

Nederlandse Samenvatting

Recente ontwikkelingen in de behandeling van alveeskliekkanker hebben de totale overlevingskansen voor de gemiddelde patiënt nog altijd niet veel kunnen verbeteren: slechts 6% van alle alveeskliekkanker patiënten leeft langer dan 5 jaar. Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat biologische verschillen tussen patiënten en biologische verschillen tussen alveeskliertumoren kunnen resulteren in verschillen in overlevingskans en gevoeligheid voor behandelingen. Nieuwe onderzoeken dienen hier rekening mee te houden waardoor studiegroepen specifiek en kleiner worden. Dit noodzaakt samenwerking tussen ziekenhuizen om voldoende studie-patiënten te kunnen verzamelen. Deze samenwerking heeft ook andere voordelen: ziekenhuizen kunnen van elkaar leren en 'best practices' identificeren; wat doet ziekenhuis één anders dan ziekenhuis twee, waardoor bepaalde dingen beter gaan?

Terwijl klassiek onderzoek binnen alveeskliekkanker zich voornamelijk richtte op uitkomsten zoals sterfte na een operatie of overlevingskans, staan tegenwoordig door de patiënt gerapporteerde waarden toenemend in de belangstelling, zoals bijvoorbeeld kwaliteit van leven. De meeste medisch wetenschappelijke onderzoeken vinden hun oorsprong in enkele toegewijde ziekenhuizen, die een groter aantal patiënten met alveeskliekkanker behandelen. Behandelingen en resultaten verschillen tussen deze ziekenhuizen, vergeleken met behandelingen en resultaten op landelijk niveau. Dit heeft als gevolg dat het vaak onbekend is wat de resultaten zullen zijn van nieuwe behandelingen.

Er kleven meer belangrijke tekortkomingen aan klassiek medisch wetenschappelijk onderzoek. Bijvoorbeeld het beperkte aantal patiënten: slechts 5-10% van alle patiënten doen mee aan medisch wetenschappelijk onderzoek. Klinische studies rekruteren geselecteerde patiëntengroepen vanwege de hierboven beschreven (biologische) verschillen tussen patiënten en aandoeningen, waardoor onderzoeken traag zijn en de generaliseerbaarheid beperkt blijft. Ook kunnen gegevens ontoereikend zijn vanwege een te korte studieduur of de afwezigheid van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten. Dit kan leiden tot hoge kosten of vroegtijdig stoppen van het onderzoek.

Voortdurende inspanningen om de behandeling en resultaten van de behandeling voor alle patiënten met alveesklierkanker te verbeteren, zijn nodig om nieuwe, innovatieve onderzoeksmethoden te ontwikkelen die de beperkingen van klassiek medisch wetenschappelijk onderzoek opheffen. Er is een behoefte aan landelijke gegevens over de behandeling en resultaten van alveesklierkanker om nieuwe behandelingen te ontwikkelen en bestaande behandelingen te evalueren. Naast klinische gegevens moeten zulke nieuwe onderzoeken ook de door patiënt gerapporteerde waarden en biomaterialen analyseren. Het 'Dutch Pancreatic Cancer Project (PACAP)' integreert al deze behoeften door modernisering van medisch wetenschappelijk onderzoek naar alveesklierkanker. PACAP voorziet in landelijke gegevens over de behandeling en resultaten van de behandeling van alveesklierkanker in Nederland, inclusief klinische gegevens, biomaterialen, en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten. PACAP creëert de structuur om deze gegevens te bespreken, onderzoek in gang te zetten, verbeterpunten te suggereren, en verbeteringen te testen in klinisch onderzoek. Dit wordt gerealiseerd in een slim, patiëntvriendelijk, landelijk, multidisciplinair en (kosten-) effectieve benadering. De structuur die PACAP biedt

maakt het mogelijk om nieuwe behandelingen en resultaten van die behandelingen te evalueren middels innovatieve studieontwerpen.

