



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Early detection of pancreatic cancer in high-risk individuals

Klatte, D.C.F.

Citation

Klatte, D. C. F. (2024, June 5). *Early detection of pancreatic cancer in high-risk individuals*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3759709>

Version: Publisher's Version

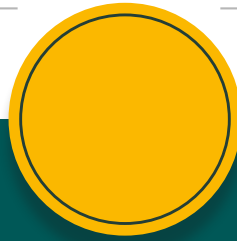
License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3759709>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Appendices



Nederlandse samenvatting
List of publications
Curriculum vitae
Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING VOOR NIET-INGEWIJDEN

Alvleesklierkanker, ook wel pancreascarcinoom, is een groot maatschappelijk probleem. Hoewel de behandeling en overleving van bijna alle kankersoorten is verbeterd, blijft pancreascarcinoom achter. In 2023 zijn er 2868 mensen gediagnosticeerd met deze ziekte en naar verwachting zal over vijf jaar slechts 143 (5%) van deze patiënten nog in leven zijn. Het aantal nieuwe gevallen neemt wereldwijd toe, terwijl de prognose zeer slecht blijft. Dit zal ertoe leiden dat in het komende decennium pancreascarcinoom na longkanker de belangrijkste oorzaak van kanker gerelateerde sterfte zal worden. Het operatief verwijderen van de tumor biedt op dit moment de enige kans op genezing. Omdat de meeste patiënten pas in een latere fase symptomen krijgen komt nog maar 20% in aanmerking voor een operatie.

Vroege opsporing is essentieel om de overlevingskansen te verbeteren. Op dit moment is het echter niet haalbaar om screening van de algemene bevolking toe te passen, zoals bij borst- en darmkanker, vanwege de relatieve zeldzaamheid van de ziekte en het gebrek aan geschikte screeningsmethoden. Daarom richten we ons op het identificeren van subgroepen met een verhoogd risico, zoals individuen met een erfelijke aanleg ten gevolge van een mutatie (verandering in het DNA). Regelmatige screening van deze hoog-risico individuen (surveillance) heeft als doel de ziekte in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen, om zo de overlevingskansen te vergroten. Volgens internationale richtlijnen wordt aanbevolen om surveillance bij hoog-risico groepen uit te voeren door middel van jaarlijkse MRI-scans of inwendige echo-onderzoeken (endoscopische echografie). Het doel van dit proefschrift is om de surveillance van pancreascarcinoom in hoog-risico individuen te evalueren en optimaliseren, met speciale aandacht voor personen die drager zijn van een *CDKN2A (p16)* mutatie.

In **Deel 1** wordt de effectiviteit van pancreascarcinoom surveillance in dragers van de *p16* mutatie beschreven. In **Hoofdstuk 2** hebben we de effectiviteit van surveillance onderzocht in een groep van 347 dragers van de *p16* mutatie gedurende een periode van meer dan 20 jaar. Binnen deze groep zal één op de vijf (21%) mensen pancreascarcinoom krijgen. De uitkomsten van surveillance door middel van beeldvorming (MRI-scan en inwendig echo-onderzoek) in deze groep zijn hoopvol. Eén op de drie patiënten werd gediagnosticeerd in een vroeg stadium (stadium I) en meer dan 80% van de kankers kon operatief verwijderd worden. Dit had als gevolg dat ongeveer een derde (32%) van de patiënten na vijf jaar nog in leven was. In **Hoofdstuk 3** zijn deze uitkomsten vergeleken met een groep vergelijkbare patiënten uit de algemene bevolking die niet deelnamen aan een surveillance programma. Het contrast is groot: slechts 6% van de patiënten in de algemene bevolking werd gediagnosticeerd in een vroeg stadium en 4% van hen was vijf jaar na diagnose nog in leven. Ondanks dat de resultaten in dit eerste deel de potentie van surveillance tonen, wordt ook duidelijk dat er nog veel verbetering mogelijk is. De meeste tumoren in het surveillance programma werden namelijk nog steeds in een vergevorderd stadium ontdekt en het blijkt lastig om subtiele afwijkingen op beeldvorming te herkennen. Een ander probleem is dat een aantal patiënten met verdenking op pancreascarcinoom uiteindelijk onnodig geopereerd bleek te zijn omdat er een goedaardige afwijking in de pancreas zat.

In het **Tweede deel** van dit proefschrift hebben wij ons gericht op het verbeteren van de surveillance programma's. In **Hoofdstuk 4** streven we ernaar meer inzicht te krijgen in de

psychosociale factoren die van belang zijn voor (potentiële) dragers van een *p16* mutatie om de zorg voor deze groep te verbeteren. Tijdens drie groepsinterviews (focusgroepen) zijn verschillende psychosociale kwesties besproken. We hebben ontdekt dat voor deze personen een belangrijke motivatie om een genetische test te ondergaan en deel te nemen aan surveillancemethoden is om controle te krijgen over hun kankerrisico. Er bleek variatie in hoe individuen hun risico op kanker inschatten en de emotionele belasting die hiermee gepaard gaat. De inzichten uit dit onderzoek vormen de basis voor een groter vragenlijstonderzoek. Deelnemers gaven aan dat er behoefte is aan een centrale en uitgebreide informatiebron over relevante onderwerpen, zoals de organisatie van surveillance programma's, de impact van levensstijlkeuzes en gezinsplanning.

