

List of abbreviations

List of co-authors

List of publications

Curriculum vitae

PhD portfolio

Word of thanks / Dankwoord

LIST OF ABBREVIATIONS

| | |
|-----------|---|
| BCC | basal cell carcinoma |
| mBCC | metachronous / multiple basal cell carcinomas |
| GWAS | genome-wide association study |
| PALGA | Dutch nationwide network and registry of histopathology and cytopathology |
| UVR | ultraviolet radiation |
| SCC | squamous cell carcinoma |
| KC | keratinocyte carcinoma |
| CI | confidence interval |
| OR | odds ratio |
| ERGO / RS | Rotterdam Study |
| SNP | single nucleotide polymorphism |
| c-index | concordance index |
| HR | hazard ratio |
| CGA | candidate gene approach |
| MAF | minor allele frequency |

LIST OF CO-AUTHORS

of publications used in this thesis and with affiliations at the time at which the research was conducted

Eunyoung Cho

Department of Dermatology, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence Rhode Island, United States of America

Department of Epidemiology, School of Public Health, Brown University, Rhode Island, United States of America

Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America

Jiali Han

Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America

Department of Epidemiology, Richard M. Fairbanks School of Public Health, Indiana University, Indianapolis, IN, United States of America

Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indiana University, Indianapolis, IN, United States of America

Albert Hofman

Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, United States of America

Loes M. Hollestein

Department of Dermatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Department of Research, Netherlands Comprehensive Cancer Organization, Utrecht, The Netherlands

Shih-Jen Hwang

National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study, Framingham, Massachusetts, United States of America

Population Sciences Branch, Division of Intramural Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health, Bethesda Maryland MD, United States of America

Peter Kraft

Program in Genetic Epidemiology and Statistical Genetics, Harvard School of Public Health, Boston, MA, United States of America

Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America

Robert J.T. van der Leest

Department of Dermatology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Daniel Levy

National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study, Framingham, Massachusetts, United States of America

Population Sciences Branch, Division of Intramural Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health, Bethesda Maryland MD, United States of America

Wen-Qing Li

Department of Dermatology, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence Rhode Island, United States of America

Department of Epidemiology, School of Public Health, Brown University, Rhode Island, United States of America

Joanne M. Murabito

National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study, Framingham, Massachusetts, United States of America

Section of General Internal Medicine, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States of America

Tamar Nijsten

Department of Dermatology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

Luba M. Pardo

Department of Dermatology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

Abrar A. Qureshi

Department of Dermatology, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence Rhode Island, United States of America

Department of Epidemiology, School of Public Health, Brown University, Rhode Island, United States of America

Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America

Kirtie H.R. Ramdas

Department of Dermatology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

Hilde Smedinga

Department of Public Health, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Ewout W. Steyerberg

Department of Public Health, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Constance Turman

Program in Genetic Epidemiology and Statistical Genetics, Harvard School of Public Health, Boston, MA, United States of America

André G. Uitterlinden

Department of Internal Medicine, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Yvonne Vergouwe

Department of Public Health, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Marlies Wakkee

Department of Dermatology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

LIST OF PUBLICATIONS

in chronological order, including publications not included in this thesis

Verkouteren JA, Nijsten T. Smoking, a Dangerous Habit for the Skin: comment on "Smoking and the Risk of Nonmelanoma Skin Cancer". *Arch Dermatol.* 2012 Aug;148(8):946.

Hajdarbegovic E, **Verkouteren J**, Balak D. Non-melanoma skin cancer: the hygiene hypothesis. *Med Hypotheses.* 2012 Dec;79(6):872-4.

Verkouteren JAC, van der Leest RJT, Nijsten T. Cohort studies (and skin cancer) never come alone. *J Invest Dermatol.* 2015 Mar;135(3):649-651.

Verkouteren JAC, Pardo LM, Uitterlinden AG, Hofman A, Nijsten T. Common Variants Affecting Susceptibility to Develop Multiple Basal Cell Carcinomas. *J Invest Dermatol.* 2015 Aug;135(8):2135-2138.

