

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Deel I: Introductie

Het onderzoek in dit proefschrift richt zich op het individualiseren van prognostische voorlichting, het verbeteren van prognostische modellen en het implementeren van deze modellen in de klinische praktijk met één duidelijk doel: gedeelde besluitvorming. Deze onderwerpen komen aan bod in de vijf delen van dit proefschrift.

In de **Proloog** worden vier fictieve casus van patiënten met hoofd-hals kanker gepresenteerd. Deze casus illustreren het achtergrond perspectief vanuit de patiënt en vormen de aanleiding voor ons onderzoek. De vier individuen hebben zeer specifieke kenmerken, voorkeuren en doelen in het leven. Ondanks hun verschillen hebben deze patiënten op een bepaald punt in hun ziekte-traject vergelijkbare vragen: "*Wat zijn mijn kansen om te overleven?*", "*Heb ik eigenlijk wel een keuze?*" En "*Welke invloed heeft dit op mijn toekomst?*" **Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding op het proefschrift.

Deel II: Patiëntvoorkeuren en huidige voorlichting.

Met **deel II** van dit proefschrift wordt bijgedragen aan een beter begrip van de voorkeuren van hoofd-hals kanker patiënten met betrekking tot informatie over prognose en besluitvorming. Ook wordt ingegaan op de communicatie tussen arts en patiënt. In **hoofdstuk 2 en 3** wordt de huidige situatie rondom behandelbeslissingen en prognostisch voorlichten onderzocht. Door de hoge morbiditeit van de verschillende behandelmodaliteiten voor hoofd-hals kanker kan de keuze voor al dan niet behandelen kan lastig zijn. Patiënten kunnen de volgens het standaard protocol aangewezen curatieve behandeling weigeren. In deze gevallen kunnen artsen echter ook alternatieve, niet-protocolaire behandelingen voorstellen.

In **hoofdstuk 2** wordt onderzocht welke factoren van invloed zijn op het kiezen van een niet-protocolaire behandeling door zowel hoofd-hals kanker patiënten als artsen. Ook de invloed van de behandelkeuze op de prognose wordt beoordeeld. Met een retrospectieve cohortstudie onder $n = 829$ patiënten werd aangetoond dat 17% van alle patiënten met een primaire hoofd-hals tumor, gediagnosticeerd tussen 2010-2012, geen protocolaire curatieve behandeling onderging. Dit was te wijten aan een niet-protocolair behandeladvies, of aan de patiënt die een alternatief koos. De multidisciplinaire tumorwerkgroep besloot bij 10% van alle patiënten om een niet-protocolaire behandeling te adviseren bij patiënten met een curatief te behandelen primaire hoofd-hals tumor. Zeven procent van alle patiënten weigerde het volgens het protocol aangewezen curatieve behandelvoorstel. Van deze groep koos 4% voor een minder uitgebreide vorm van behandeling en 3% weigerde elke vorm van therapie. Patiënten die alleen wonen, patiënten met veel comorbiditeit of een hoog tumorstadium, vrouwen en oudere patiënten ondergingen vaker een niet-protocolaire behandeling voor een in principe curatief te behandelen hoofd-hals tumor. Reflecterend op de verschillende redenen die worden genoemd voor het kiezen van een niet-protocolaire behandeling voor hoofd-hals tumoren die curatief kunnen worden behandeld, wordt er een verschil gezien in de redenen om af te wijken van het protocol tussen patiënten en artsen. Artsen concentreerden zich meer op fysieke aspecten, voornamelijk in het kader van comorbiditeit en gevorderde ziekte, terwijl

beslissingen van patiënten vaker gebaseerd waren op kwaliteit van leven en emotionele of psychologische redenen. Patiënten die zelf een protocollaire behandeling weigerden hadden een veel slechtere drie-jaar overleving (34 % vs. 70 %).

