

Veranderende werkelijkheid

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. TH. WOBES

Radboud Universiteit Nijmegen



AFSCHEIDSREDE PROF. DR. TH. WOBBS



De plaats van de chirurg in de behandeling van de patiënt met kanker en in het bijzonder borstkanker is in de loop van de eeuwen veranderd, zegt Theo Wobbes in zijn afscheidsrede als hoogleraar Chirurgische oncologie. Nog steeds is de chirurg vaak de eerste behandelaar en moet de patiënt het hebben van zorg-

vuldig uitgevoerde chirurgie. De chirurg is echter geen eenling meer, maar onderdeel van een keten specialisten die allen hun bijdrage leveren aan de behandeling. Omdat het oncologische veld niet meer volledig kan worden overzien door één chirurg moet er differentiatie ontstaan. De chirurg-oncoloog zal onderdeel gaan uitmaken van een groep chirurgen die allen hun eigen aandachtsgebied hebben binnen de oncologie. Hierdoor kunnen nieuwe ontwikkelingen nauwkeuriger worden gevolgd en toegepast.

Prof. dr. Theo Wobbes (Groningen, 1946) studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen en werd in Deventer en Groningen opgeleid tot chirurg. Gedurende bijna twee jaar was hij *special fellow* van het KWF om zich in de chirurgische oncologie te bekwamen. Vanaf 1982 was hij werkzaam als oncologisch chirurg binnen de afdeling Heelkunde van het UMC St Radboud en vanaf 1985 als universitair hoofddocent in de chirurgische oncologie. Hij bekleedde de leerstoel Chirurgische oncologie sinds 1996. Hoewel hij zich breed heeft ingezet, is zijn belangstelling steeds uitgegaan naar patiënten met borstkanker. Hij publiceerde meer dan 270 (inter)nationale wetenschappelijke artikelen en was auteur of redacteur van een aantal leer- en handboeken. Tevens is hij auteur van *Chirurgie en technologie. Een filosofisch essay*.

VERANDERENDE WERKELIJKHEID

Veranderende werkelijkheid

Rede uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar in de Chirurgische oncologie aan het UMC St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op woensdag 11 maart 2009

door prof. dr. Th. Wobbes

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 978-90-9024185-2

© Prof. dr. Th. Wobbes, Nijmegen, 2009

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

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Bij een afscheidscollege verwacht men van de hoogleraar een terugblik op zijn loopbaan, reflectie over die loopbaan en mogelijk een blik in de toekomst. De vraag is natuurlijk of dat moet en of het niet anders kan. Bij gelegenheid van het vijftigjarig bestaan van de afdeling Heelkunde in 2005 heb ik de geschiedenis van de afdeling, waarbij inbegrepen die van de chirurgische oncologie, uitgebreid beschreven.¹ In twee andere boeken, waarvan één met de titel *Chirurgie en technologie*, heb ik mijn reflecties weergegeven op het chirurgische bedrijf.^{2, 3} Ik heb meer dan 28 jaar, waarvan 27 jaar in Nijmegen, patiënten met kwaadaardige aandoeningen behandeld en u kunt ervan uitgaan dat ik veel ervaring heb gekregen. Maar ook dat ik toch af en toe nog steeds verrast werd door dingen in het vakgebied en dat ik ook nog veel zou kunnen leren. Het leven is en blijft immers een leerschool, een cliché dat geldig blijft, daarom is het een cliché.

Het is bijna twaalf jaar geleden dat ik in mijn inaugurele rede, met de titel 'Chirurgische oncologie, tussen middelpunt en marge', het gehoor trachtte duidelijk te maken dat het specialisme een centrale plaats inneemt in de op genezing gerichte behandeling van de patiënt met kanker en dat in de chirurgische oncologie de marge een kernthema is. Er is sindsdien niets veranderd, de patiënt met kanker moet het primair nog steeds van chirurgie hebben. U verwacht van mij natuurlijk een opsomming van allerlei veranderingen, vooral van verbeteringen en de vaststelling dat wij in het afgelopen decennium in de chirurgie een belangrijke stap voorwaarts hebben gemaakt. De vooruitgang is betrekkelijk. Er zijn geen nieuwe technologieën bijgekomen in de zin dat ermee bereikt is dat er grotere genezingskansen ontstaan zijn. Er zijn wel degelijk vooruitgangen geboekt, niet door veranderingen in de chirurgie op zich, maar door veranderingen in het denken vanuit de chirurgie over kanker. Chirurgische technieken zijn echter dezelfde gebleven, het mes wordt nog steeds gehanteerd en de schaar blijft zijn werk doen, mits goed geleid. Nog steeds is het streven de tumor niet te zien tijdens de operatie, maar toch te verwijderen met behoud van maximale functie van het achtergebleven weefsel, dat minimaal een lichaamsdeel of orgaan is en maximaal de patiënt. U vraagt natuurlijk direct: en de minimaal invasieve chirurgie dan, de zogenaamde sleutelgat-chirurgie? Heeft die niet een belangrijke bijdrage geleverd aan de behandeling van de kankerpatiënt? Nou, nee. Wel in de zin dat de operatie mogelijk minder impact heeft op de patiënt, maar oncologisch gezien zijn er tot nu toe geen voordelen te halen. Linksom of rechtsom, de tumor moet nog steeds met een zekere marge worden verwijderd. Als iemand in staat is op minimaal invasieve wijze een adequate dikkedarmresectie te doen, dan juich ik dat toe. Het gaat er uiteindelijk om of wij de patiënt door deze ingreep beter hebben gemaakt of in elk geval een goed uitgangspunt hebben meegegeven voor verdere adjuvante behandeling.⁴

Het fatalistische denken dat veel oudere chirurgen, maar ook andere specialisten, niet vreemd is als het over kanker gaat, is omgeslagen in meer optimistische chirurgie. Het is nog niet zo lang geleden dat ik voor oncologisch geïnteresseerde internisten een voorzichtige houding hield over de betekenis van resectie van levermetastasen bij patiënten die eerder voor een colon- of rectumcarcinoom werden behandeld. De kern van mijn boodschap was toen: honderd procent remissie in twee uur, een oneliner die sommigen van u zich nog wel zullen herinneren. Toen aan het einde van het verhaal de voorzitter vroeg wie er in geloofde, stak ongeveer de helft van de aanwezigen een groen formulier op, waarmee zij hun geloof bevestigden. Met andere woorden, de andere helft had zijn of haar bedenkingen. Mijn idee is altijd geweest: laat ze maar, de tijd zal hen vanzelf wel wijzer maken. Ik denk dat er op dit moment geen internist meer is die mijn idee van toen in twijfel zal trekken. Gaandeweg zijn wij tot de conclusie gekomen dat agressieve chirurgische behandeling van levermetastasen van een colon- of rectumcarcinoom alsnog tot genezing kan leiden. Wij vonden bij door onszelf behandelde patiënten een vijf-jaars-overleving van bijna vijftig procent.⁵ Natuurlijk berust dat getal op zorgvuldig geselecteerde patiënten. Er zijn ook gezwellen die een agressieve chirurgische benadering niet toelaten omdat ze al vanaf het begin van hun bestaan een ongecoördineerd patroon van zich verspreiden hebben. Een voorbeeld daarvan is borstkanker. Maar toch vindt men af en toe in de literatuur artikelen waarin ook bij deze patiëntengroep wordt aangetoond dat door incidenteel agressief te zijn winst kan worden geboekt. Het is voor de chirurg die zich bezighoudt met de behandeling van de patiënt met kanker van het allergrootste belang een open oog te houden voor de mogelijkheid, ook in gevorderde stadia van ziekte, uitzaaiingen chirurgisch te verwijderen met op zijn minst het doel het leven te verlengen, maar niet zelden ook om alsnog genezing te bereiken.

