

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Lokal ileri baş boyun kanserinde prognozu öngören bir parametre
olarak sarkopeninin değerlendirilmesi**

Dr. Enes ERUL
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Lokal ileri baş boyun kanserinde prognozu öngören bir parametre
olarak sarkopeninin değerlendirilmesi**

Dr. Enes ERUL
UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sercan AKSOY

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, bana değer katan, bu tezin oluşma aşamasında ve devamında desteğini, anlayışını benden esirgemeyen, tez öğrencisi olmaktan hayatım boyunca onur duyacağım, rol model olarak benimsediğim ve ileride de kendisi gibi olmak istediğim tez danışmanım Prof. Dr. Sercan Aksoy'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yıllardır verdikleri çabalarla hasta bakımının yanı sıra baş boyun kanserleri ilgili bu verilerin ve kayıtların oluşmasını sağlayan, baş boyun konseyine öncülük eden, hayranlık duyduğum ve her zaman kendime örnek aldığım, eğitimimde karşılığı olamayacak emekleri olan basta Prof. Dr. İbrahim Güllü Hocam olmak üzere tüm onkoloji hocalarıma sonsuz saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Tezin her basamağında çok büyük emekleri olan, kendime her zaman örnek aldığım, gece gündüz rahatsız olmadan yardım eden, beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı addettiğim, her zaman bana farklı bir perspektif katan ustam, abim Uzm. Dr. Deniz Can Güven'e teşekkür ederim.

Radyolojik ölçümlerdeki destekleri ve danışmanlıkları konusundaki katkılarından ötürü radyoloji anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Ruhi Onur, Arş. Gör. Dr. Yakup Özbay ve Arş. Gör. Dr. Ahmet Yasir Altunbulak 'a teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte benim daha ileri gitmemi sağlayan, bana yeni kapılar açan can dostum Arş. Gör. Dr. Taha Koray Sahin'e, yılmayan destekçim yaşamıma farklı bir tat getiren eşim Arş. Gör. Dr. Nurbanu Koçdemir ERUL'a, beni ben yapan her türlü fedakârlığı gösteren dışından tırnağından artırarak bu yerlere gelmemi sağlayan annem Sümeyra Erul'a ve her anımda kahramanım olarak gördüğüm ve örnek aldığım abim Doç. Dr. Emrullah Erul'a ve bize akademisyenliğiyle çocukluğumuzdan beri okumaya üretmeye heveslendiren, bu çalışmayla benden daha fazla mutlu olacak babam Prof. Dr. Bünyamin Erul'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Erul E. Lokal İleri Evre Baş ve Boyun Kanserlerinde Sarkopeninin Pratik Değerlendirilmesi ve Prognostik Önemi Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Baş boyun kanserleri (BBK) dünya genelinde yıllık 890.000'den fazla yeni vaka ve 450.000'den fazla ölümlle önemli bir sağlık sorunudur. Hastaların çoğunda lokal ileri evrede (Lİ- BBK) tanı konup cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedaviyi (kemoterapi) (KRT) de içeren multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Baş boyun kanseri hastalarında hem kansere bağlı inflamasyon hem KRT ile malnutrisyon ve sarkopeni gelişmektedir. Değiştirilemeyen birçok prognostik faktör (örn. yaş, komorbiditeler ve cerrahinin türü) olmakla beraber, iyileştirilebilecek bir faktör olarak sarkopeni son dönemde birçok araştırmaya konu olmaktadır. Sarkopenik bir hastanın değerlendirilmesi maliyetli ve zaman alıcı olduğundan, radyoterapi modalitesinden önce rutin olarak yapılan hastanın planlama servikal BT'leri, ek radyasyon maruziyeti veya hastaya yük olmadan sarkopeniyi değerlendirmek için etkili bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Biz bu çalışmamızda, ileri evre BBK'li hastalarda sarkopeninin nüks ve sağkalım üzerindeki prognostik değerini araştırmayı amaçladık. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na 2014 ve 2018 yılları arasında başvurmuş Lİ- BBK tanısı alan primer veya postoperatif KRT ile tedavi edilen tüm hastalar dahil edilmek üzere retrospektif olarak tarandı. C3 vertebra seviyesinde iskelet kasi indeksi (İKİ) ölçüldü ve daha sonra özel bir denklemle L3 İKİ'ne dönüştürüldü. Çalışmaya Lİ-

