

Summary

English summary

Nederlandse samenvatting

ENGLISH SUMMARY

PART I: INTRODUCTION

The research in this thesis focused on personalized counselling, improving prognostic models and implementing these models in clinical practice with one core aim: shared decision making. All these topics are addressed in the five parts of this thesis.

In the **Prologue** four fictitious patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) are presented, providing perspective why we started this research. All four individuals have their specific characteristics, preferences and goals in life. Despite their differences these patients have similar questions at some point: *"What are my chances to survive?"*, *"Do I actually have a choice to make?"* and *"How will this impact my future?"* **Chapter 1** provides a general introduction to this dissertation.

PART II: PATIENT PREFERENCES AND CURRENT COUNSELLING

The purpose of **Part II** of this thesis was to contribute to a better understanding of HNSCC patient preferences and better doctor-patient communication regarding prognosis and decision making. In **Chapter 2 and 3**, the current situation of treatment decision making and prognostic counselling was explored. Given the high morbidity of treatment modalities for HNSCC, patients may decline standard, curative treatment. In addition, doctors may propose alternative, nonstandard treatments.

In **Chapter 2** factors associated with noncompliance in head and neck cancer treatment for both patients and physicians were explored. Also, the influence of patient compliance on prognosis was assessed. In our retrospective cohort of n=829 patients (diagnosed between 2010-2012) 17% of all patients with a primary HNSCC did not receive standard curative treatment. This was due to a nonstandard treatment advice, or because the patients' wish for an alternative. The multidisciplinary tumor board (MDT) advised in 10% of all patients nonstandard treatment in case of a primary and curable HNSCC. Seven percent of all patients decided themselves to decline standard curative treatment advice. A proportion of 4% wished for a less extensive treatment and 3% refused any therapy. Patients who are more likely to receive nonstandard treatment for curative HNSCC had the following characteristics: living alone, extensive comorbidity, high tumor stage, females and elderly (>65 years). Reflecting on the various reasons mentioned for choosing a nonstandard treatment for curative HNSCC, there is a difference in argumentation between

patients and physicians. Physicians focused more on physical aspects, as comorbidity and advanced disease, whereas patients focused on quality of life and emotional or psychological reasons. Patients declining standard treatment had a lower overall 3-year survival (34% vs. 70%).

Chapter 3 describes whether and how information on life expectancy is included in communication between physicians and HNSCC patients in different phases of disease. We performed a descriptive, qualitative study in which n=23 audiotaped physician-patient conversations concerning prognosis, curative and palliative treatment options were verbatim transcribed and systematically analyzed. A distinction was made between prognostic information that was provided a) quantitatively: by giving numerical probability estimates, such as percentages or years or b) qualitatively: through the use of words such as '*most likely*' or '*highly improbable*'. In all consultations, physicians provided some prognostic information. Only in 5.9% of the provided prognostic information, a quantitative method was used. In 94.1% prognostic information was provided qualitatively, using six identified approaches. The exclusion of specific prognostic information resulted in uncertainty about the essence of the information provided. Head and neck surgeons possibly affect patients' perception of prognostic content with two identified communication styles: directive (more physician-centered) and affective (more patient-centered). Based on the results and discussion of the topic, we prepared first steps for a guideline for sharing prognostic information in HNSCC practice.

The results presented in this chapter, leads us to the next part of this thesis. Accurate and individual prognostic information is necessary to effectively communicate prognosis.

PART III: TOOLS FOR PERSONALIZED COUNSELLING: DEVELOPMENT OF PROGNOSTIC MODELS

The potential of prognostic models regarding prognostic counselling and treatment decisions were explored in **Part III**, building further on earlier research done by our research group. Two different clinical prediction models for laryngeal and oropharyngeal cancer, including new prognostic markers, were developed (**Chapter 4 and 5**).

Chapter 4 focusses on the development of a prognostic model for overall survival for patients with laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) and evaluates the impact of anemia and body mass index (BMI) on survival. A retrospective cohort study was performed including all consecutive patients with LSCC diagnosed and treated between 2006-2013. Patient- and tumor-specific data of n=788 patients were collected from the Netherlands

Comprehensive Cancer Organization and supplemented with data from patient records in the Erasmus MC. We demonstrated that anemia (HR 1.41) and low BMI (HR 0.97) both have a significant impact on overall survival independently of the presence of comorbidity as measured by the ACE-27 index. With addition of anemia and BMI to our existing prognostic model the performance of the prognostic model (C-statistic) improved from 0.77 (95% CI: 0.74 – 0.79) to 0.79 (95% CI: 0.77 - 0.82).

