

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/18966>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-22 and may be subject to change.

Kan wat zou moeten? Moet wat zou kunnen?

Dr. P.H.M. De Mulder



Katholieke *Universiteit* Nijmegen

Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer gewaardeerde toehoorders.

Ook de afgelopen week heb ik met een patiënt gesproken over de bij hem gestelde diagnose kanker. Het beeld dat deze diagnose oproept is de afgelopen jaren duidelijk veranderd, maar wordt onverminderd geassocieerd met angst voor pijn en de dood. Ik ben nog steeds onder de indruk van de dramatische impact die deze diagnose op mensen heeft. Het doorkruist bijna alles wat je je kunt voorstellen. Met name bij jonge mensen zie je een toekomst in eerste instantie uiteen spatten. Hoe moet het verder? Zie ik mijn kinderen groot worden? Maar ook hoe moet het met de plannen die ik voor morgen en de volgende week heb? Naar patiënten toe vergelijk ik deze situatie wel eens met een bulldozer die ongevraagd door de voorgevel je huis binnenrijdt en vervolgens via de achterzijde verdwijnt, zonder uitleg te geven over het hoe en waarom. De zorgen en angsten die worden opgeroepen zijn in de acute situatie vaak moeilijk beheersbaar. De patiënt hoopt of dat het uiteindelijk mee zal vallen of is ten prooi aan wanhoop. Iedereen die een ernstige ziekte krijgt hoopt op goede mogelijkheden voor behandeling en rekent op een dokter die deze behandeling kan geven, dan wel kan adviseren wat wel of niet gedaan kan worden.

Meestal begint de ziekte met een alarmerend symptoom, zoals het ophoesten van bloed, het zelf voelen van een knobbeltje of verdachte afwijkingen op een foto. Op dat moment realiseert een patiënt zich veelal dat er een zeer fundamenteel probleem is. Er wordt zo snel mogelijk hulp gezocht en zo mogelijk geruststelling. Met behulp van de huidige diagnostische technieken kan soms binnen enkele dagen de diagnose bekend zijn. Vervolgens vindt onderzoek plaats naar de uitbreiding van de ziekte. Zolang de ziekte beperkt is, zijn de verwachtingen dat chirurgie of bestraling een oplossing kan bieden, hoog gespannen. Het idee dat je op korte termijn in één klap van deze vijand verlost bent is voor de meeste patiënten een uitkomst. Het moeten wachten op deze “bevrijding” is voor vrijwel iedereen een moeilijke periode, gekenmerkt door enerzijds de hoop op de snelle oplossing en anderzijds de angst voor de ingreep. Hier vindt ook vaak de eerste confrontatie met ons huidige gezondheidszorgsysteem plaats. Als patiënt zou je wensen dat de zorg er zeker ook voor jou is. Het blijkt echter dat je deze met vele anderen moet delen en dat er over het algemeen geen medisch technische redenen zijn om voor morgen een plaats voor jou in het programma in te ruimen.

Vaak blijkt in deze fase dat de ziekte is uitgezaaid en is naast een eventuele lokale behandeling een systemische behandeling noodzakelijk.

Deze laatste valt binnen de deskundigheid van de medisch oncoloog

Het aandachtsgebied Medische Oncologie is een van de jongste loten binnen de interne geneeskunde. Zo bestaat de afdeling Medische Oncologie van ons ziekenhuis pas sinds 1982. De erkenning van het vakgebied in zijn volle breedte blijkt uit het feit dat in het afgelopen jaar in Nederland vier nieuwe hoogleraren binnen dit aandachtsgebied hun openbare les hebben gehouden.

Het terrein van de Medisch Oncoloog betreft in principe alle aspecten van de patiënt met kanker bij wie uitzaaiingen zijn vastgesteld. In de algemene praktijk is er ook een rol in de diagnostiek. Binnen de centra ligt het accent meer op de therapeutische en prognostische aspecten. Naast medisch technische vaardigheden ligt er nadrukkelijk een rol bij begeleiding en ondersteuning, ook als de therapeutische mogelijkheden zijn uitgeput.

Het vakgebied kent vele ontwikkelingen en uitdagingen, groeit in omvang door de vergrijzing van de bevolking en door de toegenomen mogelijkheden. Het vak wordt gezien als duur, door sommigen zelfs als te duur. Dit geeft spanningen. Over dit kruispunt van mogelijkheden en onmogelijkheden wil ik u iets meer vertellen.

Wat is kanker nu eigenlijk?

Ieder jaar overlijden in Nederland ongeveer 37.000 personen aan kanker en wordt zo'n 66.000 maal de diagnose gesteld [1]. In 70 % van de gevallen zijn de patiënten ouder dan 60 jaar en in 9 % zijn ze jonger dan 45 jaar. Over de periode van 1989 tot 1997 is er sprake van een jaarlijkse groei van 2 %.

Rudolf Virchow beschreef reeds in 1858 dat "omnis cellula e cellula" of te wel dat iedere cel voortkomt uit een andere cel. Veranderingen in het DNA in de kern van de cel zijn de bron van het ontstaan en de groei van kanker. Dit is geen enkelvoudige verandering maar betreft een reeks van veranderingen die kunnen plaatsvinden over een periode van jaren, meestal onder invloed van externe factoren maar ook op basis van reeds aanwezige aangeboren veranderingen in het DNA. Het belangrijkste is dat de kankercel zich onttrekt aan de natuurlijke regelmechanismen en onafhankelijk van zijn omgeving groeit. Van de meeste normale cellen, behalve stamcellen, is het bekend dat zij na een aantal delingen het vermogen om zich verder te delen verliezen. Bij kankercellen is dit niet het geval en lijkt er sprake van "onsterfelijkheid". Normale cellen herstellen beschadigingen in het DNA of schakelen zichzelf door apoptose uit. Kankercellen

bestaan gedeeltelijk dankzij het uitvallen van dit systeem. Door de verdere aanschakeling van vele bij de kwaadaardige groei betrokken genen kan de tumorcel zich losmaken van zijn oorspronkelijke plaats en zich verspreiden door het lichaam. Dit laatste proces is meestal de oorzaak van het overlijden van de patiënt.

Uit deze summere schets blijkt de enorme complexiteit van dit proces. Degenen die beweren dat dit ingewikkelde proces op korte termijn gekraakt kan worden en dat oplossingen, zeker nu het menselijke genoom in kaart is gebracht, voor het grijpen liggen, getuigen van een grenzeloze naïviteit.

