

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar de veelbelovende patiënt-specifieke biomarker voor behandeluitkomsten en prognose in de hoofd-halsoncologie: skeletspiermassa. Het onderzoek in dit proefschrift richt zich op de diagnostiek van skeletspiermassa en de predictieve en prognostische waarde van lage skeletspiermassa bij patiënten met hoofd-halskanker. Door de vergrijzing zal de incidentie van ouderen met hoofd-halskanker toenemen, daarom is er in dit proefschrift ook aandacht voor de rol van spiermassa en spierfunctie bij oudere patiënten met hoofd-halskanker. De resultaten van dit proefschrift dragen bij aan een verbeterde risicostratificatie vóór behandeling, de ontwikkeling van gepersonaliseerde behandelprotocollen, een betere voorspelling van de prognose en een verbetering van de gedeelde besluitvorming met de patiënt.

Onderzoek naar de rol van skeletspiermassa als biomarker is de afgelopen decennium sterk toegenomen, mede door de verbeterde diagnostische middelen in de klinische praktijk. Meting van de vetvrije massa, waarvan de skeletspiermassa de grootste bijdrage levert, wordt in de klinische praktijk reeds verricht met behulp van een 'Dual Energy X-ray absorptiometry' (DEXA) scan en de 'bio-elektrische impedantieanalyse' (BIA). Een nadeel van deze diagnostische hulpmiddelen is echter het feit dat de betrouwbaarheid afneemt bij afwijkende hydratatie-status bijvoorbeeld bij oedeem. Het gebruik van DEXA en BIA voor het beoordelen van lichaamssamenstelling van patiënten met kanker heeft daarom niet de voorkeur. Onderzoek naar lichaamssamenstelling, met name skeletspiermassa, wordt voornamelijk uitgevoerd middels computertomografie (CT) beeldvorming vanwege de relatief gemakkelijke, snelle en nauwkeurige segmentatie van spier door het instellen van 'Hounsfield unit' (HU)-grenswaarden van -29 tot +150HU. Skeletspiermassa kan in de klinische praktijk gemakkelijk als biomarker worden geëvalueerd door het gebruik van reeds beschikbare scans die routinematig worden verkregen voor de diagnose van hoofd-halskanker en de evaluatie van de behandeling.

Een veelgebruikte methode om de spiermassa te meten bij oncologische patiënten is middels segmentatie van de oppervlakte van de spieren zichtbaar op één specifieke twee-dimensionale axiale slice.¹ Deze 'single-slide' wordt ook wel het referentiepunt genoemd. De meest gebruikte referentiepunt op CT voor spiersegmentatie is ter hoogte van de derde lendenwervel (L3), deze is zichtbaar op een CT-scan van het abdomen. Ter hoogte van L3 worden de psoas, erector spinae, quadratus lumborum, transversus abdominis, externe en interne obliques en rectus abdominis-spieren gesegmenteerd. Eerdere studies toonden al aan dat er een lineair verband bestaat tussen de lengte van een persoon en de skeletspiermassa oppervlakte op het niveau van L3, daarom wordt de verkregen skeletspiermassa oppervlakte aangepast voor lengte om de lumbale skeletspiermassa-index (SMI in cm^2/m^2) te berekenen.^{2,3} De SMI geeft een schatting van de totale skeletspiermassa in verhouding tot de lengte. In 2008 is door Prado et al. voor het eerst een onderzoek beschreven waarin segmentatie van skeletspiermassa op CT uitgevoerd werd om de relatie tussen lichaamssamenstelling en ongunstige uitkomsten te evalueren bij oncologische patiënten.²

