, Jong B de, Cornelisse CJ, Molenaar WM, Meiring A, Idenburg V, et al. Karyotyping and DNA-flow cytometry of mature residual teratoma after intensive chemotherapy of disseminated nonseminomatous germ cell tumor of the testis: a report of two cases. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22:149-59.
23. Oosterhuis JW, Suurmeijer AJH, Sleijfer DTh, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Fleuren GJ. Effects of multiple-drug chemotherapy (Cis-diamine-dichloroplatinum, Bleomycin and Vinblastine) on the maturation of retroperitoneal lymph node metastasis of nonseminomatous germ cell tumors of the testis. No evidence of the novo induction of differentiation. *Cancer* 1983; 51:408-16.
24. Gelderman WAH, Schraffordt Koops H, Sleijfer DTh, Oosterhuis JW, Oldhoff J. Treatment of retroperitoneal residual tumor after PVB chemotherapy of nonseminomatous testicular tumors. *Cancer* 1986; 58:1418-21.
25. Gelderman WAH, Schraffordt Koops H, Sleijfer DTh, Oosterhuis JW, Homan van der Heide JN, Mulder NH, Marrink J, Bruin HWA de, Oldhoff J. Results of adjuvant surgery in patients with stage II and IV nonseminomatous testicular tumors after PVB chemotherapy. *J Surg Oncol* 1988; 38:227-32.
26. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50:1629-35.
27. Loeher PJ, Williams SD, Clark SA. Teratoma following chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: a clinicopathologic correlation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983; 2:139.
28. Gelderman WAH, Schraffordt Koops H, Sleijfer DTh, Oosterhuis JW, Oldhoff J. Late recurrence of mature teratoma in nonseminomatous testicular tumors after PVB chemotherapy and surgery.

- Urol 1989; 23:10-4.
29. Molenaar WM, Oosterhuis JW, Meiring A, Sleijfer DTh, Schraffordt Koops H, Cornelisse CJ. Histology and DNA contents of a secondary malignancy arising in a mature residual lesion, six years after chemotherapy for a disseminated nonseminomatous testicular tumor. *Cancer* 1986; 58:264-8.
  30. Maatman T, Bukowski RM, Montie JE. Retroperitoneal malignancies several years after initial treatment of germ cell cancer of the testis. *Cancer* 1984; 54:1962-5.
  31. Ulbright TM, Loehrer PJ, Roth LM, Einhorn LH, Williams SD, Clark SA. The development of non-germ cell malignancies within germ cell tumors. A clinicopathologic study of 11 cases. *Cancer* 1984; 54:1824-33.
  32. Ahlgren AD, Simrell CR, Triche TJ, Ozols R, Barsky SH. Sarcoma arising in a residual testicular teratoma after cytoreductive chemotherapy. *Cancer* 1984; 54:2015-8.
  33. Raghavan D, Vogelzang NJ, Bosl GJ, Nochomovitz LE, Rosai J, Lange PH, et al. Tumor classification and size in Germ-Cell Testicular Cancer. Influence on the occurrence of metastases. *Cancer* 1982; 50:1591-5.
  34. Moriyama N, Daly JJ, Keating MA, Lin CW, Prout GR. Vascular invasion as a prognosticator of metastatic disease in nonseminomatous germ cell tumors of the testis. Importance in "Surveillance Only" protocols. *Cancer* 1985; 56:2492-8.
  35. Pont J, Höltl W, Kosak D, Machacek E, Kienzer H, Julcher H, Honetz N. Risk-adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial. *J Clin Onc* 1990; 8:16-20.
  36. Wobbes Th, Eibergen R, Oldhoff J, Schraffordt Koops H. Results of retroperitoneal lymph node dissection and postoperative adjuvant chemotherapy with dactinomycin in the treatment of retroperitoneal metastases of nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 1983; 51:1976-69.
  37. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R. Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A non-seminomatous germ cell testis cancer. Review of the Indiana University experience 1965-1989. *Br J Urol* 1993; 71:326-35.
  38. Sternberg CN. The role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ cell testis tumors. *Urol Clin N Am* 1993; 20:93-109.
  39. Schraffordt Koops H, Eibergen R, Oldhoff J, Ploeg E van der. Non-seminoma testistumoren: resultaten van een behandelingswijze waarin de retroperitoneale klierdissectie centraal staat. *Ned Tijdschr Geneesk* 1978; 122:1020-6.
  40. Wobbes Th. Non-seminomatous germ cell tumours of the testis, staging and treatment. Proefschrift Groningen, 1981.
  41. Einhorn LH, Donohue JP. Cisdiammine-dichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87:293-8.
  42. Stoter G, Vendrik CPJ, Struyvenberg A, Brouwers ThM, Sleijfer DTh, Schraffordt Koops H, v Oosterom A, Pinedo HM. Combination chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin in advanced testicular non-seminoma. *Lancet* 1979; 1:941-5.
  43. Einhorn LH, Williams SD, Troner M, Birch R, Greco FA. The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. *New Engl J Med* 1981; 305:727-31.
  44. Bosl J, Geller NL, Bajorin D, Leitner SP, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus Vinblastine + Bleomycin + Cisplatin + Cyclophosphamide + Dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Onc* 1988; 6:1231-8.
  45. Bajorin DF, Geller NL, Weisen SF, Bosl GJ. Two-drug therapy in patients with metastatic germ cell tumors. *Cancer* 1991; 67:28-32.
  46. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Matzumdar M, Matzer RJ, Scher HI, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Onc* 1993; 11:598-606.
  47. Horwich A, Dearnley DP, Nicholls J, Jay G, Mason M, Harland S, Peckham MJ, Hendry WF. Effectiveness of Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin combination chemotherapy in good-prognosis metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Onc* 1991; 9:62-9.
  48. Wobbes Th, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Sleijfer DTh, Oosterhuis JW. Results of treatment of non-seminomatous tumours of the testis in pathological stage I. *Neth J Surg* 1983; 35:89-93.
  49. Nijman JM, Jager S, Boer PW, Kremer J, Oldhoff J, Schraffordt Koops H. The treatment of ejaculation disorders after retroperitoneal lymph node dissection. *Cancer* 1982; 50:2967-71.
  50. Peckham MJ, Husband JE, Barret A, Hendry WF. Orchidectomy alone in testicular stage I non-seminomatous germ-cell tumours. *Lancet* 1982; 678-80.
  51. Peckham MJ. Orchidectomy for clinical stage I testicular cancer: progress report of the Royal Marsden Hospital study. *J Royal Soc Med (suppl)* 1985; 78:41-2.
  52. Pizzocaro G, Zanoni F, Milani A, Salvioni R, Piva L, Piloti S, Bombardieri E, et al. Orchidectomy alone in clinical stage I nonseminomatous testis cancer: a critical appraisal. *J Clin Onc* 1986; 4:35-40.
  53. Gelderman WAH, Schraffordt Koops H, Sleijfer DTh, Oosterhuis JW, Marrink J, de Bruijn HWA, Oldhoff J. Orchidectomy alone in stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 1987; 59:578-80.
  54. Bruin MJFM de, Oosterhof GON, Debruyne FMJ. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy for low stage testicular cancer. *Br J Urol* 1993; 71:336-9.
  55. Doerr A, Skinner EC, Skinner DG. Preservation of ejaculation through a modified retroperitoneal lymph node dissection in low stage testis cancer. *J Urol* 1993; 149:1472-4.
  56. Foster RS, Donohue JP. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Urol Clin N Am* 1993; 20:117-25.
  57. Prenger K, Eysman L, Homan van der Heide JN, Oldhoff J, Sleijfer DTh, Schraffordt Koops H, Oosterhuis JW. Thoracotomy as a staging procedure after chemotherapy in the treatment of stage III nonseminomatous carcinoma of the testis. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:444-6.
  58. Schraffordt Koops H, Sleijfer DTh, Oosterhuis JW, Marrink J, Bruijn HWA de, Oldhoff J. Wait-and-see policy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12:283-7.
  59. Wobbes Th, Slooff MJH, Sleijfer DTh, Mulder NH, Postma A. Five years experience in access surgery for polychemotherapy. An analysis of results in 100 consecutive patients. *Cancer* 1983; 52:978-82.
  60. Gelderman WAH, Laan JG van der, Schraffordt Koops H, Sleijfer DTh, Hoekstra HJ, Oldhoff J. Evaluating of staging methods for retroperitoneal metastases in patients with nonseminomatous testicular tumours: CT, Lymphography and Exploratory laparotomy. *J Med Imag* 1989; 3:288-96.
  61. Oldhoff J. Adjuvante chirurgie. In: *Oncologisch Kabinet. Veranderende inzichten in de behandeling van tumoren*. Antoni van Leeuwenhoekhuis (NKI), Amsterdam 1984: 1-7.



# ONCOLOGIE, FERTILITEIT EN SEXUELE FUNCTIESTOORNISSEN BIJ DE MAN

R.J.M. Nijman

## Inleiding

Door de toegenomen behandelingsmogelijkheden van patiënten met een maligniteit is de afgelopen 10 jaar meer aandacht gevraagd voor een betere kwaliteit van leven, inclusief een normaal functioneren op sexueel gebied en een eventueel normale fertiliteit.

Maligne tumoren van de gonaden zullen, zeker wanneer ze moeten worden verwijderd vrijwel altijd direct interveniëren met een normale fertiliteit. Maar ook tumoren die of zelf hormonaal actief zijn of hormonale behandeling behoeven zullen van invloed zijn op de fertiliteit en sexuele functies. Daarnaast is een aantal chirurgische behandelingsmodaliteiten dermate mutilerend dat ze een normaal sexueel functioneren onmogelijk maken of sterk beperken. Van even groot, maar nog niet altijd goed begrepen invloed zijn de gevolgen van chemotherapie en radiotherapie op de gonaden en de sexuele functies. Omdat het kiemcelepitheel bestaat uit snel delende cellen is het uitermate gevoelig voor stoffen die van invloed zijn op de celdeling. Bovendien zullen medicijnen die de androgeen productie of werking daarvan beïnvloeden evenzeer op de fertiliteit een nadelige invloed hebben.

Het zijn met name de alkylerende stoffen die een schadelijke invloed hebben op de meest actief delende cellen. Dit zijn de spermatogonia en tot op zekere hoogte ook de spermatocyten. Niet delende spermatiden en mature spermatozoa zijn veel minder gevoelig.<sup>1</sup> Hetzelfde geldt voor radiotherapie. De mate van beschadiging van het kiemcelepitheel is bovendien dosis afhankelijk: lage doseringen resulteren in oligospermie en hogere doseringen veroorzaken azoöspermie. Het herstel van de spermatogenese is onvoorspelbaar en treedt soms pas na jaren op. Repopulatie van de tubuli seminiferi treedt op zolang er nog een aantal stamcellen aanwezig is.<sup>2</sup> Door het gebruik van protocollen waarin meerdere chemotherapeutica naast elkaar worden gegeven is het niet altijd duidelijk welk middel verantwoordelijk is voor de meeste schade aan de gonaden. Patiënten die in verband met de ziekte van Hodgkin zijn behandeld met MOPP- of COPP-kuren zullen in 80 tot 100% blijvend infertiel zijn, terwijl infertilititeit bij patiënten die behandeld zijn voor leukemie en non-Hodgkin lymphoma veel minder vaak optreedt. Waarschijnlijk is dit het gevolg van minder cytotoxische

cytostatica. Vincristine en actinomycine-D lijken geen blijvende effecten op de fertiliteit te hebben.

Over de invloed van cytostatica op het ovarium is minder bekend. Er treedt een versnelde depletie van follikels op door nog onbekende oorzaak en 60% van de vrouwen ontwikkelt een amenorroe. De mate van blijvende schade is afhankelijk van de leeftijd, aard, dosering en duur van de kuren.

### Tumoren bij kinderen

Vrijwel alle tumoren op de kinderleeftijd komen ofwel primair of secundair in aanmerking voor behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie. Aangezien de gonaden zich op de kinderleeftijd nog in een inactieve fase bevinden geldt dat de invloed op de gonaden verschilt van die bij volwassenen. Het effect van cyclofosfamide op de gonaden is dosis afhankelijk en waarschijnlijk reversibel, maar wanneer het tijdens de puberteit wordt gegeven resulteert het in een sterk afgenomen spermatogenese en verhoogde FSH bij jongens. Bij meisjes kan het de oöcyten vernietigen. Radiotherapie van de buik en het kleine bekken bij meisjes, waarbij de gonaden in het bestralingsveld liggen leidt vaak tot primaire amenorroe en verhoogde LH en FSH spiegels met alle secundaire gevolgen vandien. Het effect van chemotherapie is waarschijnlijk minder uitgesproken, maar de eventuele mutagene veranderingen (kans op kinderen met aangeboren afwijkingen, maligniteiten, spontane abortus, infertiliteit etc) dienen nog nader te worden onderzocht. Tot op heden zijn er echter nog geen berichten dat de kans hierop bij de eerste generatie kinderen verhoogd is.

Tumoren van de geslachtsorganen zijn relatief zeldzaam bij kinderen: verwijdering van één ovarium of testis zal op zich geen aanleiding hoeven te zijn voor het ontstaan van infertiliteit. De aanvullende behandeling, chirurgisch al dan niet in combinatie met chemo- of radiotherapie eventueel wel. Met name radicale lymfeklierdissecties die in het verleden werden uitgevoerd kunnen zodanige seksuele functiestoornissen geven dat van een normale vruchtbaarheid geen sprake meer kan zijn. Gelukkig worden ook bij jongens met bijvoorbeeld een yolk sac tumor van de testis klierdissecties vrijwel niet meer uitgevoerd, zonder een vermindering van de kans op genezing. Tumoren van de paratesticulaire structuren en de prostaat, zoals het rhabdomyosarcoom zijn eveneens zeer zeldzaam, maar behoeven nog steeds een zeer agressieve vorm van behandeling. Voor met name het rhabdomyosarcoom van de prostaat en blaas moeten na de initiële chemotherapie toch nog relatief vaak zeer mutilerende ingrepen worden verricht (radicale prostatectomie, cystectomie en aanleggen urinedeviatie) gevolgd door radiotherapie, zodat zowel de fertiliteit verloren gaat als normaal seksueel functioneren meestal niet mogelijk is.

### Tumoren van de testis

Het merendeel van deze tumoren ontstaat op een leeftijd dat de meeste mannen nog bezig zijn met het opzetten van een gezin. Gebleken is dat de kwaliteit van het semen bij een belangrijk deel al onvoldoende is ten tijde van het ontdekken van de tumor. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat een deel van deze tumoren  $\beta$ -HCG produceren, waardoor de spermatogenese wordt afgeremd. Na normalisering van het  $\beta$ -HCG kan de spermatogenese dus bij een aantal mannen weer normaliseren. Vanwege de grote kans op fertiliteitsproblemen na de behandeling moet desondanks de mogelijkheid van cryo-preservatie tevoren worden besproken. Daarnaast kan bij een aantal "subfertiele" mannen na genezing gebruik worden gemaakt van in vitro fertilisatie (IVF). Bij mannen met een stadium I niet-seminoom testistumor, zonder "high risk" factoren zal gekozen kunnen worden voor een "wait and see policy" zonder aanvullende behandeling. Bij patiënten met een hoger gestadigde tumor zal chemotherapie dan wel chirurgie worden toegepast. De klassieke behandeling van het seminoom bestaat bij een stadium I tumor uit radiotherapie van de regionale klierstations.<sup>3</sup> Alhoewel de gonadale stralingsdosis zoveel mogelijk wordt beperkt zal de resterende gonade 150 tot 300 cGy ontvangen. Het zijn met name de spermatogonia die het meest gevoelig zijn. Een dosis van 50 cGy is al voldoende om een volledige azoöpermie te veroorzaken. Na een bestraling met 200 cGy treedt herstel pas na gemiddeld 30 maanden op. Hogere doseringen leiden uiteraard eerder tot blijvende infertiliteit.

Het gevolg van de klassieke retroperitoneale lymfeklierdissectie (RLKD) voor een niet-seminoom testistumor is het optreden van retrograde ejaculatie en in een aantal gevallen zelfs van aspermie.<sup>4</sup> Alhoewel behandeling met Imipramine in ongeveer 70% van de patiënten een gunstig resultaat heeft, zal de voorkeur uitgaan naar de gemodificeerde zenuwsparende RLKD waarbij er naar wordt gestreefd de plexus hypogastricus te sparen, zodat in meer dan 90% van de patiënten de ejaculatie normaal kan plaatsvinden.<sup>5</sup> Behandeling met andere  $\alpha$ -sympaticomimetica is wel geprobeerd maar de effecten daarvan waren dermate teleurstellend, of de bijwerkingen zo hinderlijk, dat hiervan weinig heil valt te verwachten. Het gebruik van cannabis, met als gevolg weer een antegrade ejaculatie is nooit wetenschappelijk aangetoond maar wordt wel incidenteel vermeld. In die gevallen waarin de retrograde ejaculatie is bewezen, doordat er semen in de urine wordt gevonden en het orgasme-gevoel normaal is, maar imipramine geen gunstig effect heeft kan worden overwogen om het semen uit de blaas op te vangen. Omdat de zuurgraad van urine te hoog is, moet te voren de blaas goed worden leeg geplast en de urine eventueel gealkaliseerd. De uit de blaas opgevangen urine en semen moeten daarna van elkaar worden gescheiden, waarna het semen bij de vrouw kan worden ingebracht. Een andere manier om ejaculatie-

stoornissen, als gevolg van neurologische afwijkingen te behandelen is het gebruik van een vibrator of transrectale electrostimulatie. Ook bij mannen met een retrograde ejaculatie na een klierdissectie kan dit uitkomst bieden, maar de meeste ervaring is verkregen bij mannen met een dwarslaesie.<sup>6</sup>

De effecten van de gebruikelijke chemotherapeutica (cisplatine, bleomycine, vinblastine, carboplatin, etc) op de spermatogenese zijn evident. Direct na de kuren is vrijwel altijd sprake van azoöspermie: ook na 1 jaar heeft de helft nog een azoöspermie. Daarna neemt het aantal mannen met normale spermatogenese weer toe, maar ongeveer 25 tot 30% blijft een azoöspermie houden.

Pogingen om de spermatogenese tijdens chemotherapie te onderdrukken om zodoende de schade te beperken lijken vooralsnog niet erg succesvol. De meeste van deze stoffen ontlenen hun werking aan een interventie in de hypofyse-gonaden as: door feedback wordt FSH onderdrukt met als gevolg een remming van de spermatogenese. Het probleem is dat deze behandeling op zich niet altijd reversibel is. Er lijkt een sterke dosisafhankelijkheid te zijn.

Bij grote retroperitoneale kliermassa's is het voorstelbaar dat door de chemotherapie of radiotherapie necrose van de tumor optreedt met beschadiging van de orthosympatische grensstreng. Ejaculatie stoornissen kunnen hiervan het gevolg zijn. Naast deze pure anatomische en mechanische oorzaken moet ook het psychologische effect niet uit het oog worden verloren.<sup>7</sup> Impotentie als uiting van seksuele functiestoornis bij mannen met een testis tumor komt niet zo vaak voor maar vormt voor een aantal mannen toch een groot probleem, met name bij oudere mannen met een seminoom die radiotherapie van het kleine bekken hebben ondergaan (waarschijnlijk neemt onder invloed hiervan de doorbloeding van de corpora cavernosa sterk af, met als gevolg erectiestoornissen).

### Tumoren van het rectum en sigmoid

In het merendeel van de gevallen betreft het oudere mannen die zich presenteren met een rectum- of sigmoidtumor. Toch zal met name bij de wat jongere mannen die nog volop seksueel actief zijn aandacht moeten worden geschonken aan de gevolgen van de behandeling op het seksueel functioneren. Het is onjuist alleen een behandeling uit te voeren die gericht is op het verwijderen van de tumor. Dit gaat immers vaak gepaard met een darmresectie, al dan niet in combinatie met het aanleggen van een definitief stoma, klierdissectie en eventueel beschadiging van de innervatie van de blaas, bekkenbodem, prostaat en genitalia externa. De psychologische gevolgen van de aandoening en de daarop gerichte behandeling zijn verstrekend. Behoudens mictieklachten en verandering van "het gevoel van onderen" komen erectiestoornissen in alle hoedanigheden voor. Zeker wanneer de behandeling gepaard gaat met radiotherapie kunnen de

sexuele functies ernstig in het gedrang komen. Nog afgezien van het feit dat vrijen met een stoma voor de meesten een situatie is waar wel enige tijd voor nodig is om dat "in te bouwen". Zorgvuldige begeleiding in deze is onontbeerlijk. Bij de meesten zal fertiliteit niet meer in het geding zijn, vanwege de leeftijd, maar ook hier zal incidenteel aandacht aan moeten worden besteed. Het voorkomen van retrograde ejaculatie is voor de meesten dus niet direct een probleem, maar wel een nieuwe ervaring. Wanneer de innervatie van de bekkenbodem intact is zal het orgasme-gevoel vrijwel normaal kunnen zijn. De contracties van de bekkenbodemspieren treden immers normaal op.

### Tumoren van de prostaat

Het prostaatcarcinoom is een zeer veel voorkomende maligniteit en staat momenteel volop in de belangstelling. Zowel de diagnostiek (transrectale echo, PSA e.d.) als de behandelingsmogelijkheden zijn de laatste jaren sterk toegenomen en screeningsstudies worden opgezet. Het gevolg is dat een toenemend aantal mannen in een vroegere fase van de ziekte wordt gediagnostiseerd. De behandeling van het lokale, niet gemetastaseerde prostaatcarcinoom in de vorm van een radicale prostatectomie is sterk in opmars. In het algemeen wordt deze operatie alleen uitgevoerd bij overigens gezonde mannen die nog een levensverwachting hebben van ten minste 10 jaar. Dit betekent dat deze toch aanzienlijke ingreep verricht wordt bij mannen die meestal nog seksueel actief zijn. Om potentiële stoornissen zoveel mogelijk te voorkomen is de ingreep gemodificeerd in die zin dat de neurovasculaire bundels worden gespaard indien dat oncologisch verantwoord en technisch mogelijk is. De kans op normale potentie na de ingreep is afhankelijk van de leeftijd, stadium van de tumor en het al dan niet intact zijn van de neurovasculaire bundels.<sup>8</sup> Mannen jonger dan 50 jaar hebben als één of beide bundels zijn gespaard 90% kans op normale potentie. Voor oudere patiënten geldt dat het belang van het sparen van beide bundels groter wordt naarmate de patiënt ouder is. Het percentage dat na de operatie potent is bedraagt thans rond de 70. De kans op urine-incontinentie is ongeveer 5%. Hierbij moet men bedenken dat ook na radiotherapie significante veranderingen van de seksuele functies optreden: 10% incontinentie voor urine, 5% incontinentie voor ontlasting en een niet onaanzienlijke kans op impotentie. Een normale ejaculatie is na radicale prostatectomie uiteraard uitgesloten.

Bij mannen met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom zal in het merendeel van de gevallen worden gekozen voor een vorm van hormonale behandeling. Afhankelijk van de vorm van endocriene therapie zullen libido en potentie in wisselende mate worden beïnvloed.

## Blaastumoren

Gelukkig kunnen tegenwoordig de meeste patiënten met een blaastumor met intravesicale therapie worden behandeld. Bij invasieve tumoren zal evenwel een radicale cystectomie moeten worden uitgevoerd, al dan niet in combinatie met een prostatectomie en urethrectomie. In al deze gevallen zal een urineafleiding worden aangelegd of een blaasvervangende ingreep plaatsvinden. In een aantal gevallen is het mogelijk de neo-blaas weer aan te sluiten op de urethra of een continent stoma aan te leggen. Het optreden van seksuele functiestoornissen hangt van veel factoren af. De leeftijd en de uitgebreidheid van de chirurgische dissectie spelen evenals radiotherapie een belangrijke rol. Beschadiging van vaten en zenuwen in het kleine bekken en van de penis zullen bepalend zijn voor het al dan niet optreden van erectiestoornissen. Hoewel een penisprothese voor sommigen de erectiestoornissen kan verhelpen blijkt dat vrijwel alle mannen na een radicale cystectomie seksuele functiestoornissen hebben.<sup>9</sup> Ongeveer de helft van de mannen die tevoren seksueel actief waren heeft nadien nog een "overall" bevredigend seksueel leven. Met name masturbatie samen met de partner blijkt een belangrijke rol te vervullen. Bij vrouwen liggen de problemen enigszins anders: ze zijn ten tijde van de ingreep minder seksueel actief en na de ingreep meer tevreden over hun seksueel leven, ondanks het feit dat de coïtus vaak als zeer onaangenaam wordt ervaren.

## Literatuur

1. Bucci LL, Meistrich ML. Effects of busulfan on murine prenatogenesis. Cytotoxicity, sterility, sperm abnormalities and dominant lethal mutations. *Mutat Res* 1987; 176:259-67.
2. Enenson DP, Arlin Z, Welt S, Claps ML, Melamed MR. Male reproductive capacity may recover following drug treatment with the L-10 protocol for acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1984; 53:30-6.
3. Schover LR, Gonzales M, von Eschenbach AC. Sexual and marital relationships after radiotherapy for seminoma. *Urol* 1986; 27:117-23.
4. Nijman JM, Schraffordt Koops H, Kremer J, Sleijfer DTh. Gonadal function after surgery and chemotherapy in men with stage II and III nonseminomatous testicular tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5:651-6.
5. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, Bihle R, Jones J, Geier G. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 1990; 144:287-92.
6. Hirsch IH, Jeyendran RS, Sedor JR, Rosecrans R, Staas WE. Biochemical analysis of electroejaculates in spinal cord injured men: comparison to normal ejaculates. *J Urol* 1991; 145:73-6.
7. Douchez J, Droz JP, Desclaux B, Allain Y, Fargeot P, Caty A, Charrot P. Quality of life in longterm survivors of nonseminomatous germ cell testicular tumours. *J Urol* 1993; 149:498-501.
8. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991; 145:998-1002.
9. Nordstrom GM, Nyman CR. Male and female sexual function and activity following ileal conduit urinary diversion. *Br J Urol* 1992; 70:33-9.

# DE VERANDERING IN DE BEHANDELING VAN BOTTUMOREN VAN DE EXTREMITEITEN EN HET AXIALE SKELET IN DE LAATSTE 30 JAAR

R.P.H. Veth, H. Schraffordt Koops

Verandering in de behandeling van bottumoren moet gezien worden in de tijd en het is goed om in het licht van dat uitgangspunt een periode vast te stellen. Derhalve zullen de veranderingen in de laatste 30 jaar de revue passeren.

Bottumoren dienen onderscheiden te worden in benigne, maligne en metastatische tumoren. Zij komen het frequenst voor in de extremiteiten, maar men zou de realiteit geweld aandoen indien het axiale skelet buiten beschouwing zou worden gelaten. Het is ontegenzeggelijk waar dat de grootste veranderingen zich hebben voorgedaan bij de behandeling van primair maligne tumoren van het steun- en bewegingsapparaat; de "spin off" hiervan vindt men in belangrijke mate terug bij de agressief benigne en metastatische tumoren<sup>1,2</sup>.

In de 19e eeuw bestond de chirurgische behandeling van bottumoren uit resectie. Samuel Gross sprak in 1879 een duidelijke voorkeur uit voor amputatie, omdat het aantal recidieven na resectie zeer hoog was en de mortaliteit groot.<sup>3</sup> Dit beleid hield geruime tijd stand. Enneking maakte in 1983 melding van een na-onderzoek bij patiënten met een osteosarcoom uit 1966 waarbij bleek dat slechts 10 van de 120 genoemde patiënten in aanmerking waren gekomen voor resectie.<sup>3</sup> Opvallend is dat het percentage overlevenden bij de amputatiegroep 20 en bij de resectiegroep 25 was. In 1973 schreven Oldhoff en Schraffordt Koops<sup>4</sup> dat slechts 25% van patiënten die lijden aan een osteosarcoom geneest en dat 75% binnen vijf jaar sterft.<sup>4</sup> Overeenkomstig het advies van de Commissie voor Beentumoren werden deze patiënten behandeld met radiotherapie op de primaire tumor en ondergingen zij vier tot zes maanden later ablatieve chirurgie indien metastasen niet konden worden aangetoond. In de zestiger jaren, maar ook daarvoor was het alom geaccepteerd om bij een agressief benigne of een laaggradig maligne tumor een ruime resectie te verrichten. Het probleem was echter dat de uitbreiding van de tumor, zowel in het bot als de weke-delen, niet goed zichtbaar kon worden gemaakt.

Een kentering in de behandeling van hooggradig maligne tumoren zoals het osteosarcoom ontstond in 1975, toen Rosen aantoonde dat (neo)adjuvante chemotherapie

leidde tot (partiële) necrose van de tumor, een daling van het aantal locale recidieven en longmetastasen en een verhoging van de kans op overleving.<sup>5</sup> Eigenlijk tegen de zin van de Commissie voor Beentumoren werd in Groningen door De Vries, Oldhoff en Schraffordt Koops in de zeventiger jaren gestart met een programma van primaire amputatie bij patiënten met osteosarcoom, gevolgd door toediening van methotrexaat. Er ontstonden minder longmetastasen. Later in die jaren werd ook begonnen met extremitetsparende behandeling; bij patiënten met osteosarcoom werd voorafgaand aan de resectie chemotherapie gegeven en de chemotherapie behandeling werd na de operatie gecontinueerd. Chemotherapie, al dan niet in combinatie met radiotherapie en/of chirurgie, bleek ook een gunstig effect te hebben bij patiënten met een Ewing sarcoom.<sup>6,7</sup>

In internationaal verband zagen trials het licht die gericht waren op de optimalisatie van behandeling van patiënten met o.a. osteosarcoom en Ewing sarcoom en mede daardoor is de kans op 5-jaars overleving gestegen naar 60% voor patiënten met een osteosarcoom en 50% in geval van een Ewing sarcoom. In deze context is het interessant om op te merken dat de groep rond Oldhoff in 1985 de resultaten publiceerde over de behandeling met cytostatica van patiënten met een maligne fibreus histiocytom (MFH) van het bot.<sup>8</sup> Bij veel van deze patiënten bleek er een massale necrose in de tumor te ontstaan die soms resectie zelfs overbodig maakte.

Gelijktijdig met de uitbreiding in toepassingsmogelijkheden van chemotherapeutica kwam de ontwikkeling van en vooruitgang in beeldvormende technieken. Deze heeft in belangrijke mate bijgedragen aan de verbeterde visualisatie van bot- en weke-delen tumoren, met als consequentie dat de resectabiliteit van deze tumoren pre-operatief beter kon worden beoordeeld. Waar men voorheen was aangewezen op conventionele röntgendiagnostiek, tomografie, angiografie en isotopen botonderzoek, deed in het eind van de zeventiger jaren de computer tomografie (CT) zijn intrede. Deze maakte de uitbreiding van de tumor in de ossale weefsels goed zichtbaar en vergrootte bovendien het inzicht in het bestaan van longmetastasen. Een revolutie in de beeldvorming brak uit toen de Magnetische Resonantie (MR) haar intrede deed en inzicht mogelijk maakte in de uitbreiding van de tumor in het beenmerg en de weke-delen. Voor het eerst was het pre-operatief mogelijk om de haalbaarheid van de gewenste oncologische resectiemarges te bepalen. Tegenwoordig behoren de conventionele röntgendiagnostiek van de tumor en de longen, de botscan (voor skeletmetastasen en skiplaasie) de CT scan van de longen en de MR van het tumorgebied (primaire tumor en skiplaasies) tot de standaard vereisten voor de stadiëring van maligne bottumoren.<sup>9</sup> In het geval van vaatrijke tumoren kan men hier de angiografie (+ eventueel embolisatie) aan toevoegen, bij tumoren van het bekken kan ook een CT van het bekken zijn nut afwerpen.

De verbetering in visualisatie van de tumor (beeldvormende technieken) en de verhoging van de resectabiliteit (chemotherapie en radiotherapie) leidden tot de vraag of een oncologische resectie niet gelijkwaardig kon zijn aan een amputatie. Deze vraag kon in 1985 tijdens twee consensus conferenties in het National Institute of Health in Bethesda in de Verenigde Staten voor het osteosarcoom bevestigend beantwoord worden.<sup>10</sup> Aangezien een resectie vaak gevolgd werd door een zinvolle reconstructie had deze extremitetsparende chirurgie naast een functioneel ook een cosmetisch voordeel.

