

Basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome

Citation for published version (APA):

Verkouteren, B. J. A. (2023). *Basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome: optimizing treatment and care*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20230929bv>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20230929bv](https://doi.org/10.26481/dis.20230929bv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

De etiologie, pathogenese, diagnostiek en behandeling van basaalcelcarcinoom worden uitgebreid toegelicht in de algemene introductie (**hoofdstuk 1**) van dit proefschrift. Daarnaast wordt er uitleg gegeven over lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom, gemetastaseerd basaalcelcarcinoom, basaalcelnaevus syndroom en hoogfrequente basaalcelcarcinomen. Aan het einde van het hoofdstuk worden de doelstellingen van het proefschrift genoemd. Het proefschrift is opgedeeld in drie delen: 1. het sporadisch basaalcelcarcinoom, 2. het lokaal uitgebreid en gemetastaseerd basaalcelcarcinoom, en 3. basaalcelnaevus syndroom en hoogfrequente basaalcelcarcinomen.

Deel 1 – sporadisch basaalcelcarcinoom

In **hoofdstuk 2.1** beschrijven we de bevindingen van een gerandomiseerd onderzoek naar de behandeling van nodulair basaalcelcarcinoom met curettage en imiquimod 5% crème versus chirurgische excisie in 145 patiënten. De kans op recidief-vrije overleving 5 jaar na behandeling was 77.8% in de curettage met imiquimod groep en 98.2% in de chirurgische excisie groep. Chirurgische excisie, de gouden standaard voor behandeling van nodulaire basaalcelcarcinomen, is hiermee effectiever dan imiquimod. Desondanks is het percentage succesvol behandelde patiënten met curettage en imiquimod na 5 jaar aanzienlijk en is er zeker een plaats voor deze behandeling in een geselecteerde patiëntengroep. Imiquimod 5% crème geeft een beter cosmetisch resultaat, patiënten hoeven voor deze behandeling niet extra naar het ziekenhuis te komen en er kunnen meerdere tumoren tegelijkertijd worden behandeld. In **hoofdstuk 2.2** gaan we verder in op mogelijke prognostische factoren die van invloed zijn op het behandelingsucces van imiquimod in basaalcelcarcinomen. Mannen en basaalcelcarcinomen op de benen hebben een hogere kans op therapie falen ten opzichte van vrouwen en basaalcelcarcinomen elders op het lichaam. Daarnaast was een heftigere huidreactie op behandeling met imiquimod gecorreleerd met een hogere kans op behandelingsucces.

Deel 2 – lokaal uitgebreid en gemetastaseerd basaalcelcarcinoom

Hoofdstuk 3.1 bespreekt de resultaten van een retrospectieve, nationale cohortstudie naar de toepassing van vismodegib voor de behandeling van lokaal uitgebreid of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom en multipole basaalcelcarcinomen in Nederland. Van alle lokaal uitgebreide basaalcelcarcinomen had 95% binnen 3 maanden respons op de behandeling, terwijl dit voor de gemetastaseerde basaalcelcarcinomen voor 52% gold. De mediane ziektevrije overleving voor

patiënten met een lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom was 10.3 maanden en voor patiënten met gemetastaseerd basaalcelcarcinoom was het 11.7 maanden. De respons van lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom was hoger in onze cohortstudie ten opzichte van de eerdere gerandomiseerde studies, maar de duur van de respons was korter. We denken dat dit wordt veroorzaakt doordat in Nederland een tumor pas in een later stadium als 'lokaal uitgebreid' wordt gedefinieerd vergeleken met andere landen in de gerandomiseerde studies. In Nederland worden namelijk alle patiënten vooraf aan de behandeling besproken in een multidisciplinair overleg waarbij ook een radiotherapeut, oncoloog en oncologisch chirurg aanwezig zijn. De uitkomsten voor gemetastaseerd basaalcelcarcinoom in onze cohortstudie kwamen overeen met eerder gemelde resultaten in de literatuur. Twaalf van de negentien patiënten met basaalcelnaevus syndroom die waren behandeld met vismodegib hebben 2 of meer behandel cycli gehad. De meeste patiënten met basaalcelnaevus syndroom stopten de behandeling in verband met bijwerkingen. In alle volgende behandelcycli werd wederom in alle patiënten respons op de behandeling gezien.

In **hoofdstuk 3.2 en 3.3** gaan we vervolgens in op moleculair onderzoek van gemetastaseerd basaalcelcarcinoom en de mogelijke rol van moleculaire analyse van de tumor in relatie tot de behandelkeuze. **Hoofdstuk 3.2** bevestigt de klonale relatie tussen metastasen en het primaire basaalcelcarcinoom in acht patiënten. Vervolgens bespreken we in **hoofdstuk 3.3** één patiënt met lokaal uitgebreid en twee patiënten met gemetastaseerd basaalcelcarcinoom, welke na falen van behandeling met vismodegib, behandeld zijn met immunotherapie. Moleculair onderzoek werd verricht en therapeutische consequenties van de bevindingen werden besproken. Evenals de indicatie, bijwerkingen en effectiviteit.