Binnen hoofd-halsoncologie wordt CT-beeldvorming van het abdomen alleen uitgevoerd voor stadiëringdoeleinden bij patiënten met een lokaal gevorderde tumor. Hierdoor is een CT-scan van het abdomen niet routinematig beschikbaar voor alle hoofd-halskanker patiënten. Daarom hebben Swartz et al. een meetmethode ontwikkeld om middels een CT-scan van het hoofd-halsgebied de skeletspiermassa ter hoogte van L3 te bepalen, hiervoor is de derde halswervel (C3) als referentiepunt gekozen.⁴ **Deel I** van dit proefschrift presenteert de uitgevoerde onderzoeken om de meting van de skeletspiermassa op C3 verder te evalueren bij patiënten met hoofd-halskanker. In **Hoofdstuk 2** wordt een validatiestudie uitgevoerd voor de meetmethode van Swartz et al. De resultaten van deze studie laten een goede correlatie zien ($r = 0,75$, $p < 0,01$) tussen de gesegmenteerde skeletspiermassa oppervlakte op het niveau van C3 en L3. Bij gebruik van de multivariabele predictie formule opgesteld door Swartz et al. om de skeletspieroppervlakte op het niveau van L3 te berekenen met behulp van de skeletspieroppervlakte op C3 en de variabelen geslacht, leeftijd en gewicht, verbeterde de correlatie tussen de skeletspiermassa oppervlakte op C3 en L3 ($r = 0,82$, $p < 0,01$). Er was echter enig verschil in de identificatie van patiënten met een lage skeletspiermassa op basis van de berekende lumbale SMI middels de multivariabele predictie formule en de werkelijke lumbale SMI (Cohen's κ : 0,57; 95% BI 0,45-0,69). De sensitiviteit van het identificeren van patiënten met lage skeletspiermassa met behulp van deze berekende lumbale SMI bleek desondanks hoog (84,4%). Deze studie laat zien dat een meting van skeletspiermassa op het niveau van C3 een eenvoudig en robuust alternatief biedt voor het schatten van de skeletspiermassa van een patiënt. **Hoofdstuk 3** presenteert een associatiestudie voor metingen van skeletspiermassa op het niveau van C3 op een CT-scan en op een 'magnetic resonance imaging' (MRI) scan. Zoals eerder beschreven kan voor de precieze segmentatie van skeletspiermassa oppervlakte op een CT-scan gebruik worden gemaakt van de HU grenswaarden van spiermassa. Gezien dit niet mogelijk is op een MRI-scan is segmentatie van spiermassa oppervlakte op een MRI-scan onderhevig aan de interpretatie van de beoordelaar. Een groot deel van de hoofd-halskankerpatiënten ondergaat in het diagnostische proces een diagnostische MRI-scan in plaats van een CT-scan. In deze associatiestudie werd de skeletspiermassa van patiënten gesegmenteerd op zowel CT als MRI op het niveau van C3 en werd het verband tussen deze metingen geanalyseerd. Er werd hierbij een uitstekende intraclasscoëfficiënt gevonden (0,97; 95% BI 0,94-0,98, $p < 0,01$). Het gemiddelde verschil in metingen van het skeletspiergebied tussen CT en MRI was minder dan 1cm^2 . Deze resultaten laten zien dat naast routinematig verkregen CT-scans ook MRI-scans kunnen worden gebruikt voor het bepalen van de skeletspiermassa van de patiënt. Af en toe kan de meting van de skeletspiermassa oppervlakte op het niveau van C3 worden verstoord door uitbreiding van de primaire tumor, lymfeklieren metastases en/of eerdere behandeling. Daarom beschrijft **Hoofdstuk 4** een correlatie studie die gedaan is om te onderzoeken of metingen van skeletspiermassa van een enkele spier, de musculus masseter, correleren met metingen van skeletspiermassa op een 'single-slide' op het niveau van C3 en L3. De musculus masseter werd gekozen omdat deze consequent aanwezig is bij routinematige beeldvorming van het hoofd-halsgebied, zelden wordt beïnvloed door ziekte of behandeling en snel en gemakkelijk te karakteriseren is.