Tijdens de zoektocht die plaatsvond om de mogelijkheden en onmogelijkheden van een resectie aan te tonen en om deze te vergelijken met een amputatie, bleek steeds duidelijker de behoefte aan een internationaal systeem waarmee de patiënten die leden aan tumoren inter-institutioneel en internationaal vergeleken konden worden. Het is de grote verdienste van Enneking geweest, dat hij een stadiëringssysteem en een functioneel evaluatie systeem voor de Musculoskeletal Tumor Society ontworpen en geaccepteerd gekregen heeft.<sup>11-13</sup>

Toen in de loop der jaren bleek dat steeds meer tumorresecties gevolgd konden worden door een reconstructie ging men verder zoeken naar uitbreiding van de mogelijkheden daartoe. Scales was al in 1950 begonnen met het ontwerpen van tumorprothesen voor patiënten die leden aan agressieve benigne of laaggradig maligne tumoren en Merle d'Aubingé beschreef in 1958 voor dezelfde indicatie zijn beroemd geworden verschuivings-arthrodese techniek voor tumoren rond de knie.<sup>14,15</sup>

Nilsonne had in 1970 de moed om bij bepaalde patiënten met tumoren van het bekken een interne hemipelvectomy te verrichten, een operatie waarbij het periacetabulaire gebied geresecteerd werd, maar het been zelf intact bleef.<sup>16</sup>

Vanuit de Groninger groep rond Oldhoff werd in 1970 een lezing voor de Nederlandse Vereniging ter Bevordering van Chirurgische Wetenschappen gehouden, waarbij twee patiënten werden besproken die een resectie hadden ondergaan, gevolgd door reconstructie wegens een maligne tumor van de extremitet. In Nederland voegden Oldhoff en Nielsen zich in 1978 bij de internationale pioniers die na een resectie een totale femur- heup-knie prothese implanteerden.<sup>17</sup>

Aanvullend kunnen nog drie reconstructiemogelijkheden aan de hierboven genoemde rij worden toegevoegd, de reconstructie met behulp van homoloog bot, het gebruik van autoloog gevasculariseerd bot en de omkeerplastiek. Het gebruik van allografts (homoloog bot) wordt in de literatuur voor het eerst genoemd door Lexer; Mankin heeft de toepassing voor de tumorchirurgie verder in gang gezet en deze tot grote hoogte gebracht.<sup>18</sup> Het gebruik van autologe gevasculariseerde grafts voor reconstructie (fibula en bekkenkam) is vooral uitgedragen door Pho, niet in de laatste plaats vanwege de lage kosten die daaraan verbonden worden.<sup>19</sup> De omkeerplastiek volgens

Salzer is een variant op een Nederlandse vinding, de rotatieplastiek van Van Nes.<sup>20</sup> Daarbij wordt een defect dat ontstaan is na een resectie van een tumor in het distale femur, overbrugd door het onderbeen dat 180° gedraaid wordt en waarbij het femur met een plaat aan de tibia wordt verbonden, zodanig dat de enkel ongeveer op kniehoogte wordt gefixeerd. Aangezien de enkel 180° gedraaid is, ligt het bewegings-traject dan in de richting van dat van de knie. Een speciale exoprothese wordt vervolgens door de voet en enkel bediend en leidt tot verbluffend goede functionele resultaten.

Wat hebben al deze ontwikkelingen nu voor gevolgen gehad? Het belangrijkste is wellicht, dat op dit moment 70% van de patiënten met een maligne tumor van het steun- en bewegingsapparaat een resectie met reconstructie kan ondergaan, zonder dat er sprake is van een oncologisch minderwaardig resultaat. Hiermede lijkt de grens voorlopig bereikt te zijn, want verruiming van de indicatie lijkt wereldwijd tot een verhoging van de kans op recidief te leiden.<sup>21</sup>

Onomstotelijk is aangetoond dat de behandeling van patiënten met deze tumoren een multidisciplinaire aangelegenheid is; alleen een team van specialisten realiseert een optimaal resultaat. Het team dient bij voorkeur te bestaan uit een chirurg-oncoloog, een orthopaedisch-oncoloog, een medisch oncoloog (volwassen en/of kind), een patholoog-anatoom, een revalidatie-arts, een radioloog, een fysiotherapeut, een psycholoog, een maatschappelijk werker, enz. Interdisciplinaire contacten dienen plaats te vinden, niet alleen tijdens de primaire behandeling maar ook tijdens de nacontroles die nog vele jaren daarna plaats moeten vinden.

De adjuvante en neoadjuvante behandelingen zijn geoptimaliseerd. Systemische infusie, intra-arteriële infusie en regionale perfusie zijn mogelijkheden van behandeling gebleken die per centrum maar ook per casus overwogen moeten worden. Sommige tumoren worden bij voorkeur adjuvant behandeld met een chemotherapeuticum, andere blijken ongevoelig te zijn voor chemotherapie (chondrosaroom). De chirurgie, zowel de resectie als de reconstructie blijkt van groot belang te zijn; niet alleen in relatie tot de kans op overleven, maar ook in relatie tot de kans op functieherstel.

Oncologische marges dienen te worden gerespecteerd en moeten voor maligne bot-tumoren tenminste ruim zijn, hetgeen wil zeggen dat de vrije weke delen marge 1 à 2 cm en de vrije botmarge 4 à 6 cm moet zijn. Houdt men zich hier niet aan dan stijgt de kans op een lokaal recidief aanzienlijk. De verschillende vormen van reconstructie zullen pas werkelijk op hun merites beoordeeld kunnen worden als grote series met een lange observatieperiode vergeleken kunnen worden. Het gaat dan niet alleen om de functionele resultaten, maar ook om de energieconsumptie die een bepaalde vorm van reconstructie met zich meebrengt en de emotionele acceptatie cq. de psychologische consequenties.<sup>22</sup>

Een aantal grote lijnen kan met inmiddels onderscheiden. De gevasculariseerde autologe reconstructie is beperkt toepasbaar, maar is als biologische reconstructie zeer betrouwbaar, ook op langere termijn. Patiënten die een omkeerplastiek hebben ondergaan lijden sterk onder de veranderde cosmetiek; reden waarom vele grote centra in de wereld de indicatie voor een resectie en omkeerplastiek nog maar zelden stellen, bij voorkeur alleen bij kinderen jonger dan acht jaar. Allografts zijn steeds moeilijker leverbaar ten gevolge van de wereldwijd bestaande H.I.V. problematiek. Een tweede probleem is, met name in de eerste jaren na reconstructie, het hoge aantal niet oncologische complicaties (45%). Endoprothesen kunnen op korte termijn goede resultaten garanderen. Tien à 15 jaar na de primaire reconstructie zal echter een revisie operatie wegens loslating meestal moeten plaatsvinden. De kans op mechanische complicaties in de tussenliggende periode is ook hoog en bedraagt zeker 25%. Resectie arthrodesen zijn betrouwbare, vaak zuiver biologische reconstructies, die echter als nadeel hebben dat de aangrenzende gewrichten meer dan normaal belast worden en vroegtijdige arthrose zullen gaan tonen. Bij kinderen zullen allografts en standaard endoprothesen leiden tot een onacceptabel beenlengteverschil, hetgeen het functionele resultaat nadelig beïnvloedt. Derhalve werd met externe subsidies, o.a. van de Stichting KinderOncologie Groningen (SKOG) in 1981 een onderzoek naar de mogelijkheden van een noninvasieve verlengingsprothese gestart. De invasieve en non-invasieve verlengingsprothese kan immers een oplossing bieden voor dit probleem.<sup>23,24</sup> Op 15 maart 1994 werd de eerste verlengingsprothese ingebracht!

Goede toepassingen van implantaten of allografts in het teken van de extremitetssparende chirurgie zijn de reconstructies bij tumoren in de proximale humerus, het peri-acetabulaire gebied en het femur.<sup>25</sup> Ook combinaties van allografts en prothesen, zogenaamde composieten zijn hier goed bruikbaar. De zadelprothese is met name voor peri-acetabulaire reconstructies een belangrijke aanwinst gebleken.<sup>26,27</sup> Bij peri-acetabulaire reconstructies verdient de zadelprothese de voorkeur boven een echte bekkenprothese.<sup>28,29</sup>

Reconstructies bij tumoren rond de proximale tibia gaven voorheen grote problemen in de zin van inadequate refixatie van het ligamentum patellae en onvoldoende weke delen restanten na resectie. De transpositie van de mediale kop van de musculus gastrocnemius van hetzelfde been, heeft hierin duidelijk verbetering gebracht.

Wezenlijke problemen bestaan er nog met betrekking tot de reconstructieve mogelijkheden in het gebied van de wervelkolom, de elleboog en onderarm, de totale hemipelvis, het sacrum en het enkelgebied. Deze problemen ontstaan omdat een resectie met voldoende oncologische marges vaak leidt tot ernstige mutilatie of functieverlies (sacrum en wervelkolom).

Staan we dan nu aan het eind van een tijdperk? Dat lijkt niet het geval te zijn. De bio-

logische karakteristieken van de tumor kunnen tegenwoordig steeds beter aangetoond worden met DNA flow cytometrie en cytogenetisch onderzoek. Daarmee kan meer informatie verregen worden over de prognose van de patiënt die aan de tumor lijdt en de marge die bij de operatie nagestreefd moet worden.

De reactie van de tumor op chemotherapie kan in vivo beoordeeld worden met een MR/Gadolinium scan en MR-spectroscopie.<sup>30</sup> Naast het patholoog anatomisch microscopisch onderzoek kunnen deze onderzoeksmethoden in belangrijke mate richting geven aan het verdere beleid voor de individuele patiënt. Geïsoleerde regionale perfusie met Tumor Necrose Factor (TNF) is in experimentele vorm al met succes toegepast bij weke-delen tumoren.<sup>31</sup> Deze techniek zou ook bij maligne bottumoren wel eens heel waardevol kunnen blijken te zijn. Verbetering in de reconstructiemogelijkheden mag verwacht worden na de oplossing van de immunologische problemen bij allografts en door de ontwikkeling van biodegradeerbare materialen voor "endoprothesen".

Wij zijn aan het eind van dit overzicht gekomen. Het is een samenvatting, waarin de grote lijnen zijn aangegeven. Als meester in het aangeven van grote lijnen, het delegeren van taken en het toch bijhouden van de groep had Oldhoff dit stuk zelf kunnen schrijven.

#### Literatuur

- Veth RPH, Nielsen HKL, Oldhoff J, Schraffordt Koops H, Mehta DM, Kamps WA, Göeken LNH. Megaprotheses in the treatment of primary malignant and metastatic tumors in the hip region. *J Surg Oncol* 1989; 40:214-8.
- Veth RPH, Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Mehta DM, Willemse PHB. Surgical management of metastatic bone disease. In: Sugarbaker PH, Malawer MM, eds. *Musculoskeletal Surgery for Cancer*. N.C.I. New York: Thieme Med. Publishers, 1992; 375-81.
- Enneking WF. The place of resection in bone tumor surgery. In: Chao EYS, Ivins JC, eds. *Tumor prostheses for bone and joint reconstruction*. New York: Thieme Stratton Inc. 1983; 329-31.
- Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Ploeg E van der, Stam HC, Vermey A, Vries JA de. Nieuwe aspecten bij de behandeling van maligne bottumoren. *22e Jaarboek kankeronderzoek en kankerbestrijding*, 1973; 17-20.
- Rosen G, Tan C, Sammanochai A, Beattie EJ, Marcove RC, Murphy ML. The rationale for multidrug chemotherapy in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1975; 35:936-45.
- Rosen G, Caparros B, Nirenberg A, Marcove RC, Huvos AG, Kosloff C, et al. Ewing Sarcoma: 10 year experience with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1981; 47:2204-13.
- Vries JA de, Schraffordt Koops H. Nieuwe opvattingen over de behandeling van het Ewing sarcoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1975; 119:261-6.
- Heeten GJ den, Schraffordt Koops H, Kamps WA, Oosterhuis JW, Sleijfer DTh, Oldhoff J. Treatment of malignant fibrous histiocytoma of bone. *Cancer* 1985; 56:37-40.
- Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Freling NJM, Veth RPH, Postma A, Schraffordt Koops H. MRI or CT in the preoperative diagnosis of bone tumors. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:67-73.
- NIH Consensus Development. Limb-sparing treatment of soft tissue sarcomas and osteosarcomas. 1984; Vol. 5, No. 6.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153:106-20.
- Enneking WF. A supply for staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop* 1986; 204:9-24.
- Enneking WF, Dunham W, Gebhardt M, Malawer M, Pitchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop* 1993; 286:241-6.
- Scales JT, Wright KWJ. Major bone and joint replacement using custom implants. In: Chao EYS, Ivins JC, eds. *Tumor prostheses for bone and joint reconstruction*. New York: Thieme Stratton Inc. 1983; 149-68.
- Merle d'Aubigne R, Dejourney JP. Diaphyse-epiphyseal resections for bone tumors at the knee. *J Bone Joint Surg* 1958; 40B:385-95.
- Nilsson UF. Use of internal hemipelvectomy to preserve the leg. In: Chao EYS, Ivins JC, eds. *Tumor prostheses for bone and joint reconstruction*. New York: Thieme Stratton Inc. 1983; 35-7.
- Oldhoff J, Schraffordt Koops H, Nielsen HKL, Vries JA de. Femur osteosarcoma treated by high dose methotrexate resection and reconstruction with a custommade endoprosthesis. In: Chao EYS, Ivins JC, eds. *Tumor prostheses for bone and joint reconstruction*. New York: Thieme Stratton Inc. 1983; 141-8.
- Mankin HJ, Doppelt SH, Tonford WW. Clinical experience with allograft implantation. The first 10 years. *Clin Orthop* 1982; 174:69-86.
- Pho RWH, Kour AK, Satku K. Local pedicular vascularised bone graft in reconstruction around the knee. In: Langlais F, Tomeno B, eds. *Limb Salvage Major reconstructions in oncologic and non tumoral conditions*. Berlin: Springer Verlag 1991; 233-40.
- Salzer M, Knahr K, Kotz R, Kristen H. Treatment of osteosarcoma of the distal femur by rotation plasty. *Arch Orthop Traum Surg* 1981; 99:131-6.
- Enneking WF. Final discussion. *International Symposium on limb salvage Montreal*, 1991.
- Postma A, Kingma A, Veth RPH, et al. Quality of life in bone tumour patients comparing limb-salvage and amputation of the lower extremity. *J Surg Oncol* 1992; 51:47-51.
- Krieken FM van. Methodical design of a modular femur endoprosthesis. *Proefschrift*, Enschede, 1987.
- Verkerke GJ, Schraffordt Koops H, Veth RPH, Kroonenberg HH van den, Grootenboer HJ, Nielsen HKL, Oldhoff J, Postma A. An extendable modular endoprosthetic system for bone tumor management in the leg. *J Biomed Eng* 1990; 12:91-6.
- Veth RPH, Nielsen HKL, Oldhoff J, Schraffordt Koops H, Postma A, Kamps WA, Heeten GJ den, Hartel RM, Krieken F van, Oosterhuis JW. The treatment of primary tumors of the femur with chemotherapy (if indicated), resection and reconstruction with an endo-prosthesis. *J Surg Oncol* 1985; 30:252-8.
- Lei B van der, Hoekstra HJ, Veth RPH, Ham SJ, Oldhoff J, Schraffordt Koops H. The use of the Saddle Prosthesis for reconstruction of the hip joint after tumor resection of the pelvis. *J Surg Oncol* 1992; 50:216-9.
- Nieder E, Keller A. The Saddle prosthesis Mark II Endo modell In: Yamamoto T, ed. *New developments for limb salvage in musculoskeletal tumors*. Tokyo: Springer Verlag 1989; 481-90.



28. Nielsen HKL, Veth RPH, Oldhoff J, Schraffordt Koops H, Scales JT. Resection of a peri-acetabular chondrosarcoma and reconstruction of the pelvis. A case report. *J Bone Joint Surg* 1985; 67B:413-5.
29. Veth RPH, Schraffordt Koops H, Nielsen HKL, Oldhoff J, Verkerke GJ, Postma A, et al. A critique of techniques for reconstruction after internal hemipelvectomy for osteosarcoma. In: Humphrey GB, ed. *Osteosarcoma in adolescents and young adults*. Boston: Kluwer Academic Publishers 1992; 221-30.
30. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Oosterhuis JW, Postma A, Veth RPH, Schraffordt Koops H. Magnetic Resonance Imaging (MRI) in evaluating in vivo response to neoadjuvant chemotherapy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15:424-30.
31. Lienard D, Lejeune FJ, Delmotte JJ, Renard N, Ewalenko P. High doses of TNF- $\alpha$  in combination with IFN-gamma and melphalan in isolated perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:52-60.

## CRYOCHIRURGIE

J. de Vries, H.B. Oeseburg

Cryochirurgie is de opzettelijke destructie van cellen door lokale inwerking van extreem lage temperaturen op levende weefsels.<sup>1</sup> In de geneeskunde worden lage temperaturen reeds lang toegepast. In de Edwin Smith Surgical Papyrus, één van de oudste chirurgische geschriften, wordt het gebruik van koude compressen voor de behandeling van schedelfracturen en geïnfecteerde wonden beschreven. De chirurg Jean Larrey (1766-1842) merkte in het begin van de 19e eeuw op dat amputaties bij soldaten die enige tijd tevoren in de sneeuw hadden gelegen vrijwel pijnloos konden worden uitgevoerd. Door de frequente toepassing van lokale afkoeling is "freezing" synoniem geworden voor lokale anaesthesie.

Het was James Arnott (1797-1883) die als eerste de therapeutische effecten beschreef van temperaturen beneden het vriespunt van water. Door middel van een zout-ijsmengsel bereikte hij een temperatuur van -24°C en behandelde in het Middlesex Hospital naast goedaardige aandoeningen zoals rheumatiek en erysipelas ook maligniteiten.<sup>2</sup> De geschiedenis van de cryotherapie, waarbij het weefseldestructieve effect op de voorgrond staat, werd na Arnott voornamelijk bepaald door dermatologen. Voor de verdere ontwikkeling op andere vakgebieden was van belang dat lagere temperaturen konden worden bereikt met vloeibare stikstof (-196°C) en door de ontwikkeling van apparatuur waarmee ook in de diepte kon worden gevoren.

Voor maligne aandoeningen werd cryochirurgie in eerste instantie palliatief toegepast bij primair irresectabele of recidiverende tumoren, doch later ook met curatief doel.<sup>3,5</sup> In Groningen werd onder leiding van Oldhoff vooral gewerkt aan de cryochirurgische behandeling van bottumoren en de mogelijke gevolgen daarvan.<sup>6-10</sup>

### Cryochirurgie bij bottumoren

Cryochirurgische behandeling met vloeibare stikstof heeft celdood tot gevolg terwijl het raamwerk van bindweefselstructuren nauwelijks wordt aangetast. Bevriezing van de grotere bloedvaten en perifere zenuwen veroorzaakt geen blijvende circulatiestoornissen of zenuwuitval. Ook in botweefsel, waarbij behoud van de weefselstructuur van groot belang is voor de steunende en dragende functie van het skelet, lijkt een sparende techniek van voordeel bij de behandeling van bottumoren. Zowel dierexperimenteel als klinisch zijn in het begin van de zeventiger jaren de eerste ervaringen met cryochirurgie opgedaan. Circulair vriesletsel toegebracht aan de voor-

poot van een konijn met bescherming van huid en subcutis gaf inzicht in de weefselreacties van bot, kraakbeen, zenuwen en bloedvaten. Microscopisch onderzoek van het bevroren bot en kraakbeen toont een uniform beeld van celdood, enerzijds door het ontstaan van toxische elektrolytenconcentraties en intracellulaire ijsvorming anderzijds door weefselischaemie, veroorzaakt door thrombose van de microcirculatie.<sup>11,12</sup> Het röntgenologisch en microscopisch onderzoek laten zien dat resorptie en regeneratieprocessen in het avitale weefsel plaatsvinden. Als opvallende bevinding werden beenmergembolieën vastgesteld. De regeneratieprocessen verliepen zoals beschreven bij herstel van avasculaire necrose en ingroei van een bottransplantaat.<sup>13</sup> Hoewel in het kraakbeen tot vele maanden na de bevroering geen structuurveranderingen werden aangetroffen bleek dit weefsel toch ten gronde te gaan en ontwikkelde zich arthrose van het gewricht.

Klinisch zijn in eerste instantie lokaal agressieve benigne tumoren, dat wil zeggen snel recidiverend na excochleatie, behandeld. Het betrof voornamelijk patiënten met aneurysmatische botcysten en reusceltumoren, waarbij de open methode werd toegepast. Er werd een luik in de verzwakte corticalis gemaakt, waarna excochleatie van het tumorproces volgde met zo mogelijk vriescoupe onderzoek en bevroering van de ontstane holte onder controle van de temperatuur. Tenslotte werd het botdefekt opgevuld met spongiosa en/of botspanen (Fig. 1).

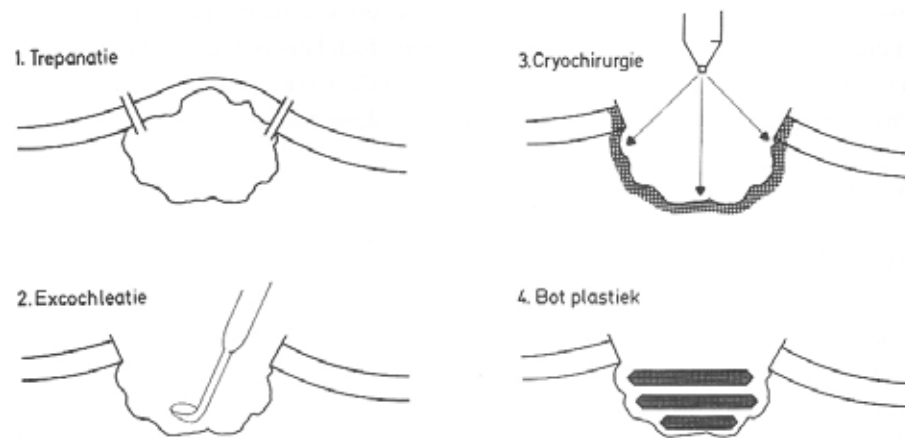


Fig. 1. Schematische uitbeelding van de cryochirurgische operatietechniek.

Bij de gesloten methode werd het tumor bevattende botgedeelte vrijgelegd, de omgeving beschermd met polystyreen en "en bloc" bevroren. Vooral sacrococcygeale chordomen met in hun directe omgeving gelokaliseerd zenuwweefsel kwamen hiervoor in aanmerking.<sup>6</sup>

Bij na-onderzoek van de in 1970-1980 behandelde patiënten zijn gunstige resultaten op lange termijn vastgesteld. Er werd geen recidief gezien bij patiënten met aneurysmatische botcysten en reusceltumoren graad I en II. Bij twee patiënten met een reusceltumor graad III en IV bleek zich daarentegen wel een recidief te ontwikkelen waarvoor later een resectie werd uitgevoerd.

Als complicatie werd bij twee patiënten na cryochirurgie een fractuur vastgesteld, die in beide gevallen met succes conservatief werd behandeld. Infectieuze complicaties werden niet waargenomen. Bij de in opzet curatief behandelde patiënten met een chordoom bleek ook tien jaar na de behandeling geen recidief aanwezig. Bij één patiënt bleek een infectie te zijn ontstaan, die na adequate chirurgische behandeling volledig genas. In verband met het zeldzame voorkomen van bovengenoemde bottumoren is uitsluitend vergelijking mogelijk met historische series (Tabel 1).

Diagnose	Auteurs	Aantal patiënten	recidief %
Aneurysmatische beencyste	Tillman e.a. (1968) <sup>14</sup>	28	29%
	Biesecker e.a.(1970) <sup>15</sup>	44	59%
	Ruiter (1976) <sup>16</sup>	82	34%
Reuzenceltumor	Dahlin e.a. (1970) <sup>17</sup>	83	45%
	Erens (1971) <sup>18</sup>	60	62%

Tabel I Recidief percentage goedaardige bottumoren na lokale chirurgische behandeling<sup>14-18</sup>

Door Biesecker en Marcove werden eveneens in de zeventiger jaren gunstige resultaten van cryochirurgie beschreven bij patiënten met aneurysmatische botcysten en reusceltumoren.<sup>15,19</sup> De hoge recidief percentages na excochleatie konden door toevoeging van de bevroeringstechniek duidelijk worden teruggebracht zonder dat ernstige complicaties optraden.

#### Cryochirurgie en beenmergembolie

Intravasatie en embolisering van vet en beenmerg zijn onderwerpen die frequent terugkeren in met name de traumatologische literatuur. Over de pathogenese van dit verschijnsel bestaan nog steeds controversen. Sauter toonde in 1980 een duidelijke relatie tussen de hoogte van de beenmergholte druk en het optreden van embolisering.<sup>20</sup> Oeseburg maakte in 1977 de eerste melding van beenmergintravasatie na cryochirurgie.<sup>8</sup> Deze waarneming was een toevalsbevinding bij een dierexperimenteel onderzoek naar de effecten van cryochirurgie op bot en

omgevende weke delen. In 1978 werd na cryochirurgische behandeling van een osteosarcoom in de proximale tibia bij een meisje van 16 jaar lokale intravasatie van beenmerg waargenomen. In 1979 kreeg een 65 jarige man na cryochirurgische behandeling van een chondrosarcoom van een rib het klinische beeld van een vetemboliesyndroom. Deze waarnemingen waren voor Oldhoff de aanleiding om een dierexperimenteel onderzoek naar de pathogenese van beenmergembolie en cryochirurgie te initiëren.

Bij ratten en konijnen werden daartoe een cryochirurgische cont-nuiteitslaesie toegebracht aan een achterste extremititeit. Hierbij werden metingen verricht van temperatuur en intramedullaire druk, waarna histologisch onderzoek volgde naar het optreden van intravasatie en embolisering van beenmerg. Aangetoond kon worden dat er een duidelijke relatie was tussen de temperatuurdaling in de mergholte van het femur en de intravasatie van beenmerg (Fig. 2).

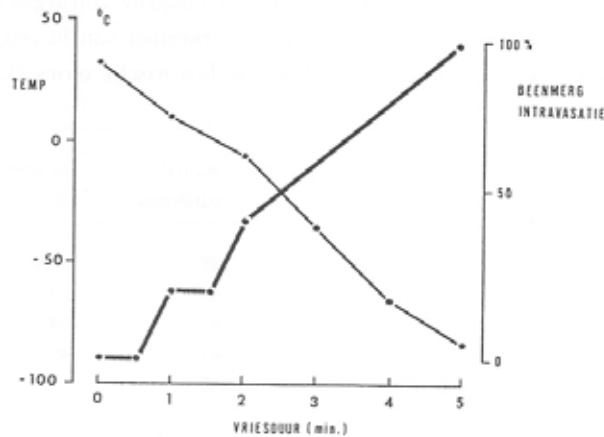


Fig. 2. Relatie vriesduur-temperatuurdaling in de mergholte en de intravasatie van beenmerg.

Voorts kon worden aangetoond dat de intravasatie optrad tijdens de ontdooifase van de cryolaesie doch niet bij tevoren gedode ratten. Bij konijnen bleek de druk in de mergholte van het femur een significante stijging te vertonen tijdens het ontdooien van de cryolaesie (Fig. 3). Dit ging gepaard met een stijging van de van de ademhalingsfrequentie en de triglyceridenconcentratie in het bloed als uiting van een vetemboliesyndroom. Bij alle konijnen konden histologisch beenmergembolieën worden aangetoond in de longen en niet in de contrôlegroep die geen cryolaesie had ondergaan.

Uit deze experimenten werd geconcludeerd dat de intravasatie van beenmerg na cryochirurgie werd veroorzaakt door een verhoging van de intramedullaire druk waarbij beenmerg in de extraossale venen wordt geperst. De drukverhoging in de mergholte wordt veroorzaakt door

een osmotisch proces waarbij vocht wordt aangetrokken door het bij de cryolaesie beschadigde beenmerg (Fig. 4).

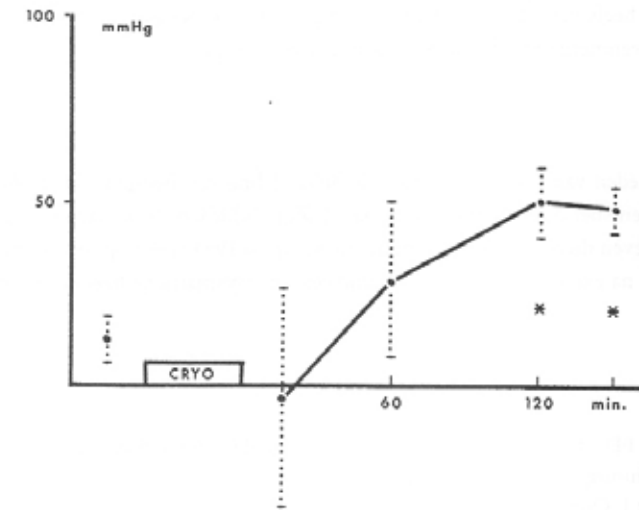


Fig. 3. Verloop intramedullaire druk na cryolaesie.

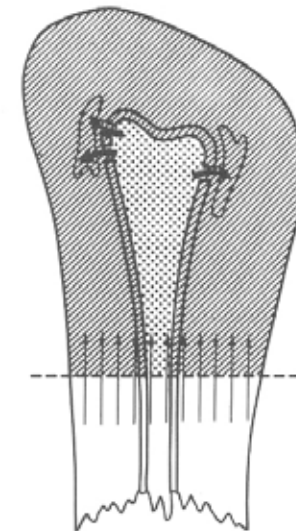


Fig. 4. Pathogenese van beenmergintravasatie na cryochirurgie: de pijlen geven de vochtstroom aan welke door verschillen in de osmotische druk ontstaan.

Binnen het starre compartiment van de mergholte ontstaat dan een verhoging van druk. Dit verklaart dan ook dat Kerschbaumer<sup>21</sup> in zijn vergelijkbare experimenten geen beenmerg-intravasatie heeft kunnen aantonen omdat hij de mergholte daarbij opende en dus een soort decompressie heeft verricht. Een dergelijke ingreep bij cryochirurgie van bottumoren zou de complicatie beenmergembolie mogelijk kunnen voorkomen.

### Conclusie

De mogelijkheden van cryochirurgie bij de behandeling van benigne bottumoren werd in de zeventiger jaren snel door Oldhoff onderkend. Zijn "klinische blik" lag ten grondslag aan het eerder beschreven dierexperimenteel onderzoek. Anno 1994 is er nog steeds een indicatie voor cryochirurgie na excochleatie van met name een aneurysmatische beencyste, reusceltumor of chordoom.

### Literatuur

1. Ernst FD, Knoch HG. Zu einigen zytologischen Grundlagen und Konsequenzen der Kryochirurgie. *Z Exp Chir* 1979; 12:163-70.
2. Arnott J. On the treatment of cancer by the regulated application of anaesthetic temperature. London: J Churchill, 1851; pp 32.
3. Gage AA. Cryotherapy for cancer. In: Rand RW, Rinfret AP, Leden H von, eds. *Cryosurgery*. Springfield: CC Thomas, 1968; p 376.
4. Marcove RC, Miller TR. The treatment of primary and metastatic localised bone tumors by cryosurgery. *Surg Clin North Am* 1969; 49:421..
5. Zacarian SA. *Cryosurgery of tumors of the skin and the oral cavity*. Springfield: CC Thomas, 1973.
6. Vries J de, Oldhoff J, Hadders HN. Cryosurgical treatment of sacrococcygeal chordoma. *Cancer* 1986; 58:2348-2354.
7. Vries J de, Oosterhuis JW, Oldhoff J. Bone marrow embolism following cryosurgery of bone: an experimental study. *J Surg Res* 1989; 46:200-206.
8. Oeseburg HB. Cryochirurgische behandeling van enkele beentumoren. Proefschrift RUG, 1977.
9. Oeseburg HB, Rogge CWL, Schraffordt Koops H, Oldhoff J. Cryosurgical treatment of aneurysmal bone cysts. *J Surg Onc* 1978; 10:9-20.
10. Vries J de. Beenmergembolie en Cryochirurgie. Proefschrift, Groningen, 1984.
11. Mazur P. Physical-chemical factors underlying cell injury in cyrosurgical freezing. In: Rand RW, Rinfret AP, Leden H von, eds. *Cryosurgery*. Springfield: CC Thomas, 1968.
12. Fraser J, Gill W. Observations on ultra-frozen tissue. *Br J Surg* 1967; 54:770-.
13. Gage AA, Greene GW Jr, Neiders ME, Emmings FG. Freezing bone without excision. An experimental study of bone-cell destruction and manner of regrowth in dogs. *JAMA* 1966; 191:770-4.
14. Tillman BP, Dahlin DC, Lipscomb PR, Stewart JR. Aneurysmal bone cyst: an analysis of ninety-five cases. *Mayo Clin Proc* 1968; 43:478-95.
15. Biesecker JL, Marcove RC, Huvos AG, Miké V. Aneurysmal bone cysts. A clinicopathologic

study of 66 cases. *Cancer* 1970; 26:615-25.