Deel 3 – basaalcelnaevus syndroom en hoog-frequente basaalcelcarcinomen

De zorg voor patiënten met basaalcelnaevus syndroom is complex door de zeldzaamheid van de aandoening en de verscheidenheid van de symptomen. Naast de vele basaalcelcarcinomen gaat basaalcelnaevus syndroom gepaard met meerdere, niet-dermatologische symptomen. In **hoofdstuk 4.1** lichten we de richtlijn toe die we hebben ontwikkeld voor patiënten met basaalcelnaevus syndroom en hun zorgverleners met input van meerdere specialismen en meerdere (ouders/verzorgers van) patiënten. Er wordt uitgebreid ingegaan op diagnostische mogelijkheden om het syndroom te bevestigen en symptomen uit te sluiten. Wij ontwikkelden een checklist welke aangeeft welke controles plaats moeten vinden en wanneer dit dient te gebeuren. Het onderscheid tussen patiënten met een *patched-1 (PTCH1)* en *suppressor of fused homolog (SUFU)* mutatie is hierbij essentieel.

Hoofdstuk 4.2 weidt verder uit over de behandeling met orale en topische hedgehog signaalroute remmers voor patiënten met basaalcelnaevus syndroom en hoogfrequente basaalcelcarcinomen aan de hand van een uitgebreid, systematisch overzicht van de literatuur. Op basis van de tot nu toe beschreven literatuur kan men concluderen dat orale hedgehog signaalroutes remmers erg effectief zijn, maar bijwerkingen voorkomen dat levenslange behandeling een optie is. In de praktijk worden vaak verschillende behandelingschema's toegepast om bijwerkingen dragelijk te maken, maar onderzoeken met een hoge bewijslast die behandelingschema's in kaart hebben gebracht zijn zeer beperkt. De resultaten van twee fase 2 onderzoeken naar verschillende topische hedgehog signaalroute remmers lieten zien dat ook via deze toedieningsroute er een antitumor reactie was, met daarbij als voordeel dat er geen systemische bijwerkingen optraden. Op dit moment lopen er geen fase 3 studies naar topische hedgehog signaalroute remmers en voorlopig laat deze therapie dus nog op zich wachten. **Hoofdstuk 4.3** omvat een retrospectief onderzoek naar de behandeling met curettage gevolgd door imiquimod 5% crème voor basaalcelcarcinomen in kinderen en adolescenten met basaalcelnaevus syndroom. Deze minimaal invasieve behandeling leidde tot een relatief hoge effectiviteit. Van de honderd tumoren die werden behandeld kwamen er zes terug na een follow-up duur van gemiddeld 11 maanden. Hiermee toonden wij aan dat deze minimaal invasieve behandeling een goed alternatief kan zijn in deze patiëntenpopulatie.

Eén van de major criteria voor de diagnose BCNS is, naast basaalcelcarcinomen, de aanwezigheid van een medulloblastoom. Voor de screening van medulloblastoom, dat in patiënten met BCNS altijd voorkomt op de jonge kinderleeftijd, is een MRI nodig. Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat de prevalentie van medulloblastoom in patiënten met een *PTCH1* mutatie een stuk lager is dan bij patiënten met een *SUFU* mutatie. In **hoofdstuk 4.4** hebben we daarom de prevalentie van medulloblastoom in een Nederlands cohort van *PTCH1* patiënten bepaald. De prevalentie was 1.2% (1/81 patiënten) en dit kwam overeen met het enige andere cohort in de literatuur (2.4%). De prevalentie van medulloblastoom in patiënten met een *SUFU* mutatie wordt tot 20x hoger geschat, waardoor alleen in deze groep screening met MRI wordt aanbevolen.

Bij BCNS worden behoudens basaalcelcarcinomen ook tumoren in andere organen gezien. Een deel van deze tumoren wordt veroorzaakt door een mutatie in het *PTCH1* gen van het niet aangedane allel, maar voor een aantal tumoren bestond hiervoor nog geen bewijs. In **hoofdstuk 4.5** tonen we dit ook aan bij een meningeoom en testiculair leiomyoom in patiënten met een kiembaanmutatie

in het *PTCH1* gen. Bij een patiënt met een schildkliercarcinoom en een kiembaanmutatie in het *SUFU* gen werd in het schildkliercarcinoom geen extra mutatie in het *SUFU* gen gevonden en deze tumor is dus niet geassocieerd met het syndroom.

In **hoofdstuk 5** bespreken we de belangrijkste conclusies van het onderzoek en wordt de relevantie voor artsen en patiënten toegelicht. Daarnaast beschrijven we mogelijkheden voor toekomstig onderzoek.