Verschillende parameters van de musculus masseter (skeletspiermassa-volume, skeletspiermassa oppervlak, skeletspiermassa-dikte) waren significant gecorreleerd met skeletspiermassa oppervlakte op het niveau van C3 en L3. Deze correlaties varieerden echter van matig tot sterk, waarbij de sterkste correlatie werd gevonden tussen de skeletspiermassa oppervlakte op C3 en de skeletspiermassa-volume van de musculus masseter ($r = 0,67$). Skeletspiermassa oppervlakte van de musculus masseter had slechts een matige correlatie met skeletspiermassa oppervlakte op het niveau van L3 ($r = 0,47$) en C3 ($r = 0,57$). De prognostische impact van lage skeletspiermassa, verkregen door meting van de musculus masseter SMI, op overleving werd aanvullend onderzocht en dit toonde aan dat een lage skeletspiermassa van de musculus masseter een significante prognostische biomarker was voor verminderde overleving (HR 3,0, $p < 0,05$). Bij patiënten zonder kwalitatief goede beeldvorming op het niveau van L3 of C3, zouden musculus masseter parameters kunnen dienen als een alternatief voor de beoordeling van skeletspiermassa. Vanwege het ontbreken van referentiewaarden van skeletspiermassa in de algemene bevolking en de heterogeniteit in afkapwaarden voor lage skeletspiermassa in de literatuur is in **Hoofdstuk 5** een onderzoek gepresenteerd dat is uitgevoerd in een groot cohort van hoofd-halskankerpatiënten ($n=1415$) om afkapwaarden te ontwikkelen voor lage skeletspiermassa gemeten op het niveau van C3. Vanwege de significante correlatie tussen SMI en geslacht ($r^2 = 0,4$, $p < 0,01$) en SMI en body-mass index (BMI) ($r^2 = 0,4$, $p < 0,01$), werden geslacht- en BMI-specifieke afkapwaarden berekend. Voor mannelijke patiënten met een BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ werd een SMI $\leq 6,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ gedefinieerd en met een BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ werd een SMI $\leq 8,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ gedefinieerd voor een lage skeletspiermassa. Voor vrouwelijke patiënten met een BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ werd een CSMI $\leq 5,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ gedefinieerd en met een BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ werd een SMI $\leq 6,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ gedefinieerd voor een lage skeletspiermassa. Deze studie levert voor het eerst gestandaardiseerde afkapwaarden op voor lage skeletspiermassa op het niveau van C3 bij patiënten met hoofd-halskanker. Deze informatie kan helpen bij de uniformiteit van de definitie van lage skeletspiermassa.

Deel II van dit proefschrift presenteert de predictieve en prognostische impact van skeletspiermassa bij patiënten met chirurgische behandelde hoofd-halskanker. In **Hoofdstuk 6** wordt een onderzoek gepresenteerd naar de predictieve waarde van een lage skeletspiermassa op chirurgische complicaties bij patiënten met mondholtekanker ($n=78$) die een tumorresectie en aanvullende mandibulaire reconstructie ondergingen middels een vrij-gevasculariseerd fibula transplantaat in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Lage skeletspiermassa was significant geassocieerd met een verhoogd risico op transplantaat-gerelateerde complicaties (HR 4,3, $p < 0,05$) en op ernstige chirurgische complicaties (Clavien-Dindo graad III-IV) (HR 4,0, $p < 0,05$). Een lage skeletspiermassa was ook prognostisch voor een verminderde algehele overleving (HR 2,4, $p < 0,05$). **Hoofdstuk 7** presenteert een onderzoek dat is uitgevoerd in een groter cohort van patiënten ($n=616$) die een reconstructie ondergingen in het hoofd-halsgebied middels een microvasculaire vrije lap transplantatie. Het onderzoek werd uitgevoerd in het buitenland op de afdeling orale en maxillofaciale chirurgie in samenwerking met Dr. S. Parmar van het Queen Elizabeth Hospital in Birmingham, Verenigd Koninkrijk.

Naast skeletspiermassa werd bij deze patiënten de predictieve en prognostische impact van systemische inflammatie onderzocht. Verhoogde neutrofiel-tot-lymfocytenverhouding (NLR) werd gebruikt als een marker voor systemische inflammatie. Non-transplantaat- en transplantaat-gerelateerde complicaties kwamen voor bij respectievelijk 39,3% en 12,3% van de patiënten. Het percentage transplantaat falen was 4,7%. Voor oncologische patiënten waren significante voorspellers gevonden voor chirurgische complicaties een verhoogd NLR bij alle types van transplantaat reconstructies (OR 1,5, $p < 0,05$), lage skeletspiermassa bij radialis onderarm transplantaat reconstructies (OR 2,1, $p < 0,05$) en de combinatie van een verhoogd NLR en lage skeletspiermassa bij vrij-gevasculariseerd fibula transplantaat reconstructies (OR 5,2, $p < 0,05$). Patiënten met uitsluitend een verhoogd NLR liepen een significant risico op voor transplantaat-gerelateerde complicaties (OR 3,0), ernstige chirurgische complicaties (Clavien-Dindo graad $> IIIa$) (OR 2,2, $p < 0,05$) en in combinatie met een lage skeletspiermassa op langere ziekenhuisopname (+3,9 dagen, $p < 0,05$). Bij patiënten met een stadium I-II hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom waren lage skeletspiermassa (HR 2,3, $p < 0,05$) en de combinatie van verhoogd NLR en lage skeletspiermassa (HR 2,3, $p < 0,05$) prognostisch voor verminderde algehele overleving. Skeletspiermassa en NLR zijn routinematig beschikbare biomarkers en deze studie toont aan dat deze biomarkers de clinicus kunnen helpen bij het identificeren van patiënten met slechtere behandeluitkomsten en prognose.