16. Ruiter DJ. Aneurysmal bone cyst and teleangiectatic osteosarcoma. Proefschrift, Leiden, 1976.
17. Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW Jr. Giant-cell tumor: A study of 195 cases. *Cancer* 1970; 25:1061-70.
18. Erens ACJM. Osteogene reuzenceltumoren. Proefschrift, Leiden, 1971.
19. Marcove RC, Luyden JP, Huvos AG, Bullough PB. Giant-cell tumors treated by cryosurgery. *J Bone Joint Surg* 1973; 55A:1633-44.
19. Sauter AJM. Vetembolie door botbreuk onder statische en dynamische belasting. Proefschrift, Amsterdam, 1980.
20. Kerschbaumer F, Krösl P, Schlag G. Kryochirurgie des Knochens - Untersuchungen zur Hämodynamik und Gewebetemperatur. *Beitr Orthop Traumatol* 1982; 29:134.

## DE CO<sub>2</sub>-LASER BIJ AFWIJKINGEN IN HET HOOFD-HALSGBIED

J.L.N. Roodenburg, A. Vermey, A.A. Annyas

In het begin van de zeventiger jaren kwamen lasers voor klinische toepassing beschikbaar. Van die lasers leek in eerste instantie vooral de CO<sub>2</sub>-laser een interessant instrument voor chirurgische toepassing. Enerzijds was het mogelijk gebleken met de CO<sub>2</sub>-laser zonder instrument-weefsel-contact te opereren, anderzijds konden oppervlakkig gelegen aandoeningen van weke delen, zoals slijmvliezen, door verdamping worden verwijderd.

De eerste publikaties over toepassingen op het gebied van de hoofd-halsoncologie dateren uit 1972. Jako rapporteerde toen over de mogelijkheid om met de CO<sub>2</sub>-laser stembandchirurgie uit te voeren.<sup>1</sup> Strong beschreef in 1973 de mogelijkheid om leukoplakie van het mondslijmvlies met behulp van de CO<sub>2</sub>-laser te verwijderen.<sup>2</sup>

Op initiatief van Prof.Dr. J. Oldhoff kwam reeds in een vroeg stadium in de Chirurgische Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen een CO<sub>2</sub>-laser beschikbaar voor klinisch en fundamenteel onderzoek. Dit leidde in 1976 tot het verschijnen van het proefschrift van Verschuieren waarin de effecten van CO<sub>2</sub>-laserlicht op verschillende soorten weefsel werd onderzocht.<sup>3</sup> In 1977 promoveerde Oosterhuis op een proefschrift over de veiligheid van de CO<sub>2</sub>-laser in de oncologische chirurgie.<sup>4</sup> Hij toonde aan dat geen entmetastasering ontstaat wanneer tumorweefsel door CO<sub>2</sub>-laserlicht wordt getroffen.

Binnen de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis werden door Hoeksema, Edens en van Overbeek, in aansluiting op de eerder genoemde bevindingen de toepassingsmogelijkheden van de CO<sub>2</sub>-laser bij de larynxchirurgie en de behandeling van het Zenker's divertikel ontwikkeld.

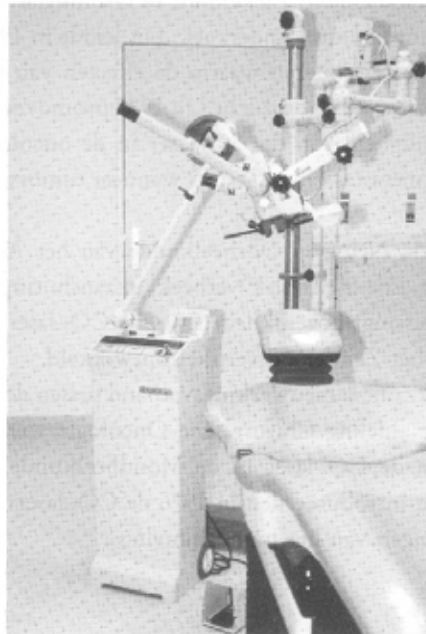
In het langjarige en duurzame samenwerkingsverband tussen de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie en de afdeling Chirurgische Oncologie werden de mogelijkheden voor de toepassing van de CO<sub>2</sub>-laser in de Mondheelkunde onderzocht: Panders, Vermey en Verschuieren introduceerden in 1976 de CO<sub>2</sub>-laserverdamping van oppervlakkig gelegen afwijkingen van het mondslijmvlies.

### De CO<sub>2</sub>-laser

Een laser is een systeem waarin door gestimuleerde emissie, licht van één bepaalde

golflengte wordt opgewekt. Het woord laser is dan ook een acroniem voor Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. Een tweede belangrijke eigenschap van laserlicht is dat het coherent is, dat wil zeggen dat de golven in fase zijn en in één richting bewegen.<sup>5</sup>

De eigenschappen van een laser en de uitwerking op weefsel worden primair bepaald door de golflengte van het opgewekte licht. Deze golflengte is afhankelijk van het lasermedium. Een lasermedium kan een vaste stof, vloeistof of een gas zijn. Bij een CO<sub>2</sub>-laser is dat medium gasvormige kooldioxide. Het laserlicht dat op deze wijze wordt opgewekt heeft een golflengte van 10.6 micrometer. Om het CO<sub>2</sub>-laserlicht van een chirurgische laser naar het operatiegebied te voeren wordt gebruik gemaakt van spiegels. Deze spiegels bevinden zich in de gewrichten van een buizensysteem. Aan het uiteinde van dit buizensysteem kan een handstuk of een koppelsysteem met een operatiemicroscop worden aangesloten. In de handstukken bevinden zich lenzen die het laserlicht focussen op een afstand van ongeveer 2 cm vóór de opening van het handstuk. Het koppelstuk voor gebruik in combinatie met de operatiemicroscop (Fig. 1), de zogenoemde micromanipulator, bevat verstelbare of uitwisselbare lenzen waardoor de brandpuntsafstand kan worden aangepast aan die van het in de operatiemicroscop gebruikte objectief.



Figuur 1. CO<sub>2</sub>-laser met operatie-microscop.

Meestal bevat een micromanipulator een mogelijkheid om bij een gegeven brandpuntsafstand de grootte van de laserspot te defocuseren waardoor een groter weefseloppervlak kan worden behandeld.

Het transporteren van CO<sub>2</sub>-laserlicht door vezeloptieken is een aan de golflengte gerelateerd technisch probleem. Dergelijke lichtgeleiders voor CO<sub>2</sub>-laserlicht zijn wel ontwikkeld, maar bevinden zich nog in een experimenteel stadium en zijn erg kostbaar.

### Het effect van CO<sub>2</sub>-laserlicht op weefsel

De CO<sub>2</sub>-laser wordt vooral gebruikt voor chirurgische behandeling van afwijkingen van de weke delen. Technisch is het mogelijk om met de CO<sub>2</sub>-laser osteotomieën uit te voeren, maar dit gaat gepaard met relatief veel direct weefselverlies en necrose ten gevolge van warmte ontwikkeling.<sup>3</sup>

Het effect van CO<sub>2</sub>-laserlicht op weke-delen wordt vooral bepaald door de sterke absorptie van licht met een golflengte van 10.6 micrometer in water. Weke-delen bestaan voor een belangrijk deel uit water, zodat er een sterke absorptie van de energie in de oppervlakkige lagen optreedt, wanneer dit weefsel aan CO<sub>2</sub>-laserlicht wordt blootgesteld. Deze sterke absorptie van energie leidt tot een snelle temperatuurverhoging waardoor oppervlakkig gelegen weefsellagen worden verdampt (Fig. 2).

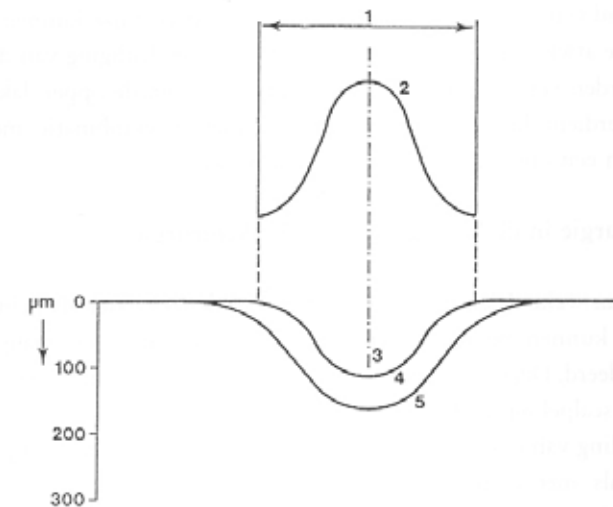


Fig. 2. Effect van CO<sub>2</sub>-laserlicht op weefsel.

1. diameter van de laserbundel, 2. energie verdeling in de laserbundel, 3. krater van verdampt weefsel, 4. zone van irreversibel beschadigd weefsel, 5. onbeschadigd weefsel

Onder de krater van verdampd weefsel bevindt zich ten gevolge van de sterke absorptie en geleiding van energie slechts een smalle zone van irreversibel thermisch beschadigd weefsel. Dit betekent dat bij chirurgische toepassing van de CO<sub>2</sub>-laser een goed overzicht ontstaat van de toegebrachte schade. Onder het oppervlak van een laserwond bevindt zich hooguit een zone van enkele tienden van millimeters van thermisch beschadigd weefsel. Deze eigenschap brengt verder met zich mee dat de CO<sub>2</sub>-laser slechts geschikt is voor het coaguleren van kleine bloedvaten met een maximale diameter van ongeveer 0,5 mm.

Op basis van deze effecten op weefsel kan de CO<sub>2</sub>-laser zowel voor het maken van incisies als voor oppervlakkige weefselverwijdering door verdamping worden aangewend. Voor het maken van incisies wordt van een maximaal gefocuseerde laserbundel en een hoog vermogen van tenminste 20 W gebruikgemaakt.<sup>5</sup> Om het snijdend vermogen te verbeteren zijn lasers met een zogenaemde superpuls beschikbaar. Bij dit type CO<sub>2</sub>-laser worden naast het basisvermogen korte pulsen van 200 tot 300 W afgegeven. Deze "superpuls" geeft een verhoging van het gemiddelde vermogen van een 0,5 tot 10 W. Het grote voordeel van de CO<sub>2</sub>-laser bij het gebruik als lichtmes, is dat er zonder instrument-weefsel-contact gewerkt kan worden. Deze eigenschap komt met name tot zijn recht bij gebruik van de micromanipulator en een operatiemicroscop, waardoor moeilijk bereikbare lokalisaties behandeld kunnen worden.

Voor het oppervlakkig verdampen van weefsel met behulp van de CO<sub>2</sub>-laser, wordt gebruik gemaakt van een gedefocuseerde laserspot (diameter 1 tot 1,5 mm) met een energiedichtheid van ongeveer 1 Joule per mm.<sup>2,5</sup> Op deze wijze kunnen bijvoorbeeld intra-epitheliale afwijkingen van slijmvliezen zonder beschadiging van dieper gelegen structuren worden verwijderd. Ook bij het uitvoeren van de oppervlakkige weefselverdamper verdient het de voorkeur om de laser in combinatie met de micromanipulator en een operatiemicroscop toe te passen.

### CO<sub>2</sub>-laserchirurgie in de Mondziekten en Kaakchirurgie

Bij chirurgie van weke delen in de mondholte kan de CO<sub>2</sub>-laser als lichtmes worden toegepast. Zo kunnen benigne afwijkingen zoals fibromen en maligne tumoren worden geëxideerd. Deze methode biedt echter weinig voordelen boven andere modaliteiten als het scalpel en de diathermie.

Bij de behandeling van oncologische aandoeningen dienen dezelfde marges te worden aangehouden als met conventionele chirurgische technieken. Zoals reeds eerder genoemd zijn de haemostatische eigenschappen van de CO<sub>2</sub>-laser beperkt. Het voordeel van de laser is dan alleen de mogelijkheid om zonder instrument-weefsel-contact excisies uit te voeren.

De mogelijkheid om met behulp van de CO<sub>2</sub>-laser gecontroleerd verdamping van

oppervlakkige weefsellagen uit te voeren, is van groot voordeel bij de behandeling van slijmvliesafwijkingen. Dit geldt vooral voor de behandeling van de leukoplakie.

Leukoplakie is een oppervlakkig gelegen premaligne aandoening van het mondslijmvlies. Histologisch wordt de aandoening gekenmerkt door acanthose en eventueel dysplasie van het epitheel al dan niet gepaard gaande met hyper-, ortho- of parakeratose.<sup>5</sup> Het ontstaan van de afwijking kan onder meer worden bevorderd door tabaksgebruik, maar de aandoening kan ook idiopathisch zijn. De kans op een maligne ontanding van leukoplakie in een planocellulair carcinoom varieert volgens de literatuur van 0.13 tot 17.5%.<sup>5</sup> Op basis van de volgende criteria kan de kans op maligne ontanding duidelijk verhoogd zijn:

1. klinische classificatie: verruceuze en erosieve vormen van leukoplakie;
2. dysplasie: matige of ernstige dysplasie;
3. lokalisatie: tongrand, mondbodem en gingiva;
4. geslacht: licht verhoogd risico voor vrouwen;
5. leeftijd: leeftijd boven 50 jaar

De kans op maligne ontanding van een leukoplakie is op voorhand moeilijk te schatten. Wanneer één of meer van de bovengenoemde risicofactoren aanwezig zijn, valt een preventieve behandeling te overwegen. Met excisie en cryochirurgie worden in het algemeen goede behandelingsresultaten verkregen. Beide methoden zijn echter minder selectief dan de CO<sub>2</sub>-laserverdamping. De behandeling van leukoplakie van het mondslijmvlies wordt voorafgegaan door een algemeen mondheilkundig onderzoek, één of meer biopsieën en indien nodig en mogelijk het corrigeren van eventuele etiologische factoren (Fig. 3).



Fig. 3. Leukoplakie van het palatum.

De CO<sub>2</sub>-laser behandeling wordt uitgevoerd door de gedefocuseerde laserspot één of meer malen over de afwijking te voeren tot dat deze volledig is verdampt. Hierbij wordt een marge van ongeveer 3 mm rond de afwijking genomen. Wanneer gebruik wordt gemaakt van een operatiemicroscop is goed waar te nemen wanneer de submucosa wordt bereikt. Op deze basis kan radicaliteit worden bereikt (Fig. 4).



Fig. 4. Oppervlakkig wond palatum, direct na CO<sub>2</sub>-laserverdamping van een leukoplakie.

De laserwond geneest door reëpithelialisatie vanuit de wondranden. Dit proces neemt afhankelijk van de grootte van het defect twee tot drie weken in beslag. Postoperatieve pijn treedt vaak pas op de tweede of derde dag op. Deze pijn is goed door middel van eenvoudige analgetica als paracetamol te onderdrukken. Ter ondersteuning van de mondhygiëne wordt een chloorhexidine mondspoeling 0.2% FNA voorgeschreven. Wanneer afwijkingen van het lippenrood worden behandeld, wordt de patiënt geadviseerd de wond vet te houden met behulp van witte vaseline. In vrijwel alle gevallen treedt een ongecompliceerde wondgenezing op, *zonder duidelijke littekenvorming*. Dit maakt dat in de mondholte een normale functie blijft bestaan (Fig. 5). De methode wordt door ons sinds 1976 toegepast. De eerste 103 patiënten met leukoplakie die op deze wijze zijn behandeld, zijn tot 12 jaar nadien gevolgd met een gemiddelde follow-up periode van 5.3 jaar. Hierbij trad slechts in 10% van de gevallen een lokaal recidief van de leukoplakie op<sup>7</sup>. Gezien de goede resultaten wordt de CO<sub>2</sub>-laserverdamping nu als standaardbehandeling voor leukoplakie van het mondslijmvlies gebruikt. Na behandeling worden de patiënten minimaal vijf jaren gecontroleerd. In totaal zijn in de periode 1976-1992, 385 leukoplakieën op deze wijze behandeld.

Slechts bij één patiënt is in een met de CO<sub>2</sub>-laser behandeld gebied een planocellulair carcinoom ontstaan. Dit was bij een patiënte met een leukoplakie van de voorste farynxboog bij wie, na een aanvankelijk goede genezing, twee jaar na de behandeling in het behandelde gebied een planocellulair carcinoom ontstond.

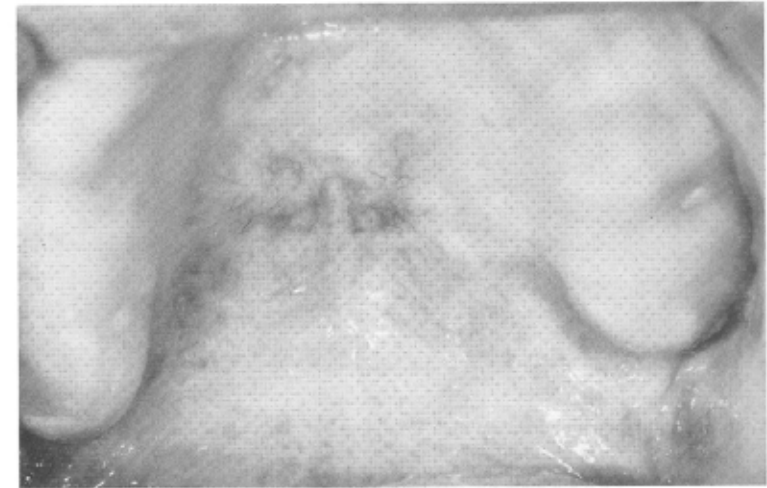


Fig. 5. Genezen, 4 weken na CO<sub>2</sub>-laserverdamping van een leukoplakie van het palatum.

Een probleem bij de toepassing van de CO<sub>2</sub>-laser in de mondholte is de lastige bereikbaarheid van bepaalde lokalities. Het laserlicht verplaatst zich als een rechte bundel die alleen door spiegels van richting is te veranderen. Door ons werd een endoscoop ontwikkeld die bevestigd kan worden aan de micromanipulator (Fig. 6). Aan het eind van deze endoscoop bevindt zich onder een hoek van 45° een hoogglans gepolijste, roestvrijstalen spiegel die zowel voor het waarnemen van het operatiegebied, als voor het reflecteren van de laserbundel wordt gebruikt. De endoscoop is voorzien van een kanaal voor het afzuigen van de rook. Dankzij deze endoscoop is in principe elke localisatie van de mondholte bereikbaar voor CO<sub>2</sub>-laserchirurgie.

#### CO<sub>2</sub>-laserchirurgie in de Keel-, Neus- en Oorheelkunde

De reden dat de CO<sub>2</sub>-laser voor de Keel-, Neus- en Oorheelkunde een belangrijke chirurgische modaliteit bleek te zijn is opnieuw vooral de eigenschap om zonder instrument-weefsel-contact operaties te kunnen uitvoeren. Een tweede belangrijke eigenschap is het feit dat het weefsel bij dergelijke procedures nauwelijks thermisch wordt beschadigd en dat zich daardoor weinig of geen postoperatief oedeem vormt.



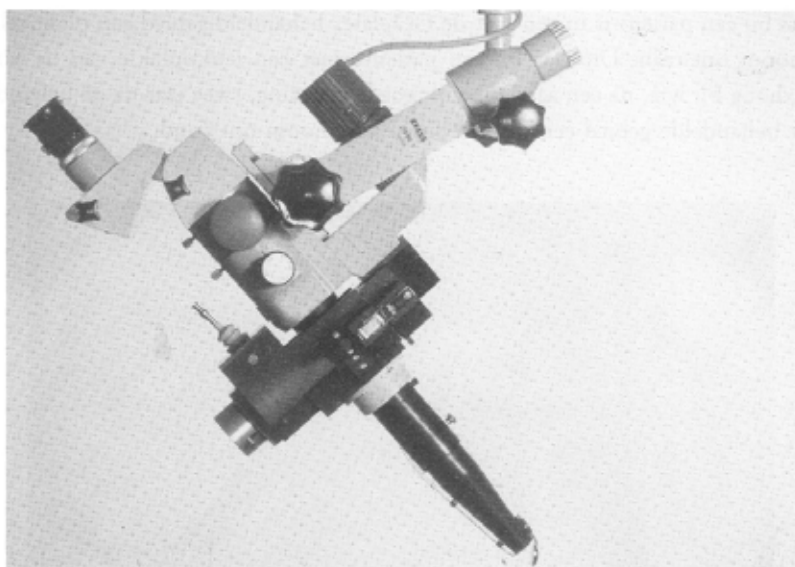


Fig. 6. Micromanipulator en endoscoop met 45° spiegel.

Dit is vooral van voordeel bij procedures in de luchtwegen.<sup>8,9</sup>

Niet oncologische indicaties voor het toepassen van de CO<sub>2</sub>-laser zijn de behandeling van papillomatosis van de larynx, het Zenker's divertikel en hypertrofische tongtonsillen.

Op oncologisch gebied kan de CO<sub>2</sub>-laser worden toegepast voor oppervlakkige verdamping van leukoplakieën zoals beschreven bij de mondholte.

Dergelijke aandoeningen van de stembanden kunnen zonder consequenties voor de stemkwaliteit met de CO<sub>2</sub>-laser worden verwijderd. Ook kleine zeer oppervlakkig groeiende carcinomen van de stembanden kunnen, zij het met enig kwaliteitsverlies van de stem met behulp van de CO<sub>2</sub>-laser worden geëxcideerd<sup>8</sup>.

Bij vergevorderde larynxcarcinomen met luchtwegobstructie kan de CO<sub>2</sub>-laser gebruikt worden om door middel van debulking, snel een ademweg te creëren. Op deze manier kan een spoed-tracheotomie worden vermeden. Vervolgens kan dan gepland een definitieve behandeling van de aandoening plaatsvinden zonder dat lokaal versleping van tumorcellen is opgetreden.

### Conclusies

De belangrijkste eigenschappen die de CO<sub>2</sub>-laser geschikt maken voor toepassing in de hoofd-halsoncologie is de mogelijkheid tot het met grote nauwkeurigheid ver-

richten van ingrepen zonder instrument-weefsel-contact en het door middel van verdamping verwijderen van oppervlakkig gelegen slijmvliesafwijkingen. De nadruk ligt hierbij op de behandeling van de patiënt met leukoplakie van het mondslijmvlies en larynxaandoeningen. Na verdamping van oppervlakkig gelegen slijmvliesafwijkingen treedt nauwelijks of geen littekenvorming op, wat resulteert in behoud van functie. Het feit dat het Academisch Ziekenhuis te Groningen in een vroeg stadium van de ontwikkeling reeds over deze apparatuur kon beschikken, is te danken aan professor Oldhoff, die reeds in het begin van de zeventiger jaren het belang hiervan onderkende. De resultaten van wetenschappelijk onderzoek zoals dat in het Academisch Ziekenhuis Groningen werd uitgevoerd zijn in andere centra bevestigd. Hiermee is de CO<sub>2</sub>-laser een chirurgische modaliteit geworden die in elk centrum voor hoofd-halsoncologie beschikbaar dient te zijn. De CO<sub>2</sub>-laser dient echter alleen dan aangewend te worden als dit instrument duidelijke chirurgisch technische voordelen biedt boven andere methoden.

### Literatuur

1. Jako GJ. Lasersurgery of the vocal cords: An experimental study with carbon dioxide laser on dogs. *Laryngoscope* 1972; 82:2204-16.
2. Strong MS, Jako GJ, Polanyi TG, Wallace RA. *Am J Surg* 1973; 126:529-33.
3. Verschueren RCJ. The CO<sub>2</sub>-laser in tumor surgery. Proefschrift Groningen, 1976.
4. Oosterhuis JW. Tumor surgery with the CO<sub>2</sub>-laser. Studies with the Cloudman S91 mouse melanoma. Proefschrift Groningen, 1977.
5. Roodenburg JLN. CO<sub>2</sub>-Laserchirurgie van leukoplakie van het mondslijmvlies. Proefschrift Groningen, 1985.
6. Roodenburg JLN, Bosch JJ ten, Borsboom PCF. Measurement of the uniaxial elasticity of oral mucosa in vivo after CO<sub>2</sub>-laser evaporation and surgical excision. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990; 19:181-3.
7. Roodenburg JLN, Panders AK, Vermey A. Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:670-4.
8. Annyas AA, Overbeek JJM van, Escajadillo JM, Hoeksema PE. CO<sub>2</sub>-Laser in malignant lesions of the larynx. *Laryngoscope* 1984; 94:836-8.
9. Overbeek JJM van, Hoeksema PE. Lasers in de keel-, neus- en oorheelkunde. In: *Lasers in de Geneeskunde*. v Gemert MJC, Boon TA, eds. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu 1987:102-12.

# DE GRONINGER LIESKLIERDISSECTIE - op een oude wijze dij nog aaltied hof maakt -

P.C. Baas, J.J. van Bruggen

Een liesklierdissectie kan om verschillende redenen verricht worden. Bij verdenking op lieskliermetastasen is een liesklierdissectie de behandeling der keuze, de zogenaamde therapeutische liesklierdissectie. Als lieskliermetastasen (nog) niet klinisch manifest zijn, kan een electieve klierdissectie verricht worden, waarmee men beoogt de prognose te verbeteren. De indicatie voor een electieve liesklierdissectie is echter nog steeds controversieel.<sup>1</sup>

Vershillende operatietechnieken voor liesklierdissectie zijn beschreven.<sup>2,3</sup> Complicaties als gestoorde wondgenezing, wondinfectie en oedeem treden frequent op<sup>2</sup>. Om deze complicaties te beperken werd door Oldhoff in 1970 een nieuwe techniek voor liesklierdissectie geïntroduceerd.<sup>4</sup> In dit hoofdstuk zullen de operatietechniek en de resultaten van deze methode van liesklierdissectie worden beschreven.

## Operatietechniek

Bij de Groninger liesklierdissectie wordt steeds een ovaalvormig gedeelte huid, gelegen over het lieskliergebied en bloc meegereseceerd. De huidincisie begint ongeveer twee cm caudaal en mediaal van de spina iliaca anterior superior (Fig. 1).



Fig. 1. Resectie huid liesklierdissectie

Lateraal verloopt de incisie naar caudaal midden over de musculus sartorius. Het mediale deel van de incisie verloopt eerst evenwijdig aan het ligamentum inguinale en buigt dan caudaalwaarts af. Door deze incisie is het praktisch niet nodig huidlappen te mobiliseren, hetgeen wel nodig is wanneer geen huidexcisie plaatsvindt. Zonodig kan de huidincisie gevarieerd worden, bijvoorbeeld wanneer een (biopsie)litteken weggenomen moet worden.

Van groot belang is de wondranden niet te maltraheren met grove haken. De abdominale huid met enkele millimeters subcutaan vet wordt scherp los geprepareerd tot ongeveer vijf cm craniaal van het ligamentum inguinale. Vandaar af wordt tot op de aponeurosis obliquus externus geprepareerd tot het ligamentum inguinale wordt bereikt. De fascia lata wordt aan de laterale grens van de musculus sartorius vanaf de spina iliaca anterior superior tot de musculus adductor longus ingesneden. Mediaal wordt de fascia aan de mediale zijde van de musculus adductor longus geopend. De vena saphena magna wordt caudaal geligeerd en doorgenomen op de plaats waar deze de huid- en subcutis incisie kruist. De dissectie wordt nu van het meest caudale punt in craniale richting verricht. Na het scherp afprepareren van de fascia lata van de musculus sartorius en na geringe mobilisatie van de musculus sartorius naar lateraal volgt de identificatie van de arteria femoralis superficialis en de ernaast lopende nervus femoralis. Op geleide van de vaatzenuwstreng volgt verdere dissectie craniaalwaarts. De vena femoralis ligt aanvankelijk dorsaal van de arterie, maar loopt meer craniaal mediaal van de arterie en wordt daar zichtbaar. De vena saphena magna wordt bij zijn inmonding in de vena femoralis voor de tweede keer onderbonden en gekliefd. Nadat het ligament van Poupart is bereikt, kan het ligament van Poupart lateraal van de nervus femoralis worden gekliefd en de dissectie parailiacaal worden uitgebreid. Het dissectiepreparaat wordt vervolgens opgespeld en gemarkeerd ten behoeve van histologisch onderzoek. Nadat de klierdissectie is verricht wordt het operatieterrein grondig gespoeld met natrium hypochloriet. Vervolgens wordt het ligament van Poupart gereconstrueerd. De musculus sartorius wordt hierna losgemaakt van de spina iliaca anterior superior en over ongeveer 10 cm gemobiliseerd (Fig. 2). Het craniale losse eind van de spier wordt naar mediaan verplaatst, zodat de arteria en vena femoralis ermee worden bedekt (Fig. 3). De spier wordt dan met enkele hechtingen vastgezet aan het ligament van Poupart. Twee vacuümdrains worden in de wond geplaatst; één langs de vaten en een ander in de subcutane ruimte. De wond kan praktisch altijd, ondanks de ruime huidexcisie, primair worden gesloten (Fig. 4). Vrije huidtransplantaten zijn alleen nodig wanneer een erg grote huidexcisie wordt verricht, zoals bij een en bloc excisie van de primaire tumor en/of satelliet/intransit metastasen.

Postoperatief wordt de patiënt gedurende zeven tot tien dagen in bed geïmmobiliseerd, waarbij het been hoog wordt gelegd. De vacuümdrains blijven tenminste één week in situ. De hechtingen kunnen na tien tot 14 dagen worden verwijderd. Wanneer de

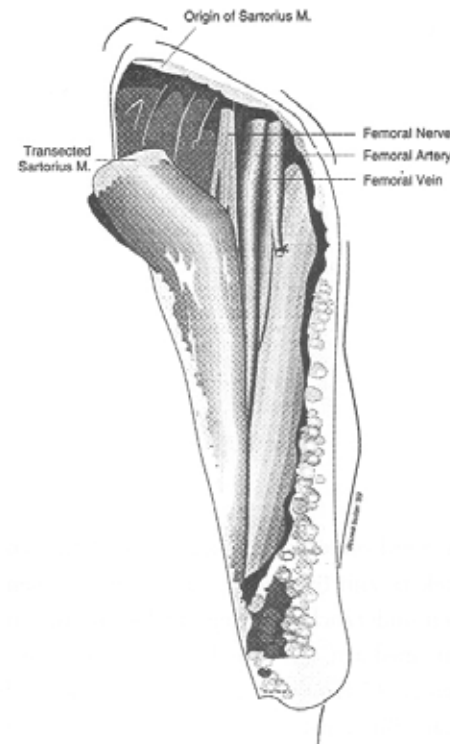


Fig. 2. Mobiliseren van de musculus sartorius na liesklierdissectie

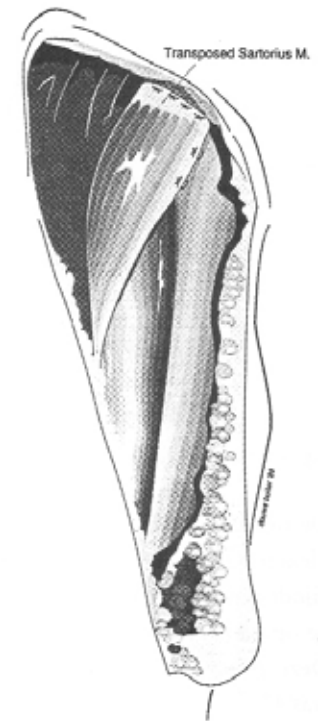


Fig. 3. Bedekken van de neurovasculaire bundel in de lies met behulp van de "omgeklapte" musculus sartorius.

wond voldoende genezen is, wordt de patiënt met een preoperatief aangemeten lange elastische steunkous gemobiliseerd. Deze kous dient tenminste zes maanden te worden gedragen. Direct postoperatief wordt gestart met anticoagulantia, welke gecontinueerd worden tot volledige mobilisatie is bereikt. Diuretica en antibiotica worden niet profylactisch toegediend.