Jacobs LC, Hamer MA, **Verkouteren JA**, Pardo LM, Liu F, Nijsten T. Perceived skin colour seems a swift, valid and reliable measurement. *Br J Dermatol.* 2015 Oct;173(4):1084-6.

Verkouteren JAC, Smedinga H, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T. Predicting the Risk of a Second Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2015 Nov;135(11):2649-2656.

Verkouteren JAC, T.E.C. Nijsten. Predictiemodel voor een tweede basaalcelcarcinoom. *NTvDV.* 2015 Oct;25(9):469-72.

Verkouteren JA, Flohil SC, Nijsten TEC. Handboek dermato-oncologie, Hoofdstuk 1.1: Epidemiologie van huidkanker. *dchg.* 2015.

Verkouteren JA, Nijsten T, Hollestein LM. Competing Risk of Death in Kaplan-Meier Curves When Analyzing Subsequent Keratinocyte Cancer. *JAMA Dermatol.* 2016 Apr;152(4):493-4.

Hollestein LM, **Verkouteren JA**, van der Leest RJ, Nijsten T. De volgende huidkanker: wie, wat, wanneer en hoeveel? *NTvDV.* 2016 Apr;26(4):221-4.

Hajdarbegovic E, Blom H, **Verkouteren JA**, Hofman A, Hollestein LM, Nijsten T. Atopic dermatitis is not associated with actinic keratosis: cross-sectional results from the Rotterdam study. *Br J Dermatol*. 2016 Jul;175(1):89-94.

Zhong K, **Verkouteren JA**, Jacobs LC, Uitterlinden AG, Hofman A, Liu F, Nijsten T, Kayser M. Pigmentation-Independent Susceptibility Loci for Actinic Keratosis Highlighted by Compound Heterozygosity Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan;137(1):77-84.

Pardo LM, Li WQ, Hwang SJ, **Verkouteren JA**, Hofman A, Uitterlinden AG, Kraft P, Turman C, Han J, Cho E, Murabito JM, Levy D, Qureshi AA, Nijsten T. Genome-Wide Association Studies of Multiple Keratinocyte Cancers. *PLoS One*. 2017 Jan 12;12(1):e0169873.

Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017 Aug;177(2):359-372.

Sanders MGH, Pardo LM, **Verkouteren JAC**, Hamann SAS, Hamer MA, Nijsten T. Dermatological screening of a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):e98-e100.

Verkouteren JAC, Smedinga H, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T, Vergouwe Y. Occurrence of metachronous basal cell carcinomas: a prognostic model. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):1113-1121.

Verkouteren JAC, L.M. Pardo, A.G. Uitterlinden, T. Nijsten. Predictors of a superficial first basal cell carcinoma. *submitted to J Eur Acad Dermatol Venereol*.

CURRICULUM VITAE

Joris (Arnoldus Cornelis) Verkouteren is op 30 maart 1987 geboren te Tholen. In 2005 behaalde hij zijn gymnasium diploma aan de Regionale Scholengemeenschap 't Rijks te Bergen op Zoom. Ditzelfde jaar werd hij middels decentrale selectie toegelaten tot de studie geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam en verhuisde hij naar deze stad. Tijdens zijn studie was hij vanaf 2007 tot en met 2010 werkzaam in het studententeam van de afdeling Urologie en Vrouwenziekten van het Erasmus MC te Rotterdam. Na zijn reguliere co-schappen begon hij in 2011 aan zijn afstudeeronderzoek op de afdeling dermatologie van het Erasmus MC en later dat jaar voltooide hij ook zijn oudste co-schap aldaar. Op 9 december 2011 behaalde hij zijn arts-examen en op 1 januari 2012 begon hij aan zijn promotietraject op de afdeling dermatologie van het Erasmus MC. Vanaf 2012 tot en met 2016 hield hij zich hoofdzakelijk bezig met zijn proefschrift en het klinische werk voor het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek onder begeleiding van prof. dr. Tamar Nijsten en dr. Luba Pardo. In 2015 werd hij aangenomen tot de opleiding tot dermatoloog en per 1 januari 2016 is hij gestart met zijn klinische stages. Tijdens zijn studententijd leerde hij zijn huidige partner Marlot van 't Hof kennen en inmiddels wonen zijn 6 jaar samen in Rotterdam.