BEWIJS NAAR REGISTRATIE

In het eerste deel van dit proefschrift leggen we de nadruk op het ontwerpen, creëren en implementeren van PACAP.

In **hoofdstuk 1** onderzoeken we hoe drie geselecteerde kwaliteitsindicatoren uit de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn over alveesklierkanker landelijk worden nageleefd. Hiervoor gebruikten we gegevens van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). In dit onderzoek onder ongeveer vijfduizend patiënten bleek de naleving van de drie kwaliteitsindicatoren laag: slechts iets meer dan de helft van de patiënten ontving chemotherapie na een operatie voor alveesklierkanker, slechts twee-derde van alle patiënten werd besproken in een multidisciplinair team en slechts 40 procent van alle patiënten begon met een behandeling binnen drie weken na de laatste multidisciplinaire bespreking. Belangrijk is dat wij niet konden onderzoeken wat de redenen waren om de indicatoren niet na te leven. Bij oudere patiënten kan het bijvoorbeeld een weloverwogen keus zijn om af te zien van chemotherapie na een operatie vanwege de verminderde reserves of het tegelijkertijd voorkomen van meerdere aandoeningen. Oudere patiënten kunnen er ook van af zien om een ingewikkelde alveesklieroperatie te ondergaan. Een landelijke registratie van de behandeling en de resultaten van de behandeling biedt de mogelijkheid om dit soort redenen om af te wijken van de Nederlandse richtlijn, te identificeren.

In **hoofdstuk 2** richten we een landelijke audit op: een registratie van alle alveesklieroperaties in Nederland. Alle patiënten die een alveesklieroperatie ondergaan worden geregistreerd in de Dutch Pancreatic Cancer Audit (DPCA). Er blijken belangrijke verschillen te zitten tussen alveeskliercentra en een audit is een belangrijk hulpmiddel om zulke verschillen en 'best practices' (zie hierboven) te identificeren. Op het moment is de DPCA al verplicht voor alle ziekenhuizen in Nederland waar alveesklierchirurgie wordt verricht. Per patiënt worden 100-150 verschillende gegevens verzameld. We zien na twee jaar registratie dat meer dan 90% van alle operaties staan geregistreerd en de gegevens kloppen in meer dan 90% van alle gevallen. Postoperatieve sterfte is in alle gevallen correct geregistreerd. Op landelijk niveau is de sterfte na alveesklieroperaties (1.785 operaties) 3.6%. Deze uitkomsten, samen met andere uitkomsten na alveesklieroperaties zoals het optreden van complicaties en de duur van de ziekenhuisopname, zijn gunstig vergeleken met andere internationale landelijke rapporten over alveesklieroperaties.

In de DPCA moeten complicaties na alveesklieroperaties worden gedefinieerd en beoordeeld op een uniforme wijze waardoor vergelijkingen tussen ziekenhuizen en tussen landen mogelijk zijn. De 'International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)' is een internationale groep van gerenommeerde alveesklier-chirurgen die al verschillende internationale definities en beoordelingssystemen heeft geïntroduceerd. In **hoofdstuk 3** doen wij in samenwerking met de ISGPS een literatuur onderzoek naar de complicatie chylus lekkage na een alveesklier operatie. Op basis van deze literatuur ontwikkelden we een definitie en beoordeling voor chylus lekkage. Deze stelt ziekenhuizen in staat om samen te werken en de uitkomsten van chylus lekkage in de toekomst te vergelijken en samen te verbeteren.

Het is ook belangrijk dat onderzoeken onder patiënten met alveeskliekkanker die niet in aanmerking komen voor een operatie (bijvoorbeeld door een te grote tumor of uitzaaïngen), met elkaar vergeleken kunnen worden. In **hoofdstuk 4** hebben wij de eerste internationale richtlijn opgesteld waarin verplichte basis- en voorspellende factoren zijn opgenomen die gemeten moeten worden in een klinisch onderzoek voor deze patiënten. Na een systematisch literatuuronderzoek waarin wij 39 gerandomiseerde studies met in totaal meer dan 15 duizend patiënten onderzochten, hebben wij aan de hand van een aangepaste Delphi-onderzoeksmethode de resultaten aan 23 toonaangevende oncologen uit verschillende landen gepresenteerd. Zo kon de richtlijn worden opgesteld.