Hoofdstuk 8 presenteert een onderzoek bij patiënten met chirurgisch behandelde mondholte plaveiselcelcarcinoom ($n=224$) om de predictieve impact van een lage skeletspiermassa op perioperatieve complicaties te onderzoeken. Een lage skeletspiermassa was een significante voorspeller voor de aanwezigheid van perioperatieve complicaties (HR 1,5, $p < 0,01$) en het aantal perioperatieve complicaties (HR 1,5, $p < 0,01$). Naast skeletspiermassa kan arteriële calcificatie ook beoordeeld worden op routinematige diagnostische CT-scans en deze zou kunnen worden gebruikt als een aanvullende op beeldvorming gebaseerde biomarker. **Hoofdstuk 9** presenteert daarom een onderzoek dat verricht is om de predictieve impact van arteriële calcificatie en lage skeletspiermassa voor het optreden van faryngocutane fistelvorming te onderzoeken bij 224 hoofd-halskanker patiënten die een laryngectomie ondergingen. Arteriële calcificaties waren veel voorkomend bij patiënten die een laryngectomie ondergingen, waarbij slechts 1,3% procent van de patiënten geen arteriële calcificatie had en 7,1% van de patiënten hoogstens milde arteriële calcificaties hadden. Arteriële calcificaties op verschillende locaties, met name van het dalende deel van de aorta en de origo van de brachiocefale arteriën, waren significant geassocieerd met faryngocutane fistelvorming. Een hogere totale arteriële calcificatiescore was ook significant geassocieerd met faryngocutane fistelvorming. Matige tot ernstige arteriële calcificatie ter plaatse van het dalende deel van de aorta kwam vaker voor bij patiënten met een lage skeletspiermassa dan bij patiënten zonder een lage skeletspiermassa ($p < 0,01$). Op de andere locaties werd geen significant verschil waargenomen. In multivariabele logistische regressieanalyse waren zowel de totale arteriële calcificatiescore (OR 1,05, $p < 0,05$) als een lage skeletspiermassa (OR 1,86, $p < 0,05$) onafhankelijk geassocieerd met de vorming van faryngocutane fistels.