PhD PORTFOLIO

Name PhD student: J.A.C. Verkouteren
Erasmus MC Department: Dermatology
Research School: NIHES/MolMed

PhD period: 2012-2018
Promotor: Prof. dr. T.E.C. Nijsten
Supervisor: Dr. L.M. Pardo

| PhD training | Year | Workload | |
|---|------|----------|------|
| | | Hours | ECTS |
| General courses | | | |
| Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK) | 2012 | | 1,0 |
| Integrity in research | 2014 | | 0,3 |
| BROK re-certification | 2015 | 3 | |
| DOO-course hospital management | 2017 | | 1,0 |
| Specific courses / workshops / seminars | | | |
| Principles of Research in Medicine and Epidemiology (NIHES) | 2012 | | 0,7 |
| Principles of Genetic Epidemiology (NIHES) | 2012 | | 0,7 |
| Advanced Genetic Association Analysis | 2012 | | 1,0 |
| Classical Methods for Data-analysis (NIHES) | 2012 | | 5,7 |
| Dermoscopy training | 2012 | 5 | |
| Genome Wide Association Analysis (NIHES) | 2013 | | 0,7 |
| Pathway and Network Analysis | 2013 | 7 | |
| Microsoft Excel 2010: Basic (MolMed) | 2013 | | 0,3 |
| Presentation techniques | 2014 | 3 | |
| Genome Browsing with Ensembl and Viewing Variation (MolMed) | 2015 | 1 | |
| Oral presentations | | | |
| Basal cell carcinoma: who are truly at risk. 2020 Meeting Erasmus MC, Netherlands | 2013 | | 1,0 |
| Genome-wide association study identifies a novel candidate locus associated with risk of multiple basal cell carcinomas. 14 th Annual Scientific Meeting NVED, Lunteren, Netherlands | 2014 | | 1,0 |
| Predicting the risk of a second primary basal cell carcinoma. 23rd EADV Congress, Amsterdam, Netherlands | 2014 | | 1,0 |
| Biostatistics. PhD-weekend, Dermatology department Erasmus MC, Netherlands | 2014 | | 1,0 |
| Extremophiles. PhD-weekend, Dermatology department Erasmus MC, Netherlands | 2015 | | 1,0 |
| Predictiemodel voor een tweede basaalcelcarcinoom. NVDV Scientific Meeting, Rotterdam, Netherlands | 2015 | | 1,0 |
| Predicting the risk of a second basal cell carcinoma. ISDS 37 th Annual Meeting, Amsterdam, Netherlands | 2016 | | 1,0 |
| Predicting the risk of a subsequent BCC. 1 st Cells 2 Surgery, Rotterdam, Netherlands | 2017 | | 1,0 |
| Poster presentations | | | |
| Common genetic variations of multiple basal cell carcinomas. 44 th Annual ESDR Meeting, Copenhagen, Denmark | 2014 | | 1,0 |
| Predicting the risk of metachronous basal cell carcinomas. IDEA-KeraCon Conference, Aurora, USA | 2016 | | 1,0 |

Attendance of (inter)national conferences / symposia etc.

| | | | |
|---|------|---|-----|
| PhD Day. Erasmus MC, Netherlands | 2012 | 5 | |
| 14th Annual Scientific Meeting NVED. Lunteren, Netherlands | 2013 | | 1,0 |
| IID. Edinburgh, Scotland | 2013 | | 1,0 |
| AAV Wetenschapsmiddag. Erasmus MC, Netherlands | 2013 | 5 | |
| 23rd EADV Congress. Amsterdam, Netherlands | 2014 | | 1,0 |
| PhD-weekend. Dermatology department Erasmus MC, Netherlands | 2014 | | 1,0 |
| 15th Annual Scientific Meeting NVED. Lunteren, Netherlands | 2014 | | 1,0 |
| NVDV Scientific Meeting. Rotterdam, Netherlands | 2015 | 8 | |
| AAV Wetenschapsmiddag. Erasmus MC, Netherlands | 2015 | 5 | |
| Quantitative methods in medical research. Erasmus MC, Netherlands | 2015 | 3 | |
| PhD-weekend. Dermatology department Erasmus MC, Netherlands | 2015 | | 1,0 |
| 45 th Annual ESDR Meeting. Rotterdam, Netherlands | 2015 | | 1,0 |
| KNAW Genetic Screening: Who, Why and When? Amsterdam, Netherlands | 2015 | 6 | |
| PhD-weekend. Dermatology department Erasmus MC, Netherlands | 2016 | | 1,0 |
| IDEA-KeraCon Conference. Aurora, USA | 2016 | | 1,0 |
| ISDS 37th Annual Meeting. Amsterdam, Netherlands | 2016 | | 1,0 |
| 1 st EDEN Forum. Madrid, Spain | 2017 | | 1,0 |