BBK 123 hasta (110 erkek, %89.4) alındı. Medyan yaş 61 (31-87) di ve %34.1'si 65 yaş veya üzerindedir. En sık görülen alt tip laringeal karsinomlardı (%63.4), bunu oral kavite (%19.5) ve ardından hipofarenks (%8.1) izledi. Hastaların büyük çoğunluğunda Evre IV (69 hasta – %56.1), ardından evre III (n = 44, %35.8) ve evre II (n =10, %8.1) hastalık vardı. Çok değişkenli analizlerde, yüksek ECOG performans skoru (HR: 1.96, 95% GA (1.10-3.46), p=0.021), yüksek Charlson komorbidite indeksi (CCI) (HR:1.91, 95% GA (1.03-3.54), p=0.039) tedavi öncesi sarkopeni (HR: 2.60, 95% GA (1.38-4.87), p=0.003) varlığı, düşük hastaliksız sağkalım (DFS) ile ilişkiliydi. Sarkopeni varlığında genel sağkalım (OS) anlamlı derecede daha düşüktü (HR: 2.86, %95 GA (1.40-5.85), p=0.004). Sarkopenik olanlarda radyoterapi ilişkili toksisitelerden mukozit (OR=2.96; %95 GA (1.24-7.04), p= 0.014), disfaji (OR= 3.60; %95 GA (1.56- 8.31), p= 0.003), kserostomi (OR= 2.57; 95% GA (1.10-6.38), p <0.05) daha sık görüldü. Çalışmamız RT için çekilen simülasyon BT ile yapılmış sarkopeni analizindeki (C3) düşük kas kitlesinin daha kısa DFS, OS ile ilişkili olduğunu ve kötü prognostik gösterge olarak kullanılabileceğini gösterdi. Bu hastalarda KRT öncesi ve sonrasında yakın nutrisyon takibi değerlidir.

Anahtar Kelimeler: Sarkopeni, Baş boyun kanserleri, İskelet Kas İndeksi, Malnutrisyon, Overall survival

ABSTRACT

Erul E. Evaluation of sarcopenia as a prognostic parameter of poor outcome in locally advanced head and neck cancer, Hacettepe University Faculty Of Medicine Department Of Internal Medicine, Thesis Of Specialization in Medicine, Ankara, 2022. Head and neck cancer (HNC) is a major global health problem with a worldwide annual incidence of more than 890,000 patients and 450,000 deaths. Therapy for patients with locally advanced HNC (LA-HNC) is multimodal, best treated by combined-modality therapy, either surgery and postoperative adjuvant therapy or definitive chemoradiation (CRT). There are multiple prognostic factors that are not modifiable (e.g., age, comorbidities, and type of surgery), our focus should be on factors that could be modified or ameliorated before CRT. The presence of sarcopenia is of great interest because it is associated with worse outcomes and may be addressed before CRT. Since the evaluation of a sarcopenic patient is high-cost and time-consuming, cervical CTs which are routinely performed prior to radiotherapy modality have emerged as an effective method to evaluate sarcopenia without additional radiation exposure, or burden to the patient. In this study, we aimed to investigate the prognostic value of sarcopenia on recurrence and survival in patients with advanced HNSCC. A retrospective cohort study was conducted. All patients diagnosed with LA-HNC and treated with CRT in primary or postoperative settings between 2014 and 2018 in our tertiary referral center were screened for inclusion. Inclusion criteria for this study required that patients had CT imaging of the head and neck area within one month before CRT. The skeletal muscle area was estimated at the C3 vertebra

