

Skeletspiermassa bij hoofd-halskankerpatiënten: radiologische beoordeling en relatie met klinische uitkomsten

Het hoofd-halsplaveiscelcarcinoom (HHPCC) is een verzameling van tumoren uitgaande van verschillende lokalisaties in het hoofd-halsgebied met voor elke lokalisatie specifieke symptomen, diagnostische onderzoeken en behandelingen. Wereldwijd is HHPCC de 8e meest voorkomende soort van kanker.¹ De incidentie van HHPCC in Nederland is jaarlijks ongeveer 3000, en ruim 900 mensen overlijden jaarlijks hieraan. De behandeling van HHPCC is mede afhankelijk van de locatie van het HHPCC en het stadium waarin de ziekte zich presenteert, maar is vaak multimodaal en kan chirurgie, chemotherapie en/of radiotherapie bevatten. Gemetastaseerde ziekte bij diagnose komt weinig voor, dus de behandeling is vaak met curatieve intentie. De behandeling gaat helaas ook vaak gepaard met complicaties en toxiciteit. Bij patiënten die voor een larynxcarcinoom een totale laryngectomie ondergaan, is een faryngocutane fistel een gevreesde en frequent voorkomende postoperatieve complicatie.² De behandeling van locoregionaal gevorderd HHPCC met chemotherapie en radiotherapie kent veel bijwerkingen, waardoor patiënten soms voortijdig moeten stoppen met de behandeling.³

Het laatste decennium is er in toenemende mate aandacht voor de lichaamssamenstelling van patiënten, en de verhouding tussen skeletspiermassa en vetmassa. Een veelbelovende biomarker voor het voorspellen van nadelige uitkomsten zoals postoperatieve complicaties en chemotherapie gerelateerde toxiciteit, als ook een slechtere overleving, is een lage skeletspiermassa.⁴ In de oncologische literatuur wordt frequent gebruik gemaakt van een meting van skeletspieroppervlakte op een enkele CT coupe op het niveau van lumbale wervel L3, als indicator van totale lichaamssamenstelling.⁵ In eerder onderzoek waarbij gebruikt werd gemaakt van MRI van het hele lichaam (whole body MRI), werd gevonden dat skeletspieroppervlakte op een enkele coupe ter hoogte van L3 de beste relatie had met totale lichaamssamenstelling zoals gemeten met whole body MRI.⁶ Bij HHPCC patiënten is er vaak geen CT beeldvorming van L3 aanwezig. Door Swartz et al werd een methode beschreven om skeletspiermassa te meten op CT beeldvorming van het hoofd-hals gebied, ter hoogte van de derde cervicale wervel C3.⁷ Deze wervel staat afgebeeld op routinematig vervaardigde beeldvorming bij HHPCC patiënten. Wendrich et al gebruikten deze methode om een afkapwaarde voor lage skeletspiermassa bij HHPCC patiënten te formuleren, en om de relatie tussen lage skeletspiermassa en chemotherapie dosis-limiterende toxiciteit te onderzoeken.⁸ In dit onderzoek bleek lage

skeletspiermassa voorspellend voor het optreden van chemotherapie dosis-limiterende toxiciteit.

In dit proefschrift wordt onderzoek beschreven naar het meten van skeletspiermassa bij HHPCC patiënten op CT beeldvorming op het niveau van wervel C3, en de associatie van lage skeletspiermassa gemeten op niveau C3 met negatieve behandeluitkomsten. De resultaten van dit proefschrift dragen bij aan een verbeterde risicostratificatie bij HHPCC patiënten voorafgaand aan behandeling en een verbeterde inschatting van de prognose. Daarnaast kunnen deze gebruikt worden om de behandeling te optimaliseren voor de individuele lichaamssamenstelling van een patiënt.

In **Deel I** van dit proefschrift wordt een algemene introductie gegeven over HHPCC en de behandeling hiervan, en een introductie over het onderwerp lichaamssamenstelling en skeletspiermassa. **Hoofdstuk 1** geeft een korte historische achtergrond over onderzoek naar lichaamssamenstelling en skeletspiermassa, veelvoorkomende meetmethodes worden beschreven, en de huidige literatuur over de relatie tussen lage skeletspiermassa en nadelige behandeluitkomsten wordt uiteengezet. Tot slot worden de rationale en de doelen van dit proefschrift beschreven.

