

# Head and neck cancer cachexia

Citation for published version (APA):

Willemsen, A. C. H. (2023). *Head and neck cancer cachexia: A multidimensional approach*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230324aw>

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## DOI:

[10.26481/dis.20230324aw](https://doi.org/10.26481/dis.20230324aw)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Ongewenst gewichtsverlies is een veelvoorkomend verschijnsel bij kankerpatiënten, zo ook bij patiënten met hoofd-halskanker. Wanneer er sprake is van >5% gewichtsverlies, of >2% gewichtsverlies in combinatie met een lage BMI of in combinatie met een lage spiermassa en spierfunctie spreekt men van cachexie. Juist bij hoofd-halskanker is de oorzaak van dit gewichtsverlies zeer complex, waardoor het tegengaan ervan ook een uitdaging wordt. De complexiteit komt voort uit de multipale factoren die de voedingsinname beïnvloeden, zowel veroorzaakt door de tumor als door de behandeling. Dit proefschrift was gericht op de prognostische waarde van ongewenst gewichtsverlies en veranderingen in lichaamssamenstelling (deel 1). Tevens werden er verscheidene factoren uitgesplitst die positief en negatief van invloed zijn op voedingsinname en gewichtsverlies (deel 2).

**Hoofdstuk 3** beschreef de resultaten van een retrospectieve studie in hoofd-halskankerpatiënten die behandeld zijn met radiotherapie in combinatie met systemisch therapie (chemotherapie cisplatinum of biotherapie cetuximab). De vetvrije massa van patiënten werd bepaald met behulp van een bioelektrische impedantie analyse (BIA). Drieëntwintig procent van de patiënten die chemoradiatie kregen had een lage vetvrije massa index (VVMI, vetvrije massa / lengte<sup>2</sup>) voorafgaand aan de behandeling. In de patiënten die behandeld werden met bioradiatie bedroeg dit percentage 46%.

Patiënten met een lage VVMI vóór start van behandeling, hadden tijdens de behandeling grotere kans op ongeplande ziekenhuisopnames. Daarnaast werd gezien dat in de chemoradiatiegroep een significant hoger aantal patiënten te maken kreeg met dosis-beperkende toxiciteit wanneer zij een lage VVMI hadden. Daarbovenop bleek dat patiënten met een lage VVMI een significant kortere overlevingsduur hadden in vergelijking met patiënten met een normale VVMI. Na twee jaar was respectievelijk 57.3% ten opzichte van 83.5% nog in leven. Na vijf jaar was dit verschil nog groter namelijk 35.7% ten opzichte van 74.5%.

Tijdens de behandeling van zes tot zeven weken verloren patiënten gemiddeld  $3.7 \pm 3.5$  kg lichaamsgewicht en nam ook hun handknijpkracht (spierfunctie) af met  $3.1 \pm 6.0$  kg. Vierenzestig procent van de patiënten werd tijdelijk afhankelijk van sondevoeding tijdens de behandeling. Dit had een gunstig effect op het gewichtsverlies, maar kon het niet volledig ondervangen.

De resultaten van deze studie lieten zien dat een lage vetvrijemassa, waar ook spiermassa onder valt, een voorspeller is voor slechtere therapietolerantie en kortere overleving. Het is daarom van belang om deze uiting van ziekte tijdig te herkennen en mee te nemen in de overwegingen voor (ondersteunende) behandelingen.

Door de ingrijpende bijwerkingen die hoofd-halskankerpatiënten ervaren tijdens hun behandeling, is het binnenkrijgen van voldoende voedingsstoffen vaak een grote uitdaging. Onder andere mucositis en xerostomie zorgen voor pijn en slikproblemen, waardoor de orale voedingsinname in het geding komt. Logischerwijs zou dit bijdragen aan het gewichtsverlies tijdens de behandeling. Om de verschillende determinanten van het gewichtsverlies tijdens de behandeling op te helderen, werd in **hoofdstuk 4** de vergelijking gemaakt tussen patiënten met een squameus niet-kleincellig longcarcinoom (sNSCLC) en humaan papilloma virus negatieve (HPV-) hoofd-halskankerpatiënten. Beide groepen delen dezelfde risicofactoren zoals roken en ondergaan vergelijkbare behandelingen (radiotherapie in combinatie met systeemtherapie). Daarentegen ervaren sNSCLC-patiënten minder orale bijwerkingen van de therapie. Deze retrospectieve studie liet zien dat het percentuele gewichtsverlies tijdens chemoradiatie tussen beide kankerpatiënten niet verschilde maar dat de samenstelling van dit gewichtsverlies wel significant uiteenliep: HPV- hoofd-halskankerpatiënten verloren meer vetmassa ( $-8.7 \pm 9.0\%$ ) ten opzichte van de sNSCLC-patiënten ( $-1.4 \pm 14.5\%$ ). Daarnaast zagen we een trend naar een groter verlies van vetvrijemassa in sNSCLC ten opzichte van hoofd-halskankerpatiënten. Het verlies van vetmassa tijdens de behandeling bleek daarbij een voorspeller voor kortere overleving in sNSCLC-patiënten, maar niet in hoofd-halskankerpatiënten. Mogelijkerwijs zijn deze verschillen te verklaren door factoren die de orale voedingsinname beïnvloeden, maar ook het verschil in comorbiditeiten en tumorload kan een rol spelen.