Echter, de kennis die er op dit moment bestaat omtrent de moleculaire basis van het ontstaan en de progressie van kanker is spectaculair en de potentiële mogelijkheden om daar specifiek op in te grijpen groeien met de dag. Zo worden op dit moment middelen in fase I en II getest die zeer specifiek reageren met receptoren die bepalend zijn voor het kwaadaardige karakter van de kankercellen. Het is dankzij de moderne biochemie en moleculaire biologie dat wetenschappers in staat zijn geweest om receptoreiwitten te zuiveren, de aminozuurvolgorde vast te stellen en vervolgens te cloneren zodat ze in zuivere vorm verkregen konden worden. De code voor deze receptoren is gelegen in het DNA van de cel. Deze receptoren spelen een sleutelrol in de communicatie die tussen cellen nodig is voor de ontwikkeling, herstel en behoud van het individu. Tussen receptor en celkern bevindt zich een keten van signaaldragende eiwitten. Tyrosine kinasen zijn hiervan een voorbeeld.

Dergelijke kennis heeft reeds geleid tot nieuwe geneesmiddelen zoals het herceptin dat zich bindt aan de HER2/neu receptor. Vele andere zijn in ontwikkeling hetgeen ik kort wil schetsen aan de hand van het volgende voorbeeld

Ziektegeschiedenis.

Een 58 jarige man bij wie in 1998, een zeldzame tumor in de 12-vingerige darm was gevonden werd naar onze kliniek verwezen. Er bleek sprake te zijn van een gastro-intestinale stromacel tumor ook wel GIST genoemd. Deze vorm van kanker is vrijwel resistent tegen chemotherapie hetgeen onder andere verklaard wordt door een verhoogde aanwezigheid van pompen die in staat zijn cytostatica uit de cel te verwijderen[2].

In augustus 2000 werden een zestal afwijkingen in de lever gezien. Dit bleken uitzaaiingen van de eerder gevonden dunne darm tumor te zijn. Deze tumor bezit een receptor, c-kit genaamd,

voor een groeifactor, “de stamcelfactor”. In de signaalketen naar de celkern heeft deze receptor een tyrosine kinase component. Activatie van deze receptor veroorzaakt een verhoogde celdeling[3]. Ongeveer 60 % van deze tumoren worden gekenmerkt door mutaties in de c-kitreceptor waardoor spontane activatie van het intracellulaire tyrosine kinase tot stand komt met als gevolg tumorcelgroei. Via bestaande internationale samenwerking was het ons bekend dat in Leuven een experimentele stof STI voor onderzoek ter beschikking was die het tyrosine kinase van deze receptor kan remmen. In overleg werd patiënt verwezen voor eventuele behandeling. Bij onze patiënt werd deze experimentele behandeling gegeven en met tot op heden een gunstig resultaat.

Wat illustreert deze casus?

De reden dat ik u enigermate gedetailleerd iets vertel omtrent de rol van dit specifieke mechanisme is om te illustreren dat gedetailleerde kennis inderdaad kan leiden tot nieuwe benaderingen bij de behandeling van kanker. Dit is slechts een enkel voorbeeld. Er zijn er vele te geven op verschillende gebieden van de aanpak van kanker, zoals de immunotherapie, medicijnen die de vorming van bloedvaten remmen, geneesmiddelen die het proces van uitzaaiing kunnen remmen etc.

Deze ontwikkeling zal zich de komende tijd voortzetten. Dit betekent dat er op dit moment een veelvoud van stoffen ter beschikking komt die klinisch onderzocht kunnen worden. Dit zal echter niet leiden tot een simpele oplossing van het kankerprobleem, omdat binnen een tumor meerdere mechanismen tegelijk een rol spelen die combinaties noodzakelijk maken. De ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel kost per dag tot het moment van registratie ongeveer 1 miljoen gulden. Er zal een afweging gemaakt moeten worden tussen de kosten en de te verwachten opbrengst. Er is dus een spanningsveld tussen wat we enerzijds door fundamenteel onderzoek weten en de mogelijkheden om dit toe te passen.

Deze patiënt met een zeldzame aandoening, kreeg door volstrekt toevallige omstandigheden, de mogelijkheid om via dit experiment te profiteren van een nieuwe ontwikkeling. Dit middel niet voor algemeen gebruik ter beschikking. De patiënt kan geen recht doen gelden op dit experimentele te krijgen. Wie van u herinnert zich niet het verhaal dat in vrijwel alle dagbladen gestaan heeft over de patiënt met een amyotrofische lateraal sclerose? Eveneens een aandoening waarvoor geen behandeling bestaat. De betreffende patiënt heeft gepoogd via de rechter een farmaceutische industrie te dwingen hem een experimenteel middel te geven. Dit verzoek werd afgewezen. Behandelingen waarvan niet vaststaat dat ze een bewezen voordeel hebben en een in

verhouding daarmee aanvaardbare bijwerkingen hebben, kunnen niet door de patiënt worden afgedwongen. Het feit dat het zou kunnen, is dus geen argument dat het zou moeten.

Wel dringt de vraag zich op wanneer het dan wel ter beschikking moet zijn voor patiënten die zouden kunnen profiteren van een bepaalde behandeling.

Dit voorbeeld illustreert echter heel duidelijk de wanhopige situatie waar individuele patiënten zich in bevinden die weten dat een sluipend proces hen uiteindelijk zal vellen. Het is onder andere deze wanhoop die patiënten er mede toebrengt een beroep te doen op de vele vormen van alternatieve therapieën.

Met name binnen de medische oncologie is er een steeds verder toenemend spanningsveld tussen hetgeen er bekend wordt door middel van vele medisch technische en biologische ontwikkelingen en de feitelijke beschikbaarheid in de praktijk. Er is de afgelopen 25 jaar een toenemend hiaat ontstaan tussen de eerder genoemde voortdurend aanstormende medische mogelijkheden en de beheersing van de daarmee gepaard gaande kosten.

In Nederland is gekozen voor het zoveel mogelijk toepassen van geneeskunde waarvan de waarde wetenschappelijk vaststaat, ook wel evidence based medicine genoemd.

Dit suggereert dat alle betrokkenen weten wat goed is en de moeite waard is en dat we spelregels hebben om dit met elkaar te regelen, dat we weten welk voordeel wat zou mogen kosten en last but not least dat deze afweging door alle partijen zorgvuldig en deskundig gebeurt. Ik denk dat er gereede redenen zijn voor twijfel

Wie zijn de partijen en wat zijn de instrumenten?