#### Patiënten en methoden

Gedurende de periode 1970-1984 ondergingen 151 patiënten, 94 vrouwen en 57 mannen, een liesklierdissectie. De leeftijd varieerde van 6 tot 78 jaar (gemiddeld 46; mediaan 44 jaar). Bij 138 patiënten (91%) werd een therapeutische klierdissectie verricht. Dertien patiënten (9%) ondergingen een electieve klierdissectie. De operatiewond in de lies werd bij 140 patiënten (93%) primair gesloten. Bij de overige 11 werd de operatiewond gesloten met behulp van een vrij huidtransplantaat (7%).

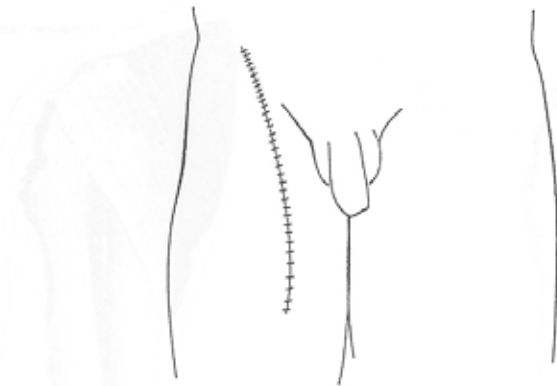


Fig. 4. Litteken na liesklierdissectie

De functie van het been na de klierdissectie werd onderzocht. Van de 151 patiënten bleken 82 patiënten tijdens het na-onderzoek te zijn overleden; van de 69 in leven zijnde patiënten konden 66 patiënten worden onderzocht. De gemiddelde tijd tussen de operatie en het na-onderzoek was 4,8 jaar (mediaan 4,0; spreiding 1 tot 14,0 jaar). Deze groep patiënten bestond uit 19 mannen en 47 vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 43,4 jaar (mediaan 43; spreiding 13-71 jaar). Bij 62 patiënten (94%) werd de wond primair gesloten; vier patiënten (6%) kregen een vrij huidtransplantaat.

De functionele resultaten van de patiënten werd verkregen door anamnestiche gegevens, het verrichten van fysisch onderzoek van het been en door bepaling van de mate van het oedeem. Alle patiënten werden daartoe in 1984 onderzocht.

De mate van oedeem werd bepaald door de vergelijking van de meting van de omtrek van het geopereerde en niet geopereerde been. De omtrek werd zowel van het bovenbeen als van het onderbeen gemeten. Daarnaast vond bepaling plaats van het beenvolume van het geopereerde en niet geopereerde been. Hiertoe werd het been in een met water gevulde cilinder geplaatst tot aan de lies. Wanneer het been weer uit de cilinder was, kon uit het volumeverschil van het water in de cilinder het volume van het been berekend worden.

De normale variatie in omtrek- en volumeverschil werd bepaald met behulp van een controlegroep. Bij 27 gezonde proefpersonen werd het omtrekverschil tussen onder- en bovenbenen en het volumeverschil tussen beide benen bepaald. Het omtrekverschil varieerde van 0 tot 3,5 cm, het volumeverschil varieerde van 0 tot 6,5%. Deze variaties moeten dus als normaal beschouwd worden. Voor het onderzoek werd het omtrek- en volumeverschil in vier categorieën ingedeeld. Tabel I laat de indeling in de categorieën zien.

	totaal	normaal	licht	matig	ernstig
omtrekverschil		0-3,5 cm	3,5-10 cm	10-20 cm	> 20 cm
aantal patiënten	66	50 (75,8%)	11 (16,7%)	4 (6,0%)	1 (1,5%)
volumeverschil		0-6,5%	6,5-20%	20-40%	> 40%
aantal patiënten	60	45 (75,0%)	11 (18,3%)	3 (5,0%)	1 (1,7%)

Tabel 1: Aantal en percentage patiënten met omtrek- en volumeverschil na liesklierdissectie.

## Resultaten

Geen van de behandelde patiënten overleed ten gevolge van de operatie; als algemene complicaties werd één longinfectie en één urineweginfectie gezien en één patiënt kreeg postoperatief een longembolie. De postoperatieve opnameduur varieerde van zeven tot 132 dagen (gemiddeld 15,6 dagen; mediaan 13,0 dagen) - 90% van de patiënten had een gemiddelde opnameduur van 12,7 dagen.

Met betrekking tot de liesklierdissectie werd een onderverdeling gemaakt in vroeg en laat optredende complicaties (tabel II). De vroeg optredende complicaties werden gedefinieerd als complicaties die optraden binnen 30 dagen na de operatie. De complicaties die nadien optraden, werden laat optredende complicaties genoemd.

vroeg optredend	N	laat optredend	N
wondinfectie	14 (9%)	lymfefistel	2 (1%)
wondrandnecrose	5 (3%)	oedeem < halfjaar	30 (20%)
		> halfjaar	23 (15%)
lymfelekkage	25 (17%)	erysipelas	7 (5%)
nabloedingen	0 (0%)	functiebeperking	9 (6%)
		recidief lieskliermetastasen	0 (0%)

Tabel 2: Vroeg en laat optredende complicaties na liesklierdissectie bij 151 patiënten.

*Vroege complicaties:* Tijdens de opname werd bij geen van de patiënten nabloedingen gezien, waarvoor interventie noodzakelijk was. Bij 14 patiënten ontstond een wondinfectie, die bij zeven patiënten behandeld kon worden met antibiotica en/of andere conservatieve therapie; bij zeven patiënten moest de wond operatief behandeld worden. Wondrandnecrose, waarbij een excisie van de necrose noodzakelijk was, trad op bij vijf patiënten (3%). Postoperatieve seroompunctie was nodig bij 25 patiënten

(17%); eenmalige punctie was bij zes patiënten voldoende, bij 19 patiënten moest vaker gepuncteerd worden.

*Late complicaties:* Twee patiënten (1%) ontwikkelden een lymfiefistel. Oedeem was de meest voorkomende late complicatie. In totaal werd bij 30 patiënten (20%) tijdens follow-up in meer of mindere mate oedeem gediagnostiseerd; 23 patiënten binnen een half jaar, zeven patiënten na een half jaar. Erysipelas ontwikkelde zich bij zeven patiënten (5%): vijf patiënten éénmalig, twee patiënten twee- of meerdere malen. Negen patiënten (6%) hadden in meer of mindere mate een functiebeperking van het been. Recidief lieskliermetastasen werden na de liesklierdissectie bij geen enkele patiënt gezien. Primaire wondgenezing zonder grafting vond plaats bij 115 patiënten (76%); bij 13 patiënten (9%) werd de primaire wondgenezing bereikt met behulp van grafting (bij één patiënt werd in een latere fase de wond bedekt met een vrij huidtransplantaat). Wondgenezing per secundam ten gevolge van de opgetreden complicaties vond plaats bij 23 patiënten (15%).

Bij 88 patiënten werd in aansluiting op de klierdissectie een perfusie van het been verricht. De regionale geïsoleerde hypertherme perfusie gedurende 60 minuten, werd dan verricht via canules in de a. en v. femoralis. Voor deze techniek wordt verwezen naar vroegere door ons geschreven artikelen.<sup>5-8</sup> Er werd nagegaan of deze perfusie de morbiditeit verhoogde. Het bleek, dat geen duidelijke verschillen in vroeg of laat optredende complicaties bestaat. Perfusie lijkt het aantal complicaties dus niet te doen toenemen.

*Functionele resultaat:* Van de 66 patiënten hervatten 20 patiënten (30%) hun huishoudelijke activiteiten of werk binnen drie maanden; 29 patiënten (44%) tussen drie en zes maanden, 14 patiënten (21%) tussen zes en 12 maanden en één patiënt (2%) na één jaar; twee patiënten waren gepensioneerd. Van de 18 patiënten met een volledige betrekking zijn twee patiënten (11%) korter gaan werken als gevolg van de operatie. Drie patiënten stopten hun sportactiviteiten. Loopproblemen na een half uur ontstond bij één patiënte ten gevolge van oedeem. Het af en toe voorkomen van pijnklachten in het operatiegebied werd aangegeven door vijf patiënten (8%); overige 66 patiënten hadden geen pijnklachten. Hoogleggen van het been in verband met oedeem werd door tien patiënten (15%) vaak gedaan, door 11 patiënten alleen 's avonds, en door 45 patiënten (68%) nooit. Een moe en zwaar gevoel in het geopereerde been hadden 53 patiënten (80%) nooit, acht patiënten (12%) allen aan het eind van de dag, drie patiënten (5%) af en toe en twee patiënten (3%) de hele dag. Vijfenzestig patiënten werd gevraagd naar het uiteindelijke operatieresultaat. Zevenenvijftig patiënten (88%) beoordeelden dit als goed, zes patiënten (9%) als matig en twee patiënten (3%) als slecht. Bij klinisch onderzoek werd bij drie patiënten een gestoorde

functie van het geopereerde been gevonden ten gevolge van oedeem. Bij twee patiënten ging het om een bewegingsbeperking in heup en knie en bij één patiënt bestond bewegingsbeperking in knie en enkel. Bij 16 patiënten (24%) werd door de onderzoeker oedeem in lichte tot ernstige mate gevonden.

Bij alle patiënten was de wond goed genezen. Een anesthesisch gebied aan het bovenbeen als gevolg van de operatie werd bij 60 patiënten (91%) gevonden.

De mate van oedeem werd bepaald en geclassificeerd uit het omtrekverschil en het volumeverschil tussen beide benen. Het omtrekverschil (is de som van de omtrekverschillen van onder- en bovenbeen) werd bepaald bij alle 66 patiënten. Het volumeverschil kon bepaald worden bij 60 patiënten. De resultaten staan vermeld in tabel I. Het merendeel der patiënten (ca. 75%) valt in de categorie normaal. Slechts één patiënt had ernstig oedeem.

## Discussie

Na liesklierdissectie wordt in de literatuur vooral melding gemaakt van de hoge morbiditeit, zich uitend in een gestoorde wondgenezing.<sup>2</sup> Verscheidene technieken, vooral met verschillende huidincisies, zijn beschreven om deze complicatie te verminderen.<sup>2,3</sup>

Oedeem is in alle series de meest voorkomende late complicatie. In de vele publicaties over liesklierdissecties wordt vrijwel altijd melding gemaakt over het al dan niet ontstaan van oedeem na liesklierdissecties, zelden echter worden de werkelijke functiestoornissen van het been na een dergelijke operatie beschreven. De aanwezigheid van oedeem wil niet zeggen dat de functie van het been gestoord is. Holmes et al.<sup>9</sup> vonden in een serie van 84 patiënten bij 24% oedeem (d.w.z. een omtrekverschil van twee centimeter of meer tussen beide benen) en bij 21% in meerdere of mindere mate een functiestoornis van het geopereerde been. Urist et al.<sup>10</sup> vonden bij 58 patiënten die een liesklierdissectie hadden ondergaan, in 26% van de gevallen oedeem en slechts bij 8% een functiestoornis van het geopereerde been. In onze serie van 151 patiënten werd bij 20% oedeem en bij 6% een functiestoornis van het been gevonden. De discrepantie tussen de percentages voor oedeem en functiestoornis zal enerzijds het gevolg zijn van het verschillend definiëren van het begrip functiestoornis door de auteurs en anderzijds het gevolg zijn van het niet differentiëren van de mate van oedeem. In onze serie hebben we de functiestoornissen en de mate van oedeem na een liesklierdissectie nader geanalyseerd. Een belangrijk anamnestic gegeven is het lopen. Loopproblemen ten gevolge van oedeem kwam voor bij één patiënt (1,5%) en ontstond pas na een half uur lopen. Bij het klinisch onderzoek van het geopereerde been werd slechts bij drie patiënten (4,5%) een functiebeperking van het geopereerde been als gevolg van oedeem vastgesteld; hieronder bevond zich de patiënt met het

looppbleem. Deze patiënten hadden tevens het meeste oedeem. Bij de 16 patiënten met oedeem trad dus slechts bij drie patiënten functiebeperking op als gevolg van oedeem en wel bij een omtrekverschil van meer dan tien centimeter en een volumeverschil van meer dan 20% tussen beide benen. Holmes et al.<sup>9</sup> vinden in hun serie van 84 patiënten geen consistente correlatie tussen ernstige functiebeperking en lymfoedeem van de extremititeit.

Ernstig oedeem aan de benen predisponeert tot complicaties als erysipelas en ulcus cruris. In onze serie bevindt zich één patiënt met ernstig oedeem, die ook recidiverende erysipelas ontwikkelde. Daar oedeem vooral optreedt in de eerste maanden na de operatie, wanneer nog geen collateraal- en/of nieuwvorming van lymfevaten is gevormd, moet vroeg met profylactische maatregelen begonnen worden. Wij gaven derhalve alle patiënten een preoperatief aangemeten elastische steunkous van tenen tot lies tot tenminste zes maanden na de operatie.

### Conclusie

De in de zeventiger jaren door Oldhoff geïntroduceerde operatietechniek voor liesklierdissecties is ook in de negentiger jaren nog de "standaard liesklierdissectie". Deze liesklierdissectie geeft slechts in een zeer klein percentage functionele stoornissen. Ook wordt een laag percentage oedeem en wondcomplicaties gezien. De techniek van de liesklierdissectie is eenvoudig, oncologisch deugdelijk, veroorzaakt een minimum aan morbiditeit en geeft goede korte en lange termijn resultaten en zal het jaar 2000 wel halen.

### Literatuur

1. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: Rationale, results and controversies. *J Clin Oncol* 1988; 6:163-72.
2. Balch CM, Urist MM, Maddox WA, et al. Management of regional metastatic melanoma. In: Balch CH, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma. Clinical management and treatment worldwide*. Philadelphia: Lippincott Company, 1985; 93-106.
3. Johnson DE, Lo RK, Ames FC. The choice of incisions: A historical perspective. In: Johnson DE, Ames FC, eds. *Groin dissection*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1985; 21-37.
4. Ploeg E van der, Schraffordt Koops H. A modified technique of groin dissection. *Arch Chir Neerl* 1972; 24:31-6.
5. Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Ploeg E van der, et al. Some aspects of the treatment of primary malignant melanoma of the extremities by isolated regional perfusion. *Cancer* 1977; 39:27-33.
6. Schraffordt Koops H, Beekhuis H, Oldhoff J, et al. Local recurrence and survival in patients with (Clark level IV/V and over 1.5 mm thickness) stage I malignant melanoma of the extremities after regional perfusion. *Cancer* 1981; 48:1952-7.
7. Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Oosterhuis JW, Beekhuis H. The role of isolated limb perfusion for regional metastases of the extremities. In: Balch CM, ed. *Surgical approaches to cutaneous melanoma*. Vol 7. Basel: Karger, 1985; 146-54.
8. Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Oosterhuis JW, et al. Isolated regional perfusion in malignant melanoma of the extremities. *World J Surg* 1987; 11:527-33.
9. Holmes EC, Moseley MS, Morton DL, et al. A rational approach to the surgical management of melanoma. *Ann Surg* 1977; 186:481-90.
10. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, et al. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983; 51:2152-6.

## MOET DAT NOG OP DIE LEEFTIJD?

G. Stenger

Met deze enigszins provocerende titel zij nog eens het dilemma gesignaleerd waarmee de chirurg te maken krijgt bij een patiënt op hoge leeftijd en een ernstige kwaal die voor operatie in aanmerking zou kunnen komen. Ik wil dit belichten aan de hand van een ziektegeschiedenis die om meer dan één reden bijzonder is. Ik wil dit doen met vermelding van de nuchtere feiten, zoals die zich hebben voorgedaan ook buiten ziektbed en ziekenhuis. Oordeelt u zelf.

### Ziektegeschiedenis

Een 87-jarige vrouw, geboren 27.10.1893, werd in maart 1981 door de internist aan mij voorgesteld, daar zij in één jaar 8 kilo in lichaamsgewicht was afgevallen. Zij klaagde over vage pijn in de bovenbuik, had slechte eetlust en was snel vermoeid, allemaal verschijnselen, die in verband gebracht werden met haar hoge leeftijd, totdat een éénmalige melaena een andere oorzaak deed vermoeden. Een ijlings aangevraagd internistisch onderzoek bracht de ware kwaal aan het licht, een maagcarcinoom.

Uiteraard werd patiënte ter operatie voorgedragen en het te verwachten risico daarvan besproken. "Moet dat nog op die leeftijd?" Over de vitale indicatie van de operatie was geen verschil van mening, evenmin over het feit dat het weinig zin zou hebben patiënte aan een forse ingreep te onderwerpen, om haar vervolgens aan postoperatieve complicaties te verliezen. "Per slot moet een mens toch ergens aan dood gaan", maar niet ten gevolge van therapeutisch handelen! Dit alles gevoegd bij onze ervaring dat de prognose van maagcarcinoom ook na resectie niet best is.

Bovendien moet bij een leeftijd van 88 jaar ernstig rekening gehouden worden met bijkomende kwalen. De typische geriatrie patiënt is gekenmerkt door een zeer complexe symptomatologie, veroorzaakt door zeer verschillende onderliggende ziektebeelden. Zo die tot op dit ogenblik niet manifest waren geweest, zou dat zeker in de postoperatieve periode nog wel gebeuren. Deze gedachtengang, van de multiële nosologie, is overigens in tegenstelling met wat wij gewend zijn bij de beoordeling van onze patiënten, namelijk een sterke neiging om te trachten "alles onder een noemer te brengen". Maar dit terzijde; was deze 87-jarige mevrouw wel echt een 'geriatrie patiënte'?

Het internistische onderzoek was, wat betreft bijkomende ziekten, vrijwel negatief. Bij het colononderzoek (vanwege de melaena) werd een diverticulose gevonden. Het

laboratoriumonderzoek had een matig verhoogde bloedbezinking en matig verlaagde waarden voor haemoglobine en voor serumijzer aan het licht gebracht. De thoraxfoto was normaal. Het ECG was eveneens normaal. Voor ons was van doorslaggevende betekenis de opmerkelijke bevinding dat deze 87-jarige zowel lichamelijk als geestelijk nog zo actief was. Zij woonde na overlijden van haar man nog steeds in haar eigen huis en deed zelfstandig haar huishouden.

Zij maakte treinreizen door heel Nederland om haar getrouwde dochters te bezoeken en daar te logeren. Desgevraagd deelde zij ons mede dat zij van plan was daarmee na de operatie door te gaan. Uiteraard heeft de bejaarde mens met het klimmen der jaren steeds minder toekomst en steeds meer verleden, zodat de mededelingen van deze oude dame over haar toekomstplannen ons zowel bizar als geruststellend in de oren klonken.

Bij operatie op 06.03.81 werd een tumor gevonden in het antrumgedeelte van de maag met een doorsnee van 7,5 cm, los van omgeving en onderlaag, wel met gezwollen klieren in omentum majus en minus. Er werd een grote maagresectie volgens Hofmeister-Schoemaker uitgevoerd met anastomose volgens het BII-principe. Bij histologisch onderzoek van het operatiepreparaat bleek het te gaan om een "slecht tot matig gedifferentieerd adenocarcinoom van de maag, dat aan de lumenzijde ulcereert en aan de serosakant tot in het vetweefsel van het omentum infiltreert". Sneevlakken en lymfeklieren waren vrij van tumorweefsel.

In de postoperatieve periode werd meer dan gewone aandacht besteed aan snelle mobilisatie en reactivering van de oude dame, gedachtig aan de oude waarheid dat voor bejaarde patiënten het bed de gevaarlijkste plaats is om overdag te verblijven. Bij de medicatie werd zo zuinig mogelijk omgesprongen met slaaptabletten en dergelijke preparaten. Toch kon niet worden voorkomen dat een lichte bronchopneumonie voor enige vertraging zorgde. Desalniettemin kon patiënte op 19.03.81 in redelijke algemene toestand uit de klinische behandeling worden ontslagen. De operatiewond was per primam genezen. Toch moest zij kort na ontslag nog eenmaal worden heropgenomen, thans met een kleine longembolie, die met onstollingsbehandeling snel kon worden bedwongen.

Patiënte is daarna in huis - 'op kamers' - gekomen bij een van haar getrouwde dochters en daar verzorgd. Na de operatie was het met zelfstandig wonen toch wel gedaan. Zij herstelde boven verwachting en heeft nog jarenlang treinreizen gemaakt door Nederland, zoals zij dat voordien gewend was geweest. Thans werd zij door de ene dochter naar het station gebracht en door een andere dochter afgehaald.

Een verpleeghuis of een bejaardenoord zijn haar 'bespaard' gebleven, waarmee overigens niets ten nadele van deze nuttige instellingen is bedoeld. Maar het is nu eenmaal zo dat het véél beter is om de oude dag thuis, in de vertrouwde familiesfeer te kunnen doorbrengen.

Op 27.10.93, ongeveer 12,5 jaar na de maagresectie - een jubileum op zichzelf - heb ik haar met haar 100<sup>ste</sup> verjaardag gefeliciteerd. Zij recipieerde in een hotel, temidden van haar uitgebreide familie. "Ja", hoorde ik iemand zeggen, "zij wordt toch wel doof". "Neen", wist één van haar dochters, "zij is alleen maar doof als zij dat zelf wil."

#### Naschrift van de redactie

In de jaren 1989/1990 werd in Nederland bij 5.000 patiënten de diagnose "maagcarcinoom" gesteld. Het betrof in deze periode 325 patiënten ouder dan 85 jaar (6,5%), terwijl het bijna 650 patiënten betrof indien we de 80 jaar-grens aanhouden (13%). (Bron: Incidence of cancer in the Netherlands, 1990; second report of the Netherlands Cancer Registry, 1993). De chirurg zal dus niet zo vaak met een hoog bejaarde patiënt met een maagcarcinoom worden geconfronteerd (vergelijk de incidentie met een sarcoom of een maligne testistumor), maar toch is ruim één op de tien patiënten met een maagcarcinoom 80 jaar of ouder. De discussie zoals die door collega Stenger wordt gevoerd zal steeds weer worden herhaald en waarschijnlijk frequenter worden wegens het steeds ouder worden van de Nederlander. Het is duidelijk dat fatalisme een groot aantal hoog bejaarden te kort zal doen. In principe wordt chirurgie bij bejaarden goed verdragen, ook grote chirurgie. Wat over het algemeen niet goed wordt verdragen zijn complicaties van de operatie. Een zorgvuldige preoperatieve evaluatie en voorbereiding doen de kans op postoperatieve complicaties verminderen. Overigens is een laparotomie de enige manier om vast te stellen of een maagcarcinoom resectabel is.



# EFFECTEN VAN CHEMOTHERAPIE EN RADIOTHERAPIE OP DE GENEZING VAN EXPERIMENTELE DARMANASTOMOSES

W.J.B. Mastboom, Th. Wobbes

De behandeling van de patiënt met kanker is steeds meer multidisciplinair geworden, in die zin dat niet alleen de chirurg de behandelaar is maar dat ook andere oncologische specialisten als medisch oncoloog en radiotherapeut bijdragen aan de behandeling. Het is bekend dat adjuvante chemotherapie en radiotherapie bij een aantal tumoren een verbeterde overleving of locale tumorcontrole kunnen bewerkstelligen. Nog steeds is evenwel niet uitgemaakt welk moment van toediening uiteindelijk het meeste effect heeft. Moet direct met chemotherapie worden begonnen na de operatie of moet van te voren worden behandeld (neo-adjuvante chemotherapie)? Is de intraperitoneale route een alternatief voor de intraveneuse? Moet bestraling preoperatief plaats vinden, intraoperatief of postoperatief? Hoe het ook zij, deze adjuvante behandelingsmodaliteiten kunnen indien zij in de perioperatieve periode worden toegepast, invloed hebben op de patiënt die herstellende is van zijn of haar operatie. Cytostatica en radiotherapie kunnen wondgenezing immers beïnvloeden, waarbij vooral gestoorde genezing van darmanastomoses van klinische betekenis kunnen zijn.

Binnen het facultaire onderzoeksprogramma van de afdeling Heelkunde van het AZN worden de effecten bestudeerd van onder anderen de invloed van cytostatica en bestraling op de genezing van experimentele darmanastomoses bij de rat. Met name wordt gekeken in hoeverre perioperatief toegediende cytostatica en intraoperatieve radiotherapie de genezing van de darmnaad kunnen beïnvloeden.

Het genezingsproces van wonden wordt in de praktijk voornamelijk beoordeeld op grond van het macroscopische aspect eventueel aangevuld met onderzoek naar de aanwezigheid van micro-organismen. De werkelijke genezing speelt zich echter af op cellulair en moleculair niveau. Het macroscopisch aspect van een wond is dan ook maar een globale uiting van een ingewikkeld scala van subtiele processen.

De laatste twee decennia heeft wetenschappelijk onderzoek sterk bijgedragen tot een uitgebreid inzicht in de biochemische reacties en cel-interacties welke zich afspelen bij het ontstekingsproces dat noodzakelijk is voor wondgenezing.

Ondanks het huidige inzicht in dit biologische herstelmechanisme is er momenteel nog weinig bekend over hoe en in welke mate stoornissen in de cascade van biochemische en cellulaire reacties de wondheling beïnvloeden. De voornaamste

oorzaak hiervan is dat er nog geen ideale methoden voor het quantificeren van wondgenezing bestaan. De huidige quantitative bepalingen zijn dermate onnauwkeurig dat ze slechts een grove afspiegeling zijn van de processen op microscopisch niveau. Hierdoor zijn alleen de effecten van extreme invloeden op wondgenezing meetbaar.

### Het genezingsproces

Het meeste onderzoek op het gebied van het genezingsmechanisme is verricht bij huidwonden. De resultaten hiervan zijn echter slechts ten dele extrapoleerbaar naar genezingsprocessen van andere weefsels.<sup>1</sup> In grote lijnen verloopt het helingsproces in alle weefsels volgens een zelfde schema.<sup>2</sup>

De inwerking van een trauma op intact weefsel heeft een ontstekingsreactie tot gevolg met als doel het uiteindelijk herstel van dat weefsel. In de eerste fase na het trauma treedt lokaal reflectoir vasoconstrictie op, doch na enkele minuten ontstaat vasodilatatie met bloeding. Op de beschadigde vaatwand slaan trombocyten neer die door secretie van thrombinogene fibrinesynthese bewerkstelligen. Onder invloed van fibrine treedt aggregatie van trombocyten en erythrocyten op waardoor een haemostatische plug ontstaat. Tevens neemt door degranulatie van de trombocyten de permeabiliteit van de vaatwand voor leucocyten en eiwitten toe. Binnen drie uur na het trauma verschijnen polymorphonucleaire granulocyten die bacteriën doden en necrotisch weefsel fagocyteren. Na 24 uur worden de eerste macrophagen in de wond waargenomen. Deze cellen reguleren o.a. de afbraak en synthese van collageen, een glycoproteïne dat de structuur van het weefsel bepaalt en dat essentieel is bij het herstel van de stevigheid van beschadigd weefsel. Daarnaast stimuleren macrophagen de proliferatie van capillairen, waardoor de weefseloxygenatie wordt bevorderd. Vanaf de eerste dag van het trauma start de groei van epitheelcellen vanuit de wondranden.

Binnen een week zijn vrijwel alle polymorphonucleaire granulocyten uit het wondgebied verdwenen wanneer er geen infectie is opgetreden. In het wondgebied wordt aanvankelijk collageen in grote mate afgebroken doch na enkele dagen wordt onder invloed van groeifactoren afkomstig van macrofagen nieuw collageen gesynthetiseerd. Het celtype dat collageen produceert hangt af van type weefsel waarin het genezingsproces zich afspeelt: fibroblasten in bindweefsel, myocyten in vaatwanden, chondrocyten in kraakbeen en osteoblasten in botweefsel. Het type collageen dat wordt geproduceerd verschilt per weefseltype.<sup>3</sup> Na enkele weken verdwijnen de meeste collageenproducerende cellen en neemt ook de synthese van collageen af. Na een jaar zijn ook vrijwel alle nieuw aangelegde capillairen verdwenen en bestaat de "wond" voornamelijk uit fibreus weefsel.

### Methoden om wondgenezing te quantificeren

In de praktijk wordt wondgenezing met name van de huid en de hieronder gelegen weefsels beoordeeld aan de hand van verscheidene criteria zoals de aanwezigheid van beslag, vertraagde epithelialisatie, granulatievorming, het optreden van roodheid in de wondranden, purulente uitvloed. Duidelijk objectiveerbare parameters met een voorspellende waarde ten aanzien van volledige en ongestoorde genezing ontbreken echter. Om het helingsproces nader te kunnen bestuderen en te quantificeren wordt het meeste onderzoek op dit gebied onder standaard omstandigheden in het laboratorium verricht.

*Mechanische parameters:* Het meten van de sterkte van een genezende wond door middel van tractie wordt door vele onderzoekers beschouwd als een maat voor het genezingsproces. De waarden die bij dergelijke experimenten worden gevonden hebben slechts een beperkte waarde. De sterkte van gehechte weefsels wordt in de eerste drie dagen vooral bepaald door de aanwezige hechtingen en de toegepaste hechttechniek. Gedurende deze belangrijke fase in het helingsproces is de treksterkte dus niet representatief voor de heling.<sup>4</sup> Na een week is de treksterkte van de wond meestal zo hoog dat fysiologische omstandigheden verre worden overschreden terwijl het helingsproces nog in volle gang is. In deze fase treden weefselrupturen meestal op buiten het wondgebied, zodat meetwaarden geen betrekking meer hebben op de sterkte in de wond zelf.

*Microscopisch onderzoek:* Bij microscopisch onderzoek van genezende wonden kan de aanwezigheid van bepaalde celsoorten en andere structuren in een wond worden vastgesteld. Het is onmogelijk om bepaalde specifieke cellen in een wond exact te kwantificeren. Hierdoor gelukt het niet om het al of niet ideaal verlopen van de wondgenezing te relateren aan de aanwezigheid van een bepaald aantal cellen van een specifiek soort.<sup>5</sup>

Het is inmiddels wel bekend welke cellen essentieel zijn voor de helingscascade, hoewel volledige functie van deze cellen nog niet is opgehelderd. Zo is de aanwezigheid van macrophagen van eminent belang voor de wondgenezing doordat zij het collageenmetabolisme reguleren, maar hoe en in welke mate is nog onbekend. Polymorphonucleaire Granulocyten blijken echter niet essentieel te zijn voor een ongestoord genezingsbeloop.<sup>6</sup>

*Biochemische parameters:* Een driedimensionaal netwerk van collageen molekulen bepaalt de vorm en stevigheid van vrijwel alle weefsels. Tot op heden zijn er tenminste zeven verschillende typen van het glycoproteïne

collageen vastgesteld, die in wisselende verhoudingen voorkomen.<sup>7</sup> De onderlinge verhouding van deze verschillende typen varieert per weefselsoort.

Bij weefseltrauma speelt de wederopbouw van de collageenstructuur een belangrijke rol voor het herstel van de weefselsterkte ter plaatse van de wond. Het meten van collageen in genezende wonden lijkt dus een goede maat voor het helingsproces.<sup>8</sup> Bij wondgenezing blijkt vooral aanmaak van collageen type III van belang, maar in welke mate of verhouding ten opzichte van het oorspronkelijke collageen is onbekend. Het is nog niet goed mogelijk om slechts een specifiek type, nieuw gesynthetiseerd collageen in een wond te kwantificeren. Evenmin is het meten van een bepaalde hoeveelheid nieuw gesynthetiseerd collageen een maat voor de sterkte van de wond.<sup>9</sup> Ten eerste wordt onrijp, ofwel nog niet volledig gesynthetiseerd collageen vaak meegenomen in de metingen. Ten tweede hebben gemeten hoeveelheden collageen geen directe relatie met het herstel van de wond omdat die wordt bepaald door de driedimensionale verbindingen die de collageen molekulen onderling pas in een latere fase aangaan. De molekuulstructuur van de meeste collageentypen is inmiddels vastgesteld. Het gestandaardiseerd afnemen van een representatief weefselfragment vormt een ander belangrijk probleem om reproduceerbare collageenbepalingen in vivo te verrichten.

#### Factoren die het helingsproces beïnvloeden

Op grond van de bovenbeschreven beperkingen die er bestaan op het gebied van inzicht in en meten van normale wondgenezing moge duidelijk zijn dat de kennis op het gebied van wondgenezing onder niet-fysiologische omstandigheden uiterst beperkt is. Dientengevolge zijn alleen effecten veroorzaakt door extreme invloeden goed meetbaar.

Het is bekend dat langdurige ondervoeding, ernstige anaemie, gebruik van hoge doses corticosteroiden wondheling nadelig beïnvloeden.<sup>10</sup> De effecten van cytostatica en radiotherapie liggen voor de hand maar zijn nog maar beperkt bestudeerd.

