

Summary / Samenvatting

SUMMARY

Chapter 1 is the general introduction to this thesis. Keratinocyte carcinoma (KC) is a common health problem affecting a great number of patients. The different studies on health-related quality of life (HRQoL) instruments in KC published previous to this thesis are described. The first studies used generic and cancer specific HRQoL questionnaires. In these studies the relevance of many items was questioned by study participants. It may be concluded that affected domains of HRQoL in KC patients are not captured by generic and cancer specific questionnaires. Dermatology specific HRQoL questionnaires created for use in skin disease patients, in particular inflammatory skin disease. Measurement with these questionnaires in KC patients display some differences when comparing different treatment modalities, but still lack face validity and fail to capture the KC patients concerns in detail. The previous developed skin cancer specific HRQoL questionnaires do assess some important and relevant issues, but fail to capture the important behavioral changes of KC patients, interpretability is questionable due to multiple items in 1 question and face and content validity are lacking. Therefore the aims of this thesis were to develop and validate a disease-specific HRQoL questionnaire and assess HRQoL and patient perception of disease, treatment and provided information in KC patients.

In **chapter 2** we used the dermatology specific Skindex-17 questionnaire and the skin cancer specific Skin Cancer Index (SCI) in an open-label, multicenter study (2 university medical centers and 6 hospitals) in which patients with actinic keratosis (AK) and superficial basal cell carcinoma (sBCC) eligible for treatment with imiquimod 5% cream were included. Treatment satisfaction was measured by the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM). 118 AK and 84 sBCC patients were included and asked to complete the HRQoL questionnaires at baseline (before treatment), directly after treatment and 8-16 weeks after treatment. TSQM was measured at the final measure point. Low baseline HRQoL impairment was found on the Skindex-17 and the SCI, which remained low after treatment, except for a small dip at the end of the application period. Imiquimod 5% cream treatment has no clinically relevant HRQoL improvement nor impairment in both AK and sBCC as measured by the Skindex-17 and the SCI. Treatment is well tolerated, but overall treatment satisfaction (as measured by the TSQM) is only around 55-60% in both groups. We concluded that the results of this study also suggest that the used HRQoL instruments are not specific and sensitive enough to capture the issues important in KC patients.

Chapter 3 describes the development and validation of the Basal and Squamous cell carcinoma Quality of Life (BaSQoL) questionnaire. This was primarily done in a 4 phase development, mostly following guidelines of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QOL) group (phase 1: generating issues; phase

2: reduction of items; phase 3: pre-testing; phase 4: field testing). The first phase consisted of generating an extensive list of HRQoL issues relevant to KC patients. A focus group meeting, semi-structured interviews with healthcare professionals and a literature search led to 57 issues which were presented to patients and healthcare professionals for relevance and priority rating. This led to a reduced 33 issues which were converted into items which were pre-tested in a 16 patients (phase 2 and 3). The provisional 33 item questionnaire was field-tested in 1,173 patients selected from the Netherlands Cancer Registry (phase 4). 721 patients responded (61%) of which 85% had basal cell carcinoma (BCC) and 15% squamous cell carcinoma (SCC). Principal component analyses were performed to determine the 5 components, which were labelled as Worries, Appearance, Behaviour, Diagnosis & Treatment and Other people. Item response analyses were used to reduce the number of items to 16. The performance of the new questionnaire was assessed by eight classical test theory features and with a confirmatory factor analysis, showing a good face, content and construct validity.

Chapter 4 describes the additional validation of the English translation of the BaSQoL. In this prospective, observational study, 122 BCC and 65 SCC patients were enrolled who were scheduled for treatment in the University of California, San Francisco. They were asked to fill in the BaSQoL questionnaire before treatment (T0), four weeks after treatment (T1) and one week thereafter (5 weeks after treatment; T2). Additionally, participants were asked to complete the SCI and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) one week before treatment. Mean scores for BaSQoL subscales were generally low, demonstrating a moderate impact on HRQoL for most patients. Patients with SCC had higher levels of anxiety as measured by the Worries subscale in comparison to BCC patients. The SCI measured higher impact in SCC patients in the Emotional subscale. HADS scores were low, except for a few patients who indicated anxiety. The eight classical test theory features showed good performance. Internal consistency was good with Cronbach's α s ranging from 0.63-0.80 for the different subscales. The intra-class correlation coefficient (ICC) between T1 and T2 was high (≥ 0.75) for nearly all subscales, indicating a stable response of the BaSQoL over time. BaSQoL subscales were strongly correlated with subscales of the SCI, demonstrating convergent validity, but were weakly correlated with HADS, indicating divergent validity. The English language version of the BaSQoL therefore has good face, content, and construct validity. This study validates the English translation of the BaSQoL for use in a wide range of BCC and SCC patients.

