

## Samenvatting (wetenschappelijk)

Plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-hals gebied (hoofd-hals kanker, HHK) vormen wereldwijd het zevende meest voorkomende type kanker, waarbij de incidentie in Nederland ongeveer 3000 nieuwe patiënten per jaar is. HHK betreft een heterogene groep maligniteiten, waarbij de meest aangedane locaties het slijmvlies van de mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx zijn. Bekende risicofactoren voor het ontwikkelen van HHK zijn gebruik van alcohol en roken; daarnaast kan het humaan papillomavirus een etiologische factor zijn voor het ontstaan van orofarynxkanker.

Het tumorstadium ten tijde van diagnose is sterk gerelateerd aan de prognose. Meer dan tweederde van de patiënten heeft gevorderde ziekte bij presentatie, waarbij er doorgroei is in het omliggende weefsel en/of verspreiding is naar de lymfeklieren. De tumorlocatie heeft vaak een vitale fysiologische rol in bijvoorbeeld ademen of slikken en het doel van de behandeling is dan ook zowel het behouden van functie als het verbeteren van de overlevingskansen.

Curatieve behandelopties bestaan uit chirurgische excisie of radiotherapie – in de meeste gevallen is een combinatie van chirurgie en adjuvante radiotherapie of radiotherapie met systemische behandeling (chemotherapie en immuuntherapie) geïndiceerd. De keuze voor de behandeling voor de individuele patiënt is complex en wordt in het multidisciplinaire team gebaseerd op zowel tumor-gerelateerde parameters (zoals tumorlocatie en -stadium) als patiënt karakteristieken, zoals kwetsbaarheid, comorbiditeit en te verwachten functionele uitkomst.

Des te langer het interval tussen het ontstaan van symptomen en start van oncologische behandeling, des te verder kan de tumor zich uitbreiden. De gemiddelde groeisnelheid voor onbehandelde HHK wordt geschat op 1.8% per dag, wat relatief hoog is in vergelijking met andere maligniteiten.

De incidentie van kanker stijgt, maar de kosten voor kankerzorg stijgen nog harder. Het is wereldwijd een actueel en dringend onderwerp van discussie om een duurzaam zorgsysteem te creëren, waarbij waardegedreven zorg geleverd wordt – het streven naar een voor iedere patiënt waardevolle manier van leven met een duurzame verhouding in prijs-kwaliteit. Een prominente indicator in het kwantificeren van waardegedreven zorg is het tijdsinterval tot start van behandeling. Met inachtneming van de tijdrovende diagnostische onderzoeken en consultaties in de gezamenlijke besluitvorming komt tijdige start van de behandeling gemakkelijk in het geding. Hoofd-hals expertise centra staan daarmee voor de uitdaging om het oncologische zorgpad zo efficiënt mogelijk in te richten, zodat de start van de behandeling zo min mogelijk vertraging oploopt.

In Nederland is de zorg voor patiënten met HHK gecentraliseerd in acht hoofd-hals oncologie centra en zes hier direct aan verbonden geselecteerde grote ziekenhuizen. De Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) heeft als uitgangspunt dat tenminste 80% van de patiënten binnen 30 kalender dagen na hun eerste bezoek in het hoofd-hals centrum moet starten met de behandeling. Het zorgpad voor nieuwe HHK patiënten kan op verschillende manier worden ingedeeld en geanalyseerd. Hierbij worden intervallen gedefinieerd om de duur van de verschillende stappen te analyseren (zoals het interval tussen eerste consult en start behandeling, of biopst en start behandeling).

Dit proefschrift focust op vertraging in het doorlopen van het hoofd-hals oncologisch zorgpad, met het ultieme doel om aanbevelingen te kunnen doen over optimalisatie van het zorgpad en zo de uitkomst voor patiënten te verbeteren. Het eerste doel van dit proefschrift was om inzicht te krijgen in de factoren die bijdragen aan vertraging voor start van de behandeling. Het tweede doel was om het effect van vertraging/langere wachttijd op verschillende uitkomstmaten (zoals overleving en kwaliteit van leven) te onderzoeken.

Allereerst werd een systematische review uitgevoerd om een beeld te krijgen van de stand van zaken in de analyse van de tijdsduur van het zorgpad (**Hoofdstuk 2**), waarbij 52 studies werden geïnccludeerd. Niet-Kaukasische patiënten, academische ziekenhuizen en het hebben van geen verzekering of verzekering via Medicaid, gevorderd tumorstadium en primaire behandeling met radiotherapie waren geassocieerd met langere wachttijd.

Patiënten met langere wachttijd hadden een verminderde overlevingskans. Het effect van langere wachttijd op recidiefkans was minder duidelijk beschreven en met tegenstrijdige resultaten. Er

werden geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven, opnameduur of complicaties van de behandeling beschreven.