Hoewel het lijkt alsof arts en patiënt samen bespreken en besluiten wat er het beste gedaan kan worden, is het goed u te realiseren welke partijen in feite mede aan tafel zitten. Globaal zijn er drie: de instelling, de ziektekostenverzekeraars en de overheid.

De patiënt.

Eerder heb ik u geschetst wat er in een patiënt omgaat op het moment dat de diagnose kanker wordt gesteld. Een ding staat vast: een patiënt hoopt dat zijn ziekte kan worden aangepakt. Soms is deze hoop gebouwd op de mogelijkheden zijn de ziekte te genezen, zoals bij een kiemceltumor. Soms is het mogelijkheid om de ziekte bij een meerderheid van de patiënten te remmen, zoals bij de uitgezaaide vormen van borstkanker. Meer dan eens blijkt levensverlenging of genezing niet mogelijk.

Veel patiënten hebben een duidelijke mening over wat ze wel of niet willen, maar zijn bij hun keuze sterk afhankelijk van de informatie die wordt gegeven. Het aantal patiënten dat via internet toegang heeft tot zeer actuele, echter ongeselecteerde informatie, neemt sterk toe. Het gaat echter vooral om de bewezen mogelijkheden die er bestaan om bepaalde behandelingen en zorg te verlenen. Besliskundig onderzoek heeft laten zien dat patiënten wel degelijk keuzen kunnen maken mits hen op een overzichtelijke manier de relevante informatie wordt aangeboden. Ook bij het verzoek tot deelname aan klinisch onderzoek is gebleken dat de kans dat patiënten deelnemen 24 maal hoger was indien zij nauw betrokken werden bij de besluitvorming[4].

De verwachtingen van de patiënt en andere kunnen verschillen van de doelstellingen van de andere betrokken partijen. Zonder in detail te gaan, zal het voor iedereen begrijpelijk zijn dat er belangrijke verschillen bestaan tussen de betekenis van gezondheid voor een gezonde dan voor een zieke. Het blijkt dat patiënten die ervaring hebben met een beperking van hun gezondheid deze hoger waarderen dan bijvoorbeeld mensen die in de gezondheidszorg werken maar die er op hun beurt weer meer waarde aan toekennen dan het algemene publiek. Het is uit onderzoek gebleken dat patiënten voor een genezingskans van 1-3 % bereid zijn 5 tot 6 maanden chemotherapie te ondergaan [5]. Individuele patiënten kunnen op basis van dezelfde informatie tot volstrekt verschillende afwegingen komen. Het spreekt voor zich dat dit een complex proces is waarbij de patiënt vaak steun zoekt bij zijn omgeving, huisarts en natuurlijk de betrokken specialist. Het goed geïnformeerd zijn van alle betrokkenen is in dergelijke omstandigheden een voorwaarde. Tevens moeten we ons realiseren dat individuele mensen kansen afwegen, maar geen enkele zekerheid hebben dat het in hun situatie zo zal gaan. Een ander aspect is het vermogen van zeer veel patiënten zich aan te passen aan telkens weer andere vooruitzichten. Er zal altijd spanning bestaan tussen wat patiënten zouden willen en wat feitelijk kan en beschikbaar is.

Een ander voorbeeld is gelegen aan de andere zijde van het spectrum dat we nu bespreken namelijk de in Nederland mogelijke keuze voor vrijwillige euthanasie. Ook hier blijkt dat het aantal verzoeken belangrijk hoger is dan het feitelijke aantal dat doorgang vindt. Voor het omgaan met deze verzoeken is een poging gedaan dit bij wet te regelen. De actuele discussies in de dagbladen en vaktijdschriften laten eveneens zien dat door verschillende partijen verschillend gedacht wordt. Misschien mijnerzijds enigermate cynisch, maar de mogelijkheid van de patiënt op een vrijwillige dood is in Nederland beter geregeld dan het recht op een bepaalde behandeling.

De dokter

Ik noemde u eerder het referentiekader van de artsen. Het is goed u te realiseren dat bijna alle relevante informatie afkomstig is van klinisch onderzoek en meer in het bijzonder vergelijkend klinisch onderzoek. Dit laatste is een ingewikkeld tijdrovend en kostbaar hulpmiddel om tot een juiste plaatsbepaling van nieuwe behandelingen te komen. In zijn algemeenheid geldt dat tenminste twee onderzoeken van voldoende omvang noodzakelijk zijn om voldoende zekerheid te hebben dat een bepaalde waarneming algemene geldigheid heeft. Er zijn voorbeelden van studies die ogenschijnlijk gelijk zijn in opzet en toch verschillen in uitkomst. Een recent voorbeeld is de betekenis van interferon-alfa als adjuvante behandeling voor hoog risico melanomen. Een verklaring hiervoor is dat er waarschijnlijk meer variabelen zijn die invloed hebben op de uitkomst van het onderzoek dan die we kennen. Tevens bestaat er de selectiefactor aan de kant van de dokter. Op basis hiervan zijn er altijd vragen te stellen of de resultaten zoals ze gevonden worden in klinisch onderzoek te vertalen zijn naar de algemene praktijk waar vaak weer een andere selectie plaats vindt.

Als we wat meer in detail naar de opzet van klinisch vergelijkend onderzoek kijken, is het idealiter zo dat altijd vooraf bepaald zou moeten worden welke eindpunten en verschillen van belang zijn. Bijvoorbeeld wat is het absolute percentage patiënten gezien over een periode van 10 jaar dat genezen wordt dankzij een bepaalde behandeling? Is dit 10 %, 5 % of minder? Welke overleving moet minimaal gehaald worden, 2 maanden, 4 maanden of meer? Welke kwaliteit van leven? Welke kosten? Welke zekerheid hebben we nodig: 80 %, 90 %? De uitkomsten van een dergelijk onderzoek zijn pas na jaren bekend en u begrijpt dat alle betrokkenen op zoek zijn naar uitkomsten die eerder bekend zijn en voorspellend zijn voor de eerder genoemde eindpunten. Indien kleine verschillen relevant geacht worden zijn vaak 1000 of meer patiënten per onderzoek nodig. Voor minder vaak voorkomende tumoren duurt het daardoor nog veel langer of is het zelfs onmogelijk om dit soort gegevens bij elkaar te krijgen. Nationale en internationale samenwerking is hiervoor een voorwaarde. Als u zou denken dat dit op het ogenblik eenvoudiger is geworden door de Europese en andere vormen van samenwerking dan hebt u het mis. De huidige verschillen in de nationale regelgeving maken vele vormen van onderzoek eerder moeilijker dan makkelijker. De tijd ontbreekt om dit hier verder uit te werken. Het is duidelijk dat voor de antwoorden van morgen artsen en patiënten bereid moeten zijn deel te nemen aan klinische studies. De vraag is: "zijn artsen altijd objectief?" Het antwoord is nee. Uit een onderzoek uit 1988 [6] bleek dat artsen, die expert waren op dat betreffende vakgebied, zich bij hun keuze sterk lieten leiden door hun achtergrond. Dat wil zeggen een chirurg koos in meerderheid voor chirurgie, de radiotherapeut voor radiotherapie en de