Hoofdstuk 5 van dit proefschrift richt zich vervolgens op de ontdekking van nieuwe methoden voor de vroegtijdige detectie van pancreascarcinoom. Momenteel maken surveillance programma's gebruik van een combinatie van MRI-scans en endoscopische echografie, maar het blijft een uitdaging om subtiele afwijkingen te herkennen. Daarom is er een dringende behoefte aan verbeterde diagnostische tests. Er wordt veel aandacht besteed aan het ontdekken van biomarkers in lichaamsvloeistoffen zoals bloed, die kunnen wijzen op de aanwezigheid van pancreascarcinoom. In dit hoofdstuk hebben we de veranderingen in bepaalde suikergroepen (glycanen) in het bloed over tijd onderzocht en vergeleken tussen individuen die wel of geen pancreascarcinoom ontwikkelden. Sommige glycanen vertoonden aanzienlijke veranderingen in de loop der tijd, en sommige verschillen waren al vele jaren zichtbaar voordat de ziekte werd ontdekt. Deze biomarkers tonen potentieel voor toekomstig gebruik in surveillance programma's, maar validatie in een groter aantal patiënten is noodzakelijk voordat ze daadwerkelijk kunnen worden toegepast in de praktijk.

Het doel van **Hoofdstuk 6** was om de surveillance naar pancreascarcinoom bij dragers van een *p16* mutatie te verbeteren door een model te ontwikkelen dat het risico binnen deze groep nauwkeuriger kan voorspellen. Een dergelijk model kan worden gebruikt om meer gepersonaliseerde aanbevelingen te doen voor surveillance, zoals het aanbieden van frequenter een MRI-scan aan individuen die het hoogste risico lopen. Uit het model bleek dat het hebben van een eerstegraads familielid met pancreascarcinoom en roken het risico aanzienlijk verhoogden. Ondanks deze bevindingen presteerde het huidige model onvoldoende om betrouwbare aanbevelingen voor gepersonaliseerde surveillance te kunnen maken. Dit onderstreept de noodzaak van robuuste en betrouwbare biomarkers.

In het laatste deel van dit proefschrift (**Deel 3**) worden diverse strategieën onderzocht om individuen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van pancreascarcinoom te identificeren, die mogelijk baat hebben bij deelname aan surveillance programma's. Naar schatting heeft één op de tien patiënten met pancreascarcinoom een erfelijke mutatie die het risico verhoogt. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 7** een relatief eenvoudige tool ontwikkeld en toegepast om te helpen bij het inschatten van erfelijke belasting, waardoor verwijzing naar een klinisch geneticus voor erfelijkheidsonderzoek mogelijk wordt.

Amerikaanse richtlijnen bevelen aan dat alle patiënten met pancreascarcinoom genetische diagnostiek krijgen om de identificatie van families met een erfelijke aanleg voor pancreascarcinoom te bevorderen. **Hoofdstuk 8** toont aan dat met deze aanpak inderdaad bij één op de tien patiënten een fout in het DNA wordt gevonden dat het risico op pancreascarcinoom vergroot. Onze resultaten

tonen echter ook aan dat deze strategie niet optimaal wordt benut, waarbij slechts een derde van de patiënten een genetische test wordt aangeboden.

De voorgaande studies hadden betrekking op individuen met een erfelijke aanleg. Wanneer we echter een significante invloed willen hebben op de sterfte aan alvleesklierkanker op populatieniveau, zullen we op een gegeven moment onze aandacht moeten verbreden. Onderzoek heeft aangetoond dat personen met recent ontstane diabetes en gelijktijdig gewichtsverlies een grotere kans hebben op pancreascarcinoom. Om dit nader te onderzoeken hebben we in **Hoofdstuk 9** bij meer dan 1000 patiënten met pancreascarcinoom in kaart gebracht welke veranderingen er in de drie jaar voorafgaand aan de diagnose in lichaamssamenstelling en in het bloed plaatsvonden. We observeerden een duidelijke afname van vet- en spierweefsel, samen met veranderingen van vetten (zoals cholesterol) en suiker in het bloed. Deze veranderingen kunnen dienen als vroege indicatoren van het ontstaan van pancreascarcinoom. Door gebruik te maken van andere risicofactoren zoals roken en overgewicht kan een eerste stap gezet worden richting selectieve screening in de algemene bevolking.