Hoofdstuk 3 beschrijft of en hoe prognostische informatie over de levensverwachting besproken wordt tijdens zogenaamde 'diagnose en behandeladvies' gesprekken tussen artsen en hoofd-hals kanker patiënten in verschillende fasen van hun ziekte. Voor deze beschrijvende kwalitatieve studie werden opnames gemaakt van n = 23 arts-patiënt gesprekken. In deze gesprekken werden zowel palliatieve als curatieve behandelopties besproken en konden vragen van patiënten over de prognose worden verwacht. Deze gesprekken werden woordelijk getranscribeerd, en vervolgens systematisch geanalyseerd. Er werd onderscheid gemaakt tussen prognostische informatie die kwantitatief werd verstrekt (door het geven van numerieke schattingen van de prognose, zoals percentages of jaren) of die kwalitatief werd verstrekt (door het gebruik van woorden zoals '*hoogstwaarschijnlijk*' of '*zeer onwaarschijnlijk*'). In alle consulten werd door artsen enige prognostische informatie met patiënten gedeeld. In slechts 5,9% van de gesprekken werd bij het verstrekken van prognostische informatie een kwantitatieve methode gebruikt. In de overige 94,1% werd een kwalitatieve methode gebruikt, waarbij zes verschillende benaderingen werden geïdentificeerd. Het niet bespreken van specifieke prognostische informatie resulteerde in onzekerheid over de essentie van de verstrekte informatie. Mogelijk beïnvloeden artsen de perceptie van de patiënt door de manier waarop ze prognostische informatie communiceren. Twee communicatiestijlen konden hierbij worden onderscheiden: directief (meer arts-gericht) en affectief (meer patiëntgericht). De resultaten van deze studie en het bespreken van dit onderwerp hebben geleid tot een richtlijn voor het delen van prognostische informatie in de klinische praktijk.

De resultaten in dit hoofdstuk leiden naar het volgende deel van dit proefschrift. Om de prognose effectief te kunnen communiceren is exacte en individuele prognostische informatie van groot belang.

Deel III: Tools voor gepersonaliseerde voorlichting: de ontwikkeling van prognostische modellen.

Voortbouwend op eerder onderzoek van onze onderzoeksgroep wordt in **deel III** het potentieel van prognostische modellen met betrekking tot het prognostisch voorlichten en het maken van behandelbeslissingen onderzocht. Twee verschillende klinische predictiemodellen voor larynx- en oropharynxcarcinoom, inclusief nieuwe prognostische markers, zijn ontwikkeld (**hoofdstuk 4 en 5**).

Hoofdstuk 4 richt zich op de ontwikkeling van een prognostisch model om de overleving van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de larynx (LSCC) te voorspellen en gaat in op de impact van anemie en body mass index (BMI) op de overleving. Hiertoe werd een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd onder alle patiënten met LSCC die tussen 2006-2013 zijn gediagnosticeerd en behandeld. Patiënt- en tumorspecifieke gegevens van n = 788 patiënten werden verzameld met data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en werden aangevuld met gegevens uit patiëntendossiers van het Erasmus MC. Anemie (HR 1,41) en een lage BMI (HR 0,97) bleken beiden een significant effect te hebben op de overleving, onafhankelijk van de mate van comorbiditeit (gemeten met de ACE-27). Het toevoegen van anemie en BMI als prognostische factor aan het reeds bestaande prognostische model verbeterde de prestaties van het prognostische model (C-statistiek) van 0,77 (95% BI: 0,74 - 0,79) tot 0,79 (95% BI: 0,77 - 0,82).