Naast operatieve behandeling worden hoofd-halskankerpatiënten, met name degenen met een lokaal gevorderde tumor, behandeld met (chemo- of bio) radiotherapie. Daarom presenteert Deel III van dit proefschrift de predictieve en prognostische impact van een lage skeletspiermassa bij hoofd-halskankerpatiënten die behandeld worden met (chemo- of bio) radiotherapie. **Hoofdstuk 10** presenteert een onderzoek bij 343 patiënten met lokaal gevorderd hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom die werden behandeld met concurrente chemoradiotherapie met het middel cisplatinum. De predictieve waarde van een lage skeletspiermassa voor cisplatinum dosis-limiterende toxiciteit werd onderzocht. Dosis-limiterende toxiciteit werd gedefinieerd als elke toxiciteit die resulteerde in een cisplatinum dosisverlaging $\geq 50\%$, een vertraging van de behandeling met ≥ 4 dagen of een stopzetting van de behandeling na de eerste of tweede cyclus van cisplatinum. De meerderheid van deze patiënten had vóór de behandeling een lage skeletspiermassa (58%), ook ondervond een groot percentage van de patiënten (44,9%) dosis-limiterende toxiciteit. Een lage skeletspiermassa was een predictieve factor voor cisplatinum dosis-limiterende toxiciteit (HR 1,8, $p < 0,05$). **Hoofdstuk 11** presenteert een onderzoek bij 156 patiënten met lokaal gevorderd hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom die werden behandeld met concurrent chemoradiotherapie met het middel cisplatinum in een ander centrum, namelijk het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis te Amsterdam. In dit cohort werd ook de predictieve impact van een lage skeletspiermassa op de dosis-limiterende toxiciteit van cisplatinum onderzocht. Een vergelijkbaar percentage van de patiënten (54,9%) werd gediagnosticeerd met een lage skeletspiermassa. De voorgeschreven cumulatieve dosis cisplatinum bij chemoradiotherapie is 300 mg/m^2 , voor dit cohort werd de dosis-limiterende toxiciteit van cisplatinum gedefinieerd als elke toxiciteit die resulteert in het ontvangen van een cumulatieve dosis cisplatinum van minder dan 200 mg/m^2 . Op basis van deze definitie ervaarde 24,2% van de patiënten dosis-limiterende toxiciteit voor cisplatinum, dit percentage ligt lager dan het onderzoek gepresenteerd in Hoofdstuk 10, dit komt mede door een andere definitie van dosis-limiterende toxiciteit. Nochtans was ook in dit cohort een lage skeletspiermassa een significante voorspeller (HR 4,0, $p < 0,05$) voor cisplatinum dosis-limiterende toxiciteit. Niet alle patiënten met een lokaal gevorderde tumor in het hoofd-halsgebied is fysiek in staat om concurrente cisplatinum-gebaseerde chemoradiotherapie te ondergaan, voornamelijk vanwege co-morbiditeit zoals vaatziekten en nieraandoeningen.

Hoofdstuk 12 presenteert daarom een studie bij 91 cisplatinum-ongeschikte patiënten die cetuximab-gebaseerde bioradiotherapie ondergingen om de predictieve impact van lage skeletspiermassa voor dosis-limiterende toxiciteit in deze groep patiënten met hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom te evalueren. Een hoger percentage patiënten met een lage skeletspiermassa (74,7%) werd gevonden in deze studie vergeleken met de cisplatinum-fitte patiënten beschreven in Hoofdstuk 10 en 11 (respectievelijk 58% en 54,9%). Hoewel eerdere studies een predictieve impact van lage skeletspiermassa voor cisplatinum dosis-limiterende toxiciteit van cisplatinum toonden, kon geen predictieve impact van lage skeletspiermassa voor cetuximab dosis-limiterende toxiciteit (OR 0,83, $p = 0,74$) worden gevonden. Om de bevindingen in Hoofdstuk 10-12 te evalueren, werd een systematische review en meta-analyse uitgevoerd naar de predictieve impact van lage skeletspiermassa op de toxiciteit van oncolytica bij alle soorten

tumoren (hoofd-halskanker en niet-hoofd-halskanker), dit onderzoek wordt gepresenteerd in **Hoofdstuk 13**.