In **Deel II** van dit proefschrift wordt onderzoek beschreven naar de meetmethode voor skeletspiermassa bij HHPCC patiënten. In **Hoofdstuk 2** wordt een validatiestudie beschreven van een eerder gepubliceerde meetmethode voor lage skeletspiermassa bij HHPCC patiënten. De methode van Swartz et al, waarbij skeletspiermassa wordt gemeten op het niveau van cervicale wervel C3, wordt gecorreleerd met een meting van skeletspiermassa op het niveau van lumbale wervel L3, wat in de algemene oncologische literatuur de meest beschreven methode is. De resultaten van deze studie laten zien dat er een goede correlatie is tussen skeletspieroppervlakte op niveau C3 en niveau L3 ($r = 0.75$, $p < 0.01$). Wanneer de multivariabele predictie formule van Swartz et al wordt gebruikt om skeletspieroppervlakte op niveau van L3 te voorspellen op basis van skeletspieroppervlakte op niveau van C3, is de correlatie tussen voorspelde skeletspieroppervlakte op niveau L3 en gemeten skeletspieroppervlakte op niveau L3 0.82 ($p < 0.01$). De voorspelde en gemeten skeletspieroppervlakte op het niveau van L3 werden genormaliseerd voor de lengte van de patiënt, om de lumbale skeletspiermassa index te bepalen (lumbale SMI, in cm^2/m^2). Wanneer er gebruikt gemaakt werd van een door Wendrich et al gepubliceerde afkapwaarde voor lage skeletspiermassa van $<43.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, was er een redelijke overeenkomst

in de identificatie van patiënten met lage skeletspiermassa tussen de voorspelde lumbale SMI en gemeten lumbale SMI (Cohen's $\kappa = 0.57$). De sensitiviteit van de voorspelde lumbale SMI om patiënten met een lage skeletspiermassa te identificeren bleef ondanks dit wel hoog (84.4%). Deze studie laat zien dat een meting van skeletspiermassa op het niveau van C3 om patiënten met een lage skeletspiermassa te identificeren gebruikt kan worden als een goed alternatief voor een meting van skeletspiermassa op het niveau van L3. **Hoofdstuk 3** behandelt een de interobservervariabiliteit van een meting van skeletspiermassa op het niveau van C3 op hoofd-hals CT beeldvorming. Voor dit onderzoek werden er CT scans van 54 HHPCC patiënten gebruikt om skeletspieroppervlakte op het niveau van C3 in te tekenen door 6 onafhankelijke observers, waarvan 3 arts-onderzoekers, 1 hoofd-halschirurg, 1 hoofd-halsradiotherapeut en 1 hoofd-halsradioloog. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat er een uitstekende overeenkomst is tussen de selectie van de juiste wervel ($\kappa 0.96$) en redelijke overeenkomst bij de selectie van de specifieke CT slice ($\kappa 0.62$). De correlatie tussen skeletspieroppervlakte bij alle observers was uitstekend (intraclass correlation coefficient $r = 0.97$, $p < 0.01$). Dit onderzoek laat zien dat de interobserver variabiliteit tussen een meting van skeletspiermassa tussen verschillende observers klein en klinisch verwaarloosbaar is. **Hoofdstuk 4** presenteert een onderzoek naar de relatie tussen skeletspieroppervlakte gemeten op een enkele coupe ter hoogte van C3 en het totale lichaam skeletspiervolume zoals gemeten met whole body MRI. Dit onderzoek is een samenwerking met de Universiteit van Kiel in Duitsland, waar eerder onderzoek is verricht naar lichaamssamenstelling zoals gemeten met whole body MRI.⁹ Bij dit onderzoek werd gebruik gemaakt van whole body MRI's van gezonde vrijwilligers. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat er een uitstekende correlatie is tussen skeletspieroppervlakte op niveau C3 en totale lichaam skeletspiervolume ($r = 0.89$, $p < 0.01$). Een multivariabele predictie formule met daarin spieroppervlakte ter hoogte van C3, lengte, gewicht en geslacht, kon het totale lichaam skeletspiervolume zeer betrouwbaar worden geschat ($r = 0.94$, $R^2 = 0.88$; $p < 0.01$). Dit onderzoek laat zien dat er een uitstekende correlatie is tussen skeletspieroppervlakte op niveau C3 en totale lichaam skeletspiervolume. Skeletspieroppervlakte op niveau C3 kan gebruikt worden om het totale lichaam skeletspiervolume te schatten.