Teaching

| | Year | Workload | |
|---|-------------|-----------------|-------------|
| | | Hours | ECTS |
| EADV fostering course on Clinical Research and Epidemiology. Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands | 2014 | 4 | |
| EADV fostering course on Clinical Research and Epidemiology. Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands | 2016 | 8 | |
| EDEN preconference course on Skin Cancer Epidemiology (survival analysis). Madrid, Spain | 2017 | | 1,0 |

Other

| | Year | Workload | |
|---|-------------|-----------------|-------------|
| | | Hours | ECTS |
| PhD-weekend committee. Dermatology department Erasmus MC, Netherlands | 2014 | | 1,0 |
| Occasional reviewer for | 2012-2016 | | 1,0 |
| - Acta Dermato-Venereologica | | | |
| - British Journal of Dermatology | | | |
| - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology | | | |
| - Cancer Epidemiology | | | |

TOTAL**63 35,4**

WORD OF THANKS / DANKWOORD

Het is klaar, mijn promotieperiode zit erop en het proefschrift is af! Dit traject had ik nooit op deze wijze kunnen doorlopen zonder de hulp en steun van een groot aantal mensen (die ik helaas niet allemaal bij naam kan noemen gezien de lengte van de lijst). De laatste pagina's van mijn dissertatie zijn dan ook voor hen.

Beste promotor, beste prof. dr. Nijsten, beste Tamar: wat leuk dat je mij destijds vroeg om promotieonderzoek te komen doen. Ik heb geen seconde spijt gehad van mijn beslissing en ik hoop jij ook niet. Er is veel veranderd in de periode dat ik onderzoek bij je deed, je werd professor en niet lang erna zelfs afdelingshoofd. Desondanks bleef je de tijd vinden om mij te begeleiden. De afgelopen jaren hebben wij als groep veel gedaan, met voor mij als hoogtepunt onze trip naar de Rocky Mountains, waar jij liet zien dat je nog fit was voor je leeftijd ;). Ik ben er erg trots op dat ik jou als begeleider had!

Beste co-promotor, beste dr. Pardo, beste Luba: wat fijn dat jij gedurende mijn promotieonderzoek onderdeel werd van onze onderzoeksgroep. Ik geloof dat je in het begin als Colombiaanse even moest wennen aan onze Rotterdamse directheid, maar dit ging al snel beter. Je was vaak streng maar rechtvaardig en zette waar nodig druk. Hierdoor tilde je mijn werk naar een hoger niveau, in het bijzonder op het genetische vlak. Ontzettend bedankt voor je hulp!

Beste prof. dr. De Koning, prof. dr. Brochez en prof. dr. Uitterlinden: hartelijk dank voor de bereidheid om zitting te nemen in mijn kleine promotiecommissie en voor het doornemen en beoordelen van mijn proefschrift.

Beste prof. dr. Prens, dr. Kelleners – Smeets, dr. Wakkee en dr. Mureau: hartelijk dank voor de bereidheid om zitting te nemen in mijn grote promotiecommissie en met mij van gedachten te wisselen tijdens de verdediging.

Beste ERGO-team: mijn proefschrift zou er niet zijn geweest zonder de data die wordt verzameld op dit onderzoekscentrum. Ik heb mijn werkdagen op het ERGO-centrum altijd ervaren als een prettige afwisseling op het dagelijks onderzoekswerk. Veel dank hiervoor.