Hoofdstuk 5 beschrijft de update, verbetering en validatie van het reeds bestaande prognostische model voor patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de oropharynx (OPSCC). Drie prognostische factoren werden aan het bestaande model toegevoegd: de nieuwe 8e UICC/AJCC TNM-stadiëring (cN-status) en zowel p16 als HPV-DNA-status. HPV-gerelateerde hoofd-hals kanker is een aparte entiteit. Patiënten met HPV-gerelateerde OPSCC hebben namelijk een betere locoregionale controle en superieure overleving 5 jaar na de behandeling. Drie onafhankelijke multi-institutionele cohorten met OPSCC-patiënten uit West-Europa en de VS (periode 1984 - 2011, n = 1339) werden gebruikt voor een interne-externe kruisvalidatie analyse. In alle cohorten was HPV, gedetecteerd met p16 of PCR-DNA, een onafhankelijke prognostische factor voor algehele overleving bij OPSCC-patiënten. De 5-jaars overleving was 70.7% in de HPV positieve groep en 38.7% de HPV negatieve groep. Het aangepaste prognostische model, inclusief de 8e TNM-classificatie en een afzonderlijke variabele voor HPV (PCR DNA of p16), presteert redelijk goed en lijkt qua kalibratie en discriminatie erg op het originele model met een voor optimisme gecorrigeerde Harrell's Concordance Index van 0,70. Een decision curve analysis (DCA) toonde echter een hoger klinisch nut in vergelijking met het oorspronkelijke model. Modellen met een variabele voor HPV (p16 of HPV-DNA) presteerden beter ten aanzien van de ondersteuning in de besluitvorming dan modellen met alleen de 8e TNM-classificatie. Deze statistische methode, waarbij een samenvatting wordt gegeven van modelprestaties ten aanzien van de ondersteuning in de besluitvorming, is zeer interessant gezien de lopende onderzoeken naar behandelaanpassingen (bijvoorbeeld de-escalatietherapie) voor patiënten met HPV-positief OPSCC.

Dit hoofdstuk laat zien dat patiënten met HPV-positieve ziekte een gunstigere prognose hebben ten opzichte van patiënten met HPV-negatieve ziekte. Dit leidt tot de vraag of deze HPV-positieve patiënten op dezelfde manier moeten worden behandeld als HPV-negatieve patiënten. Het potentiële effect van deze nieuwe prognostische factor op de behandelresultaten wordt behandeld in **hoofdstuk 6 en 7**.

In **hoofdstuk 6** wordt gekeken naar het effect van de behandeling volgens het 'Rotterdam-protocol' op de nodale respons, het krijgen van een recidief en de overleving bij patiënten met HPV-geassocieerde T1-2 OPSCC met positieve lymfklieren. Voor dit doel werden n = 77 patiënten met T1-2 OPSCC met positieve lymfklieren geïnccludeerd, die waren behandeld tussen 2000-2012. Patiënten werden behandeld volgens 'het Rotterdam-protocol': 46 Gy IMRT gevolgd door een lokale boost met cyberknife of brachytherapie (22 Gy) en een halsklierdissectie. De aanwezigheid van HPV werd bepaald door p16 INK4A-immunokleuring. Uitkomsten waren: algehele overleving, ziektevrije overleving en de mate van nodale respons. De mate van regionale metastasering werd bepaald volgens de 7e en de 8e AJCC / UICC-classificatie. 68,4% van de patiënten had p16-positieve ziekte. 35,4% van alle patiënten bereikte een volledige nodale respons (pN0) na 46 Gy IMRT. Bovendien was een (gedeeltelijke of volledige) nodale respons significant geassocieerd met de HPV-status ($p = 0,002$). Volledige nodale respons leidde tot 100% algehele overleving in p16-positief OPSCC. HPV-gerelateerde OPSCC zijn dus geassocieerd met volledige nodale respons na 46 Gy IMRT. Patiënten met volledige regionale controle (pN0) na IMRT en daaropvolgende halsklierdissectie vertoonden een significant betere algehele overleving, maar roken had een negatieve invloed op dit effect.

Hoofdstuk 7 onderzoekt de rol van de immuunrespons, en met name de rol van T-cellen, op de gunstige prognostische status van HPV-positieve OPSCC-patiënten. Patiënten met HPV-positief OPSCC hebben een betere prognose dan patiënten met niet-HPV-gerelateerd OPSCC. De rol van de