In totaal werden 31 studies geïnccludeerd in de systematische review, de steekproefomvang varieerde van 21 tot 414 patiënten en de prevalentie van lage skeletspiermassa varieerde van 12,2% tot 89,0%. Het meeste onderzoek naar lage skeletspiermassa en toxiciteit van oncolytica bij kanker werd uitgevoerd bij slokdarmkanker, nierkanker, colorectale kanker, borstkanker en hoofd-halskanker. Patiënten met een lage skeletspiermassa hadden een hoger risico op ernstige toxiciteit (OR 4,08, $p < 0,001$) en dosis-limiterende toxiciteit (OR 2,24, $p < 0,001$) in vergelijking met patiënten zonder lage skeletspiermassa. Dit toont aan dat de predictieve waarde van een lage skeletspiermassa voor toxiciteit van oncolytica bij kanker kan worden waargenomen bij alle soorten kanker. Het mechanisme waarom een lage skeletspiermassa in verband wordt gebracht met het optreden van dosis-limiterende toxiciteit van cisplatinum bij patiënten met hoofd-halskanker die chemoradiotherapie ondergaan, is onbekend. Een hypothese voor dit fenomeen is dat de farmacokinetiek van cisplatinum verandert door het veranderde distributievolume bij patiënten met een lage skeletspiermassa en een normale tot hoge vetweefselmassa. Cisplatinum is een hydrofiel chemotherapeutisch middel en verdeelt zich in het lichaam met name over de vetvrije lichaamsmassa, waarvan de skeletspiermassa de grootste component is.⁵⁻⁷ Cisplatinum wordt op dit moment gedoseerd op de lichaamsoppervlakte van een patiënt en houdt geen rekening met de individuele lichaamssamenstelling.^{8,9} Hypothetisch gezien wordt daarom aangenomen dat patiënten met een lage skeletspiermassa en een normale of hoge vetweefselmassa in feite een relatief hoge dosis cisplatinum zouden kunnen krijgen als er gedoseerd wordt op lichaamsoppervlakte. Gegevens over de relatie tussen lichaamssamenstelling en farmacokinetische eigenschappen van cisplatinum waren tot dusver niet beschikbaar. Daarom is het onderzoek verricht dat in **Hoofdstuk 14** werd gepresenteerd. Het onderzoek betreft de prospectieve observationele PLATISMA-studie uitgevoerd bij 45 patiënten met lokaal gevorderd hoofd-halskanker, waarbij de skeletspiermassa van de patiënten werd gemeten voorafgaand aan de behandeling en de cisplatinum bloedspiegels werden gemeten tijdens de eerste behandelingscyclus. Een farmacokinetische analyse werd uitgevoerd om de relatie tussen de farmacokinetiek van cisplatinum en skeletspiermassa te beoordelen. Zoals werd verondersteld, werd een significante relatie gevonden tussen de farmacokinetiek van cisplatinum en skeletspiermassa. Er werd ook een relatie gezien tussen de farmacokinetiek van cisplatinum en lichaamsgewicht, het lichaamsgewicht wordt meegegenomen in de berekening van de dosering op basis van lichaamsoppervlakte. Verdere studies zijn nodig om te beoordelen of de dosering van cisplatinum op basis van skeletspiermassa superieur is aan dosering op basis van lichaamsoppervlakte met betrekking tot het optreden van toxiciteit en algehele en ziektevrije overleving. Naast de rol van skeletspiermassa bij de toxiciteit van cisplatinum wordt aangenomen dat cisplatinum zelf ook spiervlies veroorzaakt.

Daarom presenteert **Hoofdstuk 15** een onderzoek uitgevoerd bij 235 patiënten met lokaal gevorderd hoofd-halskanker die cisplatinum-gebaseerde chemoradiotherapie ondergingen om de patronen, voorspellers en prognostische waarde van skeletspiermassa verlies na be-