Waar ik het na deze inleiding eigenlijk met u over wil hebben is de patiënt die mijn hele professionele leven mijn speciale belangstelling heeft gehad: de vrouw met borstkanker. Ik zal de veranderingen die er in de loop der eeuwen hebben plaatsgevonden in een perspectief plaatsen zodat u duidelijk wordt hoe het denken in de chirurgie en de plaats van de chirurg is veranderd voor de behandeling van patiënten met deze ziekte of, anders gezegd, hoe de werkelijkheid is veranderd en nog steeds aan het veranderen is.

Wat verstaan wij onder werkelijkheid? Hieronder verstaan wij over het algemeen de wereld waarin wij leven, de realiteit. Voor deze rede gebruik ik een aan Aristoteles toegeschreven definitie: 'Een overtuiging die door alle mensen wordt gedeeld, wortelt in de werkelijkheid', een uitspraak die wat meer voorzichtigheid inhoudt dan ons besef van realiteit. Als iedereen het vindt, zal het wel zo zijn. Als iedereen zegt dat de aarde plat is, dan wortelt dat in de werkelijkheid. En dat is lang zo geweest. Ook in de geneeskunde hebben opvattingen lang standgehouden omdat iedereen ze steunde. U ziet dus dat er nog wel wat valt af te dingen op dat idee van werkelijkheid van Aristoteles, maar ook op dat van onszelf. Einstein gaf aan het begin van de vorige eeuw mijns inziens goed

weer hoe over de werkelijkheid zou moeten worden gedacht: 'Het geloof in een externe wereld onafhankelijk van het waarnemend subject is de basis van alle natuurwetenschap. Omdat evenwel zintuiglijke waarneming slechts indirect informatie geeft van deze externe wereld, kunnen we deze laatste alleen vatten met speculatieve middelen. Dientengevolge kan onze notie van fysieke realiteit nooit finaal zijn'. Dat betekent dus dat wij met de interpretatie van de werkelijkheid afhankelijk zijn van voortschrijdend inzicht en van wetenschappelijke ontdekkingen die het mogelijk maken de werkelijkheid of de interpretatie ervan aan te passen. De realiteit is aan verandering onderhevig al naar gelang onze op waarneming gebaseerde kennis zich uitbreidt. Ik zal u uitleggen hoe voor de chirurg de werkelijkheid, in dit geval voor borstkanker, in de loop der tijd is veranderd.

Laat ik beginnen met een terugblik op de mogelijkheden die er in de loop van de eeuwen, tot in de twintigste eeuw toe, waren voor de vrouw die borstkanker overkwam. Daar kunnen wij eigenlijk heel kort over zijn: die waren er niet en de ziekte was voor iedere vrouw in feite lethaal. Het carcinoom kreeg vaak de gelegenheid zich lokaal in zijn volle omvang te ontwikkelen en daarbij tegelijkertijd de algemene toestand te ondermijnen. Er was geen enkele medische weerstand tegen de zekere groei van de tumor. Het natuurlijke beloop moest *nolens volens* worden afgewacht. Het is bekend dat vrouwen met ulcererende (zwerende) tumoren werden verstoten wegens de ermee gepaard gaande stank, die door de omgeving niet meer was te verdragen.

Maar laten we eerlijk zijn: waartegen was tot in de twintigste eeuw toe wel kruid gewassen? Men was als mens tot voor honderd jaar overgeleverd aan de spelingen van de natuur. Rationele behandelingsvormen waren er niet, alleen chirurgie kon soms wat voor je betekenen. Je verbaast je soms dat de mens het, ondanks gebrek aan gezondheidszorg, heeft kunnen uithouden. Het denken over het ziek zijn, zelfs tot in de negentiende eeuw, kunnen wij heden ten dage niet meer bevatten. Men had het over kwade vochten die de oorzaak zouden zijn van ziekte, de zogenaamde humorenleer, die berustte op ideeën van Hippocrates en Galenus. De relatieve verdeling (balans) van gele gal, zwarte gal, bloed en slijm bepaalde het al of niet gezond zijn. Men had in die tijd ook geen ziekte, men was een zieke. Het ziek zijn werd bijvoorbeeld niet in relatie gebracht met een pathologisch substraat in een orgaan, zoals wij dat tegenwoordig doen.

De chirurgie heeft zich tot ver in de negentiende eeuw toe eigenlijk beperkt tot zichtbare en vooral traumatische afwijkingen. Vanaf de oudheid waren voornamelijk in oorlog en strijd opgelopen verwondingen het doelgebied van bekende artsen en chirurgen. De in chirurgische kringen nog altijd geroemde Ambroise Paré, bijvoorbeeld, kreeg vooral bekendheid door het opnieuw uitvinden van de vaatligatuur na het amputeren van een extremitet op het slagveld. Verder waren liesbreuken interessante chirurgische objecten, maar natuurlijk ook een uitwendig orgaan als een door ziekte aangetaste vrouwenborst. Men had al heel vroeg door dat bepaalde borstzwellingen uiteindelijk tot

de dood leiden. Hoewel de Romeinen reeds borstampuaties zouden hebben uitgevoerd, was men tot in de zestiende eeuw terughoudend met chirurgie, vooral ook door de nog steeds bestaande invloed van Galenus en die van de kerk door het Concilie van Tours in 1162 (*ecclesia abhorret a sanguine*). Men deed liever een aderlating om de zwarte gal te laten afvloeien omdat vrouwen met de ziekte namelijk vaak zo melancholisch waren, wat u niet verbaast. Lokale middelen die onze lachlust opwekken, zoals warme diereningewanden of kikkers, moesten genezing brengen. Indien men wel een amputatie deed dan liet men het soms wat langer bloeden vóór de bloeding met het brandijzer te stelpen, juist om die zwarte gal te laten ontsnappen. Overigens heeft de humorenleer tot ver in de negentiende eeuw invloed gehad.