In **chapter 5** the BaSQoL questionnaire is used to measure HRQoL impact in BCC and SCC patients in a large population based sample from the Netherlands Cancer Registry. Additional questionnaires regarding cancer-specific HRQoL (EORTC QLQ-C30), information provision (EORTC QLQ-INFO25) and general satisfaction with care (EORTC IN-PATSAT32)

were administered. 721 of 1,173 (61%) patients participated. HRQoL impact as measured by the BaSQoL was higher among female and younger patients. One third (N=237) of all patients indicated to be dissatisfied with the information provision as measured by the dichotomized item 'satisfaction with information provision' within the EORTC QLQ-INFO25 questionnaire. Of all patients, 16% (N=116) indicated that they had wanted to receive more information about skin cancer in general, but also about causes, treatment and follow-up plan and how to recognize new lesions. This corresponds to 37% (84/225) of all dissatisfied patients and 7% (28/416) of the satisfied patients. Dissatisfaction with information provision was associated with younger age, facial tumour, not having a partner and multiple comorbidities. HRQoL was worse in patients dissatisfied with information provision (e.g. BaSQoL-worries mean score satisfied patients: 0.54 (95%CI:0.48–0.59), dissatisfied patients: 0.77 (95%CI:0.67–0.87), $p=0.001$). The distribution of satisfied versus dissatisfied with the information provision differed substantially between the 9 participating hospitals or clinics. However, after adjustment for patient and tumour characteristics, participating centre was no longer associated with satisfaction with information provision. Dissatisfaction with provided information was associated with an impact on HRQoL. Possibly, HRQoL could be improved by improving the information provision.

In **chapter 6** the BaSQoL questionnaire is used to measure impact of diagnosis and treatment of KC in the head and neck area in a random population based sample of 347 patients, independent to the sample of the validation study. Additional questionnaires concerning cancer-specific HRQoL (EORTC QLQ-C30) and patient satisfaction with care (EORTC IN-PATSAT32) were administered. One single item was used to assess the cosmetic results of the treatment. HRQoL was also compared to an age- and sex-matched norm population. 215 patients (62%) participated. Patients with KC reported better global quality of life and less pain in comparison to the norm population. No statistically significant differences in HRQoL, satisfaction with care, and cosmetic results were found between patients with KC who underwent conventional excision, Mohs' micrographic surgery, or radiotherapy. The impact of KC and its treatment is low and more positive than negative as patients reported better quality of life compared to a normative population. This information could be used by specialists involved in KC care to improve patients' knowledge about different aspects of disease as patient's preference is an important factor for treatment choice.

SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 is de algemene introductie van dit proefschrift. Keratinocyt kanker (KC) is een veelvoorkomend gezondheidsprobleem wat bij veel patiënten voorkomt. De verschillende studies op het gebied van gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) instrumenten bij patiënten met KC worden beschreven. De eerste studies gebruikten generieke en kanker specifieke HRQoL vragenlijsten. In deze studies gaven veel deelnemers aan de gestelde vragen niet zo relevant te vinden. Er mag geconcludeerd worden dat de aangedane domeinen van HRQoL bij KC patiënten niet voldoende gemeten worden in generieke en kanker specifieke vragenlijsten. Dermatologie specifieke HRQoL vragenlijsten zijn ontwikkeld om te gebruiken in patiënten met huidziekten, voornamelijk inflammatoire huidziekten. Metingen met deze vragenlijsten bij KC patiënten geven enkele verschillen weer wanneer verschillende behandelingen vergeleken worden, maar hebben onvoldoende indruksvaliditeit en vangen de zorgen van KC patiënten onvoldoende nauwkeurig. De eerder ontwikkelde huidkanker specifieke HRQoL vragenlijsten meten wel enkele belangrijke en relevante zorgen, maar niet de belangrijke gedragsveranderingen bij KC patiënten. De interpretatie is twijfelachtig doordat één vraag verschillende items bevat en de indruks- en inhoudsvaliditeit zijn onvoldoende. Daarom was de doelstelling van dit proefschrift om een ziektespecifieke HRQoL vragenlijst te ontwikkelen en te valideren en om de HRQoL en de perceptie van patiënten over ziekte, behandeling en informatie bij KC patiënten te beoordelen.