handeling te onderzoeken. De skeletspiermassa werd gemeten op beeldvorming vóór en na chemoradiotherapie. Skeletspiermassa oppervlakte was significant lager dan voor de behandeling (31,62 cm² versus 33,34 cm², $p < 0,01$). De meerderheid van de patiënten (54,9%) ervoer een matig verlies van skeletspiermassa, 38,7% had stabiele veranderingen in skeletspiermassa, 13% had een matige toename van skeletspiermassa, 0,4% had een grote toename van skeletspiermassa en slechts 0,4% had een groot verlies van skeletspiermassa. Significante voorspellende factoren voor verlies van skeletspiermassa na behandeling waren overgewicht of obesitas (respectievelijk HR 1,75, $p < 0,05$ en HR 1,80, $p < 0,05$) en een tumor in de orofarynx (HR 1,85, $p < 0,05$). Patiënten met een ECOG-performance status van 1 (symptomatisch, maar ambulant) (HR 0,62, $p < 0,05$), die werden behandeld met chemoradiotherapie in een postoperatieve setting (HR 0,55, $p < 0,02$) en die in staat waren om een absolute cumulatieve dosis van cisplatinum ≥ 300 mg (HR 0,57, $p < 0,05$) te ontvangen, hadden significant minder kans op verlies van skeletspiermassa na behandeling. Lage skeletspiermassa bij diagnose of verlies van skeletspiermassa na behandeling waren niet prognostisch voor algehele of ziektevrije overleving. Aangezien de incidentie van orofaryngeale tumoren toeneemt als gevolg van de toename van besmettingen met het seksueel overdraagbare humaan papillomavirus, wordt in dit proefschrift ook onderzoek gepresenteerd naar de rol van skeletspiermassa bij patiënten met oropharynxcarcinoom. **Hoofdstuk 16** presenteert een onderzoek verricht bij 216 patiënten met orofaryngeaal plaveiselcelcarcinoom en onderzocht de prognostische impact van een lage skeletspiermassa. Bij deze patiënten werd een groot percentage lage skeletspiermassa (64,8%) gevonden. De prognostische impact van sarcopene obesitas werd geëvalueerd, de combinatie van een lage skeletspiermassa en obesitas. Zes procent van de patiënten werd geïdentificeerd met sarcopene obesitas. Sarcopene obesitas was geassocieerd met een verminderde algehele overleving (HR 4,42, $p < 0,05$) en ziektevrije overleving (HR 3,90, $p < 0,05$), onafhankelijk van andere bekende sterk prognostische factoren zoals een HPV-positieve tumor. **Hoofdstuk 17** presenteert een prospectieve observationele studie bij 108 patiënten met lokaal gevorderd oropharynxcarcinoom waarbij onder andere de impact van een lage skeletspiermassa op de functionele uitkomsten gedurende het eerste jaar na bestraling werd onderzocht. Slikfunctie, mondopening en spraakfunctie werden verzameld vóór behandeling en na zes en twaalf maanden follow-up. De objectieve en door de patiënt ervaren functie verslechterde tot zes maanden en verbeterde tot twaalf maanden na de behandeling. De functionele uitkomsten keerden echter niet terug naar de uitgangswaarden, van de geïnccludeerde patiënten hadden respectievelijk 25%, 20% en 58% objectieve dysfagie, trismus en spraakproblemen. Van de geïnccludeerde patiënten had 45% bij diagnose een lage skeletspiermassa. Na zes maanden hadden patiënten met een lage skeletspiermassa significant vaker een aangepast dieet en hogere scores op de totale slikkwaliteit (SWAL-QOL), wat duidt op meer slikproblemen, vergeleken met patiënten zonder een lage skeletspiermassa.