In de zestiende eeuw begon er enige verandering te komen in de afwachtende houding ten aanzien van borstkanker. Niet dat iedere vrouw zich meteen onder behandeling stelde van een chirurg. Toch deed men in die tijd wel amputaties, zoals de tekening van Romeyn de Hooghe laat zien, een bekende spotprenttekenaar uit de zeventiende eeuw. De getoonde afbeelding was niet spottend bedoeld, maar had in dit geval een moralistisch doel: 'Zoals een kanker alleen genezen kan worden door tijdig een scherp mes te gebruiken, zo moeten afgedwaalde zielen door een pijnlijke correctie op het rechte pad worden gebracht'.⁶ Maar aan de andere kant mogelijk ook niet. Een voorbeeld hiervan zien we op een schilderij van Rembrandt, waarop hij Bathseba uitbeeldt, de vrouw op wie koning David viel, met alle gevolgen van dien. Als we goed naar de linkeroksel en de laterale zijde van de linkerborst kijken, dan zien we onregelmatig-



Ets van Romeyn de Hooghe (1645-1708) waarop een borstampuatie wordt uitgebeeld.

heden die kunnen wijzen op regionaal uitgezaaide borstkanker. Deskundigen nemen aan dat hij als model voor de vrouw op dit schilderij Hendrickje Stoffels heeft genomen, zijn vriendin. En we weten dat zij negen jaar later overleed onder het beeld van een gemetastaseerd mammacarcinoom. Rembrandt heeft vast niet gezegd: "Hendrickje, je moet er eens mee naar de dokter gaan". Het past ook in die tijd om het hebben van een dergelijke afwijking niet als ziek zijn te beschouwen. Dat was men tenslotte ook niet, dat werd men pas later.

Als men zich in de achttiende en

negentiende eeuw onder behandeling stelde van de chirurg dan vereiste dat grote moed omdat een borstamputatie zonder verdoving plaatsvond of hoogstens onder invloed van enige alcohol. Tot bij twintig procent van de patiënten eindigde een operatie met de dood wegens een wondinfectie omdat men van micro-organismen geen weet had. Hoe het toeling, blijkt uit een dagboekverslag uit 1811 van de Engelse schrijfster Frances (Fanny) Burney (1752-1840). Het team bestond uit zeven zwart geklede mannen en een verpleegster. De patiënte kreeg van tevoren een glas wijn waarna een transparent grof geweven zakdoekje over haar gezicht werd gelegd. Vervolgens onderging ze de ope-



Rembrandt Harmensz van Rijn (1606-1669): Bathsheba in bad (II Samuel 11:5-10). De linkerborst en -oksel vertonen onregelmatigheden die op borstkanker kunnen wijzen.

ratie die werd uitgevoerd door de militaire chirurg Antoine Dubois, geassisteerd door Jean Dominique Larrey, de chirurg van Napoleon. Zij beschrijft de ingreep in detail, waarbij zij als het ware zowel de schrijfster als de chirurg is. Zij schreeuwde het uit van de pijn gedurende de hele incisie en onderging daarna stil de rest van de operatie die ongeveer twintig minuten duurde. Ze overleefde de operatie, maar kon maandenlang er niet over praten zonder het opnieuw te voelen. Ook overleefde ze de borstkanker.⁷

Pas tegen het einde van de negentiende eeuw durfde men het aan de ziekte lokaal aan te pakken. Ik zeg 'durfde' omdat heel veel chirurgen tot dan toe sceptisch waren geweest over de te verkrijgen resultaten. Immers, zelden overleefde een vrouw de ziekte ondanks de risicovolle chirurgie. Een man als Sir James Paget liet in 1853 weten dat hij weinig hoop had dat chirurgie de uiteindelijke oplossing voor de ziekte zou zijn.⁸ Maar ook Hayes Agnew (1818-1892), van wie ik hier een afbeelding laat zien, schreef: 'Ik geeft de hoop niet op dat carcinoom ergens in de toekomst genezen zal worden, maar dit gezegende doel zal nooit door het mes van de chirurg bereikt worden'.

Maar goed, u weet hoe chirurgen zijn: *sometimes wrong but never in doubt*. Het bloed kruipt toch waar het niet gaan kan. Sinds chemici ether hadden gemaakt en was vastgesteld dat daarmee bewusteloosheid kon worden verkregen en sinds Pasteur micro-



Thomas Eakins (1844-1916): 'The Agnew Clinic' (1889), waarop een borstoperatie wordt uitgevoerd.

organismen had ontdekt als mogelijke oorzaak van ziekten en infecties, was het een kwestie van tijd dat met deze ontdekkingen iets ten gunste van de chirurgie werd gedaan. Tegen het einde van de negentiende eeuw kwamen voor de chirurgie langzamerhand de remmen los. Dat is toch relatief laat als we ons realiseren dat Darwin zijn *Origin of species* al in 1859 het licht had doen zien en Marx *Das Kapital* in 1867.

Een van de bekendste chirurgen die in het verband van borstkanker moet worden genoemd is William Stewart Halsted, die in het Johns Hopkins Ziekenhuis in Baltimore de techniek verder ontwikkelde van de radicale mamma-amputatie, vooral met de bedoeling het lokale probleem op te lossen. Zijn handelen is niet zonder kritiek geweest. Hij was in Duitsland opgeleid bij belangrijke chirurgen, zoals Ernst Küster (1839-1930) in Berlijn en Richard von Volkmann (1830-1889) in Halle. Van Küster leerde hij de oksellymfklieren te verwijderen. Hoewel Von Volkmann alleen de fasciale bedekking van de musculus pectoralis meenam en de oksellymfklieren, heeft Halsted altijd gepropageerd ook de onderliggende borstspieren mee te nemen, een concept dat was gebaseerd op de vinding van Rudolf Heidenhain (1834-1917), dat niet zelden tumor in de spier werd aangetroffen. Met de microscoop had hij deze bevindingen gedaan. Verder nam hij de hele borsthuid mee en bedekte hij het defect met een huidtransplantaat. Belangrijk is op te merken dat Halsted zich liet leiden door een patholoog die op empirische gegevens suggereerde dat er wel eens tumor in de musculus pectoralis zou kunnen zitten. Het lijkt een begin van wetenschappelijk denken te zijn. Overigens was over het algemeen wetenschappelijk denken chirurgen in de eerste helft van de twintigste eeuw vreemd. Beleid werd bepaald door *Herr Professor*, wat in de praktijk betekende dat er



Thomas C. Corner: William Stewart Halsted (1852-1922).

scholen ontstonden gebaseerd op waarheden die slechts op meningen berustten, de laagste tree in evidentie dus. Ook Halsted werd deze houding verweten. Maar hij was dan ook in Duitsland opgeleid.