Waar de negatieve effecten van ongewenst gewichtsverlies tijdens de behandeling van chemotherapie uitgebreider onderzocht zijn, is dat in de voor hoofd-halskanker recent beschikbaar gekomen immunotherapie minder bestudeerd. Deze vorm van therapie is slechts succesvol in een zeer klein gedeelte van de patiënten die de behandeling starten. Naast de expressie van programmed death-ligand 1 in de tumor en de omliggende cellen, de zogenaamde combined positive score (PD-L1 CPS), zijn er nog geen klinisch beschikbare prognostische markers voorhanden. Daarom hebben we in samenwerking met het Universitair Ziekenhuis Leuven, België, de prognostische waarde van gewichtsverlies bestudeerd in

hoofd-halskankerpatiënten met teruggekeerde of gemetastaseerde ziekte die behandeld werden met immuun-checkpoint remmers. Door middel van CT-scan analyses werd de lichaamssamenstelling geëvalueerd in **hoofdstuk 5** en werd ook het gewichtsbeloop bestudeerd. We zagen dat patiënten die bij aanvang van therapie cachectisch waren en gewicht bleven verliezen tijdens de eerste zes weken van behandeling de slechtste prognose hadden. Dit was onafhankelijk van de PD-L1 CPS. Een opvallende bevinding was dat het gewichtsverlies in een gedeelte van de cachectische patiënten tijdens de behandeling juist stabiliseerde. Deze patiëntengroep had een vergelijkbare overleving met de patiënten die niet cachectisch waren voorafgaand aan de behandeling. Het evalueren van gewicht blijkt dus ook hier een ondersteunende factor te kunnen zijn in het voorspellen van behandeluitkomst. Immunotherapie heeft op een nog onduidelijke wijze effect op het proces van gewichtsafname. Ophelderen van deze mechanismen kan potentieel bijdragen aan targets om behandeluitkomsten te verbeteren.

Het tweede gedeelte van het proefschrift richt zich op factoren die van invloed zijn op de voedingsinname van hoofd-halskankerpatiënten. Naast dat de radiotherapie zelf bijwerkingen geeft die de orale voedingsinname kunnen beperken, zijn ook de voorbereidingen op de radiotherapie van invloed. Patiënten ondergaan een focusonderzoek waarin de status van het gebit beoordeeld wordt. Slechte tanden of tandresten die in het bestralingsgebied liggen vormen namelijk een risico voor de ontwikkeling van osteoradionecrose in een later stadium. Daarom wordt het gebit gedeeltelijk of soms geheel gesaneerd voorafgaand aan de radiotherapie. We verwachtten dat dit effect zou hebben op het kauwapparaat, de voedingsinname en daarmee zou leiden tot meer gewichtsverlies. In **hoofdstuk 6** hebben we deze hypothese getoetst in 77 patiënten met een tumor in de mond-keelholte. Gemiddeld werden er  $4.1 \pm 5.6$  tandextracties uitgevoerd bij deze patiëntengroep. De resultaten laten zien dat er een associatie bestaat tussen tandextracties en >5% gewichtsverlies tijdens chemoradiatie. Het aantal extracties had echter geen invloed op de hoeveelheid gewichtsverlies.

Deze studie geeft aanleiding tot nader onderzoek naar de nadelige effecten van tandextracties en verstoring van het kauwstelsel. Samen met de huidige verbeteringen in radiotherapietechnieken kan dit de discussie aanwakkeren om de huidige tandextractieprotocollen te herzien, rekening houdend met de risico's op osteoradionecrose.

Naast het kauwsysteem is ook het slikapparaat een belangrijk orgaan dat aangedaan is bij hoofd-halskankerpatiënten. Er wordt vaak gedacht dat slikproblemen voortkomen uit de grootte en locatie van de tumor. Echter is er ook sprake van slikproblemen in patiënten met andere oncologische ziektebeelden, zoals bijvoorbeeld longkanker. Mogelijk dragen andere factoren dus bij aan de ontwikkeling van slikproblemen. Aangezien cachexie een multifactorieel syndroom is dat verlies van skeletspiermassa veroorzaakt, en dat slikfunctie ook aangedreven wordt door spieren, was het interessant om te onderzoeken of slikfunctie en skeletspierfunctie en -massa met elkaar geassocieerd waren. In **hoofdstuk 7** beschrijven we de resultaten van een prospectieve studie die deze hypothese onderzocht. In de 66 patiënten die startten met radiotherapie in combinatie met chemotherapie of biotherapie waren er 17 cachectisch en rapporteerden 26 patiënten significante slikproblemen (score  $\geq 3$ ) op de EAT-10 screeningslijst voor orofaryngeale dysfagie. Cachexie was een onafhankelijke voorspeller voor een EAT-10  $\geq 3$ . De hoge prevalentie van zowel cachexie als patiënt-gerapporteerde slikproblemen, geven aanleiding voor screening op deze problematiek voorafgaand aan de behandeling, zodat er tijdig op ingespeeld kan worden en verslechtering zoveel mogelijk kan worden voorkomen.

Vanwege de slikproblemen en bijwerkingen van de (chemo)radiotherapie wordt zo'n twee derde van de patiënten tijdelijk afhankelijk van sondevoeding. In samenwerking met Maastric Clinic, het UMC Utrecht, het Antoni van Leeuwenhoek en het Radboud UMC presenteren we in **Hoofdstuk 8 en 9** een predictiemodel waarmee de sondevoedingsafhankelijk tijdens chemoradiatie voorspeld kan worden. Wanneer een patiënt meer dan vier weken sondevoeding nodig heeft kan een gastrostomie overwogen worden in plaats van een neusmaagsonde. Idealiter is deze gastrostomie reeds in situ voordat de radiotherapie start, om vertraging en complicaties tijdens de therapie te voorkomen. Door de ontwikkeling en validatie van het predictiemodel in hoofdstuk 8 en 9 kan er nu vroegtijdig een risico-inschatting worden gemaakt, en in overleg met de patiënt indien nodig alvast een gastrostomie geplaatst worden.