

<http://hdl.handle.net/1765/109943>



Summary / Samenvatting

In **hoofdstuk 1** geef ik een algemene inleiding op dit proefschrift waarin ik uiteenzet waarom ik onderzoek heb gedaan naar multipele/metachrone basaalcelcarcinomen (mBCCs) en welke onderzoeksvragen er beantwoord gaan worden. Daarnaast geef ik kort aan uit welke hoofdstukken mijn thesis bestaat, wat hierin besproken wordt en wat voor data ik gebruikt heb.

In **hoofdstuk 2** worden alle facetten van de epidemiologie van het BCC besproken in een uitgebreid non-systematisch review. Hieruit komt naar voren dat het BCC de meest voorkomende kanker is bij de blanke mens (>1:2 Australiërs ontwikkelen minimaal 1 BCC) en de incidentiecijfers wereldwijd nog steeds toenemen (jaarlijks >5% toename in Europa). Daarbij zijn de ziektelast en zorgkosten significant toegenomen. Vanwege deze problemen en het verhoogde risico (>30%) op een volgende ultraviolette straling (UV)-gerelateerde huidkanker zorgen BCC patiënten voor een toenemende druk op het zorgsysteem. Ook wordt duidelijk dat het BCC een complexe ziekte is waarbij het samenspel tussen omgevingsfactoren (o.a. UV), fenotype (o.a. UV-gevoeligheid) en genotype (o.a. mutaties en polymorfismen) een sleutelrol speelt in de ontstaanswijze. Preventieprogramma's die continu worden verbeterd, kunnen van grote waarde zijn in het aanpakken van het groeiende huidkankerprobleem. Om de meest adequate BCC-zorg te leveren dienen artsen 'shared decision-making' toe te passen en hun beleid zorgvuldig te kiezen.

In **hoofdstuk 3** wordt middels een commentaar op een ander wetenschappelijk artikel over multipele keratinocyten huidkankers (mKCs, BCCs en plaveiseldcarcinomen) uit Australië uiteen gezet waarom patiënten met een eerste KC een interessante doelgroep voor preventieprogramma's zijn. Daarnaast wordt duidelijk gemaakt dat investeren in grote en goed opgezette cohort studies/consortia noodzakelijk is om de betrouwbaarheid van de resultaten te verhogen en de basale wetenschap hopelijk stimuleert om meer onderzoek te doen naar onderliggende mechanismen.

In **hoofdstuk 4** worden de niet-genetische en genetische predictoren van patiënten met een superficieel eerste BCC onderzocht in een prospectieve cohort studie, omdat er mogelijk verschillen zouden bestaan in het risicofactor profiel tussen patiënten met een superficieel eerste en niet-superficieel eerste BCC en hun risico op een volgende BCC. De data werden verzameld door gebruik te maken van de deelnemers van het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO / 'Rotterdam Study') en de koppeling tussen ERGO en het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). ERGO is een langlopend (1989-heden) prospectief bevolkingsonderzoek onder mensen van veelal noordwesters Europese afkomst van 45 jaar en ouder, woonachtig in de wijk Ommoord in Rotterdam. PALGA is de nationale histopathologie databank

en bestaat sinds 1971 en heeft sinds 1991 volledige landelijke dekking. De follow-up/koppelingsperiode liep van 01-07-1989 t/m 31-12-2013. Er werden 14.628 deelnemers gekoppeld waarvan uiteindelijk 948 BCC patiënten geschikt waren voor niet-genetische - en 1.014 voor genetische analyses. We includeerden 11 fenotypische -, omgevings- en tumor-specifieke karakteristieken als variabelen voor de niet-genetische analyses en 20 enkel nucleotide polymorfismen (SNPs, 'single nucleotide polymorphisms') als variabelen voor de genetische analyses, waarbij we binaire logistische multivariabele regressie-analyses verrichtten met als uitkomstmaat het wel/niet hebben van een superficieel eerste BCC. We ontdekten dat patiënten met een superficieel eerste BCC significant jonger zijn, ongeveer tweemaal vaker vrouw en 12-18 keer vaker een BCC op de romp of extremiteiten ontwikkelen dan patiënten met een niet-superficieel eerste BCC. Daarnaast vonden we geen significante genetische verschillen tussen beide BCC groepen. Patiënten met een superficieel eerste BCC verschillen dus van patiënten met een niet-superficieel eerste BCC met betrekking tot fenotypische (leeftijd en geslacht) en tumor-specifieke kenmerken (locatie). Ook zou er nog steeds een niet ontdekt genotypisch verschil kunnen bestaan. Aangezien patiënten met een superficieel eerste BCC hun eerste BCC op jongere leeftijd ontwikkelen, zouden ze een hoger levenslang risico op een volgende huidkanker (e.g., BCC) kunnen hebben en daardoor een interessante groep zijn voor secundaire preventie.