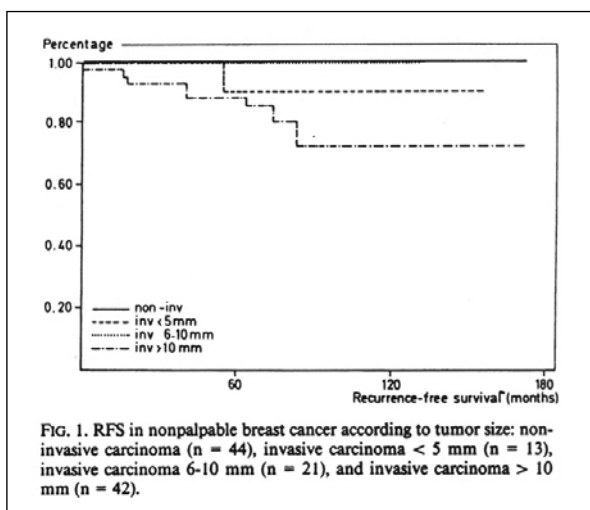
Hoe waren de behandelingsresultaten van de chirurgie van borstkanker aan het begin van de twintigste eeuw? De hoogleraar Korteweg, die gewerkt heeft in Groningen, Amsterdam en Leiden, maakt hiervan in 1903 melding in een kritisch artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* met de titel 'Carcinoom en statistiek'.⁹ Blijvende genezing, waaronder hij een drie-jaarsoverleving verstond, was 6 tot 10 procent geweest in 1875. Deze was in het begin van de twintigste eeuw gestegen tot 16 tot 30 procent. Hij stelde dat, ook al stierven vrouwen later toch nog, zij wel bevrijd waren van plaatselijk recidief, vanuit psychisch oogpunt een grote winst. Waar het mij in dit artikel om gaat was het denken in die tijd over borstkanker. Korteweg geeft dat als volgt weer: '... terwijl dus de lokale genezing met 18pCt steeg, vermeerderden de inwendige metastasen in die mate, dat het schijnt dat bij alle patiënten die bij de uitbreiding der operatie voor plaatselijk lijden behoed werden, de kankerinfectie reeds te ver in het lichaam was ingedrongen om een genezing, door welke plaatselijke behandeling ook, mogelijk te doen zijn; zij waren reeds reddeloos verloren en bleven dit, niettegenstaande het volledig succes van de operatie. Beschouwt men dus alleen de blijvende genezingen, dan vindt men ook hier vóór en na 1880 dezelfde resultaten'.

Waar Korteweg meer dan honderd jaar geleden op basis van een statistische analyse ook op wees, was dat het soort van borstkanker meer invloed heeft op het beloop dan het tijdstip van de operatie. Hij komt tot de conclusie '... dat wij slechts goedaardige carcinoom kunnen genezen, en dat het gemiddelde borstcarcinoom meestal, op het ogenblik dat het ter operatie komt, onze kunst reeds over het hoofd is gegroeid.' Eigenlijk was zijn idee, evenals dat van vele van zijn tijdgenoten en voorgangers, dat niet de chirurgie de prognose bepaalt, maar *avant la lettre* het biologische gedrag van de tumor.

Er waren in de loop der jaren zeker kritische chirurgen die consequenties verbonden aan deze gedachte. Waarom zo uitgebreid opereren als het de patiënt toch niet redt? Kan het chirurgisch niet wat minder? Patey uit het Middlesex Hospital in Londen introduceerde in de dertiger jaren van de vorige eeuw al de later naar hem genoemde 'operatie volgens Patey', waarbij de onderliggende grote borstpier werd gespaard. Het gaf een stuk minder verminking omdat de okselcontour intact werd gehouden. George Crile Jr. van de Cleveland Clinic propageerde de borstsparende operatie al in 1971. Aan de andere kant waren er ook chirurgen die veel verder gingen dan Halsted. Door sommigen (Urban) werden mediastinumklieren – de klieren naast het borstbeen – verwijderd, door anderen ook supraclaviculaire lymfeklieren, dus de klieren boven het sleutelbeen. Soms werd zelfs de arm meegenomen in een streven de tumor als het ware in te halen.¹⁰

Toen ik in het begin van de tachtiger jaren uit Groningen komend mijn werk in Nijmegen begon, berustte het denken in beide klinieken, maar ook elders in Nederland, nog op het bekende halstedprincipe. Dit gaat er eenvoudig van uit dat een tumor ergens in de borst ontstaat, daarna naar de lymfeklieren uitzaait en daarna via het bloed naar de organen. Als je van een dergelijk anatomisch en in zeker opzicht mechanisch idee uitgaat, dan kun je als chirurg de ziekte als het ware inhalen. Zolang de tumor nog beperkt blijft tot de borst of de lymfeklieren kun je met een operatie de patiënt nog genezen. In verscheidene klinieken deed men in het begin van de tachtiger jaren nog de radicale mamma-amputatie volgens Halsted en toen ik in Nijmegen kwam, deed men daar consequent de infraclaviculaire biopsie van Haagensen, de zogenaamde okseltopbiopsie, die ook berustte op het anatomisch gefundeerde halstedprincipe. Indien deze hoogste lymfeklier van de oksel tumorweefsel bevatte dan werd aangenomen dat de patiënt niet meer te genezen was en werd afgezien van een amputatie. Ikzelf, en ik niet alleen, ben altijd van mening geweest dat we daarmee een aantal vrouwen tekort deden. Dit anatomische selectie criterium deed geen recht aan de biologie van mammacarcinoom.

In feite berust ook het idee van het op dit moment in de belangstelling staande borstzelfonderzoek op hetzelfde halstedprincipe en in feite ook de borstkankerscreening. Hoe eerder je erbij bent hoe groter de kans is te overleven was het adagium. De werkelijkheid lijkt in dit opzicht veranderd. De vraag is namelijk of dat principe van: hoe eerder je borstkanker ontdekt hoe beter het met je gaat, inderdaad een reëel principe is. Er zijn critici die er heel anders over denken en die volhouden, net zoals de pioniers een



De tien-jaarsoverleving van door borstkankerscreening ontdekte niet-voelbare mammacarcinomen.¹¹

eeuw tevoren, dat borstkanker al vanaf het begin in potentie een uitgezaaide ziekte is. Niet dat dat bij iedereen het geval is, maar het wordt als een uitgangspunt aangehouden. Een voorbeeld dat ik wil noemen ontleen ik aan eigen onderzoek. Wij bestudeerden in de jaren tachtig van de vorige eeuw de invloed van borstkankerscreening en stelden vast dat zelfs vrouwen met niet-voelbare borstkanker, kleiner dan een halve centimeter, niet een honderd procent tienjaarsoverleving hadden,

maar één van negentig procent. Was de tumor niet te voelen en was deze groter dan één centimeter, dan was de ziektevrrije tien-jaarsoverleving ongeveer zeventig procent.¹¹ Kun je er nog vroeger bij zijn als vrouw als je op de foto een tumor aantreft die niet is te voelen?