Waar klassiek medisch wetenschappelijk onderzoek zich vooral richtte op klinische uitkomsten (complicaties, sterfte), zijn tegenwoordig door de patiënt gerapporteerde uitkomsten even belangrijk. In **hoofdstuk 5** onderzoeken wij onder meer dan 500 patiënten en zorgverleners uit Amerika, Europa en Azië in een internationale Delphi studie wélke door de patiënt gerapporteerde uitkomsten het belangrijkste zijn. Dit resulteerde in de eerste internationale richtlijn over de meest belangrijke door de patiënt gerapporteerde uitkomsten in alveeskliekkanker. Opvallend is het belang van de psychosociale aspecten die door patiënten en zorgverleners worden geïdentificeerd. Toekomstige studies naar alveeskliekkanker moeten deze aspecten meenemen in hun onderzoek.

In **Hoofdstuk 6** voeren we de eerste analyse uit gebruik makend van verzamelde patiënt gerapporteerde uitkomsten in PACAP. Patiënt-tevredenheid wordt gezien als een belangrijke maatstaf, wat overeenkomt met ontwikkelingen in de zorg waarbij de patiënt

steeds meer centraal staat. Bij 100 patiënten zien we dat algemene tevredenheid, tevredenheid over communicatie met de artsen en tevredenheid over de uitwisseling van informatie afnamen na de behandeling van de alvleesklierkanker. Deze tevredenheid nam meer af bij patiënten die curatief behandeld (ofwel geopereerd) konden worden, vergeleken met patiënten die niet-curatief behandeld werden; bijvoorbeeld in de vorm van palliatieve ('ondersteunende') chemotherapie. Dit stond recht tegenover onze hypothese dat patiënten die curatief behandeld zouden worden meer tevreden zouden zijn, gezien de 'genezing' van hun ziekte. Beter omgaan met de verwachtingen van de patiënt, besluitvorming delen met de patiënt, aandacht voor psychosociale problemen en verbetering van communicatieve vaardigheden van artsen kunnen mogelijk de tevredenheid van patiënten verbeteren.

In **hoofdstuk 7** tonen we de uitvoerbaarheid aan van PACAP: een uitgebreide, landelijke registratie van patiënten met alvleesklierkanker die de tekortkomingen van klassieke onderzoeksmethoden teniet doet. Alle volwassen patiënten met alvleesklierkanker kunnen deelnemen. Deze patiënten wordt gevraagd om toestemming te geven voor 1) hergebruik van medische gegevens; 2) weefsel afnames; 3) bloed afnames 4) informatie verstrekking over nieuwe relevante genafwijkingen; 5) verstrekking van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten en 6) informatie verstrekking over nieuwe interventie-studies en mogelijke deelname in nieuwe methoden van onderzoek. Patiënten kunnen voor ieder onderdeel apart toestemming geven en op ieder moment hun toestemming intrekken. Het deelname percentage in deze studie was hoog voor elk onderdeel, wat de bereidheid van patiënten om deel te nemen aan PACAP aantoont. In PACAP wordt een vlakke hiërarchie gehanteerd

waardoor alle deelnemende ziekenhuizen en specialisten gemakkelijk bij hun eigen gegevens kunnen.

REGISTRATIE NAAR HET ZIEKTEBED

In het tweede deel van dit proefschrift richten we ons op de verdere ontwikkeling van PACAP. Een van de krachten van PACAP is dat het een landelijke evaluatie van nieuwe behandelingen en resultaten mogelijk maakt en dat PACAP aangepast kan worden naar nieuwe inzichten. Daarom hebben wij verschillende 'hot topics' binnen alveesklierkankeronderzoek onderzocht, die in een later stadium hun implementatie binnen PACAP zouden kunnen vinden.