In **hoofdstuk 5** wordt middels een commentaar op een ander wetenschappelijk artikel over de absolute risico's op het ontstaan van nieuwe KCs in een Amerikaans cohort uiteen gezet waarom rekening houden met mortaliteit in overlevingsstatistiek belangrijk is. We laten zien door gebruik te maken van ERGO-data, dat een overschatting van het absolute risico op een volgende KC kan ontstaan als men geen rekening houdt met het concurrerende risico op dood binnen een cohort. We vergelijken de 'foutieve' Kaplan-Meier methode met de cumulatieve incidentie curve waarbij duidelijk wordt dat de verschillen in kansen op een volgende KC uiteen kunnen lopen van 74% (Kaplan-Meier methode) tot 52% (cumulatieve incidentie curve) na 20 jaar follow-up, omdat het probleem van het concurrerende risico op dood groter wordt. Dit probleem kan voor alle uitkomstmaten (behoudens algemene mortaliteit) voorkomen in overlevingsstatistiek en wordt vooral gezien in studies met een oudere populatie en een lange follow-up.

In **hoofdstuk 6** wordt een model ontwikkeld voor het voorspellen van het absolute risico op een tweede BCC, omdat ongeveer 30% van alle patiënten met een BCC minimaal één volgende BCC in de tijd ontwikkelen en we niet precies weten wie dit zijn. De data werden verzameld door gebruik te maken van de deelnemers van de prospectieve ERGO-studie en de koppeling met PALGA. Er werden 13 omgevings-, fenotypische

- en tumor karakteristieken als predictoren geselecteerd. Het predictiemodel werd gebaseerd op het Fine en Gray regressie model waarbij rekening werd gehouden met het concurrerend risico op dood. Onder de 1.077 geïncludeerde ERGO-deelnemers met minimaal 1 BCC, ontwikkelden er 293 minimaal een tweede BCC na gemiddeld 3 jaar. Enkele welbekende risico factoren voor een eerste BCC waren niet prognostisch voor een tweede BCC, terwijl het hebben van meer dan 1 BCC bij initiële presentatie de sterkste predictor was. Het discriminerend vermogen van het model was redelijk (bootstrap gevalideerde c-index= 0.65 op 3 jaar). Er werden 3 risico groepen gemaakt, waarbij de risico's op een tweede BCC na 3 jaar uiteen liepen van 7-28%. Een combinatie van gemakkelijk verkrijgbare klinische karakteristieken kan met redelijke betrouwbaarheid patiënten identificeren die een hoog risico hebben op een tweede BCC. Externe validatie en uitbreiding met sterkere predictoren is wenselijk om het predictiemodel te verbeteren.

In **hoofdstuk 7** wordt voortgeborduurd op het predictiemodel uit hoofdstuk 6, omdat het onduidelijk is wie er meer dan 2 BCCs ontwikkelen, hoe hoog dit risico is en hoe snel dit gebeurt. De data werden wederom verzameld door gebruik te maken van de deelnemers van de prospectieve ERGO-studie en de koppeling met PALGA. De follow-up werd uitgebreid tot en met het 5^e nieuwe BCC. Er werden 14 omgevings-, fenotypische - en tumor karakteristieken als predictoren geselecteerd, waarbij het aantal voorgaande BCC diagnosen als nieuwe predictor werd toegevoegd. Het predictiemodel werd gebaseerd op het Fine en Gray regressie model waarbij rekening werd gehouden met het concurrerend risico op dood. Bootstrapping werd gebruikt om het model verder te verbeteren en valideren. Onder de 1.077 geïncludeerde ERGO-deelnemers ontstonden er tweede tot en met vijfde BCCs in respectievelijk 293, 122, 58 en 36 patiënten, na gemiddeld 3,0 , 2,1 , 1,7 en 1,8 jaar follow-up na de vorige BCC. Het risico op een volgende mBCC was hoger voor patiënten met meer voorgaande BCCs. Het hebben van meer dan 1 BCC tijdens een diagnose moment was een andere sterke predictor van mBCC. Het discriminerende vermogen van het model was redelijk met een voor optimisme gecorrigeerde c-index van 0,70 na 3 jaar. Wanneer het aantal voorgaande BCC diagnosen wordt gecombineerd met andere gemakkelijk verkrijgbare klinische kenmerken in een predictiemodel, kunnen patiënten met een hoog risico op een volgende BCC geïdentificeerd worden.