*Effecten van cytostatica:* Uit de studie naar de effecten van cytostatica is duidelijk geworden dat bepaalde middelen een sterk negatief effect hebben op wondgenezing en andere een minder uitgesproken werking. Het maakt natuurlijk uit in welke dosering en op welk moment van de wondgenezing de middelen worden gegeven. Een gedurende vijf dagen bij een rat dagelijks intraveneus toegediende combinatie van bleomycine, cisplatine en 5-fluorouracil geeft een sterke verstoring (lage bursting pressure, lage hydroxyproline-waarden) van de genezing van experimentele darmanastomoses (ileum en colon) indien de naad midden in de "kuur" wordt aangelegd. De effecten zijn het sterkst op de zevende postoperatieve dag. Indien de naad twee dagen na

beëindigen van de "kuur" wordt aangelegd is het effect minder uitgesproken, indien de "kuur" begonnen wordt twee dagen na de operatie dan is het effect niet of nauwelijks aanwezig.<sup>11</sup> Bij histologisch onderzoek valt op dat vooral de vorming van granulatieweefsel en het verschijnen van fibroblasten vertraagd is en in mindere mate de infiltratie van macrofagen.<sup>12</sup> Biochemisch blijkt dat het uiteindelijk vooral de collageen synthese is die ernstig verstoord is door het toedienen van deze cytostatica.<sup>13</sup> In een ander experiment konden wij aantonen dat vooral het cisplatine de collageen synthese in colon-fibroblasten negatief beïnvloedt, terwijl bleomycine en 5-fluorouracil dit effect niet hebben.<sup>14</sup> Merkwaardig genoeg was er wel een effect van bleomycine op huid-fibroblasten. Dit maakt meteen duidelijk dat genezingsexperimenten van darmanastomoses niet extrapoleerbaar zijn naar effecten op de huid en omgekeerd.

Omdat bij de behandeling van patiënten met een coloncarcinoom met name 5-fluorouracil het belangrijkste cytostaticum is hebben wij ook het effect bestudeerd van dit middel als enig cytostaticum. Hoewel het momenteel niet in de perioperatieve periode worden toegediend hebben wij toch gemeend de effecten ervan op genezing van darmanastomoses te moeten onderzoeken. Een intraveneuse of intraperitoneale toediening gedurende vijf postoperatieve dagen beïnvloedt de genezing van een darmanastomose niet, hoewel wel een duidelijk gewichtsverlies ten opzichte van de controlegroep wordt waargenomen.<sup>15</sup> Een zeven dagen durende "kuur" van intraperitoneaal toegediend 5-fluorouracil heeft echter wel degelijk een negatief effect op de genezing van de darmanastomose (nog niet gepubliceerde gegevens).

De conclusie van dit onderzoek is dat perioperatief toegediende cytostatica wondgenezing kan beïnvloeden. Hiermee dienen we dan ook rekening te houden indien we protocollen beoordelen, die de adjuvante chemotherapie dicht bij de operatie brengt, of indien we genoodzaakt zijn patiënten te opereren op het moment van de behandeling met cytostatica.

*Effecten van radiotherapie:* Voor de chirurg is het effect van radiotherapie op de wondgenezing altijd een bron van zorg geweest. Het klinische probleem van de zogenaamde bestralingsenteritis is genoegzaam bekend en in Groningen en Nijmegen hadden en hebben we daar een uitgesproken mening over.<sup>16</sup> Wanneer adjuvante bestraling naar de operatie wordt toegehaald kunnen zich weer andere problemen voordoen. De effecten van intraoperatieve bestraling op weefsels wordt in Groningen door Hoekstra en medewerkers uitgebreid bestudeerd.<sup>17-20</sup> Over de effecten van bestraling op darmsegmenten die direct daarna geanastomoseerd moeten worden is echter nauwelijks iets bekend. In Nijmegen is dit momenteel onderwerp van studie binnen een NKB-KWF project. Uit één van de verrichte onderzoeken blijkt dat bestraling van een pas gemaakte anastomose met een dosis van 20 of 25 Gy (Orthovolt) geen invloed heeft op de sterkte van de anastomose noch op het hydroxyproline gehalte van het bestraal-

de darmsegment.<sup>21</sup> Bestraling (25 Gy) van één of beide darmuiteinden voordat de anastomosering plaats vindt heeft echter een duidelijk negatief effect op de genezing (nog niet gepubliceerde gegevens).

De resultaten van de door ons uitgevoerde experimenten duiden er weer op dat het medisch handelen effecten kan hebben die van invloed kunnen zijn op de uiteindelijke uitkomst van de behandeling van een patiënt. De onderzochte effecten van bestraling, maar ook van cytostatica, hebben misschien in de dagelijkse praktijk wel niet zo'n grote impact als we op grond van dierexperimenten verwachten. Immers in een dierexperiment als door ons uitgevoerd, worden anastomoses belast zoals ze in de humane situatie normaliter niet zullen worden belast. Maar de experimenten geven wel een wetenschappelijke achtergrond aan datgene wat we in de dagelijkse praktijk aan het doen zijn of zullen gaan doen en kunnen ons een andere kijk geven op ons dagelijks handelen.

#### Literatuur

1. Zederfeldt B. Factors influencing wound healing. In: Viidik A, Vuust J (eds). *Biology of Collagen*. New York: Academic Press 1980; 347-62.
2. Forrest L. Current concepts in soft connective tissue wound healing. *Brit J Surg* 1983; 70:133-40.
3. Shoshan S. Wound Healing. In: International review of connective tissue research. Hall DA, Jackson DS (eds). New York: Academic Press 1981; 1-26.
4. Nelsen TS, Anders CJ. Dynamic aspects of small intestinal rupture with special consideration of anastomotic strength. *Arch Surg* 1966; 93:309-14.
5. Mastboom WJB. Factors influencing intestinal anastomotic repair. Proefschrift, Nijmegen 1990.
6. Simpson D, Ross R. The neutrophilic Leukocyte in wound repair. A study with anti-neutrophil serum. *J Clin Invest* 1972; 51:2009-23.
7. Miller EJ, Gay S. Collagen: an overview. In: Cunningham LW, Frederiksen DW (eds). *Methods in enzymology. Structural and contractile proteins*. New York: Academic Press 1982; 3-32.
8. Stappen JWJ van der. Intestinal healing and tumour invasion. The role of collagenolytic enzymes. Proefschrift, Nijmegen 1993.
9. Hendriks Th, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses: parameters of repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 31:891-902.
10. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973; 177:513-8.
11. Roy van Zuidewijn D de, Wobbes Th, Hendriks Th, Klompmaakers AA, Boer HHM de. The effect of antineoplastic agents on the healing of small intestinal anastomoses in the rat. *Cancer* 1986; 58:62-6.
12. Roy van Zuidewijn D de, Schillings PHM, Wobbes Th, Boer HHM de. Histologic evaluation of wound healing in experimental intestinal anastomoses: effects of antineoplastic agents. *Int J Exp Pathol* 1992; 73:465-84.
13. Martens MFWC, Hendriks Th, Wobbes Th, Pont JJHIM de. Intraperitoneal cytostatics impair early postoperative collagen synthesis in experimental intestinal anastomoses. *Brit J Cancer* 1992; 65:649-54.
14. Hendriks Th, Martens MFWC, Huyben CMLC, Wobbes Th. Inhibition of basal and TGFβ-induced fibroblast collagen synthesis by antineoplastic agents. Implications for wound healing. *Brit J Cancer* 1993; 67:545-50.
15. Waard JWD de, Wobbes Th, Hendriks Th. Early postoperative 5-fluorouracil does not affect the healing of experimental intestinal anastomoses. *Int J Colorect Dis* 1993; 8:175-8.
16. Wobbes Th, Verschuieren RJC, Lubbers EJC, Jansen W, Paping RHL. Surgical aspects of radiation enteritis of the small bowel. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:89-92.
17. Sindelar WF, Hoekstra HJ, Restrepo C, Kinsella TJ. Pathological tissue changes following intraoperative radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1988; 9:504-9.
18. Hoekstra HJ, Mehta DM, Oosterhuis JW, Westra P, Dungen JJ van den, Dijkstra RG. The short- and long term effect of single high dose intra-operative electron beam irradiation of retroperitoneal structures. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:240-7.
19. Heijmans HJ, Mehta DM, Kleibeuker JJ, Sluiter WJ, Oldhoff J, Hoekstra HJ. Intraoperative irradiation of canine pancreas: short term effect. *Radiother Oncol* 1993; 29:347-51.
20. Cromheecke M, Vermeij J, Grond AJK, Konings AWT, Oldhoff J, Hoekstra HJ. Tissue tolerance of normal and surgically manipulated canine liver to intraoperative radiation therapy (IORT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1141-6.
21. Biert J, Wobbes Th, Hendriks Th, Hoogenhout J. Effect of irradiation on healing of newly made colonic anastomoses in the rat. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 27:1107-12.

# WAT POSITRON EMISSIE TOMOGRAFIE IN PETTO HEEFT VOOR DE CHIRURGISCHE ONCOLOGIE

O.E. Nieweg, M.G. Woldring, W. Vaalburg

## Inleiding

Het onderzoek van kankerpatiënten vormt een belangrijk onderdeel van de nucleaire geneeskunde. Vanaf het ontstaan van hun vakgebied hebben nucleair geneeskundigen zich beziggehouden met het ontwikkelen van tumorzoekende radiofarmaca. Het ontwikkelen van radiofarmaca voor dit doel vergt een multi-disciplinaire benadering. Meer dan honderd radioactief gemerkte stoffen zijn onderzocht op hun vermogen tumoren zichtbaar te maken. Dit grote aantal illustreert de hoeveelheid energie die geïnvesteerd is. Dat dit getal nog steeds stijgt maakt duidelijk dat het ideale tumorzoekende radiofarmacon er (nog) niet is. De twee meest gebruikte radiofarmaca in de oncologie zijn eenvoudige kationen: gallium-67 en thallium-201. Beide hebben vanwege een matige gevoeligheid en specificiteit een beperkte waarde in de klinische praktijk. Onderzoek naar betere radiofarmaca wordt met name verricht langs drie lijnen: immunologie, receptoronderzoek en Positron Emissie Tomografie (PET). Al vele jaren wordt scintigrafie met radioactief gemaakte antilichamen als een veelbelovende techniek beschouwd en dat zal voorlopig wel zo blijven. Een waardevolle aanwinst vormt somatostatinerceptor-scintigrafie, zij het voor een beperkt indicatiegebied. Positron Emissie Tomografie is een geheel nieuwe benadering die in de afgelopen tien jaar zijn weg naar de kliniek heeft gevonden.

In de vakgroep Nucleaire Geneeskunde van de Rijksuniversiteit Groningen heeft men de mogelijkheden van PET vroegtijdig ingezien.<sup>1</sup> Sinds het begin van de jaren zeventig is er in Groningen basaal en klinisch wetenschappelijk PET-onderzoek verricht in samenwerking met het Kernfysisch Versneller Instituut en het Organisch Chemisch Laboratorium.<sup>2</sup> Met een zelfgebouwde camera werden in de kelder van het Kernfysisch Versneller Instituut patiënten met PET-onderzocht.<sup>3,5</sup> Mede door het stimulerende werk van klinici zoals Prof.dr. J. Oldhoff is er een PET-centrum in het Academisch Ziekenhuis Groningen gekomen, tot nu toe het enige in ons land. In 1991 heeft het zijn deuren geopend. In dit hoofdstuk zal eerst een korte uitleg worden gegeven over het principe van PET. Vervolgens zal een aantal toepassingen in de chirurgische oncologie worden belicht. De nadruk zal liggen op aspecten waaraan vanuit

Groningen bijdragen zijn geleverd.

### Principe van PET

Het basisprincipe van PET en van conventionele nucleaire geneeskunde is hetzelfde. Een radiofarmacon wordt aan de patiënt toegediend. Het wordt geconcentreerd in het weefsel dat als doel geldt. Vervolgens worden met behulp van een camera afbeeldingen vervaardigd, gebruikmakend van de straling die wordt uitgezonden. PET verschilt van conventionele nucleaire geneeskunde in het soort straling dat hiervoor wordt benut. Conventionele nucleaire geneeskunde maakt gebruik van radionucliden die gammastralen uitzenden. PET gebruikt isotopen die positronen uitzenden. Een positron is een deeltje van de atoomkern. Bepaalde instabiele elementen uit het periodiek systeem zenden een positron uit. Een speciale positroncamera kan de straling die hiermee gepaard gaat registreren (Fig. 1).

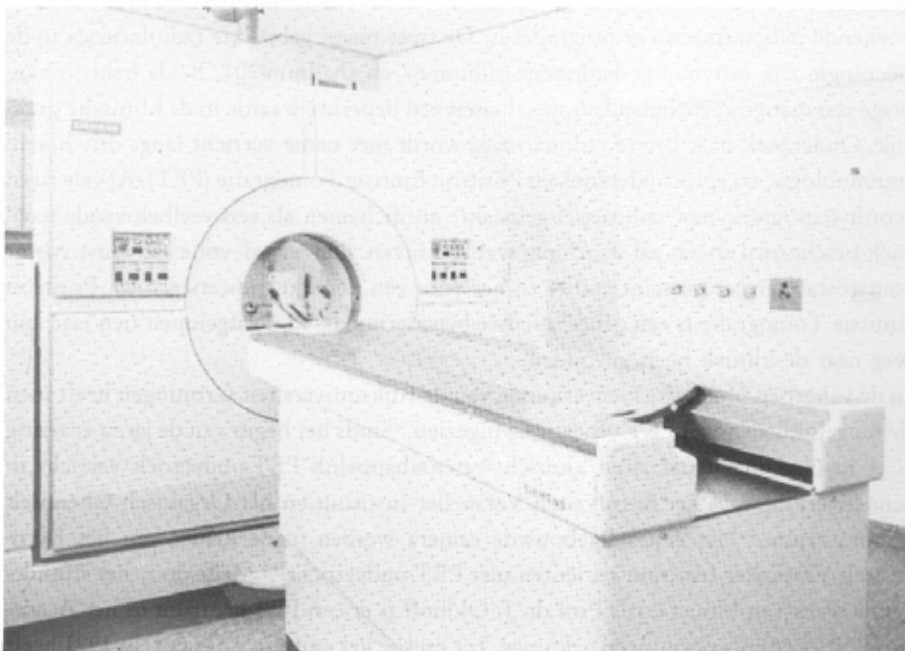


Fig. 1. De positron camera van het AZG. Met dit apparaat kan de hoog-energetische straling die bij positron-emissie vrijkomt worden geregistreerd.

Het signaal wordt doorgegeven aan een computer die uit deze gegevens afbeeldingen construeert. Afbeeldingen kunnen in de vorm van tomogrammen en "whole body" opnamen worden vervaardigd.

De belangrijkste radionucliden met positron-emissie zijn koolstof-11, stikstof-13, zuurstof-15 and fluor-18. PET maakt gebruik van het feit dat de meeste moleculen in het menselijk lichaam uit deze elementen zijn opgebouwd. Biochemie kan in vivo worden bestudeerd door atomen van bovengenoemde elementen in lichaamseigen moleculen te vervangen door positronen-uitzendende atomen. Het voorbeeld van het aminozuur tyrosine kan het principe verduidelijken (Fig. 2).

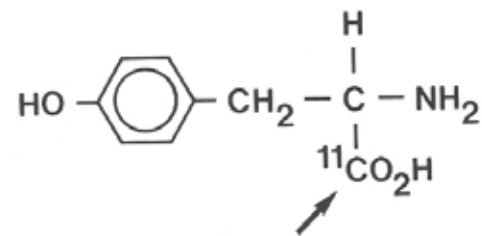
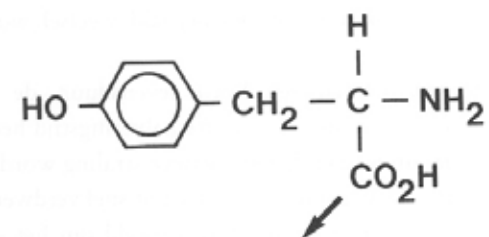


Fig. 2. De structuurformule van tyrosine. Door een koolstofatoom te vervangen door een radioactief koolstof-11-atoom wordt het molecuul radioactief zonder verandering van de chemische en biologische eigenschappen.

Tyrosine wordt radioactief gemaakt door een van de koolstofatomen te verwijderen en te vervangen door een positron-uitzendend koolstof-11 atoom. De structuur van het molecuul en de chemische eigenschappen worden hierdoor niet gewijzigd. Dit

betekent dat het biologische gedrag eveneens onveranderd is gebleven. Wanneer het radioactief gemerkte molecuul aan een patiënt wordt toegediend zal het zich net zo gedragen als het oorspronkelijke tyrosinemolecuul. Doordat ze straling uitzenden kunnen we de radioactieve tyrosinemoleculen op hun weg door het lichaam volgen met behulp van de positroncamera. Weefsels met actieve eiwitsynthese accumuleren veel aminozuren, dus ook tyrosine, en kunnen daarom duidelijk worden onderscheiden van omliggend weefsel met minder actieve eiwitsynthese.

In principe kan elke lichaamseigen stof en kan elk medicament worden gemerkt met een positronen-emitterend atoom zonder de structuur van het molecuul te wijzigen, als het substraat maar koolstof, stikstof, zuurstof of fluor bevat. Metabole processen kunnen niet alleen worden afgebeeld, ze kunnen ook worden gequantificeerd. Zo kan bijvoorbeeld tyrosine gemerkt met koolstof-11 worden gebruikt voor de berekening van de hoeveelheid eiwit die per minuut in een bepaald weefsel wordt gesynthetiseerd.<sup>6</sup>

Positronen-uitzendingende atomen hebben een korte levensduur, de halveringstijd varieert van een paar minuten tot twee uur. Een korte halveringstijd heeft voordelen. Doordat een patiënt maar kortdurend aan de radioactieve straling wordt blootgesteld blijft de stralingsbelasting gering. Doordat de radioactiviteit snel verdwenen is kan een PET-onderzoek na korte tijd worden herhaald, bijvoorbeeld om het effect van een ingestelde behandeling te beoordelen. Een nadeel is dat er een cyclotron en een radiochemisch laboratorium nodig zijn in de nabijheid van de positron-camera om de radiofarmaca te produceren: voor transport van de radionucliden over grote afstanden vervalt de radioactiviteit namelijk te snel.

### Tumor detectie en stadiëring

Tumordetectie is de basis waarop de toepassingen zijn gegrondvest. Uiteenlopende typen tumoren zijn onderzocht met diverse radiofarmaca. Mammacarcinoom,<sup>7</sup> colon- en rectumcarcinoom,<sup>8,9</sup> carcinoom in de hoofd-halsregio,<sup>10</sup> melanoom,<sup>11</sup> sarcoom van de weke-delen<sup>12</sup> en schildklierkarcinoom<sup>13</sup> behoren tot de typen tumoren die met PET zichtbaar kunnen worden gemaakt. Het glucose-analoon fluor-18-fluor-2-desoxy-D-glucose (FDG) is hiervoor het meest gebruikte radiofarmacon.

Met PET kan een primaire tumor zichtbaar worden gemaakt maar dat geldt ook voor metastasen. PET kan zo de uitbreiding van het maligne proces bepalen. Met "whole body" afbeeldingen kunnen bijvoorbeeld lymfekliermetastasen van mammacarcinoom en carcinomen in het hoofd-halsgebied zichtbaar worden gemaakt.<sup>7,10</sup> PET met FDG blijkt een gevoelige techniek voor dit doel. Zelfs lymfekliermetastasen van 4 mm kunnen worden aangetoond.<sup>10</sup> De specificiteit lijkt daarentegen beperkt te zijn. Sommige normale weefsels en sommige andere ziekteprocessen dan kanker worden

ook zichtbaar met FDG.

PET kan waardevol zijn bij vroegdiagnostiek van lokaal tumorrecidief, bijvoorbeeld bij het rectumcarcinoom.<sup>8</sup> Lichamelijk onderzoek en radiologische technieken laten ons hier nogal eens in de steek door littekenweefsel dat het gevolg is van voorafgaande operatie en radiotherapie.<sup>14</sup> PET wordt niet gehinderd door veranderde weefselverhoudingen. Het is namelijk niet zozeer de structuur die door PET wordt afgebeeld, maar juist het metabolisme. Met PET kan vitaal tumorweefsel worden onderscheiden van littekenweefsel en necrose, in een fase dat behandeling vaak nog goed mogelijk is. Voor weke-delensarcomen geldt hetzelfde (Fig. 3).<sup>12</sup>

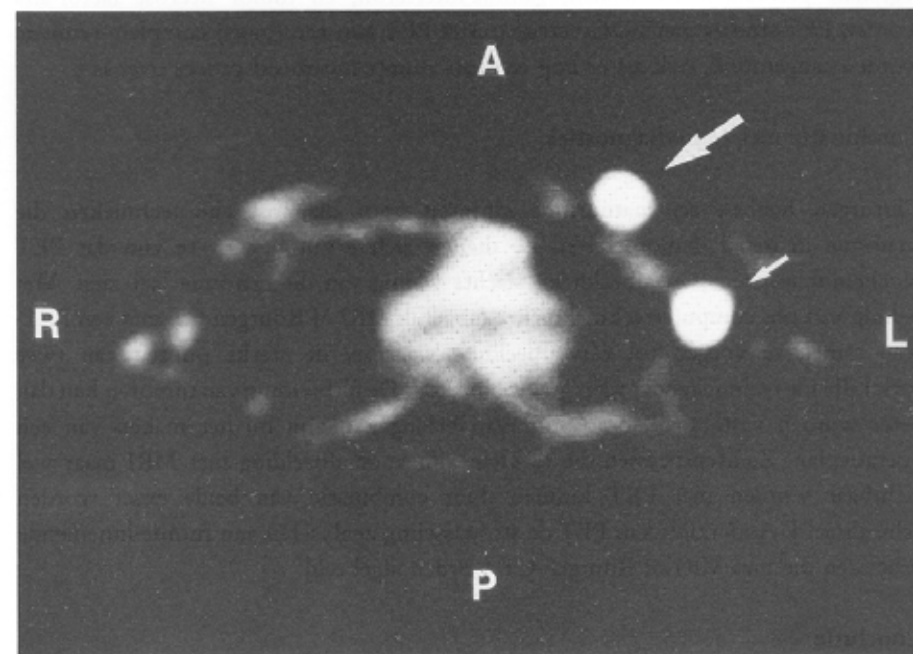


Fig. 3. PET-scan met FDG van een patiënt met mammacarcinoom, transversaal tomogram. A anterior, P posterior, R rechts, L links. Er is sprake van intensieve accumulatie van het glucose-analoon FDG in de primaire tumor in de linker mamma en in een lymfeklier in de oksel.

### Tumorbiologie

PET-onderzoek naar het biologisch gedrag van maligne processen in de mens begint

resultaat op te leveren. Bij longkanker en tumoren in de hoofd- en halsregio kan PET met FDG informatie verschaffen over de proliferatiesnelheid van het proces.<sup>15,16</sup> Van hersentumoren kan de maligniteitsgraad worden bepaald.<sup>17</sup> Hetzelfde geldt voor sarcomen van de weke-delen.<sup>12</sup> Bij mammacarcinoom kunnen in vivo oestrogenreceptoren worden aangetoond met PET en radioactief oestradiol.<sup>18</sup> Het zoeken van een geschikt progestageen voor tumordetectie heeft nog niet het gewenste resultaat opgeleverd.<sup>5</sup>

PET kan worden gebruikt om het effect van een ingestelde behandeling te beoordelen.<sup>19</sup> Deze benadering kan nauwkeuriger zijn dan het meten van verandering van tumoromvang. De omvang van een afwijking is namelijk niet strikt gecorreleerd aan het aantal vitale tumorcellen. In Groningen wordt dit onderzocht bij patiënten met grote, niet-operabele weke-delensarcomen van de extremiteiten. Voor en na geïsoleerde regionale perfusie met melfalan, gamma-interferon, en tumor necrose factor-alfa worden PET-studies met FDG verricht. Met PET kan een (bijna) complete remissie worden aangetoond, ook als er nog een fors ruimte-innemend proces over is.<sup>20</sup>

#### Combinatie met radiodiagnostiek

Chirurgen hebben een natuurlijke affiniteit voor diagnostische technieken die anatomie in detail demonstreren. Ze dienen zich ervan bewust te zijn dat PET biochemische processen afbeeldt en slechts weinig van de anatomie laat zien. Met behulp van een computertechniek is het mogelijk MRI of Röntgen-CT met een PET-scan samen te voegen tot één afbeelding waarmee de sterke punten van twee verschillende technieken worden gecombineerd.<sup>21</sup> De uitbreiding van tumoren kan dan beter worden vastgesteld, omdat dit van belang kan zijn bij het maken van een operatieplan. Ziekteprocessen die te klein zijn voor afbeelding met MRI maar wel zichtbaar worden met PET kunnen door combinatie van beide exact worden gelocaliseerd. Anderzijds kan PET de stofwisseling analyseren van ruimte-innemende processen die met MRI of Röntgen-CT worden afgebeeld.

#### Conclusie

Door de geschetste eigenschappen neemt PET in het diagnostisch arsenaal een unieke positie in. Men moet zich realiseren dat deze techniek nog volop in ontwikkeling is. Grenzen worden gezocht en weer verlegd. Nieuwe radiofarmaca zullen ontwikkeld worden. Positroncamera's zullen gevoeliger worden. Computers worden sneller. Computerprogramma's zullen in de toekomst meer mogelijkheden bieden. De kracht zal blijken uit de klinische waarde van die aspecten die PET onderscheiden van andere diagnostische technieken. Van röntgentechnieken verschilt PET in het vermogen

stofwisselingsprocessen te kunnen analyseren in beeld en getal. Van de conventionele nucleaire geneeskunde onderscheidt PET zich in de mogelijkheid dat voornamelijk lichaamseigen stoffen als radiofarmaca gebruikt kunnen worden.

Voor onderzoek van maligne tumoren met PET wordt momenteel vooral gebruik gemaakt van het glucose-analoon FDG. Glucose wordt, behalve in tumorcellen, ook in normale cellen gemetaboliseerd en eveneens in cellen die door andere ziekteprocessen dan kanker zijn aangetast. Het meest gebruikte radiofarmacon is dus niet specifiek voor het analyseren van tumormetabolisme. Maar, is tumormetabolisme wel zo afwijkend in vergelijking met normaal weefsel? Waarschijnlijk niet zozeer wat betreft de aard van de metabole processen maar meer in kwantitatief opzicht. Bij het zoeken naar nieuwe radiofarmaca moeten de kleine verschillen tussen normale cellen en tumorcellen worden uitgebuit. Het is duidelijk dat dit niet eenvoudig is. Tyrosine gemerkt met koolstof-11 is zo'n nieuw radiofarmacon dat in Groningen is ontwikkeld.<sup>22</sup> Het is sinds kort beschikbaar voor klinisch gebruik. Mogelijke toepassingen hiervan zullen worden onderzocht. Met bijzondere aandacht zullen melanoompatiënten worden onderzocht: tyrosine is namelijk een substraat van melanine.

Vanuit het PET Centrum kan bijgedragen worden aan basaal kankeronderzoek en aan farmacotherapeutische studies. Cytostatica kunnen van positron-uitzendingende radionucliden worden voorzien, cytokinen zullen ongetwijfeld volgen. Groeisnelheid is een parameter die voor PET toegankelijk is. Snel-delende cellen accumuleren in verhoogde mate DNA-substraten, zoals thymidine. Thymidine kan worden gemerkt met koolstof-11. Ook andere aspecten van de tumorbiologie kunnen met PET in vivo worden onderzocht: doorbloeding, zuurstofconsumptie, de pH en de aanwezigheid van antigenen en receptoren voor uiteenlopende antilichamen, cytokinen en hormonen. Voor sommige van de genoemde aspecten kan een klinische toepassing worden voorzien. Bepaling van het zuurstofverbruik van een tumor zou bijvoorbeeld een parameter kunnen zijn bij radiotherapie. Tumoren met een lage pH kunnen gevoeliger zijn voor chemotherapie. Voor andere fysiologische parameters is een klinische toepassing minder gemakkelijk voorspelbaar. Eén ding is zeker: PET zal onze kennis van de biologie van maligne tumoren vergroten.

Momenteel is het aantal toepassingen voor de klinische praktijk nog beperkt. PET wordt gebruikt voor tumordetectie en stadiëring. Het bepalen van de maligniteitsgraad en het beoordelen van het effect van preoperatieve chemotherapie lijken de volgende toepassingen te worden. Chirurgen kunnen gebruik maken van de mogelijkheden van PET ten behoeve van hun kankerpatiënten en kunnen profiteren van de ruime mogelijkheden voor klinisch wetenschappelijk onderzoek die deze elegante techniek in petto heeft.



## Literatuur

1. Woldring MG. Applications of the nuclear medicine in oncology, in vivo and in vitro. In: Schmidt HAE, Ortiz Berrocal J, eds. Nuklearmedizin, 16th International Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Madrid. Stuttgart, New York: FK Schattauer, 1978: 666-7.
2. Vaalburg W. Cyclotron produced short-lived isotopes in nuclear medicine. Carbon-11 amino acids. Proefschrift, Groningen, 1974.
3. Paans AMJ. Imaging in nuclear medicine with cyclotron generated radionuclides. Proefschrift, Groningen, 1984.
4. Nieweg OE.  $^{57}\text{Co}$ -bleomycin scintigraphy and  $^{56}\text{Co}$ -bleomycin positron emission tomography. Experimental observations and clinical results in lung cancer. Proefschrift, Groningen, 1983.
5. Verhagen A. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorine labeled progestins as potential radiopharmaceuticals for progesterone receptor positive tumors with positron emission tomography. Proefschrift, Groningen, 1993.
6. Ishiwata K, Vaalburg W, Elsinga PhH, Paans AMJ, Woldring MG. Metabolic studies with L-(1- $^{14}\text{C}$ )tyrosine for the investigation of a kinetic model to measure protein synthesis rates with PET. *J Nucl Med* 1988; 29: 524-9.
7. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary SE, Hortobayi GN, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993; 71:3920-5.
8. Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer. Positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. *Arch Surg* 1989; 124:197-200.
9. Bolster JM, Vaalburg W, Paans AMJ, Dijk TH van, Elsinga PH, Zijlstra JB, et al. Carbon-11 labelled tyrosine to study tumor metabolism by positron emission tomography (PET). *Eur J Nucl Med* 1986; 12:321-4.
10. Braams JW, Pruim J, Nikkels P, et al. Detection of lymph node metastases in squamous head-neck cancer with MRI and FDG-PET. *J Nucl Med* 1993; 34:55P-56P (Abstract).
11. Strauss LG, Tilgen W, Dimitrakopoulou A, et al. PET studies with F-18-deoxyglucose (FDG) in patients with metastatic melanoma. *Eur J Nucl Med* 1990; 16:512 (Abstract).
12. Nieweg OE, Hoekstra HJ, Pruim J, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Paans AMJ, et al. Detection and in vivo grading of soft tissue sarcomas with positron emission tomography. *Br J Surg* 1993; 80:568 (Abstract).
13. Frey P, Townsend D, Flattet A, De Gauterd R, Wedgren S, Jeavons A, et al. Tomographic imaging of the human thyroid using  $^{124}\text{I}$ . *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:918-27.
14. Grabbe E, Winkler R. Local recurrence after sphincter-saving resection for rectal and rectosigmoid carcinoma: Value of various diagnostic methods. *Radiology* 1985; 155:305-10.
15. Haberkorn U, Strauss LG, Haag D, Kaick G van. PET with fluor-18-deoxyglucose in human head and neck cancer: Relation to flow cytometric data. *Eur J Nucl Med* 1990; 16:529 (Abstract).
16. Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. *Cancer* 1988; 61:1776-81.
17. Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by ( $^{18}\text{F}$ ) fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982; 32:1323-9.
18. Mintun MA, Welch MJ, Siegel BA, Mathias CJ, Brodack JW, McGuire AH, et al. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology* 1988; 169:45-8.
19. Daemen BJG. Evaluation of tumor therapy by PET. Use of  $^{11}\text{C}$ -amino acids and  $^{18}\text{F}$ FDG. Proefschrift, Groningen, 1991.
20. Ginkel van RJ. Evaluation of the effect of hyperthermic isolated regional perfusion with TNF, IFN, melphalan for soft tissue sarcoma with FDG positron emission tomography. 47th Annual Cancer Symposium of the Society of Surgical Oncology, Houston, Texas, March 17-20, 1994 (Abstract).
21. Bares R, Gehl HB, Kaiser HJ, et al. Magnetic-resonance-imaging (MRI) and positron-emission-tomography (PET) with fluorine-18 labeled deoxyglucose (FDG) for the detection of pancreatic cancer (PC). *J Nucl Med* 1993; 34:183p (Abstract).
22. Paans AMJ, Elsinga PhH, Vaalburg W. Carbon-11 labeled tyrosine as a probe for modelling the protein synthesis rate. In: Mazoyer BM, Heiss WD, Comar D, eds. PET studies on amino acid metabolism and protein synthesis. Dordrecht-Boston-London: Kluwer Academic Publishers, 1993: 161-74.