Chapter 5 describes the update, improvement and validation of an existing prognostic model for oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) patients by incorporating the newly published UICC/AJCC 8th TNM staging system (cN status), and both p16 and HPV-DNA status. HPV-related HNSCC is a distinct entity within HNSCC. Patients with HPV-related OPSCC have better loco-regional control and superior 5-year survival rates after treatment. Three independent multi-institutional cohorts with OPSCC patients in Western Europe and the USA (period 1984 – 2011, n=1339) were used in an internal-external cross validation design. In all cohorts HPV, either detected by p16 or PCR DNA, was an independent prognostic factor for overall survival in OPSCC patients. The 5-year OS estimates were 70.7% in the HPV positive group and 38.7% in the HPV negative group. The updated prognostic model, including 8th TNM classification and a separate variable for HPV (PCR DNA or p16), performs reasonably good and very similar to the original model in terms of calibration and discrimination with an optimism-corrected Harrell's Concordance Index of 0.70. Decision curve analysis (DCA) however showed an improved clinical utility in comparison with the original model. Models with a variable for HPV (either p16 or HPV DNA) performed better in terms of supporting decision making, than models with only addition of the 8th TNM classification. This statistical method for summarization of model performance in supporting decision making is very interesting given the ongoing studies on treatment modifications (e.g. de-escalation therapies) for patients with HPV positive OPSCC.

This chapter showed us that patients with HPV positive disease have a favorable prognosis over patients with HPV negative disease. Given this phenomenon, the question rises whether these HPV positive patients should be treated the same way as HPV negative patients. The potential effect of this new prognostic factor on treatment outcomes is addressed in **chapter 6 and 7**.

In **Chapter 6** we analyzed the effect of treatment according to 'the Rotterdam protocol' on nodal response, recurrent disease and survival in patients with HPV associated T1-2 node positive OPSCC. This study included n=77 patients with T1-2 OPSCC with nodal disease, treated between 2000-2012. Patients were treated according to 'the Rotterdam protocol': 46 Gy of intensity modulated radiotherapy (IMRT) followed by a local boost

using cyberknife or brachytherapy (22 Gy) and neck dissection. The presence of HPV was determined by p16 INK4A immunostaining. Outcomes were the extent of nodal response, disease free survival and overall survival. Nodal stage was determined following 7th and 8th AJCC/UICC classification. 68.4% of patients had p16 positive disease. 35.4% of all patients achieved complete nodal response (pN0) after 46 Gy of IMRT. The nodal response (partial or complete) was significantly associated with HPV status ($p=0.002$). Complete nodal response led to 100% overall survival in p16-positive OPSCC. HPV-related OPSCC are thus associated with complete nodal response after 46 Gy of IMRT. Patients with full regional control (pN0) after IMRT and subsequent neck dissection showed a significantly better overall survival, but smoking negatively interacts with this effect.

Chapter 7 explores the role of the immune response, and especially the role of T cells, in the beneficial prognostic status of HPV positive OPSCC patients. Patients with HPV-positive OPSCC have a better prognosis than patients with non-HPV-induced OPSCC. The role of the immune response in this phenomenon is yet unclear. We studied the number of T cells, regulatory T cells (Tregs), T helper 17 (Th17) cells and IL-17+ non-T cells (mainly granulocytes) in matched HPV-positive and HPV-negative OPSCC cases ($n=162$). Furthermore, the production of IFN- γ and IL-17 by tumor-infiltrating T cells was analyzed. The number of tumor-infiltrating T cells and Tregs was higher in HPV-positive than HPV-negative OPSCC ($p < 0.0001$). In contrast, HPV-negative OPSCC contained significantly higher numbers of IL-17+ non-T cells ($p < 0.0001$). Although a high number of intratumoral T cells showed a trend toward improved survival of all OPSCC patients, their prognostic effect in patients with a low number of intra-tumoral IL-17+ non-T cells was significant with regard to disease-specific ($p = 0.033$) and disease-free survival ($p = 0.012$). This suggests that a high frequency of IL-17+ non-T cells was related to a poor immune response, which was further supported by the observation that a high number of T cells was correlated with improved disease-free survival in the HPV-positive OPSCC ($p = 0.008$). In addition, we detected a minor Th17 cell population. However, T cells obtained from HPV-positive OPSCC produced significantly more IL-17 than those from HPV-negative tumors ($p = 0.006$). The improved prognosis of HPV-positive OPSCC is thus correlated with higher numbers of tumor-infiltrating T cells, more active Th17 cells and lower numbers of IL-17+ non-T cells.

After these attempts to produce accurate, individualized and up to date prognostic models, and to connect a new prognostic factor to a potential shift in treatment choices, the next challenge is how to convey prognostic information to patients using prognostic models.