medisch oncoloog voor chemotherapie. Acht en twintig % koos voor een behandeling waarvoor in vergelijkend onderzoek nog geen bewijs van meerwaarde was geleverd. De bereidheid om te deel te nemen aan de verschillende voorgestelde vergelijkende onderzoeken viel tegen, namelijk gemiddeld 36 % variërend van 3 tot 60 %. Dit geeft aan dat artsen een rem zijn of liever kunnen zijn voor de uitvoering van het belangrijkste instrument dat we hebben om te komen tot een juiste plaatsbepaling van nieuwe behandelingen. Uit een recent onderzoek bleek dat maar 18 % van de patiënten die in een bepaald onderzoek pasten daadwerkelijk door de betrokken artsen werden ingesloten of verwezen [4]. Hoe kan dat zult u zich afvragen? Het bleek dat oudere patiënten en patiënten met slechtere prognostische kenmerken minder werden verwezen. Artsen die lid waren van een samenwerkingsverband dan wel werkzaam binnen een universitaire kliniek waren meer bereid tot deelneming aan onderzoek dan andere artsen. De administratieve eisen die worden gesteld aan deelname aan van onderzoek speelden eveneens een rol. Voor alle patiënten geldt dat slechts 5 % in het kader van onderzoek worden behandeld.

Klinisch vergelijkend onderzoek is van groot belang en we moeten ons realiseren dat, gezien de duur van dergelijke studies, nieuwe ideeën en inzichten met een belangrijke vertraging in de kliniek komen. Dokters spelen een belangrijke rol bij het vaststellen van de waarde van een bepaalde therapie. Tevens blijkt dat de communicatie rond therapiekeuze zeer belangrijk is en veel tijd vergt. Het is daarom goed stil te staan bij de criteria die artsen en patiënten gebruiken bij hun keuze.

“Kan wat zou moeten” moet hierbij ontkennend beantwoord worden, omdat er in de praktijk talloze factoren zijn die het onmogelijk maken dit ideaal te realiseren en dit verdient aandacht.

Voor onze afdeling is zonneklaar dat we de plicht hebben onze bijdrage aan het vroeg klinische en het klinisch vergelijkende onderzoek te leveren.

Waarvoor staan de oncologen in Nederland ?

In Nederland is zoals eerder aangegeven gekozen voor het toepassen van die behandelingen waarvan in onderzoek gebleken is dat het voordeel geeft. Dit gebeurt door het ontwikkelen van behandelrichtlijnen. De definitie van een richtlijn is: “een binnen de beroepsgroep overeengekomen gedragslijn voor gepaste zorg, die zoveel mogelijk gebaseerd is op wetenschappelijk inzichten verkregen uit systematisch en actueel klinisch wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit en doelmatigheid van de beschikbare alternatieven, rekening houdend met de situatie van de patiënt”. Voorwaar een hele mond vol. Het mag duidelijk zijn dat het onmogelijk en zelfs ongewenst is de gehele zorg in richtlijnen te vangen, daarvoor is de

dynamiek te groot en veel patiënten te uniek. Het dwingt de beroepsgroep wel zich af te vragen wat de moeite waard is.

De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie is onder andere met het oogmerk opgericht te komen tot een uniforme beoordeling van nieuwe geneesmiddelen en behandelingen. Zij heeft de zogenaamde commissie Beoordeling Oncologische Middelen ingesteld, die geneesmiddelen toetst volgens een door de vereniging geaccordeerde scoring de zogenaamde Paskwil 2000 [8]. De effectiviteit van een nieuw middel is natuurlijk van groot belang. Een curatiekans van 5% wordt bijvoorbeeld als een klasse I effectiviteitscore gezien. Negatief gesteld wil dat zeggen dat 95% van de patiënten deze behandeling krijgt zonder dat dit resultaat verkregen wordt. Verder worden meegewogen de nevenwerkingen, kwaliteit van leven en de hanteerbaarheid van de medicatie. Het minimale niveau van effectiviteit dat men als relevant beoordeeld is een objectieve afname van de tumor bij 10-25 % van de patiënten, een mediane duur van dit resultaat van 6-12 weken en een verbetering van de mediane overleving van 6-12 weken ten opzicht van geen behandeling. Mediaan wil in dit verband zeggen de periode die gevonden is voor de middelste patiënt van de onderzochte groep, waarbij de helft korter en de andere helft langer leeft. Tevens is een weging van de nevenwerkingen aangebracht.

Het is niet de plaats en de tijd om in detail op de maatlat in te gaan, maar het is van groot belang dat deze bestaat. Het is echter de taak van de beroepsgroep de cesuur vlijmscherp te houden en kritisch te staan tegenover de kwaliteit van de uitgevoerde onderzoeken die ten grondslag liggen aan de gemaakte keuzes. In de praktijk betekent namelijk een positieve beoordeling een advisering in de praktijk. Wie nu veronderstelt dat de gezondheidsorganisatie deze consensus zonder meer volgt heeft het mis. De toegenomen kosten en inspanningen worden moeizaam vergoed, budgetcompensaties lopen belangrijk achter bij de werkelijkheid van alle dag. Dit leidt er in de praktijk toe dat we soms drukker bezig zijn met het feitelijk mogelijk maken van een behandeling waarvan de waarde al voor een belangrijk deel is vastgesteld, in plaats dat we ons bekommeren om op een verantwoorde wijze nieuwe wegen en behandelingen te ontwikkelen en te evalueren. Wie kent niet de taxodiscussie, het moeizame budgetoverleg over CPT-11 en gemcitabine?