Beste PALGA (in het bijzonder dr. Overbeek en dr. Van den Broek): hartelijk dank voor de fijne samenwerking en de hulp bij het verzamelen van de histopathologische informatie.

Beste co-auteurs: ontzettend bedankt voor jullie tijd en inzet.

Beste prof. dr. Steyerberg, dr. Vergouwe en Hilde: hartelijk dank voor de fijne samenwerking, zonder jullie hulp waren de predictiemodellen er nooit geweest. Hilde, ik vond ons een topteam en ik heb veel van je kunnen leren, dank hiervoor! Ik hoop dat ook jij binnenkort klaar bent.

Beste onderzoeksgroep:

Loes, je bent een topper en het was mooi om te zien hoe jij door de jaren heen door alle onderzoekers op onze afdeling werd omgedoopt tot een statistisch orakel.

Sophie, Emmilia, Robert, Enes, Leonie, Merel, Kirtie, Joan en Martijn, jullie hebben er voor gezorgd dat mijn promotietraject in alle fases leuker en makkelijker werd. We waren (en zijn) een goed team waardoor de kwaliteit van ons werk en het plezier erin toenam.

Beste collegae / medewerkers van de afdeling dermatologie: jullie hebben er voor gezorgd dat ik altijd met veel plezier naar mijn werk ga en me thuis voel op onze prachtige afdeling. Ik ben blij dat ik mijn opleiding mag doorlopen met jullie. Veel dank hiervoor!

Beste paranimfen:

Niels, wat fijn dat ik jou heb leren kennen in de brugklas. Tijdens de middelbare school periode waren we een onafscheidelijk duo waarin we zowel gedurende als buiten schooltijd veel lol hadden. Tijdens onze studiejaren zagen we elkaar minder vaak, maar zodra we elkaar zagen, was het altijd weer direct ouwe-jongens-krentenbrood. Ik ben er dan ook blij mee dat je nu in Rotterdam bent komen wonen samen met Anne-Marije (die moet je koesteren ;)). Leuk dat ook jij nu bezig bent met een promotietraject en ik weet zeker dat jij een prachtig boekwerk zult afleveren. Je bent een geweldige vent en ik ben er trots op jou als vriend te hebben!

Maarten, wat fijn dat ik jou heb leren kennen tijdens ons eerste geneeskundejaar. We hebben de afgelopen jaren veel mooie dingen gedaan en beleefd waardoor jij mijn studententijd en de periode erna nog meer kleur hebt gegeven. Ik kan altijd op je bouwen en ik zal proberen je door de laatste fase van jouw PhD-traject te slepen. Je bent een kanjer en ik ben er trots op jou als vriend te hebben!

Lieve Dorien en Yvette: ook jullie mogen natuurlijk niet ontbreken, samen met Niels vormden wij op de middelbare school een viereenheid en heb ik ontzettend veel leut met jullie gehad. Ook al zien we elkaar nu minder vaak, blijven de momenten dat wij samen zijn mij erg dierbaar.

Beste (tennis)vrienden: ontzettend bedankt voor alle gezelligheid en de vele uren op en rond de tennisbaan.

Lieve schoonfamilie, lieve Anneke, Kees, Wiljan en Mirna: ontzettend bedankt voor jullie warmte en interesse de afgelopen jaren. Ik voel me echt onderdeel van de familie en daar ben ik jullie zeer dankbaar voor!

Lieve familie, lieve pap en mam, Daan & Eline, Babette, Maxime & Luuk: jullie zijn er altijd voor mij geweest en hebben mij grotendeels gevormd tot de persoon die ik vandaag de dag ben. Jullie hebben altijd in mij geloofd en mij veel liefde en warmte gegeven. Het feit dat ik vandaag niet alleen dokter maar ook een doctor word, heb ik mede aan jullie te danken! Ik ben er ontzettend trots op dat jullie mijn familie zijn!

Tot slot, lieve Lot: jij bent echt geweldig, het was liefde op het eerste gezicht en dit zal nooit meer verdwijnen. Jij bent er altijd voor mij en ik zal er nu weer voor zorgen dat we weer meer tijd samen hebben. Ik hou zielsveel van je en hoop de rest van mijn leven met je te mogen doorbrengen!