immuunrespons op dit fenomeen is nog onduidelijk. Voor dit onderzoek is het aantal T-cellen, regulatoire T-cellen (Tregs), T-helper 17 (Th17) -cellen en IL-17 + niet-T-cellen (voornamelijk granulocyten) bestudeerd in gematchte HPV-positieve en HPV-negatieve OPSCC casus (n = 162). Verder werd de productie van IFN- γ en IL-17 door tumor-infiltrerende T-cellen geanalyseerd. Het aantal tumor-infiltrerende T-cellen en Tregs was hoger in HPV-positief OPSCC vergeleken met HPV-negatief OPSCC (p < 0,0001). Daarentegen bevatte HPV-negatief OPSCC aanzienlijk hogere aantallen IL-17 + niet-T-cellen (p < 0,0001). Hoewel het hebben van een groot aantal intratumorale T-cellen een trend naar verbeterde overleving van alle OPSCC-patiënten vertoonde, was hun prognostisch effect bij patiënten met een laag aantal intra-tumorale IL-17 + niet-T-cellen significant met betrekking tot ziektespecifieke (p = 0,033) en ziektevrije overleving (p = 0,012). Dit suggereert dat een hoge frequentie van IL-17 + niet-T-cellen gerelateerd is aan een slechte immuunrespons, wat verder wordt ondersteund door de waarneming dat het hebben van een groot aantal T-cellen gecorreleerd is met een verbeterde ziektevrije overleving in de HPV-positieve OPSCC groep (p = 0,008). Verder werd een kleine Th17-celpopulatie gedetecteerd. T-cellen verkregen van HPV-positief OPSCC produceerden echter significant meer IL-17 dan die van HPV-negatieve tumoren (p = 0,006). De verbeterde prognose van HPV-positief OPSCC is dus gecorreleerd met hogere aantallen tumor-infiltrerende T-cellen, actievere Th17-cellen en lagere aantallen IL-17 + niet-T-cellen.

Na het streven om nauwkeurige, geïndividualiseerde en up-to-date prognostische modellen te produceren en een nieuwe prognostische factor te verbinden met een mogelijke verschuiving in behandelstrategieën, is de volgende uitdaging hoe prognostische informatie afkomstig van prognostische modellen op een begrijpelijke wijze kan worden gedeeld met patiënten.

Hoofdstuk 8 beschrijft een studie die in focusgroepen is uitgevoerd waarin de gedachten, voorkeuren en behoeften van hoofd-hals kanker patiënten ten aanzien van het delen van prognostische informatie werden onderzocht. Ook werden de opvattingen van patiënten over het gebruik van het prognostische model *OncologIQ* in de spreekkamer onderzocht. Alle hoofd-hals kanker patiënten vonden het belangrijk om prognostische informatie te ontvangen, een op maat gemaakte aanpak is hierbij noodzakelijk. In sommige gevallen wilden patiënten juist kwantitatieve informatie, bijvoorbeeld *OncologIQ*'s schatting van de '5-jaars overlevingskans'. In andere gevallen begrepen patiënten begrepen dit concept vaak niet of verwarden het met andere termen, zoals genezingskans. In de meeste gevallen wilden patiënten algemene prognostische informatie van hun arts ontvangen, zoals '*uw kanker kan worden behandeld ...*'. Volgens de deelnemers aan de focusgroepen moeten artsen eerlijk zijn tijdens het bespreken van de prognose, zonder hoop weg te nemen, en prognostische informatie aanpassen naar gelang de behoeften van patiënten. Prognose kan in verschillende vormen worden gepresenteerd, inclusief verbale uitleg en grafieken. De hoofd-hals kanker patiënten in dit onderzoek gaven de voorkeur aan het cirkeldiagram om overlevingskansen te bespreken. Het cirkeldiagram was favoriet omdat de kansen hiermee in één oogopslag duidelijk waren en minder confronterend. Het 100-poppetjes diagram werd door zowel patiënten als zorgverleners als te confronterend beschouwd. Voor het delen van geïndividualiseerde prognostische informatie werd een richtlijn voor de klinische praktijk ontwikkeld. Deze richtlijn kan de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg ondersteunen tijdens een behandelbeslissingsgesprek.

Deel IV: Tools voor gedeelde besluitvorming: ontwikkeling van een waarde gedreven klinisch hulpmiddel.