Chapter 8 describes a focus group study that examines HNSCC patients' thoughts, preferences and needs for disclosure of prognostic information. Secondly, patients' views on the

use of the prognostic model *OncologIQ*, during treatment decision consultations were explored. All HNSCC patients find it important to receive prognostic information and a tailor-made approach is necessary. Some patients wanted quantitative information, for example *OncologIQ*'s estimates of '5-year survival rates'. However, patients often misunderstood this concept or confused it with other terms, for example chances of cure. Most patients wanted to receive prognostic information from their doctor in general terms, like "your cancer can be treated..." Above all, according to our participants, physicians should be honest while discussing the prognosis, without taking away hope, and tailor prognostic information after exploring patients' needs. Prognosis can be presented in various formats, including verbal explanation and graphs. The HNSCC patients in this research preferred the pie chart to discuss survival rates. The pie chart was a favorite because they thought it was clear at a glance and less confronting. The 100-person diagram was considered too confronting by both patients and caregivers. A clinical practice guideline was developed for sharing individualized prognostic information. This guideline could support the healthcare professional during the treatment decision consultation.

PART IV: TOOLS FOR SHARED DECISION MAKING: DEVELOPMENT OF A VALUE BASED CLINICAL SUPPORT SYSTEM

Following the results of **Parts II and III**, we learned about patient preferences regarding prognosis, calculation and interpretation of individual prognosis, and how to communicate this message. However, taking care of HNSCC patients is not only about including patient preferences and individual factors regarding prognosis and treatment options. It is also important to include patients' preferences and priorities in the years after treatment, when HNSCC patients become HNSCC survivors. Value based healthcare and measurement of electronically patient reported outcomes (ePROs) in particular, is increasingly used to facilitate a systematic approach in the follow-up of cancer patients. In **Part IV** an ePRO based clinical support system "*Health Care Monitor*" is presented which empowers patients and increases patient centered care during follow-up of HNSCC.

Chapter 9 elaborates on *Healthcare Monitor*: an ePRO based clinical support system we developed in 2013 for the longitudinal follow-up of HNSCC patients. In 2019 already more than 1700 HNSCC patients were included. *Healthcare Monitor* measures physical, functional and psychosocial functioning from diagnosis until end of follow-up. Clinicians have real-time access to the results which ensures direct patient feedback. A mixed methods design was used to provide insight into how HNSCC patients experience *Healthcare Monitor* in clinical practice. N=151 patients were invited to anonymously complete a self-developed patient reported experience measurement (PREM) questionnaire on the care

process at our outpatient clinic. Directly after consultation with their clinician, n=15 patients were interviewed on the added value of our ePRO method. Integration of *Healthcare Monitor* into routine care for HNSCC patients has increased patient centred care, improved doctor-patient communication, enabled a holistic approach, and enhanced patient empowerment. *Healthcare Monitor* facilitates screening of symptoms and enhances research projects and benchmarking.

PART V: GENERAL DISCUSSION AND FUTURE PERSPECTIVES

The presented thesis aimed to contribute to the further implementation of prognostic counselling, shared decision making and value based healthcare in head and neck oncologic clinical practice. In **Chapter 10 – General Discussion** lessons learned both on a scientific level (“*what have we learned and added to the literature?*”), and a more practical level (“*what may change in clinical practice due to this research?*”) are discussed. Future research should focus on the usage of prognostic models in treatment decisions and the update of prognostic models with quality of life data. Furthermore, studying cost-effectiveness of initiatives such as *Healthcare Monitor* and wider dissemination of the value-based healthcare concept is key in improving patient care on a (inter)national level. In **Chapter 11 – Epilogue** a view on the future is shared: what will patient centered head and neck cancer care and healthcare in general look like in 2040, and how do we become future proof?

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 ziekteverloop 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 lastig zijn. Patiënten kunnen de volgens het standaard protocol aangewezen curatieve behandeling weigeren. In deze gevallen kunnen artsen echter ook alternatieve, niet-protocollaire behandelingen voorstellen.

In **hoofdstuk 2** wordt onderzocht welke factoren van invloed zijn op het kiezen van een niet-protocollaire 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 protocollaire curatieve behandeling onderging. Dit was te wijten aan een niet-protocollair behandeladvies, of aan de patiënt die een alternatief koos. De multidisciplinaire tumorwerkgroep besloot bij 10% van alle patiënten om een niet-protocollaire 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-protocollaire 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-protocollaire 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 predictie-modellen 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 geïncludeerd, 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 onder-

zoek 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, actievare 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 WAARDEGEDREVEN 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 kankerzorg en gezondheidszorg er in het algemeen uit in 2040 en hoe maken we ons klaar voor de toekomst?