In **hoofdstuk 2** hebben we de dermatologie specifieke Skindex-17 vragenlijst en de huidkanker specifieke Skin Cancer Index (SCI) gebruikt in een open-label multicenter studie (2 universitaire medische centra en 6 perifere ziekenhuizen). Hierbij zijn patiënten met actinische keratosen (AK) en superficiële basaalcelcarcinomen (sBCC) geïncludeerd als ze geschikt waren voor behandeling met imiquimod 5% crème. De behandeltevredenheid werd gemeten met de Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM). 118 AK en 84 sBCC patiënten werden geïncludeerd en gevraagd om de HRQoL vragenlijsten in te vullen bij aanvang van de studie (voorafgaand aan behandeling), direct na de behandeling en 8-16 weken na de behandeling. De TSQM is alleen afgenomen op het laatste meetpunt. Lage HRQoL uitgangsscores werden gevonden op de Skindex-17 en de SCI, welke laag bleven na behandeling, wat een lage impact op de HRQoL aangeeft, met uitzondering van een korte verslechtering aan het einde van de applicatieperiode. Imiquimod 5% crème gaf geen klinisch relevante HRQoL verbetering of verslechtering bij zowel AK en sBCC zoals gemeten met de Skindex-17 en SCI. De behandeling werd goed verdragen, maar globale behandeltevredenheid (zoals gemeten met de TSQM) is slechts rond de 55-60% in beide groepen. Wij concludeerden dat de resultaten van deze studie ook suggereren dat de

gebruikte HRQoL instrumenten niet specifiek en sensitief genoeg zijn om de belangrijkste zorgen die van belang zijn in KC patiënten te ondervangen.

Hoofdstuk 3 beschrijft de ontwikkeling en validatie van de Basal and Squamous cell carcinoma Quality of Life (BaSQoL) vragenlijst. De ontwikkeling van de vragenlijst vond in eerste instantie plaats in 4 fasen, waarbij we de richtlijnen van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QOL) groep zo goed als mogelijk gevolgd hebben (fase 1: genereren van HRQoL punten; fase 2: reductie van items; fase 3: pre-testen; fase 4: veldtesten). De eerste fase bestond uit het genereren van een uitgebreide lijst met HRQoL punten welke relevant zijn voor KC patiënten. Een focusgroep bijeenkomst, semigestructureerde interviews met zorgverleners en een literatuuronderzoek leidde tot een lijst van 57 punten welke voorgelegd werden aan patiënten en zorgverleners ter beoordeling van de relevantie en ter prioritering. Hierdoor werd de lijst gereduceerd tot 33 punten welke omgezet werden naar items. Deze werden voorafgaand aan het verdere onderzoek getest door 16 patiënten (fase 2 en 3). De voorlopige vragenlijst met 33 items werd in de praktijk getest in 1,173 patiënten welke geselecteerd werden uit de Nederlandse Kankerregistratie (fase 4). 721 patiënten reageerden (61%) waarvan 85% basaalcelcarcinoom (BCC) had en 15% plaveiselcelcarcinoom (PCC). Principale componenten analyse werd uitgevoerd om uiteindelijk 5 componenten vast te stellen, welke zijn bestempeld als Zorgen, Uiterlijk, Gedrag, Diagnose & Behandeling en Andere mensen. Item response analyses werden gebruikt om het aantal items terug te brengen naar 16. Het presteren van de nieuwe vragenlijst werd beoordeeld met acht criteria volgens de klassieke test theorie en met een bevestigende factoranalyse en toonde een goede in-druks- en inhouds- en begripsvaliditeit.

Hoofdstuk 4 beschrijft de aanvullende validatie van de Engelse vertaling van de BaSQoL. In deze prospectieve, observationele studie werden 122 BCC en 65 PCC patiënten geïncordeerd welke gepland stonden voor behandeling in het ziekenhuis van de universiteit van California, San Francisco. Aan hen werd gevraagd om de BaSQoL vragenlijst in te vullen voorafgaand aan behandeling (T0), vier weken na behandeling (T1) en één week daarna (5 weken na behandeling; T2). Aanvullend werd aan de deelnemers gevraagd om de SCI en de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in te vullen één week voor de behandeling. In het algemeen waren de gemiddelde BaSQoL subschaal scores laag, wat een matige impact op de HRQoL aangeeft voor de meeste patiënten. Patiënten met PCC rapporteerden meer angst (gemeten met de Zorgen subschaal) in vergelijking met de BCC patiënten. De SCI toonde een hogere impact bij PCC patiënten in de Emoties subschaal. HADS scores waren laag, met uitzondering van enkele patiënten welke angst aangaven. De acht criteria volgens de klassieke test theorie toonden dat de lijst goed presteert. Interne validiteit was goed met Cronbach's α 's tussen 0.63-0.80 voor de verschillende subschalen.