U kent ongetwijfeld het nieuwe standpunt van kwr Kankerbestrijding dat het sinds jaar en dag aangeraden maandelijks borstzefonderzoek niet meer hoeft te worden uitgevoerd omdat het evidence based, dus klinisch-wetenschappelijk onderbouwd, niet bijdraagt aan verminderde sterfte aan borstkanker. Al dat gevoel leidt maar tot meer onderzoek en ingrepen, maakt de vrouw ongerust en kost een hoop geld. Bovendien, als er niets te voelen is wil dat niet zeggen dat er geen borstkanker is.

Maar er is aan de andere kant nog wat, iets wat in tegenspraak is met deze opvatting. Borstkanker wordt het laatste decennium sterk uitgegroot. De oorzaak hiervan is ongetwijfeld dat de vrouwenborst een cultureel orgaan is geworden. Het is een onderdeel van het vaak illusoire schoonheidsideaal. Oktober is de door Pink Ribbon georganiseerde borstkankermaand. Er wordt dan een glossy tijdschrift gemaakt onder andere om vrouwen te attenderen op borstkanker. Er is een galafeest waar een *award* wordt uitgereikt. Het geld dat door Pink Ribbon wordt verdiend, wordt gelukkig tegenwoordig ingezet voor ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek. Mijn grootste bezwaar is dat de doelgroep vooral jonge vrouwen zijn, terwijl borstkanker, evenals veel andere kwaadaardige tumoren juist op oudere leeftijd voorkomt. Meer dan 75 procent van de vrouwen met borstkanker is ouder dan 50 jaar, 13 procent is jonger dan 45. Bovendien heeft mammografische screening bij jonge vrouwen weinig zin en moeten we het bij de vroege diagnostiek hebben van palpatie. Om commerciële redenen heeft men voor jonge vrouwen gekozen, dat is duidelijk. Maar al deze activiteiten leiden er wel toe dat vrouwen borstbewust worden gemaakt. Hoe kun je dan zeggen dat borstzefonderzoek niet meer hoeft? Het lijkt wel of de belangen van de commercie en de wetenschap hier botsen. Een mammacarcinoom zal toch op een of andere manier ontdekt moeten worden. Ondanks de beperkingen kun je toch niet zeggen: laat maar waaien! Ik denk dat het belangrijk is vrouwen eerlijk voor te lichten over de ziekte borstkanker en hun de mogelijkheden en tegelijkertijd de beperkingen te vertellen. Borstkanker is nog altijd een ernstige ziekte en leidt bij 25 procent van de getroffen vrouwen in 5 jaar tot de dood. Geen optimistische verhalen als: 'U bent er gelukkig op tijd bij geweest'. De patiënt moet ook niet na de behandeling worden verleid tot uitspraken als: 'Ik heb mijn borstkanker overwonnen en ik ben schoon verklaard'. Het zou goed zijn een realistisch standpunt in te nemen, zoals de journaliste Karin Spaink, die voor borstkanker werd behandeld, dat doet. In haar boekje *Open en bloot*. Borstkanker zonder opsmuk geeft zij als ervaringsdeskundige aan dat zij heeft begrepen waar het bij borstkanker om gaat: het gaat over kansen. Je moet leren met al je onzekerheden om te gaan. Je moet wennen aan de dood die ineens over je schouder meekijkt.¹²

Ik wil ook nog een kritische noot plaatsen bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Als zelfonderzoek niet van invloed is op de sterfte aan borstkanker, hoe kan een bevolkingsonderzoek dat dan wel zijn? Ik kreeg toen ik het las een beetje het gevoel dat ik had toen ik hoorde dat Sinterklaas niet bestond: wat is er nog meer niet waar? We zijn er met screening inderdaad eerder bij, omdat vaak niet-voelbare tumoren worden ontdekt. Maar ik heb u al laten zien dat ook dat geen garantie biedt op het overleven van de ziekte. Na meer dan dertig jaar screeningsactiviteiten menen de Denen Gøtzsche en Nielsen op basis van een Cochrane-analyse dat er slechts een minimaal effect is (minder dan één procent), waarbij zij in hun conclusie stellen dat het nog steeds niet duidelijk is of borstkankerscreening nu meer voordelen heeft dan nadelen.¹³ We ontdekken inderdaad veel meer in situ carcinomen, mogelijk voorlopers van borstkanker. Maar de incidentie van het invasieve carcinoom is desondanks niet gedaald. Moeten al deze niet-invasieve carcinomen wel worden behandeld? Eigenlijk bestaat er een soortgelijke discussie bij prostaatacarcinoom en daar zien wij af van screening omdat het meer nadelen dan voordelen oplevert. Met andere woorden: doen wij aan de ene kant niet teveel bij vrouwen die door screeningsactiviteit worden geselecteerd? En is aan de andere kant de vroege diagnostiek wel een factor in een verhoogde kans op overleving voor de individuele patiënt? Op basis van eigen onderzoek stelden wij vast dat door screening vooral relatief gunstige carcinomen worden ontdekt. De mitotische activiteitsindex (MAI) van het door screening ontdekte carcinoom was significant lager dan die van het klinisch ontdekte carcinoom. Door screening worden dus minder agressieve tumoren ontdekt. Dat zou kunnen betekenen dat de sterfte aan borstkanker door screening veel minder positief wordt beïnvloed dan men zou willen.¹⁴ Wat betreft het door screening ontdekte ductaal carcinoom in situ: recent werd door Kuerer uit het MD Anderson Hospital een sterk pleidooi gehouden onderzoek te doen naar kenmerken hiervan. Een *concerted action* zou het uiteindelijk mogelijk moeten maken een groep patiënten te onderscheiden die wel of niet behandeld zou moeten worden.¹⁵

De volgende vraag is dan natuurlijk, honderd jaar nadat Korteweg het al had verwoord: wat doe je dan als chirurg nog? Dan loop je toch wel vaak achter de feiten aan. Ja, dat is ook niet zelden zo. Dan moet je toch bescheiden zijn? Maar dat heeft bij chirurgen niet geleid tot defaitisme maar tot nieuwe concepten: de borstsparende behandeling. Als je geen amputatie hoeft te doen om de patiënt te redden waarom zou je dan niet minder doen? Dat was natuurlijk wel een andere manier van denken en misschien wel een juiste.