Een voorbeeld van een richtlijn is het NABON-protocol voor de adjuvante behandeling van het mammacarcinoom. In deze richtlijn zijn door de opstellers keuzes gemaakt ten aanzien van wie welke behandeling zou moeten worden aangeboden. Ter illustratie zou ik hier een element willen uitlichten. Gezien de mogelijke winst van behandeling met chemotherapie van primaire mammacarcinomen die receptornegatief zijn en waarbij geen tumorcellen in de lymfeklieren van de oksel worden gevonden is in Nederland een gedifferentieerde keuze gemaakt in vergelijking

met bijvoorbeeld de Verenigde Staten. Denk hierbij aan de eerder genoemde genezingskans van 5 %. Patiënten die een tumor hebben, kleiner dan 1 cm en geen aangetaste lymfeklieren, wordt geen aanvullende chemotherapie aangeboden. Indien de tumor groter of gelijk is aan 1 cm maar kleiner of gelijk aan 3 cm wordt het geven afhankelijk gesteld van de differentiatiegraad of het aantal delingsfiguren per gedefinieerd microscopisch veld, namelijk meer dan 10. Dit werkt in de praktijk goed maar aan de hand van een casus wil ik u illustreren dat een richtlijn nooit iedere individuele patiënt kan vangen.

Het betrof een 48 jarige vrouw bij wie een verdachte afwijking was gevonden in de linker borst. Het ging om een tubulair carcinoom met een diameter van 0,9 cm en een delingsindex van 53. Dus volgens de richtlijn geen candidate voor aanvullende chemotherapie. Een andere patiënte van 41 jaar met eveneens een tubulair carcinoom maar met een diameter van 1 cm en een delingsindex van 10 komt volgens de richtlijn wel in aanmerking. Is dit terecht?

Vragen die rijzen zijn “hoe nauwkeurig is de diameter gemeten?. Was de instelling van de microscoop volgens de norm en is de delingindex misschien lager? Hoe zou de meting uitvallen indien deze door een ander zou zijn gedaan etc. Je kunt je afvragen hoe belangrijk is het? Ik denk zeer belangrijk voor een individuele patiënt want 4 tot 6 maanden chemotherapie is nimmer een sinecure.

Wat kan de literatuur ons leren omtrent deze patiënt. Fisher publiceerde in januari van dit jaar een analyse van 1259 patiënten met een tumor gelijk of kleiner dan 1 cm die een adjuvante behandeling hadden gehad [10]. Let wel dit was geen prospectief gerandomiseerd onderzoek. De 8 jaar overleving was voor beide groepen gelijk namelijk 93 respectievelijk 91 %. Onze patiënte had een tumor van 0,9 cm en hormoonreceptor negatief. In de gemelde studie hadden 40 % van de patiënten een tumor die kleiner was dan 1 cm en gegevens omtrent de receptorstatus en celdelingactiviteit zijn niet voorhanden. Voor deze groep waren geen afzonderlijke gegevens beschreven. Mijns inziens terecht. Voor de gehele groep was de sterfte 8 %, de helft hiervan was het gevolg van borstkanker. Voor onze patiënt was geen groep te vinden die als voorbeeld kon dienen.

Het besluit in beide situaties was niet af te wijken van de consensus omdat er geen harde gegevens zijn die pleiten voor het geven van chemotherapie althans volgens de in Nederland geformuleerde standaard. De overwegingen werden wel met de patiënten besproken.

Concluderend wordt er in Nederland geprobeerd volgens richtlijnen en consensus te werken. De goed georganiseerde consultdiensten via de integrale kankercentra vormen een vraagbaak en vangnet. Het is de vraag of oncologisch Nederland al deze richtlijnen kan absorberen op een

zodanige wijze dat er aanpassingen in de praktijk ontstaan. Naast ontwikkeling is implementatie een traject waar aandacht aan besteed moet worden. Activiteiten van Beex en Ottevanger op het gebied van het mammacarcinoom laten zien dat dit geen overbodige luxe is. Richtlijnen kunnen en mogen geen absolute wetten worden daarvoor is de actuele praktijk van de individuele patiënt te weerbarstig.

Tevens is het duidelijk dat het huidige voorzieningenniveau te kort schiet om de afgesproken zorg waar te maken. Hier kan niet wat zou moeten. Bij mij is er bovendien zorg dat de uiterst complexe analyses die achter deze besluiten schuilgaan in de praktijk veelal gecommuniceerd worden in de vorm van een vrij eenvoudig geformuleerd advies in de trant van “U moet het wel of U moet het niet doen”. Waarbij het persoonlijke oordeel van de arts altijd een rol zal spelen.

Het macroniveau

Op dit niveau wordt in wezen besloten hoeveel geld waarvoor en waarom ter beschikking is. Het is duidelijk dat hier per land belangrijke en wereldwijd zelfs dramatische verschillen bestaan. We moeten ons goed realiseren dat het belang van een individuele patiënt soms ver verwijderd is van een dergelijke besluitvorming. Bij overheden en zorgverzekeraars zijn de financiële kaders uiteindelijk de maat waaraan de dingen gemeten worden en worden bepaalde grenzen getrokken volgens daarvoor in ons land geldende spelregels. De gegevens waarop dergelijke besluiten worden genomen zijn afkomstig uit het zojuist besproken klinisch onderzoek beoordeeld door experts.

Deze discussie is in Nederland zeer actueel gezien de kanteling van de gezondheidszorg van een aanbod gestuurde organisatie naar een meer vraag gestuurde. Een belangrijk algemeen probleem is: hoe hard is de informatie waarop ieder van ons zich beroept? Wie heeft de kennis om dit te beoordelen? Hoe maken we een bepaald voordeel meetbaar en verklaarbaar? Hoeveel geld is waarom beschikbaar? Wie zijn de partners van de patiënt: de arts samen met de verzorgenden, de manager, de ziektekostenverzekeraar, de overheid? In het huidige systeem heeft de patiënt in ieder geval een pleitbezorger nodig.