In **hoofdstuk 8** wordt onderzocht of er genetische aanleg bestaat voor het ontwikkelen van mBCC, omdat er nog nauwelijks genetische onderzoeken zijn verricht naar patiënten met meerdere BCCs en het niet bekend is of de reeds ontdekte BCC loci ook geassocieerd zijn met mBCC. De data werden verzameld door gebruik te maken van de deelnemers van de prospectieve ERGO-studie en de koppeling met PALGA.

Er werd zowel een kandidaatgen analyse (CGA, 'candidate gene approach') met 19 kandidaat SNPs verspreid over 17 loci, als een genomewijde associatie studie (GWAS, 'genome-wide association study') verricht. Na kwaliteitschecks bleven er 7.260.691 markers over voor genetische analyses. Er werden 1.219 deelnemers met ten minste 1 BCC geïncludeerd, waarvan er 472 (38,7%) mBCC hadden. De CGA werd verricht middels een SNP- en gen-gebaseerde logistische regressie analyse waarbij patiënten met 1 BCC vergeleken werden met patiënten met mBCC, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en 4 principale componenten (PCs). De Bonferroni methode werd gebruikt om aan te passen voor 'multiple testing'. Er werden geen significante genetische verschillen gevonden tussen beide groepen m.b.t. de geïncludeerde kandidaat SNPs/genen. De pilot GWAS, d.m.v. logistische regressie aangepast voor leeftijd, geslacht en 4 PCs, leverde een aantal opvallende niet-significante associaties op, waarvan de meest significante SNP rs78857623 (P-waarde $1,2 \times 10^{-7}$) was, gelegen in een intron op het tumorsuppressor gen *FHIT*. Het lijkt er dus op dat genetische loci die geassocieerd zijn met BCC niet geassocieerd zijn met mBCC. Daarnaast leverde de GWAS enkele interessante associaties op, maar deze bevindingen moet worden gerepliceerd in andere cohorten gezien de beperkte power.

In **hoofdstuk 9** wordt voortgeborduurd op de genetische associatie analyses uit hoofdstuk 8 waarbij ditmaal mKC als uitkomstmaat wordt genomen (twee typen huidkanker die veel overeenkomsten vertonen) ten einde de power te vergroten. De data werden verzameld door niet alleen gebruik te maken van de deelnemers van de prospectieve ERGO-studie en de koppeling met PALGA, maar ook een samenwerking aan te gaan met enkele Amerikaanse prospectieve cohortonderzoeken, te weten de Nurses' Health Study (NHS), NHS II, Health Professionals Follow-Up Study en de Framingham Heart Study. Er werd een GWAS verricht met hierin >8 miljoen SNPs bij 1.666 patiënten met mKC en 1.950 controles met een enkele KC. De meest significante (P-waarde $5,5 \times 10^{-6}$) SNPs (40) uit de ontdekkingsfase werden geïncludeerd in de replicatiefase in een onafhankelijk cohort van de ERGO-studie van 574 patiënten met mKC en 872 met een enkele KC. Er werden geen genomewijde significante SNPs gevonden. Ook de reeds 19 bekende BCC loci werden getest voor eventuele associatie met mKC in een CGA en het bleek dat rs1805007 (*MC1R* locus) significant (P-waarde $2,80 \times 10^{-4}$) geassocieerd was met mKC. Om de nieuwe genetische markers te vinden voor mKC zijn er grotere consortia nodig.

In **hoofdstuk 10** geef ik antwoord op mijn eerder (hoofdstuk 1) gestelde onderzoeksvragen door gebruik te maken van mijn onderzoeksresultaten en bespreek ik de beperkingen van de door ons verrichtte studies. Tot slot bespreek ik de mogelijke implicaties van mijn bevindingen met het oog op de toekomst.