level, and, thereafter, it was converted via a special equation to the skeletal muscle area at L3. 123 patients (110 men, 89.4%) with locally advanced head and neck cancer treated between the periods 2014 to 2018 were enrolled in the study. The median (range) age was 61 (31–87) years, and 34.1% were 65 years or older. The most common subsite was laryngeal carcinomas (63.4%) followed by oral cavity (19.5%) then hypopharynx (8.1%). The majority of patients had Stage IV disease (69 patients–56.1%) followed by stage III (n = 44, %35.8), and stage II (n =10, %8.1). Before radiotherapy, 42 (34.1%) patients were malnourished according to albumin level (<4 gr/dl), while 70 (56.9%) of the patients were sarcopenic. In multivariate analyses, pretreatment sarcopenia was associated with lower DFS (HR: 2.60, 95% CI (1.38-4.87), p=0.003). OS was significantly shorter in the presence of sarcopenia (HR: 2.86, 95% CI (1.40-5.85), p=0.004). Patients with sarcopenia experienced radiotherapy-related toxicities such as mucositis (OR=2.96; %95 CI (1.24-7.04), p= 0.014), dysphagia (OR= 3.60; %95 CI (1.56- 8.31), p= 0.003) and xerostomia (OR= 2.57; 95% CI (1.10-6.38); p <0.05) more than non-sarcopenic patients.

Our study showed that low muscle mass in sarcopenia analysis (C3) performed with simulated CT for RT is associated with shorter DFS, OS and can be used as a poor prognostic indicator. Close nutritional monitoring before and after CRT is valuable in these patients. **Keywords: Sarcopenia, head and neck cancer, Skeletal Muscle Index, overall survival, malnutrition**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	3
ÖZET	4
ABSTRACT	6
İÇİNDEKİLER	8
SİMGELER ve KISALTMALAR	10
ŞEKİLLER DİZİNİ	12
TABLolar DİZİNİ	12
1. GİRİŞ ve AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. Baş boyun kanserleri (BBK) epidemiyolojisi	16
2.2. Baş boyun kanserlerinin (BBK) Klinik Prezantasyonu	17
2.3. Baş boyun kanserleri (BBK) Tanı ve Evrelemesi	17
2.4. Baş boyun kanserleri (BBK) Görüntüleme Yöntemleri	18
2.5. Baş boyun kanserleri (BBK) Tedavisi	20
2.6. Sarkopeninin Tanımı	26
2.7. Tedavi edilmemiş sarkopeninin sağlık sistemi üzerine yükü ve finansal maliyetleri	29
2.8. Baş boyun kanserleri ve sarkopeni	29

3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu	31
3.2. Araştırmanın Veri Toplama Araçları	31
3.3. Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Analizi	33
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. KRT Tedavisi Alan Hastaların Demografik Özellikleri	36
4.2. Sarkopeninin BBK hastalarında hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerine sonuçları	41
4.3. Sarkopeni ile Kemoradyoterapiye Bağlı Gelişen Toksikite	42
Arasındaki İlişki	
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onayı	

SİMGELER ve KISALTMALAR

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

BBK: Baş boyun kanserleri

BİA: Bioelektriksel İmpedans Analizi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CTCAE: Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri

DEXA: Dual enerjili X-ray Absorpsiometre

DFS: Hastalısız Sağkalım

DKKT: Doz kısıtlayıcı kemoterapi toksisitesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein-Barr virüsü

EWGSOP: Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GA: Güven Aralığı

HU: Hounsfield birim

HPV: Human papilloma virüsü

ICD: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması x

IQR: Çeyrekler Arası Aralık

İİA: İnce iğne aspirasyon

İKİ: İskelet Kası indeksi

İKK: İskelet kası kitlesi

KKA: Kesitsel kas alanı ölçümü

KT: Kemoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

Lİ- BBK: Lokal ileri baş boyun kanserleri

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OR: Odds Oranı

OS: Genel sağkalım

PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

QOL: Yaşam kalitesi

TL: Total larenjektomi

TKH: Total Kas Hacmi

TNM: Tümör (T), Lenf nodu (N), Metastaz (M)