Ziekenhuizen die meer alveesklier operaties verrichten, tonen vaak betere resultaten vergeleken met ziekenhuizen die minder alveesklier operaties verrichten. Een van de grootste ontwikkelingen in de alveesklierchirurgie in Nederland van de afgelopen decennia is daarom de centralisatie van alveesklierchirurgie geweest, wat gepaard ging met een daling van het aantal sterfgevallen na een operatie. Op dit moment worden alveesklieroperaties verricht in 17 ziekenhuizen in Nederland. Ieder ziekenhuis voert minimaal 20 alveesklieroperaties per jaar uit, een 'volume norm' die door de Nederlandse overheid is gesteld. In **hoofdstuk 8** analyseren wij bijna 3.500 alveesklieroperaties geregistreerd in de NKR. Daaruit blijkt dat er een relatie blijft bestaan tussen volume en resultaat bij alveesklieroperaties bij grotere volumes (aantallen operaties per ziekenhuis) dan dat die tot nu toe zijn onderzocht, inclusief een volume categorie van ≥ 40 alveesklieroperaties per jaar. Het gaat hierbij onder andere om sterfte na de operatie en totale overleving. Moeilijk aan deze analyses is dat ziekenhuisvolume ongetwijfeld een

surrogaat is voor meerdere verschillende factoren in hoog-volume ziekenhuizen die uiteindelijk tot betere resultaten leiden; wát hoog-volume ziekenhuizen precies beter doen, is nog onduidelijk en blijft onderwerp van lopend onderzoek.

Er werd lang gedacht dat een hoger aantal sterfgevallen na een alveesklieroperatie het gevolg is van het vaker voorkomen van complicaties na de operatie in sommige ziekenhuizen. Recent onderzoek heeft echter aangetoond dat niet het optreden van een complicatie, maar de behandeling daarvan het verschil in aantallen sterfgevallen na de operatie tussen ziekenhuizen bepaalt. 'Failure to rescue (FTR)' wordt gedefinieerd als het overlijden van een patiënt met een ernstige complicatie na de operatie. In **hoofdstuk 9** onderzoeken we of verschillen in sterfte na alveesklieroperaties in Nederland tussen ziekenhuizen het gevolg zijn van meer complicaties in sommige ziekenhuizen of een minder effectieve behandeling van (ernstige) complicaties. We gebruiken hiervoor de gedetailleerde gegevens beschikbaar uit de recente opgerichte Dutch Pancreatic Cancer Audit (zie boven). Bijna 1.500 alveesklieroperaties verricht gedurende twee jaar werden geanalyseerd. Verschillen in sterfte na de operatie tussen ziekenhuizen werden in dit onderzoek in veel grotere mate bepaald door verschillen in FTR dan door verschillen in het optreden van complicaties. Hoog-volume ziekenhuizen hadden een lagere FTR vergeleken met ziekenhuizen met lagere volumes. Ook in dit onderzoek konden wij niet achterhalen wát hoog-volume ziekenhuizen beter deden.

Risico voorspelling is van onschatbare waarde voor alveesklierchirurgen om de resultaten van een operatie te kunnen bepalen en bespreken met de patiënt, maar ook om de opvang tijdens en na de operatie te kunnen verbeteren. In de laatste hoofdstukken van dit