Er waren verscheidene beperkingen bij de interpretatie van de beschikbare literatuur; zo was het merendeel van de studies uitgevoerd in de Verenigde Staten (waar het zorgsysteem duidelijk anders is ingericht) en werd een variëteit aan definities om wachttijd en tijdsintervallen te beschrijven gebruikt.

### **Factoren die de wachttijd in het hoofd-hals oncologisch zorgpad beïnvloeden**

Voorspellers voor vertraging in de start van de behandeling in onze prospectieve cohort studie waren initiële behandeling met radiotherapie en stadium-IV tumoren (**Hoofdstuk 3**). Bij slechts 37% van de patiënten kon de behandeling worden gestart binnen 30 dagen na het eerste consult. Het uitvoeren van geriatrisch onderzoek zorgde niet voor langere wachttijd. Interventies die de wachttijd verkorten, specifiek aanpassingen in het zorgpad voor patiënten die primair met radiotherapie worden behandeld, zijn nodig.

Toevalsbevindingen zijn afwijkingen op beeldvormend onderzoek die niet gerelateerd zijn aan de vraagstelling van het onderzoek, waarbij relevante toevalsbevindingen klinische consequenties hebben. Aangezien het aantal diagnostische scans toeneemt, worden toevalsbevindingen steeds vaker gevonden gedurende het oncologisch zorgpad. Dit heeft gevolgen voor de doorlooptijd van het zorgpad (**Hoofdstuk 4**). In dit retrospectieve cohort (n=592) werd bij 61.5% van de patiënten tenminste één toevalsbevinding gevonden, en bij 21.5% een relevante toevalsbevinding. Het vinden van een relevante toevalsbevinding was een onafhankelijke voorspeller van langere wachttijd. Behandelaars moeten zich bewust zijn van deze vertraging in het zorgpad en klinische aanbevelingen ten aanzien van het omgaan met relevante toevalsbevindingen zijn noodzakelijk om de volgende stappen in het zorgpad te prioriteren.

Tijdens het werken aan dit proefschrift voltrok zich de wereldwijde COVID-19 pandemie, veroorzaakt door het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2). Dit heeft een enorme impact gehad op het zorgsysteem, inclusief de zorg voor niet-COVID patiënten. Op basis van gegevens uit de Nederlandse kankerregistratie (NKR), een landelijk populatie-gebaseerde registratie, hebben we de impact van de COVID-19 pandemie op de zorg voor hoofd-halskanker patiënten in Nederland geprobeerd te kwantificeren (**Hoofdstuk 5**). De incidentie van HHK was bijna 25% lager gedurende de eerste COVID-19 golf in vergelijking met de twee voorgaande jaren (2018/2019). De verwachte toename in incidentie gedurende de rest van het jaar 2020 werd niet geobserveerd. Wij vonden geen verschuiving van tumorstadium of verandering in behandelmodaliteit. De mediane doorlooptijd verminderde van 31 dagen (pre-COVID) naar 26 dagen (COVID). Ondanks het onder druk staande zorgsysteem kon dus de standaard behandeling voor patiënten met HHK met kortere doorlooptijd worden geboden, wat laat zien dat kortere doorlooptijden in de Nederlandse gecentraliseerde setting mogelijk zijn.

### **Het effect van een latere start van de behandeling bij hoofd-hals kanker patiënten**

Het gevolg van de vergrijzende samenleving is dat het aandeel oudere patiënten binnen de HHK populatie toeneemt. Daarnaast zijn patiënten met HHK vaker kwetsbaar vergeleken met patiënten met andere tumorsoorten: kwetsbare patiënten hebben grotere kans op ongunstige uitkomsten en vermindering in kwaliteit van leven na stressvolle gebeurtenissen, zoals het ondergaan van een oncologische behandeling. De kans op overleving en recidief zijn traditionele belangrijke en uitgebreid bestudeerde eindpunten binnen de oncologisch literatuur, maar tegenwoordig, zeker voor de oudere patiënten, worden patiëntgerichte uitkomsten (zoals kwaliteit van leven en het behouden van zelfstandigheid) ook gezien als leidend in het nemen van behandelbeslissingen.

De directe effecten van langere wachttijd kunnen worden gereflecteerd in de patiëntperceptie van kwaliteit van leven. In **Hoofdstuk 6** beschrijven we dat het ondervinden van vertraging in het zorgpad niet geassocieerd werd met klinisch relevante verschillen in scores voor kwaliteit van leven. Langere wachttijd was niet gerelateerd aan de overlevingskans twee jaar na start van de behandeling. Deze bevindingen roepen de vraag op of het geadviseerde afkappunt van 30 dagen daadwerkelijk leidt tot een verbetering in kwaliteit van leven of overleving. Meer onderzoek hiernaar, met grotere cohorten, zijn nodig om deze vraag te kunnen beantwoorden.