Ik heb zojuist gesproken over de verschillen in waardering die worden gegeven aan gezondheid. Er is een sterke behoefte om de waarde in maat en getal te betrekken bij de besluitvorming. De instrumenten zijn er [5], echter de harde gegevens om de instrumenten te hanteren ontbreken voor zeer veel klinische situaties. Iedereen begrijpt dat een behandeling nadelen heeft gedurende de periode dat men deze ondergaat. Daarna treedt een volledig of gedeeltelijk herstel op voor een kortere of langere periode. Bijvoorbeeld 5 maanden chemotherapie met een kans op een gezondheidservaring van 60 % van het optimale, gevolgd door een overleving van 8 maanden

met een gezondheidservaring van 90 %. Dit kan rekenkundig worden uitgedrukt in levensjaren gecorrigeerd voor de kwaliteit van die jaren.

Naast de patiënt zal ook de overheid het liefst in samenspraak met de betrokkenen moeten aangeven wat kan, maar ook wat niet kan. Iedereen accepteert dat niet alles wat gevraagd wordt, gegeven moet. Het is op dit moment niet duidelijk of afspraken die door de beroepsgroep gemaakt worden, zullen leiden tot vergoeding.

Het is wellicht ook goed hier aan te geven dat een registratie van een geneesmiddel geen recht op vergoeding inhoudt en niet hetzelfde is als acceptatie door de beroepsgroep. Een gedetailleerde regeling is absurd en ongewenst. Het ontbreken van duidelijke afspraken verdient in mijn ogen echter dezelfde kwalificaties.

Deze schets is in geen enkel opzicht uitputtend maar laat duidelijk zien dat er dagelijks beslissingen worden genomen die gebaseerd zijn op vele veronderstellingen die op geen stukken na voldoende in kaart zijn gebracht om te worden gewogen volgens bovenstaand proces.

Ook hier bestaat een gat tussen wat kan en wat misschien wel zou moeten.

Zijn er vorderingen?

De volgende stap zou kunnen zijn dat er een soort computerondersteuning komt om tot besluiten te komen. Een voorbeeld hiervan is het computerprogramma “Adjuvant” dat artsen en patiënten ondersteunt bij het nemen van beslissingen ten aanzien van de keuze van adjuvante therapie bij in deze situatie het mammacarcinoom.[7] Hierbij wordt er een poging gedaan de enorme hoeveelheid data te vertalen naar een voorstelling van zaken die door de patiënt wordt begrepen en misschien moet ik zelfs zeggen door de dokter. De adjuvante behandeling van borstkanker is een gebied waar vele opties en afwegingen liggen. Welke behandeling? Hormonen of chemotherapie? Welke soort chemotherapie? Een combinatie van beide? Welk voordeel wordt er verkregen? De arts heeft de opdracht om de therapiekeuze te individualiseren. In de werkelijkheid probeert hij de patiënt te plaatsen in een groep waarvoor therapiekeuzes gemaakt zijn. In dit computerprogramma zijn de gegevens bijeengebracht die het mogelijk maken het effect van de adjuvante behandeling over een periode van 10 jaar zichtbaar te maken. Bijvoorbeeld een patiënt heeft op basis van haar tumorgegevens 60 % kans om de komende 10 jaar aan borstkanker te overlijden. Adjuvante therapie voor deze patiënt zou volgens de bekende gegevens in absolute termen een toeneming op de kans van overleving van 10 % betekenen gemeten over een periode 10 jaar. De kans op overlijden wordt dus 50 % in plaats van de eerder genoemde 60 %. Hoe ziet dit er praktisch gesproken uit? Neem bijvoorbeeld een patiënte van 65

jaar die een tumor heeft die hormoonreceptor positief is, 1-2 cm groot is en geen tumor in de okselklieren. Het programma “adjuvant” geeft aan dat een dergelijke patiënt zonder behandeling 80 % kans heeft om na 10 jaar nog in leven te zijn, dat er 10 % kans bestaat om aan borstkanker te overlijden en eveneens 10 % kans bestaat om een andere oorzaak te overlijden. Vijf jaar behandeling met tamoxifen reduceert dit risico in absolute termen over 10 jaar met 2,4 % en indien gecombineerd met chemotherapie 3,6 %. Er zal weinig discussie bestaan dat het voordeel van de chemotherapie hier miniem is. Voor deze absolute winst van 1,2 % moet 98,8 % voor niets behandeld worden. Patiënten die een vrije keuze hebben blijken echter in een aantal gevallen wel degelijk te kiezen voor zo een miniem voordeel.

Het spreekt voor zich dat de gegevens die een dergelijke computerondersteunde keuze mogelijk moeten maken, niet makkelijk voor handen zullen zijn voor alle tumoren. In dit programma is het aantal gehanteerde prognostische variabelen nog beperkt en er zitten er velen in de pijplijn.

Wel illustreert dit programma dat er vorderingen gemaakt worden om de enorme hoeveelheid informatie die ter beschikking komt op enigerlei wijze in hanteerbare vorm aan de arts en de patiënt ten dienste te stellen.

De autonomie van de arts [11, 12]

Uit het voorgaande is duidelijk dat de arts niet meer de autonome professionele rol van vroeger heeft. In een interview met Robert Mees Valentijn voorzitter van de Orde van Medische Specialisten werd dit omschreven als “de specialist is zijn eigen toko kwijt”. In de begintijd van mijn artsenopleiding kon de arts datgene doen wat juist geacht werd. De mogelijkheden waren echter onvergelijkbaar met wat we nu kunnen. Een van de meest opvallende veranderingen naast de enorme technologische ontwikkelingen is de bureaucratisering en formalisering van de geneeskunde om grip te houden op de nieuwe en meestal kostbare ontwikkelingen. Wereldwijd is er sprake van managed care ontwikkeling. Wat is het motief voor deze ontwikkeling? Kostenbeheersing of het optimaal ter beschikking stellen van die zorg die door iedereen als redelijk wordt gezien? Waarschijnlijk beide. Een ding is zeker, we hebben ook in Nederland in beide opzichten gefaald. Het is te eenvoudig om de schuld bij de overheid te leggen, we hebben wel een taak er samen uit te komen.

De toenemende kosten in de oncologie worden enerzijds veroorzaakt door de vergrijzing van de samenleving met de daarmee autonome toeneming van het aantal kankergevallen anderzijds door verruiming van de indicaties en nieuwe ontwikkelingen.

Waar we in Nederland en in de afzonderlijke gezondheidsinstellingen tegenaan lopen is de afweging van de belangen van de organisatie tegenover de belangen van de patiënt. We zien dat

een bepaald probleem, dat altijd start op het raakvlak tussen de dokter en de patiënt, verschuift naar een probleem dat de dokter en de patiënt gezamenlijk hebben met het management van de zorg in de breedste zin van het woord. Je kunt je afvragen of het te rechtvaardigen is dat een behandeling die medisch geïndiceerd is, niet wordt uitgevoerd omdat er geen vergoeding voor geregeld is.