Aanvankelijk was er nogal wat weerstand tegen de borstsparende behandeling. Maar voorstanders hadden op basis van prospectief gerandomiseerd onderzoek duidelijk aangetoond dat met een ruime lokale excisie, gevolgd door voldoende bestraling, dezelfde overlevingsresultaten konden worden bereikt. Veronesi uit Milaan publiceerde in 1981 de resultaten van de borstsparende behandeling bij tumoren gelijk aan of kleiner dan twee centimeter. (16) Een paar jaar later liet ook Bernhard Fisher zien in de NSABP

B-06-studie dat er geen verschil in overleving was tussen vrouwen die borstsparend of radicaal werden behandeld.¹⁷ En er volgden vele andere onderzoeken, ook in Nederland geïnitieerde, zoals die waarvan Joop van Dongen in 2000 de resultaten beschreef.¹⁸ Het enige, maar ook meteen het belangrijkste nadeel van de borstsparende behandeling is het vaker optreden van nieuwe tumorgroei in de sparend behandelde borst, vergeleken met hernieuwde tumorgroei na een amputatie: twintig versus twaalf procent. En bij jongere vrouwen kan dat getal hoger uitvallen, tot dertig procent toe.¹⁹ Daar moeten we dus als chirurg en radiotherapeut, als lokale behandelaars, wat mee.

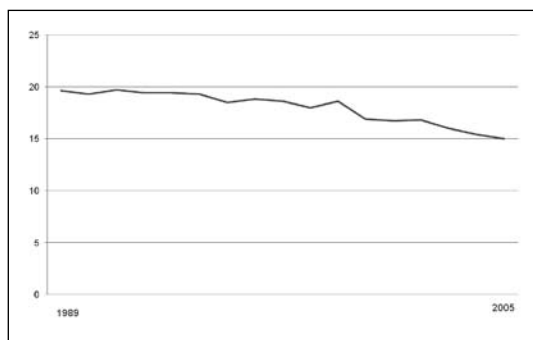
Maar niet alleen het denken over de lokale tumor in de borst is veranderd. Ook zijn wij anders tegen de oksel met de regionale lymfeklieren gaan aankijken. Het laatste decennium ondergaat slechts een derde van de patiënten een okselklierdissectie door toepassing van de zogenaamde schildwachtklierbiopsie. Dit concept werd in 1992 geïntroduceerd door Morton bij patiënten met melanoom en vond al spoedig toepassing bij patiënten met borstkanker.^{20, 21, 22} Zal de volgende stap zijn dat deze operatie helemaal niet meer plaatsvindt en de radiotherapeut de behandeling van de oksel overneemt, indien er een positieve schildwachtklier wordt gevonden?

De chirurg speelt bij de borstsparende behandeling een cruciale rol in het voorkomen van het lokale recidief.²³ Ik wil zeker niet zeggen dat chirurgie de enige factor van betekenis is. De radiotherapeut is een medestrijder, maar ook adjuvante chemotherapie heeft mogelijk een gunstig effect. Maar indien de chirurg zijn werk goed doet, is de kans op groei van tumor in het geopereerde gebied beduidend kleiner. Ook hier is de marge het kernthema, zoals ik in het begin al gezegd heb. Niet voor niets moet vaak een tweede operatie plaatsvinden om het beoogde effect te verkrijgen. U kent vast wel het rumoer dat er vorig jaar was rondom de tweede operaties, waarbij te naam en faam bekend staande ziekenhuizen in het *Algemeen Dagblad* van 12 juli 2008 aan de schandpaal werden genageld omdat zij te veel tweede operaties deden. Misschien zijn dat wel de beste als we naar het uiteindelijke resultaat kijken: minder lokaal recidief. Want het opnieuw optreden van tumorgroei in de eerder behandelde borst is niet vrijblijvend. Het confronteert de patiënt opnieuw met kanker in dezelfde borst en het leidt uiteindelijk tot een slechtere overleving.²⁴ De biologie van de primaire tumor (lymfekliermetastasen) speelt bij het optreden van een recidief een belangrijke rol, als ook de grootte. Er moet dus zorgvuldig worden omgegaan met de indicatiestelling tot een sparende behandeling en chirurgie moet nauwgezet worden uitgevoerd. Ik heb als reactie op de berichtgeving en de discussie daarover in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* een pleidooi gehouden het percentage lokaal recidief als prestatie-indicator aan te nemen.²⁵ Immers, het gaat uiteindelijk om het psychologische welzijn van de patiënt bij een levensverwachting die niet negatief wordt beïnvloed door het opnieuw optreden van tumorgroei in een al behandelde borst. Daar had Korteweg het honderd jaar geleden ook al over, maar dan na een radicale amputatie.

Ik heb u proberen duidelijk te maken dat de chirurg heden ten dage steeds minder uitgebreide operaties doet bij de patiënt met borstkanker, zonder dat het de levensverwachting negatief beïnvloedt. Als we kijken naar de landelijke sterfte aan borstkanker dan zien we zelfs dat steeds minder vrouwen aan borstkanker overlijden. Waarschijnlijk is dit aan een combinatie van oorzaken te danken.^{26, 27, 28} Het bevolkingsonderzoek naar borstkanker wordt ge-

noemd, maar u hebt mijn twijfels daarover gehoord. Als het vroeg ontdekken van borstkanker niet van invloed is wat zou het dan wel kunnen zijn? Een belangrijke factor is de toegenomen toepassing van aanvullende chemotherapie en hormonale therapie en mogelijk ook van de zogenaamde *targeted* therapie, hoewel dit laatste op dit moment maar voor een kleine groep vrouwen van voordeel is. Het moet in de komende tijd worden uitgezocht welke vrouwen de meeste baat hebben bij deze aanvullende behandeling zodat meer gericht kan worden behandeld met een uiteindelijk beter resultaat. Er zijn aan de ene kant vrouwen die nooit zullen kunnen genezen van de ziekte, aan de andere kant zijn er die met een eenvoudige excisie zonder nabehandeling een normale levensverwachting hebben.

De biologie van het mammacarcinoom is een breed spectrum, breder dan bij andere tumoren. Men spreekt wel van een familie van tumoren. Er zal een tijd komen dat er minder gekeken zal gaan worden naar anatomische kenmerken van de tumor en meer naar biologische karakteristieken die hun basis vinden in de expressie van het genoom van de tumor. Ik ben ervan overtuigd dat in de toekomst met behulp van de microarraytechniek profielen kunnen worden vastgesteld die aangeven of een patiënt een grote of kleine kans heeft op het krijgen van uitzaaiingen.^{29, 30} De behandeling zal hoe langer hoe meer worden geïndividualiseerd op basis van expressie van het genoom van de tumor, waarbij vrouwen die het nodig hebben een aanvullende behandeling krijgen en zij die het niet nodig hebben het ook niet meer aangeboden zullen krijgen. Immers, op dit moment krijgen de meeste vrouwen de adjuvante chemotherapie nog steeds voor niets, of omdat ze het niet nodig hadden, of omdat ze er geen baat bij hebben. De chirurg heeft de slag al gemaakt door de behandeling zoveel als mogelijk te individualiseren. Ook de internist-oncoloog zal zijn of haar behandeling meer moeten toesnijden op de mogelijkheden die de tumor aangeeft om efficiënt te kunnen worden aangepakt.