Deel III van dit proefschrift beschrijft de predictieve en prognostische waarde van lage skeletspiermassa, gemeten op CT beeldvorming van het hoofd-hals gebied op niveau C3, bij patiënten met HHPCC. In **Hoofdstuk 5** wordt een onderzoek beschreven naar de predictieve en prognostische waarde van lage skeletspiermassa bij patiënten ($n = 153$) met lokaal gevorderd HHPCC

die worden behandeld met primaire chemoradiatie met hoge dosis cisplatin, te weten 100mg/m^2 in 3 driewekelijkse kuren gecombineerd met 70 Gy radiotherapie in 35 fracties. In dit onderzoek hadden 54.9% van de patiënten een lage skeletspiermassa. Patiënten met een lage skeletspiermassa hadden significant vaker dosis-limiterende toxiciteit dan patiënten met een normale skeletspiermassa (35.7% versus 10.1%, $p < 0.01$). Lage skeletspiermassa en een mild verlaagde nierfunctie met een gemeten eGFR tussen de 60 en 70 waren beide onafhankelijke voorspellers voor het optreden van dosis-limiterende toxiciteit. Lage skeletspiermassa was geen significante voorspeller van een slechtere overleving (HR 1.23, $p = 0.46$). Het optreden van dosis-limiterende toxiciteit was wel voorspellend voor een slechtere overleving (HR 2.11, $p = 0.02$). **Hoofdstuk 6** presenteert een onderzoek bij 235 patiënten die een totale laryngectomie hebben ondergaan als behandeling van een larynx- of hypofarynxcarcinoom, of vanwege een afgefunctioneerde larynx na eerdere behandeling van hoofd-halskanker. In dit onderzoek werd gekeken naar de associatie tussen lage skeletspiermassa en het optreden van een faryngocutaan fistel, als ook lengte van ziekenhuisopname en overleving na totale laryngectomie. Er was bij 46.4% van de patiënten sprake van lage skeletspiermassa. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat bij patiënten met preoperatieve lage skeletspiermassa vaker een faryngocutaan fistel optreedt dan patiënten met normale skeletspiermassa (34.9% versus 20.6%). In multivariaat analyse was een lage skeletspiermassa een significante voorspeller voor het optreden van een faryngocutaan fistel (HR 1.95, $p = 0.04$). Patiënten met lage skeletspiermassa verbleven significant langer in het ziekenhuis dan patiënten met normale skeletspiermassa (mediaan 17 versus 14 dagen, $p < 0.01$). De totale overleving na totale laryngectomie was significant slechter bij patiënten met een lage skeletspiermassa dan bij patiënten met een normale skeletspiermassa (5-jaarsoverleving 32.1% versus 61.1%, $p < 0.01$). In **Hoofdstuk 7** wordt een onderzoek gepresenteerd naar de overleving van oudere HHPCC patiënten met en zonder sarcopenie. Sarcopenie is een geriatrisch syndroom waarbij er sprake is van een lage skeletspiermassa én lage spierfunctie of spierkracht. Eerder onderzoek bij oudere patiënten laat zien dat het verlies van skeletspiermassa en spierfunctie en spierkracht niet lineair is, maar dat de combinatie hiervan voorspellend is voor slechter functioneren en sneller overlijden in de algehele geriatrische populatie. In dit onderzoek wordt sarcopenie gedefinieerd als een lage skeletspiermassa zoals gemeten op CT beeldvorming ter hoogte van C3, en de aanwezigheid van lage spierkracht gemeten met handknijpkracht of lage spierfunctie gemeten met een 4 meter looptest, zoals ook eerder gedefinieerd door de European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP).¹⁰ In dit onderzoek is een heterogene groep