Het is goed u te realiseren dat bijvoorbeeld Heleen Dupuis, ethica en eerste kamerlid zeer kritisch staat ten aanzien van het vermogen van artsen om de juiste keuzes te maken die enerzijds gebaseerd zijn op medische kennis en anderzijds op algemene morele aspecten [13]. Het kan niet ontkend worden dat medische interventies, alhoewel in principe bedoeld om iets goeds te bereiken, in de praktijk een totaal andere uitwerking kunnen hebben en dat de arts lang niet altijd die objectieve allesweter is waar de patiënt op hoopt dat hij of zij is. Dupuis adviseert een professionele bescheidenheid in plaats van autonomie en vindt het van belang om artsen tijdens hun opleiding duidelijk te doordringen van de beperkte effectiviteit en bruikbaarheid van de geneeskunde. De ethicus Henk Ten Have is genuanceerder in dit opzicht en vermeldt dat een sterke beperking van de autonomie een negatieve invloed kan hebben op het commitment van de arts voor alle aspecten van de zorg. Ik ben het daar volledig mee eens.

De grote vrees van ongeremde medische consumptie is omgeslagen naar onderbehandeling omdat de gezondheidsorganisatie en de financiering niet op orde is. Niet alleen in Nederland maar ook in de Verenigde Staten zijn Managed Care Organisations regelmatig in conflict met artsen over hetgeen wel en niet moet gebeuren. In de Verenigde Staten heeft deze structuur vooral het financiële belang van de zorgaanbieders en hun aandeelhouders voor ogen. Dit is in Europa en Nederland niet het geval al is het duidelijk dat ook hier ontwikkelingen in de richting van commercialisering van de zorg merkbaar zijn.

De hier geschetste ontwikkeling heeft ook zijn weerslag op de autonomie van de patiënt. De ontwikkeling en implementatie van richtlijnen bepaalt min of meer wat de patiënt krijgt aangeboden. Iedereen weet dat de ontwikkeling van richtlijnen een langzaam en ook een continue proces is. Zo kan er op het internet informatie aanwezig zijn, bijvoorbeeld een verslag van een Medisch Congres, waaruit zou kunnen blijken dat een gevestigde standaard zou moeten worden aangepast terwijl dit in de praktijk nog lang kan duren. Patiënten kennen in toenemende mate de weg naar deze ontwikkelingen en confronteren artsen hiermee. Met name voor artsen die in de frontlinie van nieuwe ontwikkelingen bezig zijn kan hierdoor een zeer frustrerend gat tussen kennis en de werkelijkheid ontstaan. De vraag of kanteling van aanbodsturing van de zorg naar vraagsturing is niet met een simpel ja of nee te beantwoorden. Wel is het van groot

belang dat artsen actief deelnemen aan deze zeer belangrijke discussie, om de eenvoudige reden dat zij een cruciale schakel vormen in het gehele proces van zorgverlening.

Het invoeren van de zogenaamde diagnose-behandeling-combinaties in januari 2003 vormt in dit opzicht een enorme uitdaging maar ook een groot gevaar voor alle betrokken partijen. De essentie is dat op basis van een bepaalde diagnose het zorgproces van de patiënt stapsgewijs in kaart wordt gebracht en begroot, hopelijk inclusief adequate informatievoorziening. Ik hoop dat men zich realiseert dat de gang van zaken in een Academisch Ziekenhuis door de verwevenheid van onderwijs, opleiding, onderzoek en patiëntenzorg een andere is dan in de algemene ziekenhuizen. Het blijkt in de praktijk dat de tijd besteed aan onderwijs en onderzoek door onze samenleving minder wordt gewaardeerd dan de patiëntenzorg. Terwijl een goede en kritische opleiding gekoppeld aan onderzoek de artsen moet leveren die een kritische zorg in de toekomst moet schragen en genereren.

Dames en heren ik hoop u in dit overzicht in het kort enige inzage te hebben gegeven in enige aspecten van het vakgebied van de medische oncologie. Enerzijds in de voorhoede van de nieuwe medisch technologische ontwikkelingen die soms nieuwe mogelijkheden voor patiënten opleveren en de problemen die dit meebrengt om deze ontwikkelingen praktisch mogelijk te maken en anderzijds de taak die we hebben onze patiënten voor te bereiden en bij te staan indien er alleen ondersteunende maatregelen mogelijk zijn. Tevens heb ik u geschetst hoe complex en veeleisend de besluitvorming tot wel of niet behandelen verloopt met name tegen de achtergrond van de enorme bedreiging die van de ziekte kanker uitgaat. Dit stelt hoge eisen aan de gespreksvaardigheden en contactuele eigenschappen van de artsen die zich hiermee bezighouden. Ook inzicht in de eigen keuzen van artsen en waarom deze gemaakt worden is van belang voor een goed functioneren. Deze aspecten zijn zo veelzijdig dat men zich kan afvragen of dit door een en dezelfde persoon op een goede manier kan worden uitgevoerd.

Dames en heren studenten

Het onderwijs in de medische oncologie in Nijmegen is door mijn voorganger Wagener op een bijzondere wijze op de kaart gezet. De prijzen die hij heeft ontvangen op dit gebied zowel lokaal als internationaal zijn van een gouden rand voorzien met zijn uitverkiezing tot docent van het jaar 2000. Dit maakt duidelijk dat mijn taak niet eenvoudig zal zijn. De patiënt met kanker vraagt veel van een arts. Indien hij of zij met kennis van zaken en de bereidheid een belangrijk deel van zichzelf te laten zien de patiënten tegemoet treedt, is het een beroep waar

men veel voor terugkrijgt. Onze patiënten vragen niet het onmogelijke, wel om aandacht en medeleven en het gevoel dat ze niet in de steek gelaten worden. Maar vooral hoop ik u duidelijk te kunnen maken, dat veel van wat wij vanzelfsprekend vinden, gebaseerd is op uiterst complexe interacties, die verwondering en respect verdienen en om voortdurend onderzoek vragen. In dit opzicht leidt weinig kennis tot zekerheid, toegenomen kennis tot vragen en veel kennis tot de zekerheid dat de gestelde vragen altijd weer nieuwe zullen oproepen. Artsen hebben met beperkte kennis altijd vrij veel gedaan en moeten doen omdat ons de concrete problemen werden voorgelegd. Dit besef heeft ook voor u verplichtingen en ik hoop u in dit opzicht te stimuleren.