Gestandaardiseerd borstkankersterftecijfer per jaar per 100.000 personen. De sterfte aan borstkanker is aan het afnemen.
(bron: Nederlandse kankerregistratie)

Wat zal dan nog de plaats zijn van de chirurg? Niet meer als de man of vrouw die heer en meester is over het zieke lichaam, zoals Hayes Agnew meer dan een eeuw geleden op het schilderij van Thomas Eakins werd afgebeeld, maar als een schakel in een keten van specialisten die zich bekommeren om het lot van de vrouw die borstkanker overkomt. Van de chirurg wordt gevraagd te voorkomen dat er opnieuw tumor ontstaat op de plek waar hij met zijn mes is geweest. Daarop moet hij worden afgerekend. Verder mag van hem of haar worden verlangd uitgebreide kennis te ontwikkelen van de achtergronden van het mammacarcinoomprobleem, zodat hij of zij met alle betrokken specialisten kan meepraten over het te volgen beleid. De behandeling van de patiënt met borstkanker is voor de chirurg een aandachtsgebied geworden, ik meen niet alleen in een universitair medisch centrum maar ook in de perifere praktijk. Dat betekent dat een belangrijk deel van de tijd aan deze ziekte besteed moet worden om de maximale winst uit de mogelijkheden te verkrijgen.

Dames en heren, u hebt kunnen vaststellen dat in de loop der tijd de werkelijkheid is veranderd. De nieuw verkregen overtuigingen wortelen in de werkelijkheid, zoals Aristoteles al aangaf. De vaststelling is ook dat de waarheid van borstkanker desondanks niet is veranderd. Het blijft een moeizaam te behandelen tumor waarop lastig greep is te krijgen.

DANKWOORD

Mijnheer de rector, zeer gewaardeerde toehoorders. Aan het eind gekomen van mijn betoog wil ik afsluiten met dankwoorden aan instellingen en personen die mij het werk mogelijk hebben gemaakt in het UMC St Radboud.

Ik dank het Stichtingsbestuur, het College van Bestuur van de Radboud Universiteit en de Raad van bestuur van het UMC St Radboud, dat zij mij hun vertrouwen hebben geschonken en het mij mogelijk hebben gemaakt mijn werk uit te voeren. Ik mag terugzien op een mooie carrière, waarin ik mij niet alleen als chirurg, maar ook als wetenschapper en als docent heb kunnen ontwikkelen.

Mijn chirurgische loopbaan is in het Sint Jozef Ziekenhuis in Deventer begonnen. Ik bewaar goede herinneringen aan de mooie tijd die ik daar had als jonge assistent onder de vleugels van de drie chirurgen Rinsma, Holla en Rietberg. De Groninger Chirurgische Kliniek onder leiding van prof. Kuijjer heeft een onuitwisbare invloed gehad op mijn chirurgisch denken, maar mij ook *geprimed* voor een academische carrière. Ik werd door prof. Jan Oldhoff in de gelegenheid gesteld mij op zijn afdeling te bewakemen in de chirurgische oncologie. Het Koningin Wilhelmina Fonds heeft toen mijn *fellowship* gefinancierd. Dat was geen weggegooid geld, al zeg ik het zelf. Ik ben daar nog steeds dankbaar voor. Prof. Heimen Schraffordt Koops, mijn promotor, leerde mij de beginselen van het klinisch-wetenschappelijke denken.

De staf van de afdeling Chirurgische oncologie van de Groninger Chirurgische Kliniek gaf mij basisvaardigheden mee die mij mijn hele loopbaan van pas zijn geko-

men. Maar wat belangrijker is, zij gaven mij een manier van denken mee die voor een chirurg die zich met de behandeling van de patiënt met kanker bezighoudt noodzakelijk is. Ik heb steeds getracht die manier van denken uit te dragen en over te brengen op de oncologische patiënten die onze heelkundige kliniek passeerden. De contacten met de Chirurgische oncologie in Groningen heb ik altijd gehouden. Met Harald Hoekstra, die ik al ken vanaf mijn assistententijd, heb ik al die jaren intensief vriendschappelijk en professioneel contact gehad. Met hem heb ik onvergetelijke momenten gehad op onze gezamenlijke reizen binnen Europa en in de Verenigde Staten, waar wij trachtten onze oncologische kennis op peil te houden.

Ik kijk terug op een mooie loopbaan in het Radboud. Het ging natuurlijk niet altijd voor de wind. Maar zoals mijn vader altijd zei, maar dan in het Fries: “Alles wat mooi is in het leven wordt door strijd gewonnen”. Een tegeltjeswijsheid, natuurlijk. In het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw was het medisch en dus ook het chirurgisch denken in Nijmegen niet zo oncologisch georiënteerd. Gelukkig voor de chirurgische oncologie werd in Nijmegen al gauw Theo Wagener benoemd als hoogleraar Medische oncologie. Van hem heb ik steeds steun ontvangen, evenals van zijn helaas te vroeg overleden opvolger Pieter de Mulder. Zij zagen het grote belang in van de chirurgie als kernspecialisme binnen de oncologie. En dat inzicht is algemeen geworden, getuige de leerstoelen oncologie ook bij andere snijdende specialismen.

Aanvankelijk heb ik bij de uitbouw van de Chirurgische oncologie vooral veel medewerking en steun gehad van Rigdje van der Sluis. Mede door haar inbreng hebben wij bijvoorbeeld de slokdarmchirurgie goed kunnen ontwikkelen. Dit heeft er mede toe geleid dat op dit moment de afdeling Heelkunde deel uitmaakt van het vorig jaar opgerichte Slokdarmcentrum Oost Nederland. De laatste jaren hebben Han Bonenkamp, Margrethe Schlooz en Annelies Werner niet aflatend hun schouders onder de chirurgische oncologie gezet. Ik dank hen voor de solidariteit. Ik ben blij dat de oncologische patiënt op dit moment binnen de afdeling Heelkunde een centrale plaats heeft verworven. Het onderzoek is daar op dit moment voor een zeer belangrijk deel op gericht en zal verder ontwikkeld worden. Ik wens mijn opvolger Hans de Wilt het allerbeste in zijn streven de Chirurgische oncologie in Nijmegen verder te ontwikkelen volgens de eisen die de tegenwoordige tijd daaraan stelt.