## MAGNETISCHE RESONANTIE IN DE ONCOLOGIE

E. L. Mooyart

Bloch en Purcell konden toen zij het principe van Nucleaire Magnetische Resonantie (NMR) in 1945 beschreven, niet vermoeden welk een impact hun ontdekking voor de geneeskunde 40 jaar later zou hebben.<sup>1,2</sup> Gedurende vele jaren na de ontdekking werd NMR gebruikt in de chemie ter bestudering van moleculaire structuren. Van beeldvorming was vooralsnog geen sprake.

In 1973 beschreef het Lauterbur voor het eerst een methode om beelden met behulp van NMR te genereren<sup>3</sup> en vanaf dat moment begon de opmars van Nuclear Magnetic Resonance Imaging. In een publicatie hierover stelde hij Zeugmatography voor als naam voor deze nieuwe beeldvormende techniek, te noemen naar het griekse zeugma, dat wat verbindt.

Hoewel deze naam in het verleden nu en dan werd en ook nu nog wel wordt gebruikt is Magnetic Resonance Imaging (MRI) de meest gangbare naam geworden. Niet lang nadat de publicatie van Lauterbur verschenen was, werden de eerste MRI-beelden van kleine dieren gepubliceerd,<sup>4</sup> later gevolgd door opnamen van patiënten.<sup>5</sup> Al vroeg verschenen mededelingen waarin de auteurs verwachtten dat het mogelijk zou zijn verschillend tumorweefsel ten opzichte van elkaar te differentiëren.<sup>6</sup> Dit werd echter ook weer ontkend<sup>7</sup> Toch zou het onderzoek naar tumordifferentiatie het MRI-onderzoek in de oncologie lange tijd blijven domineren. Hiervoor waren voldoende argumenten.

In tegenstelling tot röntgenopnamen, waarbij één parameter, de röntgenabsorptie, het contrast tussen weefsels bepaalt, beschikt MRI over drie variabelen die onafhankelijk van elkaar het contrast tussen verschillende weefsels beïnvloeden. Door het kiezen van de juiste pulssequentie zou differentiatie tussen verschillende tumoren mogelijk zijn. Door het meten van T1 en T2 relaxatietijden zou men in staat zijn een uitspraak te doen over de histologie van de tumor.<sup>8</sup> Met name bij de diagnostiek van hersentumoren werd dit naar voren gebracht.<sup>9</sup> Hiermee kwam tevens de mogelijkheid beschikbaar om reactie op chemo- of radiotherapie te vervolgen. Ook in Groningen werd in deze richting gezocht. Hier werd de signaalintensiteit van bottumoren voor en na chemotherapie met elkaar vergeleken.<sup>10</sup> Hoewel in een aantal gevallen duidelijke verschillen met de opnamen voor chemotherapie waren te constateren, bestond geen goede correlatie met de histologische bevindingen. Ook internationaal kwamen steeds

meer berichten dat MRI, hoewel zeer sensitief, weinig specifiek bleek te zijn.<sup>11</sup>

De belangrijkste winst van MRI bij de diagnostiek en behandeling van tumoren was gelegen in de mogelijkheid om tumoren in meer dan één vlak af te beelden. Bij de diagnostiek van bottumoren bleek MRI bovendien zeer sensitief voor het vaststellen van invasie in het vetmerg en uitbreiding in de weke delen.<sup>12,13</sup> Slechts in een klein aantal gevallen bleek het MRI-beeld specifiek voor bepaalde tumoren.

Eind tachtiger jaren kwam MRI-spectroscopie beschikbaar. Hiermee was het mogelijk om naast de morfologie ook het metabolisme van tumoren te vervolgen. De eerste publicaties op dit terrein waren hoopgevend.<sup>14</sup> In het AZG werd een groot aantal patiënten met bot- en weke delen tumoren met behulp van MR-spectroscopie onderzocht. De uiteindelijke resultaten waren teleurstellend.<sup>15</sup> Door technische belemmeringen was het bij een groot aantal patiënten niet mogelijk de tumoren op adequate wijze met behulp van spectroscopie te onderzoeken.<sup>15,16</sup> Hoewel inderdaad in tumoren een veranderd metabolisme werd gemeten in vergelijking met normaal weefsel, bleef het probleem van de vervuiling van het spectrum door signalen van omgevend weefsel bestaan. Daarbij kwam dat door de relatieve ongevoeligheid van de <sup>31</sup>P kern, grote voluminae moesten worden gemeten. Bovendien kon alleen een goed spectrum uit structuren dichtbij de oppervlakte worden gemeten.

Waren de resultaten op het terrein van weefselkarakterisering en spectroscopie teleurstellend, de bijdrage van MRI op het gebied van beeldvorming nam daarentegen steeds verder in betekenis toe. Door verbeteringen van de apparatuur werd een steeds hoger oplossend vermogen bereikt en ook de opnametijd daalde drastisch. Door het eerder genoemde vermogen om met gebruikmaking van verschillende pulssequenties het contrast tussen pathologisch en gezond weefsel te vergroten, werd het mogelijk om ligging en uitbreiding van weke delen tumoren goed vast te stellen.<sup>12,17-19</sup> Met name in het hoofd-halsgebied kon hiermee veel worden bereikt. Een tekort aan oplossend vermogen stond echter, evenals bij Computer Tomografie (CT), een grote betrouwbaarheid wat betreft ingroei in gezond weefsel veelal in de weg.<sup>20</sup> Een belangrijke winst van MRI bleek de diagnostiek van recidief parotistumoren, waar geen andere beeldvormende diagnostische mogelijkheden voorhanden zijn.

Naast de diagnostiek van bot- en weke delen tumoren werd in het eind van de tachtiger jaren aandacht besteed aan de diagnostiek van het mediastinum. Door de mogelijkheid van ECG-triggering was het mogelijk kwalitatief goede opnamen van het mediastinum te verkrijgen. De aanvankelijke verwachting dat MRI de CT zou verdringen, werd echter niet bewaarheid. MRI bleek bijvoorbeeld net zo min als CT instaat op grond van signaalintensiteit benigne van maligne lymfomen van elkaar te kunnen onderscheiden.<sup>21,22</sup> Hierbij kwam het dat door nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de computer tomografie het oplossend vermogen van deze techniek sterk verbeterde, waarmee de behoefte aan MRI afnam. Door de vele bewegingsartefacten

werd diagnostiek van intraabdominale tumoren met behulp van MRI sterk belemmerd. Alleen in het kleine bekken speelt MRI een rol van betekenis.<sup>23</sup> Bij het onderzoek van retroperitoneaal gelegen pathologische klieren deed zich hetzelfde probleem voor als bij de diagnostiek van pathologische lymfomen in de thorax. In een onderzoek van Hoogeboom bij patiënten met een nonseminoma testis, kwam vast te staan dat het toch niet mogelijk bleek tumorweefsel uit te sluiten, hoewel er tijdens de behandeling in een aantal gevallen duidelijk signaalverschil ontstond.<sup>24</sup> Overigens bleek dat MRI een vergelijkbare betrouwbaarheid had t.a.v. het opsporen van vergrote lymfeklieren als CT.

Inmiddels is een nieuwe generatie MRI-apparatuur ontwikkeld, waarbij zelfs opnamen van 40 msec mogelijk zijn geworden. Hierdoor zullen de bewegingsartefacten aanzienlijk worden gereduceerd. Ook de nieuwe turbo spin-echo technieken, waarbij de opnametijden met 75% gereduceerd kunnen worden maken dat ook in de buik MRI bij de diagnostiek van tumoren een steeds belangrijker rol zal spelen.

Zowel op het terrein van beeldvorming als op het gebied van spectroscopie is de ontwikkeling in volle gang, waardoor de plaats van MR-onderzoek ten behoeve van de oncologie nog verder in belang zal toenemen.

#### Literatuur

1. Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear Induction. *Physical Review* 1946; 69:127.
2. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by Nuclear Magnetic moments in a solid. *Physical Review* 1946; 69:37-8.
3. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973; 242:190-1.
4. Hinshaw WS, Andrew ER, Bottomley PA, Holland GN, Moore WS, Worthington BS. Display of cross sectional anatomy by nuclear magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1978; 51:273-80.
5. Pollet JE, Smith FW, Mallard JR, Ah-See AK, Reid A. Whole-body nuclear magnetic resonance imaging: the first report of its use in surgical practice. *Br J Surg* 1981; 68:493-4.
6. Bottomley PA. In vivo tumor discrimination in a rat by proton nuclear magnetic resonance imaging. *Cancer Res* 1979; 39:468-70.
7. Bovee WM, Getreiner KW, Schmidt J, Lindeman J. Nuclear magnetic resonance and detection of human breast tumor. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61:53-5.
8. Scott JA, Rosenthal DI, Brady TJ. The evaluation of musculoskeletal disease with magnetic resonance imaging. *Radiol Clin North Am* 1984; 22:917-24.
9. Naruse S, Horikawa Y, Tanaka C, Hirakawa K, Nishikawa H, Yoshizaki K. Significance of proton relaxation time measurement in brain edema, cerebral infarction and brain tumors. *Magn Reson Imaging* 1986; 4:293-304.
10. Hooeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Oosterhuis JW, Postma A, Veth RPH, Schraffordt Koops H. Magnetic resonance imaging (MRI) in evaluating in vivo response to neoadjuvant chemotherapy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 1989;

- 15:424-30.
11. Ohtomo K, Itai Y, Furui S, Yoshikawa K, Yashiro N, Lio M. Magnetic resonance imaging (MRI) of primary liver cancer-MRI-pathologic correlation. *Radiat Med* 1985; 3:38-41.
  12. Pettersson H, Hamlin DJ, Scott KN. Magnetic resonance imaging of primary musculoskeletal tumors. *Crit Rev Diagn Imaging* 1986; 26:241-63.
  13. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Freling NJM, Veth RPH, Postma A, Schraffordt Kooops H. MRI or CT in the preoperative diagnosis of bone tumours. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:67-72.
  14. McKenna WG, Lenskinski RE, Hendrix A, Vogeke KE, Bloch P. The use of magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of patients with head and neck and other superficial human malignancies. *Cancer* 1989; 64:2069-75.
  15. Hoekstra HJ, Boeve WJ, Kamman RL, Mooyaart EL. Clinical applicability of human in vivo localized <sup>31</sup>P-MR-spectroscopy of bone and soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: in druk.
  16. Mooyaart EL, Kamman RL, Boeve WJ. In vivo <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy of osteosarcoma. In: Humphrey GB, Schraffordt Kooops H, Molenaar WM, eds. *Cancer treatment and research. Osteosarcoma*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1993:19-24.
  17. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Freling NJ, Schraffordt Kooops H. MRI or CT in the preoperative evaluation of soft tissue tumors. *Arch Orthop Trauma Surg* 1991; 110:162-4.
  18. Weekes RG, Berquist TH, McLeod RA, Zimmer WD. Magnetic resonance imaging of soft-tissue tumors: comparison with computed tomography. *Magn Reson Imaging* 1985; 3:345-52.
  19. Frank JA, Dwyer AJ, Doppman JL. Nuclear magnetic resonance imaging in oncology. *Important Adv Oncol* 1987; 133-74.
  20. Freling NJM. MRI van parotis tumoren. Proefschrift, Groningen, 1992.
  21. Martini N, Heelan R, Westcott J, Bains MS, McCormack P, Caravelli J, et al. Comparative merits of conventional, computed tomographic, and magnetic resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:639-48.
  22. Rehn SM, Nijman RS, Glimelius BLG, Hagberg HE, Sundström JC. Non-Hodgkin lymphoma: predicting prognostic grade with MR imaging. *Radiology* 1990; 176:249-53.
  23. Beatrous TE, Choyke PL, Frank JA. Diagnostic evaluation of cancer patients with pelvic pain: comparison of scintigraphy, CT, and MR imaging. *Am J Roentgenol* 1990; 155:85-8.
  24. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Sleijfer DTh, Schraffordt Kooops H. Magnetic resonance imaging of retroperitoneal lymph node metastases of non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Eur J Surg Onc* 1993; 19:429-37.

## Inleiding

Detectie en differentiaal diagnostiek is van oudsher de belangrijkste rol van de radiologie bij tumoren van het skelet. Vele monografieën zijn reeds over dit onderwerp geschreven. De nieuwe uitgave van de "Radiological Atlas of Bone Tumours" van de Nederlandse Commissie voor Beentumoren kan hierbij worden aanbevolen<sup>1</sup>. In dit hoofdstuk wordt gepoogd om een overzicht te geven van de ontwikkelingen die binnen de radiologie op het punt van focale skelet afwijkingen hebben plaatsgevonden. Naarmate de behandelingsmogelijkheden van primaire bottumoren groeide, breidde ook de rol van de radiologie zich uit. Bepalend in de recente ontwikkelingen was de introductie van chemotherapie en extremitetsparende chirurgie waarmee in Groningen reeds in de midden zeventiger jaren werd gestart. Doordat het accent naar extremitetsparende behandeling verschoof werd beeldvormende diagnostiek van medullaire- en weke delen uitbreiding belangrijk. Parallel hieraan vonden er revolutionaire ontwikkelingen plaats op het gebied van de informatica. Door de steeds sterker en sneller wordende computers werd de radiologie binnen korte tijd uitgebreid met computer tomografie (CT), echografie, magnetische resonantie imaging (MRI) en recent met de spiraal CT. Mede ten gevolge van de steeds groter wordende mogelijkheden ontstond de interventie radiologie, een verzamelnaam voor allerlei technieken, waarbij de radioloog op geleide van de hem ter beschikking staande beeldvormende apparatuur biopteert of behandelingen uitvoert.

## Begripsbepaling

Bij focale botafwijkingen kunnen we de volgende afwijkingen onderscheiden:

1. Metastasen, 2. Primaire bottumoren, 3. Afwijkingen die op tumoren gelijken.

Omdat metastasen in het skelet vaak in het eindstadium van ziekte worden gevonden is de behandeling meestal anders dan bij primaire tumoren van het skelet. In geselecteerde gevallen kan de behandeling (lokale resectie en reconstructie), evenwel identiek zijn. Voorts dient men zich bij het radiologisch onderzoek van het skelet te realiseren dat de ratio van primaire bottumoren tot botmetastasen ongeveer 1:100 is.<sup>2,3</sup> Het is daarom moeilijk om in het kader van dit onderwerp geheel voorbij te gaan aan de vorderingen die werden gemaakt op het gebied van radiodiagnostiek van bot-

metastasen.

Primaire bottumoren worden volgens de WHO classificatie<sup>4</sup> onderverdeeld in:

- I. botvormende tumoren
- II. kraakbeenvormende tumoren
- III. reusceltumoren
- IV. beenmerg tumoren
- V. vasculaire tumoren
- VI. andere bindweefsel tumoren
- VII. andere tumoren

Vrijwel al deze tumoren hebben benigne en maligne varianten. Het zou te ver voeren om binnen dit kader al deze tumoren de revue te laten passeren. Voor de algemeen werkzame radioloog zijn de volgende punten evenwel van belang:

1. Maligne tumoren groeien vaak snel en benigne tumoren langzaam. Deze biologische activiteit uit zich op vrij specifieke wijze op röntgenfoto's;<sup>5,8</sup>
2. Het radiologische beeld en bijbehorende differentiaal diagnose is onmisbaar voor het stellen van de histologische diagnose;<sup>4</sup>
3. Bij de behandeling van bottumoren is de radiologie buiten de pure diagnostiek, ook betrokken bij de plaatsbepaling van het biopt en de richting van het biopsiekanaal, bij de stadiëring, bij de planning van een extremitetssparende therapie en bij de evaluatie van chemotherapie. In geselecteerde gevallen kan de radioloog verder nog actief zijn bij weefseldiagnostiek en als uitvoerder van lokale behandelingen voor het verkrijgen van lokale tumorcontrole.

### Radiologische technieken

Conventionele röntgenfoto. De conventionele röntgenfoto is nog steeds de basis van de radiologische benadering van skeletafwijkingen. Dit vanwege het feit dat het botweefsel deels gemineraliseerd is. Dit mineraal, waarvan de cristallijne benaming hydroxyapatiet is, bevat o.a. calcium en fosfaat. Deze elementen hebben een relatief hoog atoomnummer en kunnen daardoor beter röntgenstraling absorberen dan weefsels die voor een groot deel uit water bestaan. De hierdoor ontstane contrastverschillen in combinatie met een hoge spatiële resolutie zorgen voor een uniek inzicht in de macroscopische anatomie van het botweefsel en zijn afwijkingen. Veranderingen van de structuur van het botweefsel zijn het resultaat van twee basale cellulaire processen n.l. osteoblastische botaanmaak, en osteoclastische botafbraak. Dit proces is in gezond botweefsel in evenwicht en wordt gestuurd door de verschillende biomechanische krachten.

#### *Primaire bottumoren*

Bij pathologische processen wordt het radiologische aspect van de afwijking in de meeste gevallen sterk beïnvloed door de tijd die het omliggend gezonde botweefsel krijgt om zich aan de lokale veranderingen aan te passen. Is er sprake van een biolo-

gisch agressief proces met snelle uitbreiding, dan neemt de intraossale druk toe wat tot een toename van de osteoclastische activiteit leidt. Als een gevolg hiervan treedt er een verstoring van de fysiologische stress/structuur relatie op en worden de osteoblasten geactiveerd om de botfunctie zolang mogelijk intact te houden. Bij dergelijke processen treedt ook vaak irritatie van het periost op, hetgeen op basis van dezelfde principes op röntgenfoto's zichtbaar is. De enkelvoudige- en de lamellaire beenschaal, spiculae en de Codmannse driehoek hebben alle een relatie met de biologische activiteit. De combinatie van botdestructie, botaanmaak, periostale reacties en tumormatrixpatronen vormen het zeer diverse beeld wat bij bottumoren gezien kan worden. Op deze manier kan men een indruk van de groeisnelheid van een proces krijgen.

#### *Botmetastasen*

Zoals eerder gesteld komen botmetastasen veel frequenter voor dan primaire bottumoren. Vooral bij patiënten met een maligniteit in de anamnese zal daarom eerst aan botmetastasen moeten worden gedacht. Vaak zijn deze in het axiale skelet gelokaliseerd en bij voorkeur in het lumbale en laag thoracale deel. Het beenmerg is, naast longen en lever, een frequente localisatie van haematogene metastasen. De conventionele röntgenfoto is vrij ongevoelig voor detectie van botmetastasen. Bij lytische afwijkingen dient ongeveer 50-70% van het trabeculaire bot te zijn verdwenen voordat dit zichtbaar wordt. Het feit dat destructie van het boogvoetje meestal het eerst op de röntgenfoto wordt gezien, betekent niet dat dit de voorkeurslocalisatie van botmetastasen is. Niet het boogvoetje maar het wervellichaam wordt het eerst aangedaan.<sup>3</sup> Corticale destructie is evenwel in het boogvoetje eerder zichtbaar. Botmetastasen hebben meestal een puur lytisch aspect, maar kunnen afhankelijk van het stadium of origine een blastisch of een gemengd aspect hebben. Periostale reacties worden slechts vrij zelden gezien. Metastasen van prostaat- en het mucineuze adenocarcinoom van de tractus digestivus presenteren zich bij voorkeur als blastische afwijkingen, terwijl metastasen van het mammacarcinoom onder therapie van lytisch tot blastisch kunnen transformeren. De conventionele röntgenfoto kan daarom bij lytische metastasen een rol spelen bij de evaluatie van therapie.

Differentiaal diagnose. Naast het biologisch gedrag zal de radioloog ook een aantal andere factoren in de differentiaal diagnose moeten laten meewegen. Met behulp van goede klinische gegevens, oude onderzoeken, de localisatie van de afwijking (epifyseair, metaphyseair, diaphyseair), het monostotische of polyostotische karakter, de leeftijd en het geslacht van de patiënt is het vaak mogelijk om tot de juiste diagnose, of tot een nauwe differentiaal diagnose te komen. Dit is vooral bij de interpretatie van biopsiemateriaal van belang. Slechts nadat het radiologische beeld

met het pathologisch anatomische beeld in overeenstemming is gebracht kan een definitieve diagnose worden gesteld. Bij metastatische afwijkingen zijn verder nog statistische gegevens van belang. Zo wordt 70% van alle botmetastasen bij mannen door het prostaat carcinoom veroorzaakt, en bij vrouwen in 60% van de gevallen door het mammacarcinoom<sup>9</sup>.

#### *Pathologische fracturen*

Een dreigende pathologische fractuur maakt prophylactische fixatie noodzakelijk. Over het algemeen zal het moment van chirurgische interventie worden bepaald door de plaats van de metastase in relatie tot de mate van röntgenologische aantasting en biomechanische belasting. Meestal gebruikt men hierbij de conventionele foto. CT is evenwel meer geschikt om de mate van corticale aantasting te schatten.<sup>10</sup>

Bij primaire bottumoren dient men zich te realiseren dat het ontstaan van een pathologische fractuur in het tumorgebied niet noodzakelijkerwijs een slechte reactie op chemotherapie betekent (Fig. 1).

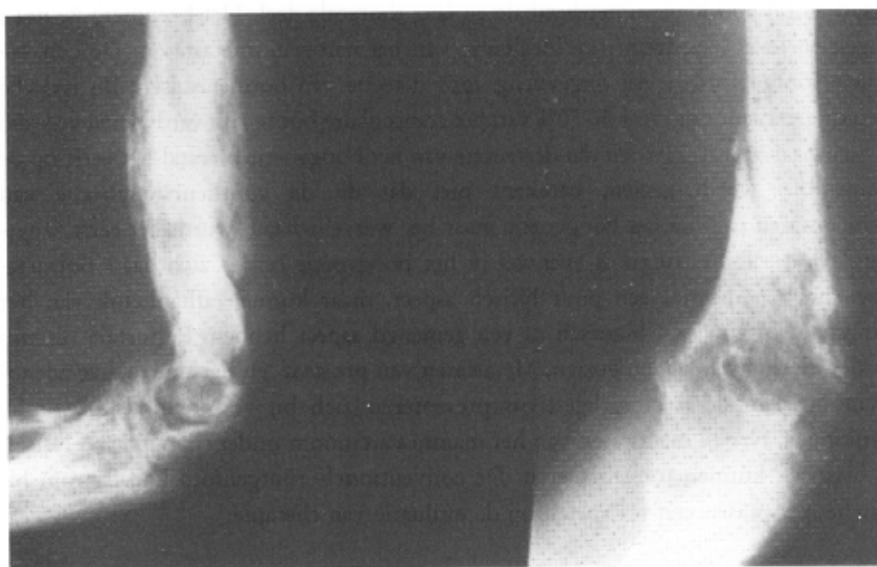


fig 1: Foto van een pathologische supracondylaire humerus fractuur bij een patiënt met een goede reactie (geen vitale tumorcellen meer aanwezig) na chemotherapie en enkele biopten.

De invloed van chemotherapie op bot in combinatie met de mechanische verzwakking die optreedt door boorgaten is op zich al voldoende om een pathologische fractuur te doen ontstaan.

Angiografie. In het verleden bestond er zoiets als een diagnostisch angiogram. Ook bij de preoperatieve evaluatie van maligne bottumoren werden er angiogrammen (in twee richtingen) vervaardigd. Doel van dit onderzoek was om de relatie van de neurovasculaire bundel te onderzoeken en om het aspect van de neovascularisatie te beoordelen. Tegenwoordig wordt de angiografie nog slechts als pretherapeutische maatregel gezien, meestal voorafgaande aan een embolisatie. Angiografie uit puur diagnostische overwegingen is zeldzaam geworden omdat tegenwoordig mede door de komst van de moderne technieken als kleurendoppler, MRI en CT daaraan geen behoefte meer is.

Botscan. De botscan heeft tot op heden, vanwege de grote gevoeligheid voor pathologie en het vermogen om het gehele lichaam af te beelden, een rol behouden om monostotische afwijkingen van polyostotische afwijkingen te differentiëren. Verder kan de botscan behulpzaam zijn in die gevallen waarbij er lokale klachten zijn in een gebied met complexe anatomie en waarbij de MRI geen afwijkingen laat zien. Er is een aantal afwijkingen die op de MRI slechts subtiele afwijkingen geven met soms wat lokaal oedeem. Stressfracturen en osteoid osteomen kunnen dergelijke diagnostische problemen geven. Op het punt van botmetastasen heeft de botscan uiteraard een belangrijke rol bij de detectie van subklinische botmetastasen en daarom een belangrijke rol bij de stadiëring.

Magnetische Resonantie (MRI). Bij MRI wordt gebruik gemaakt van de lokale verschillen in aantal en gedrag van mobiele protonen (vooral in vet en water aanwezig) in een sterk magnetisch veld, nadat deze door een radiopuls zijn aangeslagen (excitatie). De terugval naar de uitgangstoestand (relaxatie) gaat gepaard met het uitzenden van een radiofrequent signaal. De snelheid waarmee het magnetisme in de lengterichting herstelt en in transversale richting vervalt, noemen we respectievelijk het T1 en T2 gedrag. De protonendichtheid en de T1 en T2 relaxatietijd verschillen per weefsel. We kunnen dit meten en ruimtelijk plaatsen waardoor het mogelijk is om contrastverschillen te berekenen en afbeeldingen te maken.

Alle ontwikkelingen ten spijt blijft voor MRI een relatieve afwezigheid van beweging van het allergrootste belang. Het skelet leent zich daarom bij uitstek voor MRI. Kinderen moeten evenwel nog steeds worden gesedeerd. Een ander nadeel van de MRI is dat subtiele verkalkingen niet of alleen met speciale technieken zichtbaar zijn. De voordelen van de MRI zijn zolangzamerhand wel bekend. Grote contrastresolutie met groot anatomisch detailleringvermogen, elk gewenst onderzoeksvlak, geen ioniserende straling etc.

### Primaire bottumoren

Ten aanzien van primaire bottumoren heeft MRI vooral een grote invloed gehad op de chirurgische stadiëring.<sup>11</sup> In de praktijk komt het voor de radioloog vooral neer op een juiste beoordeling van het intraossale karakter van een tumor. Bij aanwezigheid van weke delen uitbreiding is het van belang of er uitbreiding naar het gewricht is en of de neurovasculaire bundel in het proces betrokken is.

Het reactieve oedeem wat bij zowel maligne als benigne tumoren kan voorkomen kan een overschatting van de grootte van de afwijking veroorzaken. Vooral bij vet-suppressie technieken en T2 gewogen sequenties kan dit problemen opleveren. Reden om in sommige gevallen tot toediening van intraveneus gadolium over te gaan. Verdere differentiatie van de weefseldiagnose door middel van MRI is van minder belang. Slechts in een aantal gevallen kan speciaal het MRI beeld een sterke aanwijzing voor een bepaalde diagnose geven. Het subacute hematoom, het lipoom, het hemangioom, synovitis villinodularis pigmentosa en agressieve fibromatosis zijn daarvan voorbeelden<sup>12</sup>. De vochtspiegels die we in sommige cysteuze botafwijkingen kunnen zien zijn evenwel niet zo specifiek voor de aneurysmatische botcyste als men vroeger dacht.<sup>13</sup> Dit fenomeen kan ook bij chondroblastomen, reusceltumoren en teleangiëctatische osteosarcomen gezien worden, als gevolg van degeneratieve en reactieve veranderingen.

### "Skip metastasen"

In het verleden is heftig gediscussieerd tussen voor- en tegenstanders van extremitetsparende behandeling over het al of niet bestaan van "skip metastasen". Dit zijn eilandjes van tumor weefsel die na versleping elders in de mergholte kunnen ingroeien. Door de MRI is deze discussie beslecht. "Skip metastasen" zijn zeldzaam maar komen voor en afbeelding van de gehele mergholte van het aangedane bot is daarom aan te raden. Hierbij is het evenwel van belang dat er enkele technische factoren in het oog gehouden worden. Bij kinderen hebben we vaak te maken met rood beenmerg wat een andere radiologische benadering behoeft dan geel beenmerg. In rood beenmerg bevindt zich ongeveer 50% vetcellen en 50% waterequivalente cellen. Het signaal gedrag is daarom anders en kan met name bij gebruik van gradiënt echo sequenties zogenaamde "chemical shift" effecten tonen als gevolg van water-vet protonen interacties.<sup>14</sup> Geel merg kan goed met T1 gewogen spin echo sequenties of met een vetsuppressie techniek (bijv. STIR) worden onderzocht. Bij rood merg kunnen gradiënttechnieken worden gebruikt waarbij water- en vetprotonen uit fase zijn.

### Evaluatie van chemotherapie

Sinds de introductie van chemotherapie bij een aantal maligne tumoren van het bot,

zoals het osteosarcoom, het Ewing sarcoom, het fibrosarcoom en het maligne fibreus histiocytoom van het bot is het gebruikelijk om de respons via de primaire tumor te evalueren door middel van evaluatie biopsieën. Deze zijn evenwel niet geheel zonder risico en er blijft altijd het probleem van de representativiteit van het verkregen weefsel. Vooral binnen het osteosarcoom kunnen er sterke lokale verschillen worden gevonden. Zo kunnen grote gebieden met necrose in het ene deel van de tumor naast gebieden met vitaal tumor weefsel elders aanwezig zijn. Met alle radiologische technieken is geprobeerd om een indruk te verkrijgen van de reactie op chemotherapie. Hiervoor is ook een goede theoretische basis. Een tumor die goed op chemotherapie reageert zal stoppen met groeien en het omliggende gezonde bot zal de tijd krijgen om zich te herstellen, hetgeen soms ook inderdaad heel goed op foto's zichtbaar is te maken (Fig. 2).<sup>15</sup> Naast de lokale verschillen binnen de tumor zijn er

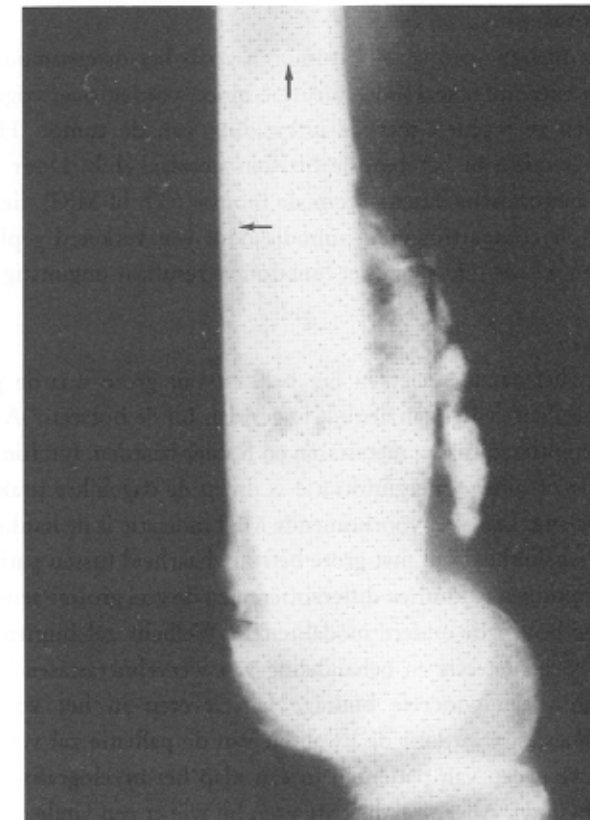


Fig. 2: Conventionele foto van osteosarcoom na chemotherapie, met intra- en extraossale demarkatie.

nog enkele factoren die het radiologische beeld zullen beïnvloeden namelijk mobiliteit van de patiënt gedurende de chemotherapie en het remmende effect van chemotherapeutica op de osteogenesis.<sup>16</sup> Het lijkt erop dat MRI ons op dit gebied niet veel verder helpt dan dat het een goede methode lijkt om het tumorvolume te vervolgen waarbij een verlaging van de signaal intensiteit een indicatie van een goede respons kan zijn.<sup>17,18</sup> Het is min of meer vanzelfsprekend dat een volumetoename van een tumor onder chemotherapie, die niet aan een bloeding en of oedeem na biopsie te wijten kan zijn, op een slechte respons wijst.