Een andere waardevolle patiëntgerichte uitkomstmaat, specifiek voor de oudere patiënten, is de hoeveelheid tijd die thuis doorgebracht kan worden in plaats van in het ziekenhuis. Het effect van

wachttijd op de opnameduur werd onderzocht in een retrospectieve multicenter studie (**Hoofdstuk 7**). Een langere wachttijd dan 30 dagen tot start van de behandeling was een significante voorspeller van langere ziekenhuisopname (>14 dagen) in het eerste jaar na de behandeling. Er was geen relatie tussen langere wachttijd en overleving of recidiefkans. De associatie tussen wachttijd en hospitalisatie is opvallend en niet eerder beschreven – andere, nog onbekende, negatieve effecten zijn niet uitgesloten.

Het effect van doorlooptijd op de ontwikkeling van complicaties van de behandeling (postoperatieve complicaties of acute radiotherapie-geïnduceerde toxiciteit) en recidiefkans bij oudere (>60 jaar) patiënten met HHK is beschreven in **Hoofdstuk 8**, in een cohortstudie met prospectief verzamelde data. Vertraging in de start van de behandeling werd niet geassocieerd met postoperatieve complicaties of radiotherapie-geïnduceerde toxiciteit. Daarentegen was, in een model voor patiënten die primair chirurgisch werden behandeld, gecorrigeerd voor stadium en tumorlocatie, langere doorlooptijd wel een significante voorspeller voor recidiefkans binnen twee jaar na start van de behandeling. Er werd geen associatie gezien tussen recidiefkans en doorlooptijd voor patiënten die primair met radiotherapie werden behandeld. Deze bevindingen benadrukken het belang van goed georganiseerde zorgpaden om vertraging in de start van de behandeling te voorkomen en vooral op de lange termijn uitkomsten voor chirurgische patiënten te verbeteren.

Inzichten in de knelpunten binnen het oncologisch zorgpad kunnen resulteren in aanpassingen om de doorlooptijd te verkorten. Deze aanpassingen kunnen bestaan uit relatieve simpele logistieke veranderingen, zoals gelijktijdige consultatie van de hoofd-hals chirurg en radiotherapeut-oncoloog de dag na het multidisciplinair overleg om het behandelplan te bespreken. Minimale veranderingen kunnen mogelijk leiden tot significante verbeteringen in de oncologische uitkomst – zowel voor de individuele patiënt als vanuit socio-economisch perspectief in de zin van vermindering van verlies van productiviteit door mortaliteit of morbiditeit.

De organisatie van zorg in een (regionaal) netwerk, met efficiënte communicatie en samenwerking tussen de eerste, tweede en derde lijn zal vermoedelijk ook leiden tot optimalisatie van het zorgpad en daardoor vermindering van vertragingen voor de start van oncologische behandeling. Juist het oncologisch zorgpad is uitermate geschikt voor een geprotocolleerde werkwijze met beschrijving van de te volgen diagnostische procedures en indicatie voor verwijzing naar specialistische ondersteuning (zoals geriatisch onderzoek of consultatie van de diëtist).

Toekomstige ontwikkelingen zullen mogelijk leiden tot het real-time volgen van de individuele patiënt in het zorgpad met de mogelijkheid om vertragingen vroegtijdig te signaleren. Het is niet ondenkbaar dat kunstmatige intelligentie gebruikt zal worden om software te ontwikkelen waarbij de stappen in het zorgpad automatisch gepland worden op basis van de actuele planning van alle betrokken afdelingen.

## Conclusie

Dit proefschrift heeft inzichten geboden in het zorgpad voor nieuwe patiënten met hoofd-hals kanker; zowel voor factoren die dit zorgpad beïnvloeden als met gedetailleerde beschrijvingen van het effect van vertraging voor start van de behandeling op uitkomstmaten, gebruikmakend van verscheidene studiemethodieken.

Het bepalen van het optimale behandelplan voor een individuele patiënt kost logischerwijs tijd. Zoals dit proefschrift beschrijft, kan een langere wachttijd echter leiden tot langere opnameduur in het eerste jaar na behandeling en grote recidiefkans binnen twee jaar na behandeling.

De moeilijkheid in het bestuderen van ‘vertraging’ in het zorgpad is het pragmatische, klinisch gebruikte afkappunt van 30 dagen aan de ene kant, en aan de andere kant de door verschillen in tumor biologie bepaalde urgentie waarbij het gebruik van een afkappunt kunstmatig lijkt te zijn.

Vertraging in de start van oncologische behandeling om logistieke redenen zou vermeden moeten worden voor alle patiënten. Desondanks zijn de effecten van vertraging in de start van de behandeling in het Nederlandse zorgsysteem relatief beperkt.

In bepaalde gevallen kan het te verdedigen zijn om de start van de behandeling uit te stellen om klinisch noodzakelijke aanvullende onderzoeken of prehabilitatie te bewerkstelligen en daarmee de patiënt een betere uitgangspositie te geven voor het succesvol ondergaan van een behandeling.

In die gevallen wegen de voordelen om de tijd te nemen voor gezamenlijke besluitvorming en prehabilitatie voor de start van een intensieve behandeling zwaarder dan de potentiële gevolgen van de langere wachttijd.