Aan talloze collega's en oud-collega's met wie ik in de loop der jaren heb samengewerkt, bewaar ik goede herinneringen. Ik wil liever geen namen noemen omdat ik niemand tekort wil doen. *Kollegenfreundschaft* leidt vaak tot mooie dingen. De basis was steeds de patiëntenzorg op een hoog niveau uit te voeren, steeds open oog houdend voor ontwikkelingen in het vakgebied. Op vrijwel alle gebieden leverden wij topzorg. Maar ook op wetenschappelijk terrein heb ik met veel collega's van verschillende afdelingen prettig en vruchtbaar kunnen samenwerken, ook met die van het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Rijnstate Ziekenhuis en VieCurie.

Ook wil ik de oncologisch georiënteerde collega's uit de perifere ziekenhuizen in de IKO-

en IKZ-regio bedanken voor het vertrouwen dat zij steeds in mij stelden bij de bezoeken die ik als chirurgisch oncologisch consulent regelmatig bij hen aflegde.

Ik prijs mij gelukkig dat ik voor het wetenschappelijk onderzoek altijd omringd ben geweest door enthousiaste studenten, assistenten en promovendi. Ik ben blij dat jullie mij steeds wisten te vinden. Ik vond het, net zoals jullie, ook leuk mijn naam in druk te zien verschijnen. Ik heb daarbij bovendien nog veel van jullie geleerd.

Speciaal wil ik bedanken voor de grote loyaliteit en hulpvaardigheid die ik gedurende mijn hele loopbaan heb ontmoet het personeel van de chirurgische verpleegafdelingen, de polikliniek en de operatiekamer. Ik realiseer mij dat ik zo nu en dan gebruiksaanwijzingen had. Wees ervan overtuigd dat ik altijd met veel plezier met jullie heb samengewerkt.

Daarnaast wil ik de altijd prettige samenwerking memoreren die ik heb ervaren met de vele secretaresses die mij in de loop der jaren ondersteunden. Ik zal jullie missen.

Beste familieleden, vrienden en kennissen. Ik ben blij met jullie aanwezigheid hier. Jullie hebben tot nu toe allemaal een eigen rol in mijn leven gehad en ik hoop dat dat zo blijft.

Mijn kinderen Margriet en Ritse dank ik voor hun niet aflatend vertrouwen in hun vader. Ik ben trots op datgene wat jullie tot nu toe hebben bereikt.

Monique, ik ben blij dat je in mijn leven bent.

Ik heb gezegd.

LITERATUUR

1. Wobbes Th. *Een halve eeuw academische heekunde in Nijmegen. De weg naar differentiatie*. Afdeling Heekunde, UMC St Radboud, 2005.
2. Wobbes Th. *Chirurgie en technologie. Een filosofisch essay*. Damon, Budel, 2005.
3. Pijnenburg M, Leget C, Wobbes Th. (red). *Chirurg en ethiek. Mensbeelden en dilemma's onder het mes*. Damon, Budel, 2008.
4. The Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. 'Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial'. *Lancet Oncol* 2009; 10: 44-52.
5. Ruers TJM, Joosten JJA, Wiering B, Langenhoff BS, Wobbes Th, Dekker H, et al. 'Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non resectable colorectal liver metastases: a prospective study'. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1161-1169.
6. Moulin D de. *A short history of breast cancer*. Martinus Nijhoff Publishers, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster, 1983.
7. Epstein JL. 'Writing the unspeakable: Fanny Burney's mastectomy and the fictive body'. *Representations* 1986; 16: 131-166.
8. Donegan WL. 'Introduction to the history of breast cancer'. In: *Cancer of the Breast*, WL Donegan and JS Spratt (eds.), 4th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995.
9. Korteweg JA, 'Carcinoom en statistiek'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1903; 39: 1054-1068.
10. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. 'History of surgery for breast cancer: radical to the sublime'. *Current Surgery* 2003; 60: 329-337.
11. Tinnemans JG, Wobbes T, Holland R, Hendriks JH, Van der Sluis RF, De Boer HH. 'Treatment and survival of female patients with nonpalpable breast carcinoma'. *Ann Surg* 1989; 209: 249-53.
12. Spaink K. *Open en Bloot. Borstkanker zonder opsmuk*. Pamflet. Querido's Uitgeverij BV, Nijh & Van Ditmar, Amsterdam/Antwerpen, 2007, p 25.
13. Gøtzsche PC, Nielsen M. 'Screening for breast cancer with mammography (Review)'. *The Cochrane Library of systematic reviews* 2006, issue 4. Art. No.: CD001877.
14. Groenendijk RPH, Bult P, Tewarie L, Peer PGM, van der Sluis RF, Ruers TJM, Wobbes Th. 'Screen detected breast cancers have a lower mitotic activity index'. *Brit J Cancer* 2000; 82: 381-384.
15. Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT, Cardiff RD, Brewster AM, Symmans WF, et al. 'Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field'. *J Clin Oncol* 2009; 27: 279-88.
16. Veronesi E, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. 'Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast'. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
17. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. 'Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without irradiation'. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-681.
18. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. 'Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial'. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143-50.

19. Elkhuizen PH, van Slooten HJ, Clahsen PC, Hermans J, van de Velde CJ, van den Broek LC, et al. 'High local recurrence risk after breast-conserving therapy in node-negative premenopausal breast cancer patients is greatly reduced by one course of perioperative chemotherapy: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study'. *J Clin Oncol* 2000;18: 1075-1083.
20. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. 'Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma'. *Arch Surg* 2002; 127: 392-399.
21. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. 'Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer'. *Ann Surg* 1994;220:391-8
22. Rescigno J, Zampell JC, Axelrod D. 'Patterns of Axillary Surgical Care for Breast Cancer in the Era of Sentinel Lymph Node Biopsy'. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 687-696.
23. Wobbes Th. 'Het grote belang van tumorvrije snijvlakken bij de borstsparende behandeling'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 9-11.
24. Voogd AC, Rutgers EJT, Tienhoven G van. 'Langetermijnprognose van een lokaal recidiverend mamma-carcinoom na mammasparende therapie'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 29-33.
25. Wobbes Th, Schlooz-Vries MS. 'Een tweede borstoperatie: vaak een noodzakelijke ingreep en geen teken van onvoldoende oncologische zorg'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 2005-2006.
26. Verbeek ALM, Broeders MJM. 'Screening en adjuvante therapie verminderen borstkankersterfte'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1745-1746.
27. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. 'Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer'. *N Engl J Med* 2005; 353: 1784-92
28. Gezondheidsraad. *Het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/03.
29. Vijver MJ van de, He YD, Veer LJ van 't, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. 'A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer'. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
30. Sotiriou C, Pusztai L. 'Gene-expression signatures in breast cancer'. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-80.