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta seçim sürecinin akış şeması	32
Şekil 2. Baş ve boyun BT görüntülerinde C3 vertebra seviyesindeki kas ölçümünün radyolojik görüntüsü	34
Şekil 3. Tahmini L3 iskelet kas indeksi tarafından sınıflandırılan BBK hastalarında hastalıksız sağkalıma (a) ve genel sağkalıma (b) ilişkin Kaplan-Meier analizi	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Sarkopeni tanısında kullanılması önerilen parametreler	27
2.2. SARC-F ölçeği	28
3.1. Hastaların temel demografik özellikleri	36
3.2. Sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalarda temel demografik özelliklerinin karşılaştırılması	38
3.3. Radyoterapiye bağlı toksisite, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için Cox regresyon analizi	43
3.4. Tahmini L3 İskelet kas indeksi tarafından sınıflandırılan çalışma popülasyonundaki radyoterapiye bağlı toksisite	44

1. GİRİŞ ve AMAC

Kanser, dünya çapında giderek artan bir hastalık yükünü temsil etmekte ve kardiyovasküler hastalıklarla beraber başlıca ölüm sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Global ölüm ilgili veriler neticesinde 2020 yılında 19,3 milyon yeni kanser vakası (melanom dışı cilt kanseri hariç 18,1 milyon) ve yaklaşık 10 milyon kanser ölümü (melanom dışı cilt kanseri hariç 9,9 milyon) meydana gelmiştir. Dünya çapında 2020'de tahmin edilen ulusal oranların sabit kalacağı varsayılırsa 2040'ta %47'lik bir artışla 28.4 milyon yeni kanser vakasının olacağı tahmin edilmektedir¹. Bu tahminde yalnızca nüfusun büyümesi ve yaşlanmasından yola çıkılmıştır, dünyanın birçok yerinde risk faktörlerinin artan prevalansı ile rakamların daha da kötüleşebileceği düşünülmektedir. Hatta kanserin, bu yüzyıl boyunca çoğu ülkede erken ölümün önde gelen nedeni olarak kardiyovasküler hastalıkları geçebileceği ve sağlık sistemleri için artan bir yük oluşturacağı tahmin edilmektedir^{1,2}.

Baş boyun kanserleri (BBK) de dünya genelinde yıllık 890.000 yeni vaka ve 450.000'den fazla ölümlerle önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir^{3,4}. BBK, larenks, farenks, ağız boşluğu, paranazal sinüsler ve tükürük bezlerinden kaynaklanan primer tümörleri ifade eder. Bu nedenle, yapısal olarak karmaşık ve işlevsel olarak zorunlu olan konuşma ve yutma gibi kritik fonksiyona sahip alanlarda ortaya çıkarlar⁵.

Hastaların çoğu lokal ileri evrede (Lİ- BBK) teşhis edilebilmekte olup disfaji, anoreksiya, odinofaji şikâyetlerinin olması nedeniyle ilk tanı sırasında eşlik eden malnutrisyon ve kilo kaybı görülür⁶. BBK 'li hastaların, %30 ila %50 arasında bildirilen prevalans ile yüksek oranda malnutrisyona yatkın oldukları gözlemlenmiştir⁷⁻¹⁰. Tedavi öncesi aşamada malnutrisyon; esas olarak kansere bağlı mekanik obstrüksiyon ve kaşeksiden kaynaklanmaktadır¹¹.

Lokal ileri BBK 'li (Lİ- BBK) hastalar için tedavi multimodaldır, cerrahiyi, kemoterapiyi ve radyoterapiyi içeren tedavi hastalık kontrolünü artırmıştır. Kanser sonrası sağkalımın artmasıyla beraber, bu sefer tedaviye bağlı fonksiyon ve yaşam kalitesi (QOL) üzerinde akut ve uzun dönem yan etkilerin artması bir halk sağlığı problemine dönüşmektedir⁵. Kansere yönelik tedavilerin bulantı, kusma, ağız kuruluğu,

mukozit, yorgunluk ve tat değişiklikleri gibi toksisiteleri vardır. Öte yandan, perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) tüpüne bağlı ağrı veya sızıntı olması, radyoterapi öncesi sağlıksız dişlerin çekilmesi, opioid kaynaklı gastrointestinal değişiklikler ve malnutrisyon farkındalığının olmaması, kilo kaybının iyatrojenik nedenleridir^{12,13}.