De resultaten zoals gepresenteerd in **deel II en III** geven informatie over de voorkeuren van patiënten met betrekking tot de prognose, het berekenen en interpreteren van individuele prognoses bij hoofd-hals kanker patiënten en hoe deze prognostische informatie het beste kan worden gecommuniceerd. De zorg voor hoofd-hals kanker patiënten gaat echter niet alleen over het includeren van patiëntvoorkeuren en individuele factoren bij het kiezen van de juiste behandeling of het delen van prognostische informatie. Vooral in de jaren na de behandeling, wanneer hoofd-hals kanker patiënten, hoofd-hals kanker overlevenden worden, is het belangrijk om de voorkeuren en prioriteiten van patiënten mee te nemen. Waardegedreven zorg - en in het bijzonder het nauwkeurig meten van elektronisch gerapporteerde patiëntresultaten (ePRO's) - wordt steeds vaker gebruikt om een systematische aanpak van de follow-up van kankerpatiënten mogelijk te maken. In **Deel III** wordt een op ePRO's gebaseerd klinisch hulpmiddel "*Zorgmonitor*" gepresenteerd dat patiënten in staat stelt zelfstandiger te zijn en krachtiger op te treden en de patiëntgerichte zorg verhoogt tijdens de follow-up van hoofd-hals kanker.

Hoofdstuk 9 gaat dieper in op de "*Zorgmonitor*": een op ePRO's gebaseerd klinisch hulpmiddel dat in 2013 is ontwikkeld voor de longitudinale follow-up van hoofd-hals kanker patiënten. In 2019 zijn al meer dan 1700 hoofd-hals kanker patiënten geïnccludeerd. De "*Zorgmonitor*" meet het fysiek, functioneel en psychosociaal functioneren vanaf de diagnose tot het einde van de follow-up. Artsen hebben directe toegang tot de resultaten, wat zorgt voor directe feedback aan de patiënt. Een combinatie van kwalitatieve en kwantitatieve onderzoeksmethoden werd gebruikt om inzicht te verkrijgen in hoe hoofd-hals kanker patiënten de "*Zorgmonitor*" in de klinische praktijk ervaren. N = 151 patiënten werden uitgenodigd om anoniem een zelf ontwikkelde PREM-vragenlijst in te vullen over de ervaren zorg op onze polikliniek. Ook werden (direct na het consult met hun arts) n = 15 patiënten geïnterviewd over de toegevoegde waarde van onze ePRO-methode. Integratie van de "*Zorgmonitor*" in de standaard zorg voor hoofd-hals kanker patiënten heeft patiëntgerichte zorg en de arts-patiëntcommunicatie verbeterd, een holistische aanpak mogelijk gemaakt en de patiënt meer zelfstandigheid en kracht gegeven. De "*Zorgmonitor*" vergemakkelijkt de screening op symptomen en de dataverzameling draagt bij aan onderzoeksprojecten en benchmarking met andere klinieken.

Deel V: Algemene discussie en toekomstperspectief

Dit proefschrift draagt bij aan de verdere implementatie van het prognostisch voorlichten van hoofd hals kankerpatiënten, gedeelde besluitvorming en waardegedreven zorg. In **hoofdstuk 10 - Algemene discussie** worden de lessen besproken die geleerd zijn op een wetenschappelijk niveau ("wat hebben we geleerd en toegevoegd aan de literatuur?") en op een meer praktisch niveau ("wat kan er door dit onderzoek in de klinische praktijk veranderen?"). Toekomstig onderzoek moet zich richten op het gebruik van prognostische modellen bij het maken van behandelbeslissingen en op de update van prognostische modellen met gegevens over de kwaliteit van leven. Verder is het bestuderen van de kosteneffectiviteit van initiatieven zoals de *Zorgmonitor* en een bredere verspreiding van het waardegedreven zorg concept van cruciaal belang om de patiëntenzorg op (inter)nationaal niveau te kunnen verbeteren. In **hoofdstuk 11 - Epiloog** wordt een visie op de toekomst gedeeld: hoe ziet patiëntgerichte hoofd-hals kankerszorg en gezondheidszorg er in het algemeen uit in 2040 en hoe maken we ons klaar voor de toekomst?