van oudere (leeftijd >70 jaar) HHPCC patiënten geïncludeerd (n = 85), waarvan 71 patiënten een behandeling ondergingen met curatieve intentie. Van de 85 patiënten had 81.2% lage skeletspiermassa, 58.8% lage spierkracht en 68.2% lage spierfunctie. In totaal hadden 48.2% patiënten sarcopenie. Lage skeletspiermassa, spierkracht en spierfunctie waren afzonderlijk niet voorspellend voor een kortere overleving. Sarcopenie was wel voorspellend voor een kortere overleving in patiënten met een curatief behandeltraject (HR 2.80, p = 0.03). **Hoofdstuk 8** beschrijft een onderzoek naar de prognostische waarde van lage skeletspiermassa en sarcopene obesitas bij patiënten met een orofarynxcarcinoom. Sarcopene obesitas is de combinatie van een lage skeletspiermassa en overgewicht. Het orofarynxcarcinoom is een van de meest voorkomende vormen van het HHPCC, waarbij met name de hoog-risico HPV-geassocieerde orofarynxcarcinomen steeds vaker voorkomen. De HPV-geassocieerde orofarynxcarcinomen hebben een veel betere prognose van de niet HPV-geassocieerde orofarynxcarcinomen. In dit onderzoek zijn 216 patiënten geïncludeerd, waarvan 92 met hoog-risico HPV. In 64.8% van de patiënten was er sprake van lage skeletspiermassa; maar 6% van de patiënten had sarcopene obesitas. Lage skeletspiermassa en sarcopene obesitas waren prognostisch voor een kortere algehele overleving (HR 1.76, p = 0.04 en HR 2.44, p = 0.04 respectievelijk). Sarcopene obesitas was onafhankelijk van HPV-status voorspellend voor een kortere algehele overleving en ziektevrije overleving (HR 3.16, p = 0.01 en HR 3.49, p = 0.04).

In de voorgaande hoofdstukken is gefocust op de relatie tussen lage skeletspiermassa zoals gemeten op routine vervaardigde CT beeldvorming en negatieve behandeluitkomsten. Er zijn echter nog meer applicaties te bedenken waar routine vervaardigde CT beeldvorming gebruikt kan worden om aanvullende informatie te verkrijgen over een patiënt. Een van deze applicaties is het in kaart brengen van de arteriële calcificaties die zichtbaar zijn op CT, als indirecte maat voor algeheel cardiovasculair lijden. In onderzoeken bij patiënten met slokdarmkanker en colorectaal kanker waren arteriële calcificaties op CT beeldvorming voorspellend voor het optreden van postoperatieve complicaties.¹¹

Hoofdstuk 9 beschrijft een onderzoek naar de relatie tussen locoregionale arteriële calcificaties op CT beeldvorming en faryngocutaan fistelvorming bij 224 patiënten die een totale laryngectomie hebben ondergaan. Arteriële calcificaties werden in kaart gebracht op 10 anatomische locaties in het hoofd-halsgebied en de bovenste thoracale regio. Dit onderzoek laat zien dat arteriële calcificaties zeer frequent voorkomen bij patiënten die een totale laryngectomie ondergaan; bij maar 1.3% van de patiënten werden geen arteriële calcificaties waargenomen en bij 7.3% werden hoogstens milde calcificaties gezien. Een hogere cumulatieve

calcificatie score op een schaal van 0 tot 30 was significant geassocieerd met het optreden van een faryngocutaan fistel (OR 1.06, p = 0.03).

In **Deel IV** van dit proefschrift wordt gekeken naar mogelijke toepassingen van lage skeletspiermassa in de klinische praktijk om de behandeling van HHPCC patiënten te verbeteren. In **Hoofdstuk 10** wordt een studie protocol beschreven voor een prospectieve studie om het verband tussen lage skeletspiermassa en het optreden van cisplatin dosis-limiterende toxiciteit bij HHPCC patiënten te verklaren. Cisplatin is een chemotherapeutikum wat zich verdeelt in de waterhoudende weefsels in het lichaam en wordt gedoseerd op basis van het lichaamsoppervlakte (body surface area, BSA) van een patiënt. Patiënten met een lage skeletspiermassa en normale of hoge vetmassa hebben hierbij mogelijk een kleiner verdelingsvolume voor de cisplatin dan op basis van BSA wordt berekend. Reeds bekend is dat er een matige correlatie is tussen BSA en cisplatin farmacokinetiek.¹² De hypothese voor het vaker voorkomen van cisplatin dosis-limiterende toxiciteit bij patiënten met lage skeletspiermassa, is dat patiënten met een lage skeletspiermassa een relatieve overdosering cisplatin krijgen. Deze hypothese is nog niet getoetst. Als de hypothese klopt, kunnen de resultaten van dit onderzoek gebruikt worden om een alternatief doseringsregime voor cisplatin te formuleren, met als doel minder dosis-limiterende toxiciteit, waardoor meer patiënten de volledige behandeling met cisplatin kunnen voltooien. Tot slot wordt er in **Hoofdstuk 11** een samenvatting gegeven van de bovengenoemde onderzoeken in dit proefschrift, en wordt er een kader geschetst voor huidige en toekomstige onderzoeken en toepassingen van lage skeletspiermassa bij de behandeling van patiënten met HHPCC.