Günümüzde iskelet kas kitlesi kaybı (sarkopeni), malnutrisyon göstergelerinden biri kabul edilmekte olup, baş boyun kanseri hastalarında da sarkopeni gelişebilmekte, sarkopeni varlığı tedavi toksisitesi ve sağkalım sonuçlarını doğrudan etkilemektedir. Bu nedenlerle sarkopeni son dönemde birçok araştırmaya konu olmaktadır¹⁰.

EWGSOP (Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu) sarkopeni fenotipini, kas kitlesi kaybına ilaveten kas kuvveti ve fiziksel performans kaybı ile tanımlamayı önermiştir^{14,15}. The Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) ise malnutrisyon için etiyolojik faktörlerin yanı sıra istem dışı kilo kaybı, düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve azalmış kas kitlesinin değerlendirilmesini içeren tanı kriterlerini önermektedir¹⁶. Sarkopeni tanımı ile ilgili kanser literatürü arasında henüz fikir birliğine ulaşılamamış, hem sarkopeni tanımı hem de ölçümü için metodolojik bir fikir birliği olmaması bu alanı engellemiştir¹⁷. Literatürde yapılan çalışmalarda daha objektif ve standardize bir tanımlama yapmak için bilgisayar tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ölçülen 'Radyolojik olarak tanımlanmış sarkopeni' kavramı, odak noktası olmuş ve daha çok tercih edilmektedir¹⁸.

Baş boyun kanserlerinde vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut kompozisyonunun prognozla ilişkisi komplekstir ve literatürde bu konuyla ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Geleneksel olarak, vücut kitle indeksi (VKİ) düşük, kaşektik kanser hastalarının daha düşük kas kitlesine sahip ve prognozları daha kötü olduğu bilinmesine rağmen gastrointestinal ve solunum yolu kanseri hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada daha çok obez ve fazla kilolu hastalar çalışmaya dâhil edilmiş ve bu hastalarda iskelet kas kitlesi kayıpları görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilmiştir. Bu çalışmayla beraber sarkopenik obezite kavramı kullanılmaya başlanmış ve sarkopeninin VKİ'nden bağımsız olarak olumsuz sonuçlarla ilişkili

olduğu ortaya konmuřtur¹⁹. Daha sonrasında mide, meme ve özefagus kanserlerinde BT veya MR ile tanımlanmış sarkopeninin prognoz üzerine etkisi araştırılmıştır^{18, 20-22}. Baş boyun kanserlerinde de radyolojik olarak tanımlanmış sarkopeninin olumsuz sonuçlarını bildiren çalışmalar mevcuttur¹⁸.

Klinikte kas kitlesini değerlendirmek için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Biyoimpedans, uygulanması kolay basit bir teknik olmakla beraber vücut sıvı düzeyinden yani hastanın hidrasyon durumundan bile çok fazla etkilenir. Bu nedenle duyarlılığı düşüktür. DEXA her yerde yapılamamaktadır, maliyeti yüksektir ve radyasyon maruziyetine neden olmaktadır²³.