Het AOCN

Het Academisch Oncologisch Centrum van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud is een vrijwillig samenwerkingsverband op het gebied van de oncologie. We worden vaak ten voorbeeld gesteld, misschien wel te vaak. Er wordt ons gewezen op het belang van een goede PR naar buiten en dat we daarin te kort schieten. Persoonlijk vind ik de grootste prestatie die we samen in het UMC st Radboud geleverd hebben de bereidheid om werkelijk samen tot keuzes te komen van wat kan en zou moeten. Het is een voorrecht dit samen met allen die bij de oncologie betrokken zijn te kunnen doen. Het dagelijks bestuur van het AOCN is voor mij in dit opzicht een bron van inspiratie.

Collega's in de regio.

Het academisch ziekenhuis is uw natuurlijke partner, tenminste dat zou het moeten zijn. De enorme inspanningen die u levert om de steeds groeiende oncologische zorg gestalte te geven verdient respect en waardering. In onze complementariteit ligt onze winst en kracht. Graag wil ik hier mede vorm aan geven.

Woorden van dank

Aan het einde van mijn rede is het belangrijk stil te staan bij de personen en instellingen die hebben bijgedragen aan mijn benoeming. Het is de 2^e maal dat ik een inaugurele rede uitspreek en wil mij in mijn huidige dankwoord enigermate beperken.

Het spreekt voor zich dat zonder de goedkeuring van het Stichtingsbestuur en het College van Bestuur van deze universiteit en het bestuur van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud deze benoeming niet mogelijk zou zijn geweest en ik dank hen voor het in mij gestelde vertrouwen.

Het is aan de bereidheid en het inzicht van de hooggeleerde Wagener te danken dat er reeds nu een continuering van de aansturing van de afdeling is gerealiseerd terwijl wij nog kunnen profiteren van zijn specifieke kennis en ervaring.

Beste Theo, je hebt onze afdeling in de loop der jaren opgebouwd met zeer veel inspanningen en vasthoudendheid. Je hebt vaker aangegeven aan mij deze fakkel te willen overdragen hetgeen ik als gebaar zeer gewaardeerd heb. Echter de invloed van de voorganger op de benoeming van de opvolger is per definitie zeer beperkt en zou zelfs moeten ontbreken. Het feit dat ik hier toch sta zal dus wel een bijzondere samenloop van omstandigheden zijn. Dat ik samen met alle medewerkers op dit moment de volledige ruimte heb om de afdeling verder gezicht te geven onderstreept je bijzondere karakter.

Hooggeleerde Punt, beste Kees,

We hebben samen een mandaat gekregen de medische oncologie in Nijmegen verder gestalte te geven. Ik heb hier grote verwachtingen van. Vandaag blijf ik in jouw stijl, niet te veel woorden maar aan de slag.

Medewerkers van de afdeling medische oncologie.

Jullie verdienen het om hier met name genoemd te worden want het is dankzij jullie vertrouwen dat ik het aandurf deze taak op mij te nemen. Niets kan alleen gedaan worden en wordt alleen gedaan, ik ben me hier ten volle van bewust. Jullie bereidheid om samen het werk te klaren ook als dit niet op het podium plaatsvindt vertegenwoordigt de werkelijke kracht van onze afdeling, ik hecht er zeer aan dit team in stand te houden en daar energie in te stoppen.

Dames en heren leden van de Verpleegkundige staf,

De zorg zoals die door de verpleging op de afdeling en polikliniek gerealiseerd wordt is van zeer hoge kwaliteit. In de vele nagesprekken die ik met nabestaanden van patiënten mocht hebben is dit nimmer onvermeld gebleven. Uw persoonlijke zorg voor de patiënt is een van de belangrijkste elementen die bijdragen aan hoop en vertrouwen, en indien nodig acceptatie en berusting. De verpleegkundige kijkt vanuit een andere hoek als de arts naar dezelfde patiënt en zijn of haar problemen. De gecombineerde visies representeren per definitie een breder en daardoor een beter blikveld. Een feit dat ik reeds vele jaren samen met u heb mogen ervaren.

Willemien, en ook Huib, Maarten en Ine,

Het leven kent vele verrassingen, aangename echter soms ook onaangename. Van dit laatste hebben we samen ook iets kunnen proeven. Het was niet alleen bitter maar maakte mij ook duidelijk welke enorme betekenis jullie voor mij hebben, maar ook wat het leven en gezondheid voor mij en anderen betekent.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Visser O, Coebergh J, Schouten L, Dijk J van (editors) Incidence of cancer in the Netherlands 1997. Utrecht: Vereniging van Intergrale kankercentra, 2001..
2. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, Torn Broers GH, Pijpe J, Mastik MF, Hoekstra HJ, van den Berg E, Scheper RJ, van der Graaf WT. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol.* 2000;18:3211-20.
3. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, Matsuda H, Kitamura Y. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 1999;59:4297-300.
4. Siminoff L, Zhang A, Colabianchi N, Saunders Sturm C, Quansheng S. Factors that predict the referral of breast cancer patients onto clinical trials by their surgeons and medical oncologists. *J Clin Oncol* 2000;18:1203-11
5. Stiggelbout A, de Haes C. Patient preference for cancer therapy: an overview of measurement approaches. *J Clin Oncol* 2001;19:220-30
6. Moore M, Sullivan B, Tannock I. How expert physicians wish to be treated if they had genitourinary cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1736-45
7. Ravdin P, Siminoff L, Davis G, Mercer M, Hewlett J, Gerson N, Parker H. Computer to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:980-91
8. Bom-test met Paskwil 2000. *Medische Oncologie* 2000;3:5-7
9. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher E, Wittliff J, Wolmark N. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2000;93:112-20
10. Schwartz W. Life without disease. The pursuit of medical utopia. University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London. 1998.
11. Ten Have H. Re-evaluating professional autonomy in health care. *Theoretical Medicine and Bioethics* 2000;21:503-13
12. Dupuis H. Professional autonomy: A stumbling block for good medical practice. An analysis and interpretation. *Theoretical Medicine and Bioethics* 2000;21:493-502