Veelbelovend lijken technieken die gebruik maken van zogenaamde dynamische scantechieken met subtractie.<sup>19,20</sup> Dit is gebaseerd op de waarneming dat vitaal tumor weefsel een arterieel aankleuringspatroon toont na toediening van een bolus contrast terwijl fibrotisch of necrotisch weefsel langzamer of helemaal niet aankleurt. Deze methode zal mogelijk ook van belang zijn voor het aantonen van een lokaal recidief.

#### *De benadering van de tumor bij biopsie*

Bij biopsieën van maligne primaire bottumoren zoals het osteosaroom waarbij de mogelijkheid van extremitetparende chirurgie moet worden overwogen dient goed rekening gehouden te worden met de uitbreiding van de tumor. Het "en bloc" principe maakt resectie van het biopsie litteken noodzakelijk. Door radiologische evaluatie van de anatomische situatie voor de biopsie (CT of MRI) dient te worden voorkomen dat spiercompartimenten onnodig door een verkeerd geplaatst litteken opgeofferd moeten worden. Dit kan het functionele resultaat ongunstig beïnvloeden.

#### *MRI van metastasen*

MRI is vooral in het axiale skelet en het bekken van grote waarde gebleken. De sensitiviteit en specificiteit ligt aanzienlijk hoger dan bij de botscan.<sup>3</sup> Alhoewel MRI moeilijk kan differentiëren tussen metastasen en Kahler-haarden, lymfomen en andere vormen van focale of diffuse merginfiltratie is dit in de dagelijkse praktijk niet van doorslaggevend belang. Een veel voorkomende MRI indicatie is de kankerpatiënt met pijn. Vooral de mogelijkheid om met grote betrouwbaarheid tussen pathologische en degeneratieve afwijkingen te kunnen differentiëren en de veel grotere sensitiviteit geeft MRI extra waarde boven de andere modaliteiten. Wellicht zal binnenkort worden aangetoond dat vroege detectie en behandeling van wervelmetastasen bij de kankerpatiënt met rugpijn een concrete bijdrage kan leveren in het voorkomen van (dreigende) dwarslaesies, waardoor de kwaliteit van de palliatie zal verbeteren. MRI heeft in deze laatste groep van patiënten in één klap het myelografische onderzoek vrijwel doen verdwijnen. Alleen bij die patiënten bij wie er een vitale contra-indicatie is voor MRI onderzoek zijn we helaas nog wel eens gedwongen een myelografie-CT uit te voeren.

## Spiraal CT

Terwijl de combinatie conventionele röntgenfoto-MRI de optimale combinatie vanuit radiologisch oogpunt leek te gaan worden lijkt er zich toch weer een (beperkte) opleving van de CT voor te doen. De laatste generatie CT's zijn aanzienlijk sneller geworden en hebben het vermogen om in tegenstelling tot vroeger volledige volumina te scannen. Dit opent nieuwe mogelijkheden voor het vervaardigen van drie-dimensionale skeletreconstructies. Deze techniek was ook al bekend van de MRI, maar werd niet breed ingevoerd vanwege de arbeidsintensiviteit. Door spiraal CT van het skelet is dit veel eenvoudiger geworden. Ook bestaande technieken zoals Multi Planar Reconstructie (MPR), waarbij elk gewenst vlak opnieuw gereconstrueerd kan worden, kunnen nu veel sneller uit gevoerd worden. Bovengenoemde technieken lijken vooral nuttig bij ingewikkelde anatomische situaties, waarbij de radiologische informatie anders gepresenteerd kan worden dan alleen in het gebruikelijke axiale vlak, waardoor er een betere correlatie is met de chirurgisch anatomische situatie of conventionele radiologische technieken. De grote hoeveelheid informatie die potentieel aanwezig is kan nooit door middel van een aantal plaatjes en een verslag worden overgedragen. Radiologen en aanvragend specialisten moeten bereid zijn om samen achter de monitor plaats te nemen. Opties als Cine (traploos door het onderzochte gebied "heenlopen") en realtime MPR (hetzelfde maar dan in andere vlakken) en 3D moeten hun aanvullende waarde nog bewijzen maar lijken veelbelovend. De potentiële waarde van deze technieken laat zich helaas slechts door bewegende beelden illustreren.

## Interventie radiologie

De radioloog kan op het punt van focale botafwijkingen ook nog op het punt van weefseldiagnostiek en op het punt van (mede) behandeling actief zijn.

#### *Weefseldiagnostiek*

Op geleide van echo en CT kan vrijwel elke plaats in het lichaam worden benaderd (Fig. 3). Vooral het aantal biopsieën onder echogeleiding is sterk gestegen. Bij botafwijkingen wordt niet altijd aan de mogelijkheden van echografie gedacht. Bij corticale destructie is de afwijking evenwel over het algemeen goed te zien en daarom ook eenvoudig benaderbaar. Alhoewel er reeds in de jaren zeventig publicaties zijn gedaan over het gebruik van naaldbiopsieën bij bottumoren,<sup>21</sup> heeft de Commissie voor Beentumoren nog steeds een voorkeur voor de vrij dikke botboor die over het algemeen onder doorlichting wordt uitgevoerd.

Bij botmetastasen is meestal de primaire tumor bekend en kan er met een beperktere hoeveelheid materiaal worden volstaan. Evenals zoals bijvoorbeeld bij longtumoren



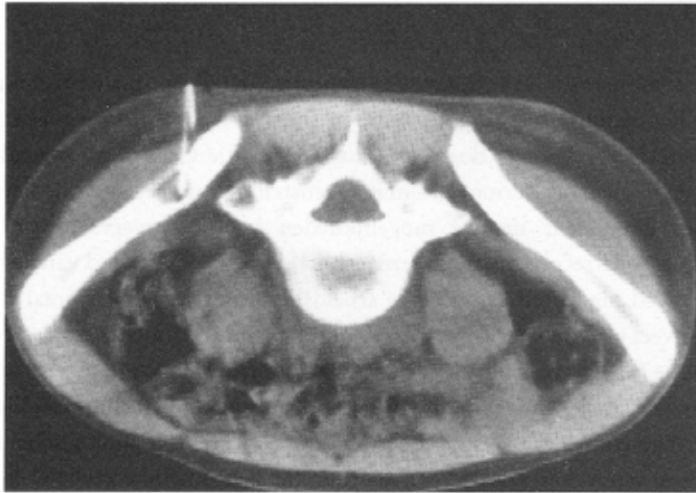


Fig. 3: CT biopsie van patiënt (in buikligging) met intraossale non-Hodgkin haard.

dient er eerst gekeken te worden of de haard echografisch benaderbaar is. Indien dit het geval is kan met een simpele poliklinische procedure onder lokale anaesthesie worden volstaan. Een snelkleuring van een dep-preparaat kan bij dergelijke procedures zekerheid geven over de representativiteit van het gebiopteerde materiaal.

#### Embolisatie

Vaatrijke tumoren die problemen geven op het punt van lokale tumorcontrole kunnen geëmboliseerd worden. Als palliatie, zoals bij metastasen van een niercancer, maar ook als preoperatieve maatregel indien er problemen op het punt van hemostase worden verwacht.<sup>10</sup>

#### Conclusie

De plaats van de radiologie in de diagnostiek en behandeling van focale botafwijkingen is de laatste tien jaar veranderd. Dit ten gevolge van de enorme technische ontwikkelingen die zich hebben voorgedaan. Met name op het gebied van MRI gaat de apparatuur ontwikkeling zo snel dat deze alleen door grote financiële investeringen is bij te houden. Een goede evaluatie van de waarde van deze techniek kan hierdoor nauwelijks plaatsvinden, omdat bij onderzoek gebruikte technieken binnen de kortst mogelijke tijd weer verouderd zijn. Nieuwe ontwikkelingen die gisteren nog science fiction leken staan nu voor de deur. Een en ander vraagt enorme inspanningen en heeft daarom ook onvermoede negatieve kanten. Andere technieken zoals de CT

worden ook nog steeds verbeterd en daardoor ook steeds duurder.

Ondanks alle vernieuwingen en verbeteringen blijft bij de diagnostiek van het skelet de conventionele röntgenfoto het basisonderzoek van waaruit kan worden besloten of er behoefte is aan aanvullende beeldvormende diagnostiek of andere radiologische verrichtingen. Het is daarbij ook de taak van de radioloog om enige orde te scheppen in deze overdaad aan beeldvormende technieken waarbij hij vooral ook moet kunnen aangeven wanneer een techniek overbodig is.

#### Literatuur

- Mulder JD, Schutte HE, Kroon HM, Taconis WK. Radiologic Atlas of Bone Tumors. Amsterdam-Londen-New York-Tokyo: Elsevier, 1993
- Moser RP Jr, Madewell JE. Metastatic Bone Cancer. In: Taveras JM, Ferrucci JT, eds. Radiology diagnosis, imaging, intervention. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1993: vol 5 chapter 100.
- Algra PR. Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of Vertebral Metastases. Proefschrift, Vrije Universiteit Amsterdam, 1992.
- Schajowicz F. Tumors and Tumorlike Lesions of Bone and Joints. New York- Heidelberg-Berlin: Springer-Verlag, 1982:2.
- Madewell GE, Ragsdale BD, Sweet DE. Radiologic and pathologic analysis of solitary bone lesions. Part I: internal margins. Radiol Clin North Am 1981; 19:715-48.
- Ragsdale BD, Madewell GE, Sweet DE. Radiologic and pathologic analysis of solitary bone lesions. Part II: periosteal reactions. Radiol Clin North Am 1981; 19:749-83.
- Sweet DE, Madewell GE, Ragsdale BD. Radiologic and pathologic analysis of solitary bone lesions. Part III: matrix patterns. Radiol Clin North Am 1981; 19:785-814.
- Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, Virtama P, Dittich F. Determining Growth Rates of Focal Lesions of Bone Radiographs. Radiology 1980; 134:577-83.
- Pagani JJ, Libshitz HI. Imaging Bone Metastases. Radiol Clin North Am 1982; 20:545-66.
- Keene JS, Sellinger DS, Mcbath AA, Enger WD. Metastatic Breast Cancer in the Femur. A search for a lesion at risk of fracture. Clin Orthop Rel Res 1986; 203:282-8.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma. Clin Orthop Rel Res 1980; 153:106-20.
- Kroon HM, Bloem JL. Radiodiagnostiek bij beentumoren: rol bij diagnostiek, stadiering en follow-up. In: Heul RO van der, et al, eds. Jubileum Symposium Commissie voor Beentumoren (1953-1993). Leiden: Boerhaave commissie voor postacademiaal onderwijs in de geneeskunde, Rijks Universiteit Leiden, 1993:74.
- Tsai JC, Dalinka MK, Fallon MD, Zlatkin MB, Kressel HY. Fluid Fluid level: A non-specific finding in tumors of bone and soft tissue. Radiology 1990; 175:779-82
- Stabler Von A, Krimmel K, Seiderer M, Gartner Ch, Fritsch S, Raum W. Kernspintomographische Differenzierung osteoporotische- und tumorbedingter Wirbelkörperfrakturen. Fortschr Rontgenstr 1992; 157:215-21.
- Heeten GJ den, Thijn CJP, Kamps WA, Schraffordt Koops H, Oosterhuis JW, Oldhoff J. The effect of chemotherapy on osteosarcoma of the extremities as apparent from conventional roentgenograms. Ped Radiol 1986; 16:407-11.

16. Veth RPH, Graaf SSN de, Heeten GJ den, Oldhoff J, Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Nielsen HKL. Epiphyseal Fractures in Children Treated for Osteosarcoma of the femur with Chemotherapy, Tumour resection, and Endoprothesis: Report of four fractures in Two children. *J Surg Oncol* 1984; 26:40-6.
17. Holscher HL, Woude HJ van der, Hermans J, Nooy MA, Taminiau AH, Bloem JL. Early Assessment of the Effect of Chemotherapy in Osteosarcoma: Use of MR Imaging. *Radiology* 1993; 189(P):Supplement 205.
18. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Oosterhuis JW, Postma A, Veth RPH, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy for extremities osteosarcomas with Magnetic Resonance Imaging and bone biopsies. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15:424-30.
19. Ollivier L, Bonnerot MD, Neuenschwander S, Rousselin B, Pouillart P, Zucker JM. Early Prediction with gadolinium-enhanced Subtraction MR Imaging of the response of Bone Tumors to chemotherapy. *Radiology* 1993; 189(P):Supplement 205.
20. Verstraete KL, Dierick AM, Deene YH de. First Pass images of musculoskeletal Lesions: Diagnostic Application of Dynamic Contrast enhanced MR Imaging Reflecting Tissue Vascularisation. *Radiology* 1993; 189(P):Supplement 205.
21. Santos LA de, Murray JA, Ayala AG. The value of percutaneous needle biopsy in the management of primary bone tumors. *Cancer* 1979; 43:735-44.

## DE VERVOLGOPLEIDING CHIRURGISCHE ONCOLOGIE IN GRONINGEN

J.K.S. Nuytinck, W.F. Blom, W.R. Hogeboom, J.H. ten Thije, H.J. Heymans.

Wij beschouwen het als een voorrecht in dit boek enige regels te mogen wijden aan een terugblik op de vervolgopleiding Chirurgische Oncologie, die wij mochten volgen in de kliniek, die is opgebouwd door de thans afscheid nemende Prof.dr.J.Oldhoff en nu wordt geleid door Prof.dr.H.Schraffordt Koops.

De opleiding tot chirurg is in beweging. De wetenschap schrijdt voort en daarmee wordt het te beheersen vakgebied van de Heelkunde steeds breder. Te breed om in zijn volle omvang door één chirurg te worden uitgeoefend. Dit gegeven noopt tot specialisatie. Op academisch niveau was dit natuurlijk al langer dagelijkse praktijk. Om dit principe te doen doorwerken in de perifere klinieken, teneinde ook daar de hoogst mogelijke kwaliteit te garanderen, groeide in de zeventiger en tachtiger jaren het besef dat naast de algemeen chirurgische opleiding verdieping van de kennis en vaardigheden in één der chirurgische deelgebieden noodzakelijk was. In de zeventiger jaren was het in de Groninger Chirurgische Kliniek al mogelijk om na het afstuderen enige tijd te "blijven" om ervaring op te doen in één van de aandachtsgebieden. In de jaren '80 echter heeft dit "blijven" voor een postgraduate course bij de afdeling Oncologie vaste vorm gekregen óf in een Klinisch Fellowship Chirurgische Oncologie, bekostigd door het NKB/KWF, óf op een andere basis, wat later vaste vorm kreeg in een officiële vervolgopleiding Chirurgische Oncologie (CHIVO, Chirurg in Vervolg Opleiding), geëntameerd door de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie en de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. Aanvankelijk waren het vooral jonge chirurgen die in Groningen zelf waren opgeleid die van de gelegenheid gebruik maakten om extra kennis te verwerven, later kwam er ook belangstelling van chirurgen uit den lande, die elders waren opgeleid en die afkwamen op de goede naam van de afdeling Chirurgische Oncologie. In principe is momenteel de officiële vervolgopleiding Chirurgische Oncologie bedoeld voor een periode van twee jaar, waarna men tegenwoordig zelfs een speciale certificatie krijgt, indien de volledige twee jaren zijn vol gemaakt.

Het KWF was aanvankelijk wat voorzichtig met het verlenen van een Klinisch Fellowship wegens eerder ondervonden slechte ervaringen. Men was bang dat de duur opgeleide chirurg zich in de toekomst niet zou gaan wijden aan de oncologische

patiënt, zodat de gedane investering geen rendement zou geven. Maar nadat één schaap over de dam was zijn er vele gevolgd, wat blijkt uit de lijst van Klinisch-Fellows van het KWF (Tabel 1), die binnen de afdeling Chirurgische Oncologie hebben mogen werken. Maar ook via andere geldstromen bleek het mogelijk jonge chirurgen aan te stellen voor een vervolgopleiding. Sommigen zijn nadien zelfs in de vaste staf opgenomen.

Dr. H.B. Oeseburg	Fellow	1976-1978
Dr. Th. Wobbes	KWF-Fellow	1980-1981
W.F. Blom	Fellow	1980-1982
J.J. van Bruggen	KWF-Fellow	1983-1984
Dr. W.A.H. Gelderman	KWF-Fellow	1984-1986
Dr. J.Th.M. Plukker	KWF-Fellow	1985-1986
Dr. J.K.S. Nuytink	KWF-Fellow	1986-1987
Dr. J. de Vries	KWF-Fellow	1986-1988
Dr. W.R. Hogeboom	CHIVO	1988-1990
J.H. ten Thije	CHIVO	1988-1990
Dr. W.J.B. Mastboom	CHIVO	1990-1991
Dr. O.E. Nieweg	KWF-Fellow	1990-1992
H.J. Heijmans	CHIVO	1992-1994
Dr. P.C. Baas	KWF-Fellow	1994-

Tabel 1. Overzicht van de chirurgen die een vervolgopleiding in de chirurgische oncologie hebben genoten (als KWF-Fellow, als CHIVO of anderszins) in de afdeling Chirurgische Oncologie van het AZG.

In het midden van de tachtiger jaren tekende zich een overschot af aan jonge chirurgen, voor wie direct na de opleiding onvoldoende vestigingsmogelijkheden beschikbaar waren. Door een aantal "jonge klaren" werd er van de nood een deugd gemaakt en in rap tempo werd het aantal plaatsen voor de vervolgoopleidingen in de aandachtsgebieden (chirurgische oncologie, traumatologie, vaatchirurgie) uitgebreid en ingevuld. Het structurele overschot aan pas afgestudeerde chirurgen is één van de redenen geweest dat het Fellowship van het NKB/KWF en het CHIVO-schap in de tachtiger jaren door een soort van opportunisme grote populariteit genoot. Dit heeft echter tot gevolg gehad dat een aantal chirurgen in de perifere praktijk is beland met grote kennis op chirurgisch oncologisch gebied. En dat is ten slotte de bedoeling van de vervolgoopleiding.

Bij de huidige schaarste aan chirurgen en als gevolg van de zuigende kracht van vacatures in de diverse klinieken is de animo om na de algemene opleiding nog een vervolgoopleiding van twee jaar te kiezen niet zo groot meer. Toch is verdieping in een aandachtsgebied nodig. Met andere woorden: wil de Heelkunde in Nederland op een hoog niveau beoefend blijven worden en verdieping van de kennis en ervaring in één der deelgebieden voor iedere nieuw opgeleide chirurg een standaard gegeven zijn, dan zal deze subspecialisatie in een aandachtsgebied tenminste voor een deel geïncorporeerd moeten worden in de verplichte opleidingsperiode. Het is een goede

zaak dat de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde thans initiatieven in deze richting ontplooit.

Terug naar de situatie van een aantal jaren geleden. Hoewel vrijwel ieder van ons een deel van zijn motivatie om te kiezen voor een vervolgoopleiding in de Chirurgische Oncologie vond in het feit dat er een overschot aan jonge chirurgen was op het moment dat de opleiding werd afgesloten, kunnen wij thans allen concluderen dat het voor ons een voorrecht was te mogen participeren in de dagelijkse praktijk van de kliniek van professor Oldhoff en zijn staf, later onder leiding van professor Schraffordt Koops.

Immers, wat maakt een vervolgoopleiding in de vorm van een Fellowship Chirurgische Oncologie of anderszins zo de moeite waard?

1. Het verwerven van een bredere theoretische kennis op het gebied van de Chirurgische Oncologie
2. Het uitbreiden van de praktische ervaring met de meer ingewikkelde ingrepen waaraan men in de algemene opleiding niet of te weinig is toegekomen.
3. Het vertrouwd raken met de multidisciplinaire aanpak die binnen de oncologie een *conditio sine qua non* is.
4. Het vertrouwd raken met danwel zelfstandig uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek.

Men hoeft niet langer dan enkele dagen te gast te zijn in de Groninger Chirurgisch-Oncologische kliniek om vast te stellen dat het onderwijsklimaat uitstekend is. Voor de fellow komt dit direct al naar voren tijdens de wekelijkse refereerbijeenkomsten, maar ook op andere momenten manifesteert zich voortdurende de ruggespraak met recente en relevante wetenschappelijke literatuur, zoals tijdens de patiëntenbesprekingen, de visites, de spreekuren en bij de overwegingen rondom de operatie en bij de keuze van het type operatie. Deelname aan cursussen en symposia is vanzelfsprekend en wordt sterk gestimuleerd. De afdeling zelf is diepgaand en intensief betrokken bij het curriculum van de Groninger artsopleiding en is daarbij innoverend te werk gegaan.

Een bezwaar dat vaak uit de mond van academisch opgeleide chirurgen wordt gehoord is dat men nauwelijks "aan de bak" komt bij gecompliceerde of anderszins interessante ingrepen, die dan meestal zijn voorbehouden aan de stafleden of hoogleraren. Zo niet in de kliniek van Oldhoff en zijn medewerkers. Een groot deel van de meer bijzondere en zwaardere ingrepen wordt verricht door de Fellow, daarbij geassisteerd en geïnstrueerd door stafleden of hoogleraren. Natuurlijk is de verdeling van de operaties over de assistenten in opleiding en Fellows wel eens problematisch geweest omdat er nu eenmaal ingrepen zijn die voor beide groepen interessant zijn. Bij afstemming van

het aantal "gegadigden" op het beschikbare aanbod moet dit probleem te ondervangen zijn.

Tenslotte: het was voor ons steeds leerzaam om professor Oldhoff te mogen assisteren en daarbij te zien hoe moeilijke operaties met een uiterst beperkt aantal instrumenten werden moeiteloos werden uitgevoerd. Aan de eenvoud herkent men de meester.

Respect voor andermans kennis en kunde maar ook overtuigd zijn van de eigen competentie en opkomen voor de integriteit van de eigen discipline zijn voorwaarden om vruchtbaar met andere disciplines te kunnen samenwerken. De angst dat men, door met een ander vakgebied samen te werken, een stuk van het eigen vakgebied kwijt zal raken is typerend voor degene die geen kwaliteit levert en daarvan wellicht zelfs besef heeft. In Groningen wordt vanuit eigen kracht en kwaliteit samengewerkt met de afdelingen Medische Oncologie en Radiotherapie, resulterend in onder meer geavanceerde behandelingsmogelijkheden als regionale chemotherapie, regionale perfusies en intra-operatieve radiotherapie. Een stage medische oncologie en radiotherapie maken verplicht deel uit van het Fellowship Chirurgische Oncologie. Samen met de afdeling Mondheekunde, Keel- Neus- en Oorheekunde en Plastische Chirurgie is de goed functionerende hoofd-halsgroep gerealiseerd. Dergelijke samenwerkingsverbanden zijn een model voor de werkwijze in onze eigen klinieken.

Het wetenschappelijke klimaat binnen de Groninger Chirurgisch-Oncologische kliniek is goed. Wij waarderen de wijze waarop wij op alle mogelijke manieren wegwijs werden gemaakt in de wetenschappelijke wereld. Wanneer vanuit een chirurgische kliniek goed wetenschappelijk werd gepubliceerd wordt zegt dit vaak iets over de kwaliteit van de medische zorg in zijn totaliteit. Verscheidene chirurgen in vervolgopleiding zijn dan ook gepromoveerd in de periode dat zij werkzaam waren binnen de afdeling Chirurgische Oncologie.

Het omgekeerde is niet het geval: veel uitstekend medisch werk wordt verricht zonder dat de desbetreffende artsen publiceren. Hoewel de drang tot publiceren binnen de Groninger Chirurgisch Oncologische kliniek, zeker in de ogen van buitenstaanders, wel eens lijkt te resulteren in liberaal herhalen van dezelfde boodschap in meerdere verpakkingen, is de kwaliteit van nagenoeg het complete chirurgisch-oncologische werk zodanig dat dit grotendeels in wetenschappelijke publicaties naar de buitenwacht gepresenteerd kan worden via goede tijdschriften en op belangrijke congressen. Dit houdt een groot compliment in voor degene die aan de wieg heeft gestaan van de huidige werkwijze, taakverdeling, organisatie en selectie van stafleden binnen deze kliniek.

Al de genoemde elementen die een vervolgopleiding in de vorm van een Fellowship in de Chirurgische Oncologie binnen de Groninger Chirurgische Kliniek zo aantrekkelijk en bijzonder maken zijn als de instrumenten in een groot symfonie-orkest. Aanvankelijk was dit orkest nog klein en bescheiden maar de muziek was zelden vals. Geleidelijk aan werden er steeds moeilijker muziekstukken gespeeld, die tot ver over de grenzen gehoord en gewaardeerd werden, steeds geïnspireerd en gedirigeerd door de onbetwiste orkestleider: Jan Oldhoff. Wij kijken met waardering terug op de periode waarin ook wij een bescheiden toontje mocht meeblazen en wij wensen de Groninger Chirurgische Kliniek toe dat de keuze voor de muziek en de muzikanten en de wijze waarop de muziek wordt gespeeld gekleurd moge blijven door de stijl van deze nu afscheid nemende dirigent.

# DE ONTWIKKELING VAN EEN ONCOLOGIE CURRICULUM

E.M.L. Haagedoorn, W. Bender

## Inleiding

Binnen het medisch onderwijs kent het oncologie onderwijs zijn eigen specifieke problemen. Dit heeft verschillende oorzaken, waarvan wij de volgende zullen noemen.

- Kanker is in feite een verzamelnaam voor meer dan honderd verschillende kwaadaardige ziekten. Elk van deze ziekten kan zich in meerdere vormen manifesteren met verschillende gevolgen voor diagnostiek, behandeling en prognose. Voor het onderwijs betekent dit, dat een balans gevonden moet worden tussen eenheid en verscheidenheid.
- De oncologie is een multidisciplinair en multiprofessioneel vakgebied. Vaak is meer dan één discipline betrokken bij de behandeling van patiënten met een kwaadaardige ziekte. Eén van de gevaren voor het onderwijs is dat eenzelfde kwaadaardige ziekte gedoceerd wordt door afzonderlijke docenten van verschillende disciplines gedurende de opleiding en zonder enig onderling overleg.<sup>1,4</sup>
- Wat voor het medisch onderwijs in zijn algemeenheid geldt, maar zeker ook voor de oncologie is dat er nauwelijks sprake is van eenduidigheid van begrippen en er daarnaast grote verschillen bestaan in medische terminologie.<sup>5</sup>

De belangrijkste gevolgen zijn doublures, omissies en een gefragmenteerd en verwarrend kennisaanbod, gepresenteerd in een ambigue of onduidelijke terminologie.

## Onderwijscoördinatoren oncologie

Dat het oncologie onderwijs problemen ondervond werd reeds in 1946 in Amerika onderkend door het National Cancer Institute. Dit resulteerde in 1947 in een door het Congress goedgekeurd "Program of cancer education grants for undergraduate medical students to stimulate and increase the knowledge of cancer and learning techniques of diagnosis and treatment". Met dit programma - dat heden ten dage in aangepast versie nog steeds bestaat - werd een aantal "Medical Schools" gesubsidieerd waarvan bekend was dat één of meer faculteitsleden een bijzondere belangstelling toonden voor het oncologie onderwijs. Deze docenten werden benoemd als "Cancer Education

Coördinatoren". Sindsdien komen deze coördinatoren jaarlijks bijeen voor het uitwisselen van ervaringen en het bespreken van onderzoeksprojecten. Van meet af aan zagen zij als belangrijke hinderpalen de versplintering van het oncologie onderwijs en het gebrek aan coördinatie. Sindsdien is deze problematiek keer op keer bevestigd in verschillende grote onderzoeken, zowel in de Verenigde Staten als in Europa.<sup>14</sup> Het laatste grote onderzoek in de VS toonde nog iets nieuws aan. Zo er in de voorgaande jaren al was geïnvesteerd in coördinatie van oncologie onderwijs (NCI R-25 grants), dan viel deze coördinatie in vele gevallen direct weer weg bij het beëindigen van de subsidie. Daarmee keerde de versplinterde onderwijssituatie weer terug.<sup>6</sup> Het laatste grote onderzoek in Europa leverde een nieuwe bijdrage aan de terminologische verwarring. Alhoewel een aantal oncologen zich "full-time cancer education coordinator" noemde, bleek dat het - op één uitzondering na - allemaal full-time klinici of fundamentele wetenschappers waren, vaak het hoofd van een afdeling.<sup>7</sup> Dat is niet verenigbaar met de taak waarvoor een professionele onderwijscoördinator zich geplaatst ziet.

#### Rijksuniversiteit Groningen

Het was de Rijksuniversiteit Groningen die het in 1987 als eerste ter wereld aandurfde om vanuit de Centrale Beleids Ruimte voor een vierjarig project een full-time projectcoördinator met oncologische scholing en belangstelling voor onderwijs aan te stellen, met als hoofdtaak het onderwijs. De opdracht luidde het ontwerpen van een multidisciplinair oncologie curriculum geïntegreerd door de zesjarige medische opleiding en met als belangrijkste kenmerken het aanbieden van relevante klinisch oncologische kennis en vaardigheden voor de algemene praktijk. De Stichting Nederlandse Kankerbestrijding (voorheen Koningin Wilhelmina Fonds) heeft het project voor een deel meegefinancierd. De initiatiefnemer - Oldhoff - werd projectleider.<sup>8</sup> Het project, dat werd gesteund door de decaan van de faculteit en alle betrokken vakgroepvoorzitters, ging in februari 1987 van start. Onderwijs in al zijn facetten, dus inclusief onderzoek van onderwijs, heeft sindsdien centraal gestaan. Het Bureau Onderwijs Ontwikkeling Geneeskunde (BOOG, thans Bureau Onderzoek van Onderwijs Geneeskunde) heeft van meet af aan een geïntegreerd deel uitgemaakt van het project. Het projectteam bestond uit Oldhoff, Haagedoorn en Bender.

#### Inventarisatie

Begonnen werd met een inventarisatie van het bestaande oncologie onderwijs binnen de faculteit. Leerdoelen, ontworpen door de American Association for Cancer Education,<sup>9</sup> werden vertaald, op de Nederlandse situatie aangepast en vervolgens via de

vakgroepvoorzitters toegezonden aan alle facultaire docenten die betrokken waren bij het oncologie onderwijs, met het verzoek om commentaar te leveren. Met de verkregen gegevens werd een indruk verkregen omtrent wensen van individuele docenten met betrekking tot de leerstof.

Bovendien bracht de coördinator een bezoek aan alle facultaire docenten (84 in totaal) die direct of indirect betrokken waren bij het oncologie onderwijs en luisterde naar alle ideeën die in de faculteit leefden met betrekking tot een oncologie curriculum. Deze activiteiten leverden een schat aan gegevens op die in grote lijnen als volgt konden worden gegroepeerd.

Oncologisch gespecialiseerde docenten stonden zonder uitzondering positief tegenover het ontwikkelen van een oncologie curriculum, al verschilden zij in hun vertrouwen over het welslagen ervan. Niet-oncologisch gespecialiseerde docenten stonden meestal sceptisch - en in een enkel geval zelfs negatief - tegenover het project.

Vrijwel alle docenten hadden een uitgesproken mening over hoe het oncologie onderwijs er uit moest zien. Opvallend was dat de meningen hier en daar nogal uiteen liepen. Niet-oncologisch gespecialiseerde docenten toonden een sterke neiging het zwaartepunt van het oncologie onderwijs te leggen bij psychosociale aspecten, voornamelijk in de palliatieve sfeer en in stervensbegeleiding.

De coördinator woonde in het academisch jaar 1987/1988 praktisch alle colleges bij die geheel, gedeeltelijk of zijdelings met oncologie te maken hadden. Deze activiteit gaf inzicht in wat er in werkelijkheid binnen de faculteit gebeurde met betrekking tot het oncologie onderwijs. Naast een aantal sterke kanten in het bestaande oncologie onderwijs, kwam ook een aantal zwakke kanten naar voren. Deze laatsten konden voor de periode 1987/1988 als volgt worden gegroepeerd:

Het was verrassend om te merken dat bepaalde onderwerpen tot in detail steeds weer in verschillende colleges opdoken. Een fraai voorbeeld was het onderwerp stadiëring. Vrijwel iedere docent ging hier uitgebreid op in alsof hij/zij de enige was die dit onderwerp aan de orde stelde. Hiermee bleek hoe inefficiënt soms met beschikbare collegetijd werd omgesprongen.