Ultrasonografi ve antropometri kolay uygulanabilir yöntemler olmalarına rağmen operatör bağımlı olup yapan kişiye göre sonuçlar değişebilmektedir. Ölçüm yöntemleri arasında en duyarlı yöntem olması ve birçok hastanın tedavi öncesi evreleme için çekilmiş BT veya MR görüntülemesinin olması sarkopeni değerlendirmesinin BT veya MR ile yapılmasını pratik hale getirmektedir²⁴. L3 vertebra düzeyindeki kas kesit alanları ile tüm vücut kas kitlesi arasında lineer bir ilişki olup, bu kesit alanı kanser hastalarında sarkopeni saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır²⁵. Bununla birlikte baş boyun kanseri hastalarında hali hazırda rutin olarak çekilmiş olan boyun BT'de C3 seviyesinde kas kesit alanlarına bakarak tüm vücut kas kitlesi hakkında fikir edinmek de güvenilir bir yöntemdir²⁶.

Sarkopenik hastalarda mortalitenin yüksek olmasının yanı sıra kemoterapi ve radyoterapi yan etkilerinin de arttığı ve sonuç olarak doz azaltımına gidilmesini veya tedavinin ertelenmesini gerektiren toksisitelerin (doz kısıtlayıcı toksisite) daha sık görüldüğü bildirilmiştir²⁷. Bu noktalardan hareketle; çalışmada baş boyun kanserli hastalarda KRT öncesi hâlihazırda çekilmiş olan bilgisayarlı tomografileri incelenerek sarkopeni varlığıyla doz kısıtlayıcı KRT toksisitesi, KRT toleransı ve KRT etkinliği arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş boyun kanserleri (BBK) epidemiyolojisi

BBK, dünya çapında en yaygın altıncı kanser olup insidansı artmaya devam etmektedir ve 2030 yılına kadar %30 (yani yılda 1,08 milyon yeni vaka) artması beklenmektedir^{4, 28}. Erkekler 2:1 ile 4:1 arasında değişen oranlarda kadınlardan önemli ölçüde daha fazla etkilenir. Viral olarak ilişkili olmayan BBK için medyan tanı yaşı 66 yıl iken, HPV ile ilişkili orofaringeal kanser için medyan tanı yaşı 53 yıldır²⁹.

Baş ve boyun kanseri ile en sık ilişkili risk faktörleri arasında sigara, alkol tüketimi, human papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu (özellikle orofaringeal kanserler için) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu (özellikle Asya'daki nazofarenks kanserleri için) bulunur³⁰.

Baş boyun kanserleri ile sigara ve alkol kullanımı arasında açıkça kanıtlanmış bir ilişki vardır. Moleküler çalışmalar, bu maddelerde bulunan kanserojenlerin nedensel bir rolü olduğuna dair kanıt olarak sigara ve alkol kullanım öyküsü olan hastaların kanserlerinde p53 mutasyonlarının belirgin olduğunu bulmuşlardır³¹. Sigara içme öyküsü olmayan kişilerde oral kavite, larenks ve hipofarenks kanserleri oldukça nadir olup ağır sigara içenlerde, sigara içmeyenlere kıyasla 5 ila 25 kat daha fazla kanser riski vardır³²⁻³⁴. Dikkat çekici bir şekilde, hem alkolü hem sigarayı ağır kullananların, baş boyun kanseri geliştirme riskinin 35 kattan daha fazla olduğu gösterilmiştir³⁴. Ek olarak, ağır sigara ve alkol tüketimi olan BBK hastaları, üst solunum yolu-sindirim sistemi ve mesane boyunca birden fazla kanser geliştirme riski altındadır. Tedavi edilen baş ve boyun kanseri hastalarının yılda %3-4 olduğu tahmin edilen yüksek bir metakron tümör riskine sahip olabileceği gözlemlenmiştir³⁵.

BBK için bir başka etiyolojik faktör olarak Human papilloma virüs enfeksiyonu kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde orofarenkste, özellikle de palatin tonsiller ve dil kökünde ortaya çıkan kanserlerin %50'den fazlası onkojenik HPV barındırmaktadır³⁶. Amerika Birleşik Devletleri'nde orofaringeal kanser insidansı, öncelikle erkeklerde HPV ile ilişkili vakalar nedeniyle artmaktadır³⁷. HPV-pozitif orofaringeal kanserli hastalar, kemoterapi ve radyoterapiye daha iyi yanıt verme eğiliminde olup

sigara ve alkol tüketimiyle çoğunlukla kronik hastalıkların eşlik ettiği HPV-negatif hastalara kıyasla prognozu daha iyidir³⁷.