Naast een lage skeletspiermassa die wordt gezien bij patiënten met kanker, ook wel secundaire sarcopenie genoemd, neemt de spiermassa geleidelijk af naarmate de leeftijd toeneemt. Lage skeletspiermassa bij oudere mensen, veroorzaakt door het verouderingsproces, wordt ook wel primaire sarcopenie genoemd. Vanwege de vergrijzing behandelen klinici meer oudere

patiënten met kanker. De ouderenpopulatie met hoofd-halskanker zal de komende jaren geleidelijk aan groeien. Daarom werd in **Deel IV** van dit proefschrift onderzoeken gepresenteerd die werden uitgevoerd betreffende een lage skeletspiermassa bij oudere hoofd-halskankerpatiënten. **Hoofdstuk 18** presenteert een onderzoek dat is uitgevoerd bij 85 oudere patiënten (≥ 70 jaar) met hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom. Eerder onderzoek bij ouderen toonde aan dat de correlatie tussen skeletspiermassa en spierkracht matig tot zwak is en de relatie tussen spierkracht en spiermassa niet-lineair is.^{10,11} Daarom heeft de 'European working group on sarcopenia in older people' (EWGSOP) geadviseerd om sarcopenie bij oudere patiënten te diagnosticeren op basis van de aanwezigheid van een combinatie van lage spiermassa en lage spierfunctie (spierkracht of spierprestatie).¹² In dit onderzoek werd de prognostische impact onderzocht van lage skeletspiermassa, lage spierfunctie en sarcopenie gedefinieerd volgens de EWGSOP. Van de 85 geïncludeerde patiënten had 48,2% zowel een lage spiermassa als spierfunctie. Alleen een lage skeletspiermassa of een lage spierfunctie was niet prognostisch voor de algehele overleving. Patiënten met zowel een lage skeletspiermassa als een lage spierfunctie (definitie van sarcopenie door EWGSOP) hadden echter een significant verminderde algehele overleving vergeleken met patiënten zonder sarcopenie (12,07 maanden versus 13,60 maanden, HR 2,80, $p < 0,05$). De 3-jaars overleving was significant korter voor ouderen met sarcopenie in vergelijking met oudere patiënten zonder sarcopenie (39% versus 75%, $p < 0,05$). **Hoofdstuk 19** presenteert een onderzoek uitgevoerd bij 150 oudere patiënten met hoofd-halskanker (≥ 60 jaar). Oudere patiënten lopen zowel risico op sarcopenie als frailty (kwetsbaarheid). Beide houden verband met ongunstige resultaten. Zoals eerder vermeld, wordt sarcopenie bij ouderen gemeten door zowel skeletspiermassa als spierfunctie (spierkracht of spierprestatie). Frailty wordt gescreend met behulp van de G8-vragenlijst en gediagnosticeerd door een tijdrovende en uitgebreide geriatrische beoordeling; de 'comprehensive geriatric assessment' (CGA) genoemd.¹³ In dit onderzoek is onderzocht of sarcopenie een biomarker is voor frailty. Patiënten met frailty in dit onderzoek hadden significant vaker sarcopenie ($p < 0,05$). Multivariate regressieanalyse toonde aan dat comorbiditeit (OR 5,5, $p < 0,01$) en SMI (OR 0,9, $p < 0,01$) significant voorspellers waren voor frailty. Leeftijd (OR 3,7, $p < 0,05$) en de G8 score (OR 3,7, $p < 0,05$) waren significante voorspellers voor sarcopenie. De beoordeling van de skeletspiermassa kan derhalve worden gebruikt als een alternatief screeningsinstrument voor de G8-vragenlijst ter screening van frailty, d.w.z. in het selecteren van patiënten die een tijdrovende CGA daadwerkelijk nodig hebben. **Hoofdstuk 20** presenteert een studie uitgevoerd bij 73 oudere hoofd-halskankerpatiënten (≥ 70 jaar) om de associatie tussen sarcopenie (lage spiermassa en spierfunctie) en een uitgebreide geriatrische beoordeling (CGA) te onderzoeken. Patiënten met frailty gediagnosticeerd door de CGA hadden meer kans op een lage skeletspiermassa en hadden vaker sarcopenie bij de diagnose. Multivariate regressieanalyse met frailty gediagnosticeerd door CGA als afhankelijke variabele onderscheidde SMI als een significante voorspeller van frailty (OR 0,89, $p < 0,05$). Skeletspiermassa kan relatief snel en gemakkelijk bepaald worden en kan daarmee mogelijk als alternatief dienen voor bepaalde CGA-domeinen in het diagnosticeren van frailty. Deze bevindingen zouden echter eerst moeten worden gevalideerd in een grotere, prospectieve cohortstudie.

CONCLUSIE

Concluderend, bij patiënten met hoofd-halskanker is een lage skeletspiermassa een prevalent probleem dat voorkomt bij ongeveer 55% van de patiënten. Skeletspiermassa kan eenvoudig worden gemeten op een 'single-slide' op het niveau van C3 (of L3) op CT- of MRI-scans die reeds routinematig worden uitgevoerd voor de diagnose van hoofd-halskanker en de evaluatie van de behandeling. Skeletspiermassa is een veelbelovende biomarker die negatieve behandeluitkomsten voorspelt in verschillende behandelingsstrategieën die worden toegepast bij de behandeling van hoofd-halskanker. Naast negatieve behandelingsresultaten is een lage skeletspiermassa ook prognostisch gebleken voor een verminderde overleving.

Op basis van de resultaten van dit proefschrift is te veronderstellen dat verbetering van de skeletspiermassa status middels multimodale prehabilitatie voorafgaand aan de behandeling zal leiden tot een verbeterd hersteltraject met verminderde operatieve complicaties bij operatief behandelde patiënten en tot verminderde dosis-limiterende toxiciteit bij patiënten behandeld met (chemo- of bio)radiotherapie. Multimodale prehabilitatie zal mogelijk ook leiden tot een kortere opnameduur, lagere kosten voor gezondheidszorg en een betere kwaliteit van leven. Bovendien is pre-habilitatie een kans om de empowerment van de patiënt te bevorderen, wat de autonomie en het zelfmanagement van de patiënt vergroot. Dit kan bijdragen aan een verbeterde kwaliteit van leven vóór de behandeling en kan een positieve invloed hebben op de gezondheid op lange termijn. In de toekomst dient een prospectief gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd te worden om het effect van een multimodaal prehabilitatieprogramma bestaande uit lichaamsbeweging, voedingsondersteuning en psychologische ondersteuning te vergelijken met de gebruikelijke zorg op de behandelresultaten en prognose voor patiënten met hoofd-halskanker, in het bijzonder voor de patiënten met lage skeletspiermassa.