Er werd ook een aantal omissies geconstateerd, zoals bijvoorbeeld palliatieve zorg in de thuissituatie. Anderzijds bleken voor de oncologie belangrijke onderwerpen 'in vermomming' voor te komen die als 'omissie' te boek stonden. Zo werden de colleges epidemiologie gegeven aan de hand van cardiopulmonale aandoeningen. Alle voor de kankergeneeskunde relevante epidemiologische begrippen kwamen aan de orde, maar het werd aan de toehoorders overgelaten om de relatie met de oncologie te leggen. Talloze malen bleek hoe groot de verbodskring in het onderwijs was. Uitstekende en boeiende colleges over gespreksvoering met (kanker)patiënten in het eerste studiejaar hebben weinig zin wanneer de mogelijkheid om deze kennis in de praktijk te brengen er pas vier jaar later is.

Niet bemoedigend waren colleges en andere onderwijsactiviteiten die gegeven werden door niet-oncologisch gespecialiseerde docenten. Het was geen uitzondering dat hierbij oncologische onkunde met verve naar voren werd gebracht. Daarnaast kwam het voor dat docenten uitstekende colleges gaven die hoog zouden scoren in het postacademisch specialistisch onderwijs. Voor de doelgroep 'studenten in opleiding tot basisarts' schoten deze colleges echter het doel voorbij.

### Relevante klinische kennis

In het jaar volgend op de inventarisatie werd een begin gemaakt met het in kaart brengen en formuleren van leerstof over klinische onderwerpen, gericht op relevante klinische kennis voor de basisarts en gebaseerd op leerdoelen in termen van kennis en vaardigheden. Centrale aandachtspunten waren:

- Wanneer alert te zijn op een kwaadaardige aandoening?
- Wat is er te zien, wat en hoe te onderzoeken?
- Wat te doen? Wat te laten?
- Welk verwijzingsbeleid?
- Wat gebeurt er met de patient, en waarom?
- Wat te doen in de thuissituatie?

Aan dit deelproject werd door alle bij het oncologie onderwijs betrokken klinische docenten meegewerkt. De procedure die werd gevolgd was dat de coördinator een proefhoofdstuk schreef dat, na correcties door de projectleider, uitgezonden werd naar de betrokken docenten. Correcties werden weer met de projectleider besproken en uitgevoerd, soms na herhaald overleg met individuele docenten.

### Eenduidigheid van begrippen

Om het probleem van de grote verschillen in de medische terminologie op te lossen werd de volgende werkwijze gehanteerd. De verschillende deskundigen waren mede verantwoordelijk voor de medisch inhoudelijke aspecten; de projectcoördinator droeg bovendien verantwoordelijkheid voor eenduidigheid van begrippen. Door het consequent hanteren van eenzelfde terminologie bleek tot onze grote verrassing dat gecompliceerde multidisciplinaire beschrijvingen van de vele kwaadaardige ziekten en hun verschillende verschijningsvormen teruggebracht konden worden tot een aantal overzichtelijke basiskennmerken. Interessant daarbij is om op te merken dat het door de projectgroep ontwikkelde lesmateriaal door sommige docenten in eerste instantie als 'te eenvoudig' werd aangemerkt. Maar op de vraag wat er ontbrak aan relevante klinische kennis voor de algemene arts bleef men dan het antwoord schuldig.

### De bijdrage van studenten

Naast dit grootschalige facultaire project werd in 1987 ook gestart met een kleiner meer intensief project te weten een cursus (chirurgische) oncologie voor derdejaars studenten. De cursus werd als keuzeproject aangeboden en inschrijving was mogelijk voor 10-12 studenten. Hiermee werd de mogelijkheid geschapen tot nauwe interactie tussen coördinator en studenten. De cursus beperkte zich tot relevante klinisch-oncologische kennis voor de algemene praktijk en had een brede basis met verschillende onderwijsmethoden. De onderwerpen waren niet alleen medisch inhoudelijk van aard, maar raakten ook maatschappelijke aspecten (bijvoorbeeld screening, kankerpatiënt en verzekeringen, euthanasie, contact met patiënten, met echtgenoten of andere gezinsleden). De cursusdocenten weerspiegelden het multiprofessionele karakter van de oncologie. Naast medici leverden ook een verpleegkundige, een diëtiste, een maatschappelijk werkster en medewerkers van het Integraal Kanker Centrum Noord-Nederland (IKN) een bijdrage. De interactie tussen docenten, coördinator en studenten maakte het mogelijk om, op geleide van evaluatiegesprekken, het keuzeproject - en daarmee het oncologie curriculum - steeds verder te ontwikkelen en te verbeteren. Zeven keuzeproject groepen (in totaal 76 studenten) namen deel aan evaluatie op onderdelen van de curriculum ontwikkeling. Zonder uitzondering gaven alle studenten - naast opbouwende kritiek - een lovend oordeel over het keuzeproject. Bij herhaling werd spontaan gemeld dat de kankergeneeskunde nu niet meer zo bedreigend overkwam en dat het gevoel was ontstaan een goed algemeen overzicht te hebben verkregen over de kankergeneeskunde.<sup>10</sup>

Ook heeft een aantal Groninger studenten als onderdeel van een individueel onderzoeksproject delen van het ontwikkelde oncologie curriculum geëvalueerd en werden de resultaten door hen gerapporteerd op congressen van de European Association for Cancer Education (EACE).<sup>11-13</sup>

### Evaluatie van een proefeditie

Aan het einde van de projectperiode lag daar het uitgewerkte project.<sup>14</sup> Uitgeverij van Gorcum bleek belangstelling te hebben de syllabus in boekformaat uit te geven. Een proefeditie 'Leerstof Oncologie voor de Medicus Practicus' werd door Van Gorcum voor gebruik binnen de Rijksuniversiteit Groningen en het Academisch Ziekenhuis Groningen ter beschikking gesteld. Deze proefeditie werd in het studiejaar 1991/1992 in de praktijk geëvalueerd door docenten, studenten, co-assistenten en arts-assistenten binnen RUG en AZG. Naast vele relevante commentaren was de algemene opinie positief. Vervolgens kon aan de definitieve uitgave "Oncologie voor de Medicus Practicus" gewerkt gaan worden.

## Internationale belangstelling

Eigen voordrachten door leden van het projectteam gaven jaarlijks een voortgangsverslag van de Groninger ontwikkelingen op onder meer de jaarvergaderingen van de European Association for Cancer Education en de American Association for Cancer Education. Daardoor ontstond zowel in Europa als in de Verenigde Staten bekendheid met het Groninger werk, uitmondend in een actieve belangstelling van de Wereld Gezondheids Organisatie. Eén en ander resulteerde in 1990 in het verlenen van het predicaat "WHO Collaborating Centre for Cancer Education" aan de Groninger groep. Wat het oncologie onderwijs betreft gaat het om het eerste en vooralsnog enige WHO Collaborating Centre for Cancer Education ter wereld.

## Facultaire onderwijsprijs

In 1992 kende het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde van de RUG de jaarlijkse facultaire onderwijsprijs toe aan het projectteam Oldhoff/Haagedoorn/Bender - wegens excellente onderwijsprestaties en wegens hun inzet voor verbetering van het onderwijs aan de faculteit.

## Oncologie voor de Medicus Practicus

Eén en ander heeft in augustus 1992 geleid tot de verschijning van het boek 'Oncologie voor de Medicus Practicus', uitgegeven door Van Gorcum BV.<sup>15</sup> In de titel werd bewust de term 'Medicus Practicus' gebruikt. Het boek richt zich namelijk tot een brede doelgroep: iedere arts, niet-kanker specialist die in de algemene praktijk met kankerpatiënten in aanraking komt. Dat wil zeggen: basisartsen, huisartsen, verpleeghuisartsen, verzekeringsartsen, assistenten in opleiding, en vele anderen.

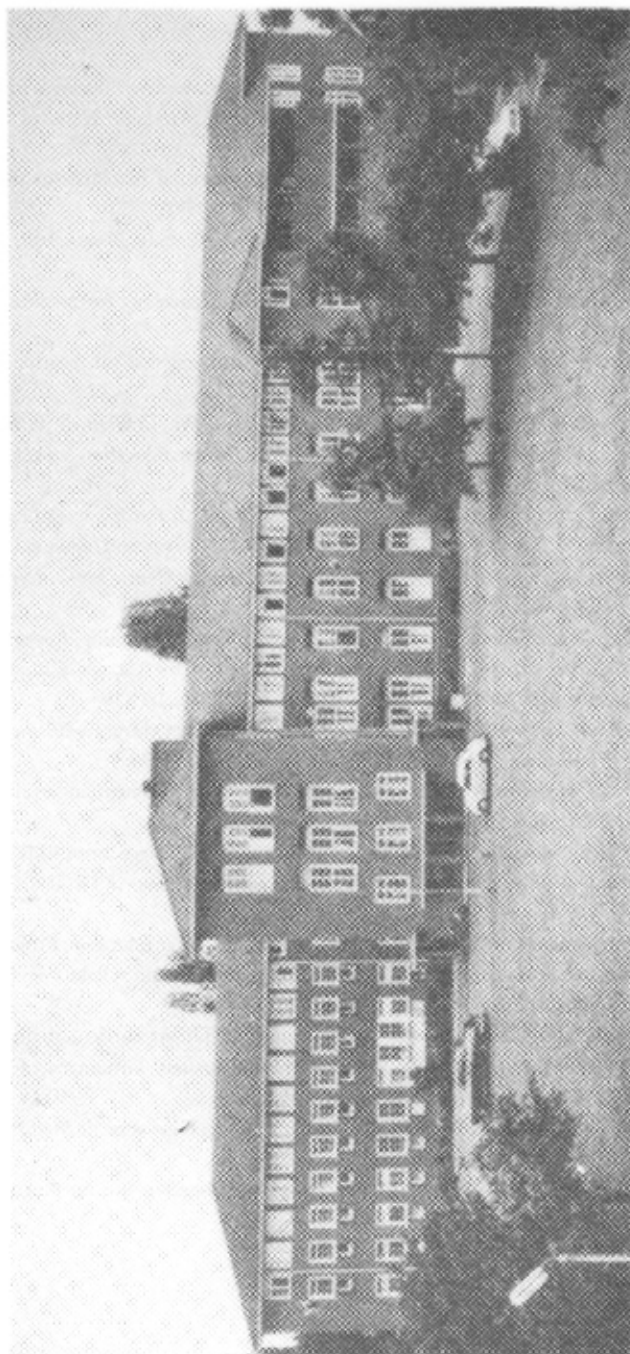
Blijkens recensies en vele persoonlijke mededelingen is het boek in Nederland goed ontvangen. In 1993 volgde een landelijke evaluatie door 25 gevorderde studenten uit de zusterfaculteiten met als voornaamste resultaat een uitgesproken positief oordeel met betrekking tot inhoud en vorm.<sup>13</sup> Een Engelse vertaling van het boek is in bewerking\*.

\*De vertaling van het boek "Oncologie voor de Medicus Practicus" in het Engels, is mogelijk gemaakt dankzij een subsidie van de Jan Kornelis de Cock Stichting te Groningen. Voordrachten van de studenten in het buitenland werden onder meer mogelijk gemaakt door subsidies van de Stichting Groninger Universiteitsfonds en van het Bureau Internationalisering van de Faculteit der Geneeskunde van de Rijksuniversiteit Groningen.

## Literatuur

- 1 Bakemeier RF, et al. Cancer Education Survey. Final Report. Cancer Education in US Medical Schools. Vol 6, DHHS Publication nr 81-2260. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 1981.
- 2 WHO Euro Reports and Studies 49: Undergraduate education in cancer in the European Region. Copenhagen, Regional Office for Europe. WHO, 1981.
- 3 Haagedoorn EML. Aspects of cancer education for professionals. Proefschrift, Groningen, 1985.
- 4 Peckham M, editor. EORTC/EC report: a curriculum in oncology for medical students in Europe. Brussels, EC-Europe Against Cancer, 1988.
- 5 Bender W, Hoedemaeker PhJ, Vries Robbé PF de. Eenduidigheid van begrippen. Medisch Contact 1979; 34:1182-4.
- 6 Bakemeier RF, Kupchella CE, Chamberlain RM, Gallagher RE, O'Donnell JF, Parker JA, et al. Cancer education in United States Medical Schools. Cancer Education Survey II. J Cancer Educ 1992; 2:85-123.
- 7 Bender W, Haagedoorn EML, Oldhoff J. Cancer Education in Europe according to Medical Faculty and Medical Students. Report, second WHO/UICC Survey on Undergraduate Medical Cancer Education in Europe (1991/1992). WHO Collaborating Centre for Cancer Education - Groningen, the Netherlands, 1993.
- 8 Oldhoff J. The Groningen Cancer Education Project, aims and planning. Report 1987.
- 9 Bakemeier RF, Edwards MH. The American Association for Cancer Education: cancer education objectives for Medical Schools. J Cancer Educ 1986; 1:11-36.
- 10 Haagedoorn EML, Oldhoff J. Verslag van drie jaar keuzeproject chirurgische oncologie en de relatie tot het Oncologie Curriculum Project. Rapport, maart 1990.
- 11 Lienden KP van, Haagedoorn EML, Oldhoff J, Bender W. Assessment and evaluation of an elective in surgical oncology. J Cancer Educ 1988; 3:207.
- 12 Buitenhuis EC, Ploeg-Aarnout AJ vander, Josma-Ebbelink M, Haagedoorn EML. A result of student interaction with volunteers of a Reach-to-Recovery Group (RTRG). J Cancer Educ 1989; 4 (suppl. 1):2.
- 13 Sieburgh C, Haagedoorn EML, Oldhoff J. The Groningen Cancer Education Project, student's opinion on the usefulness and workability of the cancer curriculum syllabus design. J Cancer Educ 1990; 5 (suppl. 1):25.
- 14 Haagedoorn EML, Oldhoff J, Bender W. Een multidisciplinair curriculum in Oncologie. Rapport over een kankeronderwijs project. Rijksuniversiteit Groningen, Faculteit der Geneeskunde, 1987 - 1991. Groningen, augustus 1991.
- 15 Haagedoorn EML, Bender W, Sleijfer DTh, Oldhoff J. Oncologie voor de Medicus Practicus. Assen-Maastricht: Van Gorcum BV, 1992.
- 16 Bender W, Oldhoff J, Haagedoorn EML. Internationale aspecten van oncologie onderwijs. 1994.





Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis. Chirurgische Kliniek anno 1966

## INTERNATIONALE ASPECTEN VAN ONCOLOGIE-ONDERWIJS

W. Bender, E.M.L. Haagedoorn

Oncologie-onderwijs is te beschouwen als een speciale vorm van medisch onderwijs. Die speciale status is te danken aan minstens twee kenmerken. In de eerste plaats is de kankergeneeskunde door haar aard een multidisciplinaire en multiprofessionele aangelegenheid, hetgeen uiteraard consequenties heeft voor het onderwijs. In de tweede plaats beslaat het begrip oncologie-onderwijs een breder gebied dan waarvan bij het reguliere medische onderwijs sprake is. Dat komt eigenlijk beter tot uiting in de term "cancer education". Immers, in het angelsaksische taalgebied omvat education ook wat wij in het nederlands aanduiden met voorlichting en opvoeding. Daarmee valt niet alleen het paramedische veld binnen de term "cancer education", ook de patiënt zelf is een aandachtsveld geworden en hetzelfde geldt voor "het publiek". Het reguliere medische onderwijs sluit weliswaar deze onderwerpen niet uit, maar houdt zich er als regel toch niet mee bezig.

Door oncologie-onderwijs gelijk te stellen aan "cancer education" zitten we meteen op het internationale spoor. En het is hier dat de overeenkomsten met het medisch onderwijs groter zijn dan de verschillen. "Medical education" is een noemer waaronder zich zeer velen hebben verenigd. Het is goed daarbij te bedenken dat het hier vooral gaat om die docenten, die zich realiseren dat zich rond onderwijs en onderwijsprocessen een discipline heeft ontwikkeld, waarvan de toepassingen mogelijk een kwaliteitsverbetering van dat onderwijs kunnen bewerkstelligen. Medici vormen een beroepsgroep met traditioneel een sterke belangstelling voor de kwaliteit van het eigen functioneren. Het hoeft derhalve geen verwondering te wekken dat zij die belangstelling ook demonstreren wanneer het gaat om hun functioneren als docent. Zowel nationaal als internationaal bloeien de verenigingen voor medisch onderwijs. Ten onzent is dat de Nederlandse Vereniging voor Medisch Onderwijs (NVMO), en vele Europese landen hebben hun nationale equivalent. Vanzelfsprekend zijn er ook overkoepelende organisaties, waarvan de Association for Medical Education in Europe (AMEE) en de World Federation de meest bekende zijn. Uiteraard hebben al deze organisaties hun jaarlijkse congressen. Daarnaast zijn er diverse internationale tijdschriften op het gebied van het medisch onderwijs (Medical Education, Medical Teacher, Teaching and Learning in Medicine, Academic Medicine). Wat al deze organisaties en tijdschriften gemeen hebben is dat zij medisch onderwijs beschouwen

als een onderwerp dat zich door middel van onderzoek laat bestuderen. Het gaat met andere woorden om onderwijskundig onderzoek gericht op toepassingen in het medisch onderwijs. Het is goed daarbij te bedenken dat de protagonisten van deze discipline vrijwel altijd medici zijn. Hun kenmerk is dat zij hun belangstelling voor de kwaliteit van het medisch onderwijs paren aan het inzicht dat interdisciplinaire contacten - met name met psychologen - hier nuttig kunnen zijn. Nederland neemt bij de bovenbeschreven ontwikkelingen een stevige voorhoedeplaats in samen met Engeland, Zweden, de Verenigde Staten, Canada en Australië.

Tegen deze achtergrond is het niet verwonderlijk dat ook het onderwijs in de oncologie sterke internationale vertakkingen en dwarsverbanden heeft, zij het dat het draagvlak veel smaller is. Dat heeft voor een deel te maken met het feit dat de grote organisaties (WHO, UICC, ESO, EORTC) sterk gericht zijn op de medisch-biologische research en op verspreiding van de uitkomsten van die research. Deze organisaties publiceren wel over "cancer education", maar hun geschriften zijn vooral beleidsdocumenten die uiteraard wel raakvlakken hebben met de praktijk van het medisch onderwijs, maar die de uitvoering overlaten aan anderen. Echter, onderwijskundig onderzoek, contacten op de werkvloer, produktie van leermiddelen, cursusontwikkeling, evaluatie en toetsing, dat zijn onderwerpen waarvoor men elders te rade moet gaan. Gelukkig kan dat "elders" worden voorzien van een nadere omschrijving. De Verenigde Staten van Amerika en Canada hebben in 1967 de American Association for Cancer Education (AACE) opgericht als voortzetting van een twintig jaar voordien opgericht interfacultair overleg inzake oncologie-onderwijs. Europa volgde in 1987 met de European Association for Cancer Education (EACE). Dat Groningen bij die oprichting een hoofdrol speelde, kan uiteraard niet onvermeld blijven in een boek dat aan één van de pioniers is opgedragen. Dat het hier niet gaat om een uiting van chauvinisme, mag worden geconcludeerd uit het feit dat ook de WHO die pioniersrol heeft erkend, door aan de betreffende Groninger groep het predikaat WHO-Collaborating Centre for Cancer Education te verlenen. Van die groep is prof.dr. J. Oldhoff de projectleider en in die kwaliteit is hij tevens directeur van het genoemde WHO-Collaborating Centre. Het moge duidelijk zijn, Oldhoff is van grote betekenis voor de ontwikkeling van het oncologie-onderwijs op nationaal en op internationaal niveau. Onder zijn leiding kwam onder meer een omvangrijke inventarisatie van het oncologie-onderwijs in Europa tot stand, met een schat aan informatie afkomstig van ruim honderd medische faculteiten en bijna vierhonderd medische studenten.<sup>1</sup>

De AACE en EACE hebben een gemeenschappelijk driemaandelijks tijdschrift, de Journal for Cancer Education (JCE). Voorts organiseren beide verenigingen jaarlijks een congres, aan deze kant van de oceaan in het voorjaar en aan de andere kant in het

najaar. Voor zowel tijdschrift als congres geldt als voornaamste doel het uitwisselen van ideeën en ervaringen tussen individuen die op enigerlei wijze betrokken zijn bij "cancer education". Om een indruk te krijgen van de bijdragen die die individuen via artikelen en voordrachten aan het oncologie-onderwijs leveren, is een ruwe inventarisatie gemaakt van de inhoud van het JCE en van de abstracts in de periode van 1986 tot 1992. Daarbij zijn de volgende categorieën gebruikt:

- descriptie; beschrijvingen van programma's, cursussen, plannen
- evaluatie; onderzoek naar de vraag of doelstellingen zijn bereikt
- research; empirisch onderzoek, feiten, stand van zaken vastleggen
- methoden; tips, nuttige informatie, how to ....., (nieuw ontwikkelde) meetinstrumenten
- overig; medisch-inhoudelijk, varia, niet te rubriceren.

Zoals bij iedere indeling is ook deze niet vrij van willekeur, er is soms overlap, de categorisering is voornamelijk op titelbeschrijving en de betrouwbaarheid is niet onderzocht. Er is bovendien afgezien van een onderverdeling naar toepassingsgebied (bijvoorbeeld medisch curriculum, verpleegkundig curriculum, publieksvoorlichting, en dergelijke). Het gaat hier primair om de vraag of die functies worden vervuld die passen bij het doel van ideeën-uitwisseling. Tabel 1 geeft een globale indruk van de mate waarin dat het geval is bij de artikelen in het JCE en bij de voordrachten op de conferenties van AACE en EACE. Posters, redactionele stukken, mededelingen uit secties en dergelijke zijn daarbij buiten beschouwing gelaten.

	JCE	AACE	EACE
totaal	164	226	233
<i>verdeeld over de categorieën (in %)</i>			
descriptie	31	35	44
evaluatie	19	11	14
research	20	23	18
methoden	10	13	8
overig	20	19	17

Tabel 1. Een "categorisering" van artikelen (JCE 1986-1992) en abstracts (AACE en EACE 1988-1992)

Zoals gezegd, het gaat hier om een eerste voorlopige indeling. Als aan deze getallen betekenis mag worden toegekend, dan zijn er weinig verschillen tussen de drie discussie-platforms. EACE lijkt iets meer prioriteit te geven aan de categorie "descriptie", en misschien is dat ook wel begrijpelijk bij een piepjonge vereniging. Een heel ander probleem is hoe de verdeling over de categorieën moet worden gewaardeerd. Dat leidt tot vragen als: zou het evaluatieve aspect niet wat meer aandacht moeten krijgen ten koste van bijvoorbeeld het descriptieve aspect? Wij zijn van oordeel dat de verdeling zoals die in Tabel 1 blijkt een acceptabele is in het licht van de doelstelling van zowel de beide verenigingen als het tijdschrift. Het is het

forum waar individuen elkaar ontmoeten om de uitwisseling te bevorderen van gedachten, opvattingen, resultaten, voornemens, kortom informatie in de meest algemene zin betreffende het onderwerp 'cancer education'. Bij dat brede doel past een verdeling, zoals weergegeven in tabel 1, zeer wel.

#### Literatuur

1. Bender W, Haagedoorn EML, Oldhoff J. Cancer Education in Europe according to Medical Faculty and Medical Students. Groningen: WHO Collaborating Centre for Cancer Education, 1993.

## PROMOTIES BINNEN DE CHIRURGISCHE ONCOLOGIE

- |          |                     |   |
|----------|---------------------|---|
| 26.05.71 | Steensma DJ         | Het plaveiselcelcarcinoom van de tong   |
| 15.03.72 | Rietberg M          | Methotrexaat en radiotherapie   |
| 12.12.73 | Schraffordt Koops H | Melanoblastoma malignum cutis van de extremiteten; regionale perfusie en recidief   |
| 25.02.76 | Verschuieren RCJ    | The CO <sub>2</sub> laser in tumor surgery  |
| 22.06.77 | Oosterhuis JW       | Tumor surgery with the CO <sub>2</sub> laser  |
| 29.06.77 | Oeseburg HB         | Cryochirurgische behandeling van enkele been-tumoren  |
| 20.12.78 | Zwierstra RP        | Chirurgische aspecten van schildkliergezwellen  |
| 30.09.81 | Willemse PHB        | Endocriene aspecten van het testiscarcinoom. Invloed van HCG-productie, semicastratie en chemotherapie  |
| 18.11.81 | Wobbes Th           | Non-seminomatous germ cell tumours of the testis. Staging and treatment. Analysis of the results of the treatment of 103 patients in the clinical stages I and II during the period 1963-1977 |
| 22.02.84 | Fontijne WPJ        | Improved tissue perfusion during isolated regional perfusion. An experimental and clinical study  |
| 23.05.84 | Vries WR de         | Ervaringen in de chirurgische behandeling van tumoren en tumorachtige afwijkingen van de borstwand  |
| 30.05.84 | Vries J de          | Beenmergembolie en cryochirurgie  |
| 05.06.85 | Haagedoorn EL       | Aspects of cancer education for professionals   |
| 12.06.85 | Martijn H           | Regional isolated perfusion for malignant melanoma of the extremities. A comparative study  |
| 30.10.85 | Roodenburg JLN      | CO <sub>2</sub> -laserchirurgie van leukoplakie van het mond-slijmvlies   |
| 04.06.86 | Voorst Vader PC van | High risk groups in cutaneous oncology: basal cell nevus syndrome, xeroderma pigmentosum and epidermodysplasia verruciformis. Immune surveillance and retinoid treatment                      |
| 02.07.86 | Mooyaart EL         | Computertomografie van de grote speekselklieren   |
| 01.07.87 | Heeten GJ den       | Osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma of bone. Diagnostic and therapeutic aspects with special reference to chemotherapy and surgery  |
| 13.05.87 | Nijman JM           | Some aspects of sexual and gonadal function in patients with nonseminomatous germ cell tumor of the testis  |
| 07.10.87 | Gelderman WAH       | Surgery in the treatment of nonseminomatous testicular tumors   |
| 08.02.89 | Spijkervet FKL      | Irradiation mucositis and oral flora. Reduction of mucositis by selective elimination of oral flora   |

- 21.12.89 Verkerke GJ Design and testing of an extendable modular endoprosthesis system for bone tumor management in the leg
- 03.05.89 Vermey A Benigne epitheliale parotistumoren. Een analyse van de gegevens van 206 patienten behandeld in de periode 1956-1978 in de Chirurgische Universiteitskliniek te Groningen.
- 12.09.90 Baas PC Malignant melanoma of the extremities. Aspects of treatment
- 16.10.91 Freling NJM MRI van parotistumoren. Een onderzoek naar de waarde van kernspinresonantie-tomografie bij 146 patiënten met een zwelling in de parotisloge
- 13.11.91 Jansma J Oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy. Course, prevention and management of radiation caries and other oral complications
- 01.07.92 Graaff WE de Tumor biological studies on adult testicular germ cell tumors
- 02.12.92 Hogeboom WR Magnetic resonance imaging of soft tissue, bone and non-seminomatous testicular tumors. MRI evaluation before and after surgery

## AUTEURS

- Dr. A.A. Annyas, KNO-arts, Afdeling Keel- Neus- Oorheelkunde, Academisch Ziekenhuis Groningen
- Dr. P.C. Baas, assistent chirurgie, Stichting Deventer Ziekenhuizen, Deventer
- Dr. W. Bender, hoofd Bureau Onderzoek van Onderwijs Geneeskunde, Faculteit Geneeskunde RUG Groningen
- W.F. Blom, chirurg-oncoloog, Drechtsteden Ziekenhuis, Zwijndrecht
- Dr. A.P. Brinkhorst, chirurg, Rotterdam
- Dr. J.J. van Bruggen, chirurg-oncoloog, Schieland Ziekenhuis, Schiedam
- L.M.D. Buhre, uroloog, Groningen
- Prof. Dr. J.A. van Dongen, chirurg-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Huis Amsterdam
- Prof. Dr. H. Doorenbos, Emeritus Hoogleraar, Interne Kliniek, Academisch Ziekenhuis Groningen
- Dr. W.P.J. Fontijne, orthopaed, Academisch Ziekenhuis Rotterdam
- Dr. W.A.H. Gelderman, chirurg-oncoloog, Bosch Medicentrum, 's Hertogenbosch
- R.J. van Ginkel, arts-onderzoeker, sectie Chirurgische Oncologie, Kliniek voor Heelkunde, Academisch Ziekenhuis Groningen
- Dr. J.J. van Goch, chirurg, Ikazia Ziekenhuis Rotterdam
- Dr. E.M.L. Haagedoorn, onderwijscoördinator, sectie Chirurgische Oncologie, Kliniek voor Heelkunde, Academisch Ziekenhuis Groningen
- Dr. G.J. den Heeten, radiodiagnost, Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- H.J. Heijmans, CHIVO chirurgie oncologie, sectie Chirurgische Oncologie, Kliniek voor Heelkunde Academisch Ziekenhuis Groningen

Dr. H.J. Hoekstra, chirurg-oncoloog, sectie Chirurgische Oncologie,  
Kliniek voor Heelkunde, Academisch Ziekenhuis Groningen

Dr. W.R. Hogeboom, chirurg-oncoloog,  
Medisch Spectrum Twente, lokatie Oldenzaal

Prof. Dr. J.N. Homan van der Heide, Emeritus Hoogleraar  
Cardiopulmonale Chirurgie, Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof. Dr. P.J. Kuijjer, Emeritus Hoogleraar Kliniek voor Heelkunde,  
Academisch Ziekenhuis Groningen

Dr. W.J.B. Mastboom, chirurg-oncoloog,  
Medisch Spectrum Twente, Enschede

Dr. E.L. Mooyaart, radiodiagnost, Afdeling Radiodiagnostiek  
Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof. Dr. N.H. Mulder, internist-oncoloog, sectie Interne Oncologie,  
Interne Kliniek, Academisch Ziekenhuis Groningen

Dr. O.E. Nieweg, chirurg-oncoloog,  
Antoni van Leeuwenhoek Huis Amsterdam

Dr. J.K.S. Nuytinck, chirurg-oncoloog,  
Ignatius Ziekenhuis, Breda

Dr. R.J.M. Nijman, uroloog, Sophia Kinderziekenhuis,  
Academisch Ziekenhuis Rotterdam

Dr. H.B. Oeseburg, chirurg-oncoloog, Martini Ziekenhuis Groningen

Prof. Dr. J.W. Oosterhuis, patholoog,  
Dr. Daniel den Hoedkliniek Rotterdam

Dr. R. Otter, directeur  
Integraal Kankercentrum Noord-Nederland (IKN) Groningen

E. van de Ploeg, chirurg-oncoloog, sectie Chirurgische Oncologie,  
Kliniek voor Heelkunde Academisch Ziekenhuis Groningen

Dr. J.Th. Plukker, chirurg-oncoloog, sectie Chirurgische Oncologie,  
Kliniek voor Heelkunde Academisch Ziekenhuis Groningen

J.R.B. Polee, voormalig directeur  
Integraal Kankercentrum Noord-Nederland (IKN) Groningen

Dr. J.L.N. Roodenburg, kaakchirurg, Afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie,  
Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof. Dr. H. Schraffordt Koops, chirurg-oncoloog, sectie Chirurgische Oncologie,  
Kliniek voor Heelkunde, Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof. Dr. E.A. van Slooten, Emeritus Hoogleraar  
Antoni van Leeuwenhoek Huis Amsterdam

Dr. D.J. Steensma, chirurg, Holten

Dr. G. Stenger, chirurg, Almelo

Prof. Dr. B.G. Szabo, radiotherapeut-oncoloog,  
Radiotherapie Academisch Ziekenhuis Groningen

J.H. ten Thije, chirurg-oncoloog,  
Streekziekenhuis Walcheren, lokale Gasthuis Middelburg

Prof. Dr. W. Vaalburg, Hoogleraar-Directeur PET centrum  
Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof. Dr. A. Vermey, chirurg-oncoloog, sectie Chirurgische Oncologie,  
Kliniek voor Heelkunde, Academisch Ziekenhuis Groningen

Dr. R.C.J. Verschueren, chirurg-oncoloog, sectie Chirurgische Oncologie,  
Kliniek voor Heelkunde Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof. Dr. R.P.H. Veth, orthopaed, Afdeling Orthopaedie,  
Academisch Ziekenhuis Nijmegen

Dr. J. de Vries, chirurg-oncoloog,  
Antonius Ziekenhuis Sneek

Dr. Th. Wobbes, chirurg-oncoloog, Kliniek voor Heelkunde,  
Academisch Ziekenhuis Nijmegen

Prof. Dr. M.G. Woldring, Emeritus Hoogleraar  
Nucleaire Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof. Dr. E.A. Zwaveling, Emeritus Hoogleraar  
Kliniek voor Heelkunde, Academisch Ziekenhuis Leiden