De intraklasse correlatie coëfficiënt (ICC) tussen T1 en T2 was hoog (≥ 0.75) voor vrijwel alle subschalen, wat een stabiele weergave van de BaSQoL over de tijd weergeeft. De BaSQoL subschalen hadden een hoge correlatie met de subschalen van de SCI, wat een goede convergente validiteit betekent. De correlatie met de HADS was laag, wat een goede divergente validiteit betekent. De Engelse versie van de BaSQoL heeft dus een goede indruks-, inhouds- en begripsvaliditeit. Deze studie valideert de Engelse vertaling van de BaSQoL voor gebruik in het gehele spectrum van BCC en PCC patiënten.

In **hoofdstuk 5** is de BaSQoL gebruikt om HRQoL impact te meten bij BCC en PCC patiënten in een grote steekproef van de bevolking vanuit de Nederlandse Kankerregistratie. Aanvullende vragenlijsten over kanker-specifieke HRQoL (EORTC QLQ-C30), informatievoorziening (EORTC QLQ-INFO25) en algemene tevredenheid met zorg (EORTC IN-PATSAT32) zijn afgenomen. 721 van de 1.173 (61%) patiënten namen deel aan de studie. HRQoL impact zoals gemeten met de BaSQoL was hoger bij vrouwelijke en jongere patiënten. Eén derde ($N=237$) van alle patiënten gaf aan ontevreden te zijn over de gegeven informatie zoals gemeten met het gedichotomiseerde item 'tevredenheid met informatievoorziening' binnen de EORTC QLQ-INFO25 vragenlijst. Van alle patiënten gaf 16% ($N=116$) aan dat ze meer informatie hadden willen ontvangen over huidkanker in het algemeen, maar ook over oorzaken, behandelingen en follow-up en hoe nieuwe plekken te herkennen. Dit verhoudt zich tot 37% (84/225) van alle ontevreden patiënten en 7% (28/416) van de tevreden patiënten. Ontevredenheid met de ontvangen informatie was geassocieerd met jongere leeftijd, tumorlokalisatie in het gezicht, geen partner hebben en het hebben van meerdere comorbiditeiten. HRQoL was slechter bij patiënten die ontevreden waren over de ontvangen informatie (bijvoorbeeld: de BaSQoL Zorgen gemiddelde score bij tevreden patiënten: 0.54 (95% CI: 0.48-0.59), ontevreden patiënten: 0.77 (95% CI: 0.67-0.87), $p=0.001$). De verdeling van tevreden versus ontevreden patiënten over de ontvangen informatie verschilde wezenlijk tussen de 9 deelnemende ziekenhuizen en zelfstandige behandelcentra. Echter, na correctie voor patiënt en tumorkarakteristieken was de variabele 'deelnemend centrum' niet langer geassocieerd met tevredenheid over de ontvangen informatie. Ontevredenheid over de ontvangen informatie was geassocieerd met een impact op de HRQoL. Mogelijk kan de HRQoL verbeterd worden door de informatievoorziening te verbeteren.

In **hoofdstuk 6** is de BaSQoL vragenlijst gebruikt om de impact te meten van diagnose en behandeling van KC in het hoofdhalshoof gebied in een willekeurige steekproef van 347 patiënten, onafhankelijk van de steekproef van de validatie studie. Aanvullende vragenlijsten over kanker-specifieke HRQoL (EORTC QLQ-C30) en algemene tevredenheid met zorg (EORTC IN-PATSAT32) zijn afgenomen. Eén item is gebruikt om het cosmetische resultaat van de behandeling vast te stellen. HRQoL is ook vergeleken met een aan leeftijd en geslacht gekoppelde norm populatie. 215 patiënten (62%) namen deel aan de studie.

Patiënten met KC rapporteerden een betere algehele kwaliteit van leven en minder pijn in vergelijking met de normpopulatie. Geen statistisch significante verschillen werden gevonden met betrekking tot HRQoL, tevredenheid met zorg en cosmetisch resultaat tussen KC patiënten die behandeld werden met conventionele excisie, Mohs' micrografische chirurgie en radiotherapie. De impact van KC en de behandeling bleek laag en meer positief dan negatief, aangezien de KC patiënten een betere kwaliteit van leven rapporteerden in vergelijking met de norm populatie. Deze informatie kan gebruikt worden door specialisten die betrokken zijn bij KC behandeling om de kennis van patiënten over verschillende aspecten van ziekte te verbeteren, aangezien patiëntenvoorkeur een belangrijke factor speelt bij keuze voor een behandeling.