proefschrift richten we ons op verschillende bestaande en nieuwe risico-modellen. Postoperatieve pancreas fistel (POPF) is een lekkage van de aansluiting tussen de alvleesklier en de darm en is de meest gevreesde complicatie na een alvleesklieroperatie. Deze komt voor na ongeveer 20% van de operaties. Gevolgen zijn onder andere een langere ziekenhuisopname, meer her-operaties, en een hogere sterfte. Er zijn daarom in de loop der tijd meerdere risicomodellen voor POPF ontwikkeld, met wisselende betrouwbaarheid. Een mogelijke verklaring hiervoor is het gebruik van subjectieve gegevens of gegevens met omstreden voorspellende waardes. In **hoofdstuk 10** ontwikkelen we een nieuw risico model voor POPF, gebruik makend van gegevens van meer dan 2.500 patiënten. Het door ons ontwikkelde risicomodel vereist slechts drie gegevens die gemakkelijk beschikbaar zijn. Ons model toont vergelijkbare resultaten met andere risico modellen die vaak veel meer gegevens nodig hebben. Een goed voorbeeld van de praktische toepassing van ons risico model is dat het zich leent voor geïndividualiseerde behandel strategieën; 'laag risico patiënten' kunnen op basis van ons model bepaalde medicatie of chirurgische ingrepen bespaard blijven.

Een veelbelovende nieuwe techniek om operatie risico's te voorspellen zijn metingen van verschillende lichaamseigenschappen afgeleid uit 'computed tomography (CT)' scans. Spiermassa en spierkwaliteit gemeten aan de hand van CT-scans hebben prognostische waarde aangetoond. In **hoofdstuk 11** onderzoeken we deze CT-gemeten maten van spiersamenstelling in een groep van 166 patiënten die een alvleesklieroperatie ondergingen. Lage spierkwaliteit, maar niet een lage spiermassa, was gerelateerd met een verminderde overlevingskans na de operatie. Lopende onderzoeken bekijken of verbeteren

van de spiermassa of spierkwaliteit vóór de operatie, kan leiden tot betere resultaten na de operatie.

Een nieuw risico model werd geëvalueerd in **hoofdstuk 12**. De resultaten van dit 'Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS)' model zijn indrukwekkend in niet-Westerse bevolkingsgroepen met verschillende tumoren van het maag-darm kanaal. E-PASS variabelen werden verzameld uit een database van meer dan 550 Westerse patiënten die een alveesklieroperatie ondergingen. In deze groep werden sterfte na de operatie en ernstige complicaties niet effectief voorspeld door E-PASS, ook niet in de gemodificeerde vorm mE-PASS.

In **hoofdstuk 13** verrichten we een systematisch literatuuronderzoek waarbij we onder 14 studies met ongeveer 2.000 patiënten vinden dat lymfeklier-uitzaaiingen naar specifieke locaties in het lichaam (bij de lever arterie of para-aortaal) geassocieerd zijn met een verminderde overlevingskans na een alveesklieroperatie. Echter, de gevonden studies misten adequate controlegroepen, bezaten mogelijk sterk geselecteerde patiënten groepen en waren van kleine en van retrospectieve aard. Conclusies over wel of niet opereren bij patiënten met specifieke lymfeklier uitzaaiingen waren daarom moeilijk te maken.

BELANGRIJKSTE CONCLUSIES VAN DIT PROEFSCHRIFT

1. In Nederland zijn de resultaten van de behandeling van alveesklierkanker goed, maar er is ruimte voor verbetering

2. Een landelijke registratie van alveesklierkanker patiënten inclusief klinische gegevens, biomaterialen, en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten is uitvoerbaar, compleet, nauwkeurig, en faciliteert nieuwe onderzoeksmethoden (PACAP)
3. PACAP maakt in Nederland landelijke gegevens over de behandeling en resultaten van de behandeling van alveesklierkanker inzichtelijk
4. PACAP biedt de structuur om deze gegevens te bespreken, onderzoek te initiëren, verbeteringen te bespreken, en verbeteringen te testen in klinisch onderzoek.
5. PACAP maakt internationale samenwerkingen mogelijk voor de behandeling van, en onderzoek naar alveesklierkanker
6. PACAP is landelijk, multidisciplinair, en (kosten-) effectief
7. Het doel van een landelijke registratie van de behandeling en resultaten van de behandeling van alveesklierkanker is het identificeren van 'best practices' zodat ziekenhuizen van elkaar kunnen leren.