2.2. Baş boyun kanserlerinin (BBK) Klinik Prezantasyonu

BBK 'nin klasik başvuru semptomları hem primer tümörün anatomik bölgesine hem de tümörün etyolojisine bağlıdır. Baş ve boyun bölgesinde spesifik olmayan belirti ve semptomları olan hastalar, özellikle semptomlar 2-4 haftadan uzun sürerse, kapsamlı bir kulak burun boğaz muayenesi ile değerlendirilmelidir³⁸.

Oral Kavite tümörleri: Dil, ağız tabanı, yanak mukozası, alveolar çıkıntılar, retromolar trigon ve sert damak dahil olmak üzere oral kavite kanserleri, klasik olarak iyileşmeyen ağız yarası veya ülser ile kendini gösterir. Oral kavite kanserleri, hastanın kitle lezyonunu kendi kendine tanımlaması ve çiğneme ile ağrı veya dizartri (konuşma güçlüğü) gibi yeme ve konuşmanın temel işlevlerine müdahale eden semptomlar nedeniyle genellikle daha erken evrede teşhis edilir.

Orofaringeal ve hipofaringeal tümörler: Dil kökü, palatin tonsil, yumuşak damak ve hipofarenks dahil orofarenksin primer tümörleri, gizli anatomik yerleşimleri nedeniyle tipik olarak ileri evrede semptomatik hale gelir. Disfaji, odinofaji veya otalji gibi semptomlar sıklıkla ileri evre tümörün habercisidir. HPV ile ilişkili tümörler sıklıkla ilk belirti olarak boyun lenfadenopatisi ile ortaya çıkar²⁸.

Laringeal tümörler: Larenks kanseri olan hastalar sıklıkla ses değişiklikleri veya ses kısıklığı ile başvururlar. Tümör ihmal edilirse, hastalar nefes darlığı ve nihayetinde hava yolu tıkanıklığı ile başvurarak trakeostomi açılmasına neden olabilir²⁸.

2.3 Baş boyun kanseri (BBK) Tanı ve Evrelemesi

Kapsamlı bir öykü alındıktan ve fizik muayene yapıldıktan sonra, pozitron emisyon tomografisinde (PET) biyopsi kaynaklı anatomik bozulma veya biyopsi kaynaklı yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için ideal

olarak biyopsi örnekleri alınmadan önce radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. İnce iğne aspirasyon(İİA) biyopsisi, ilk histolojik tanı için oldukça hassas, spesifik ve doğrudur³⁹. Servikal nod biyopsisi gerekiyorsa, İİA ile tanı konulamamışsa veya alternatif lenfoma olduğundan şüphelenilen, ekstrakapsüler metastatik yayılımı olan ve daha radikal tedavi gerektiren hastalarda tümör ekimini önlemek için nodal rezeksiyon tercih edilir^{40, 41}.

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) Tümör (T), Lenf nodu (N), Metastaz (M) (TNM) evreleme sisteminin sekizinci baskısı, baş ve boyun kanserlerini sınıflandırmak için kullanılmaktadır. TNM evrelemesi, primer tümör bölgesine bağlı olarak değişmektedir. T sınıflandırmaları, primer tümörün boyutunu belirtir ve genel olarak, primer tümörler artan boyuta göre T1 ile T3 olarak sınıflandırılırken, T4 genellikle kemik, kas veya dil kökü gibi başka bir yapının invazyonunu temsil eder. Lenf nodu (N) büyüklük, sayı ve konuma göre evrelendirilir (primer tümör ile aynı taraf ve karşı taraf); sınıflandırmalarda önemli ölçüde örtüşme vardır. Uzak metastazlar, ilk tanı anında hastaların <%10'unda bulunur ve ileri lenf nodu evresi olan hastalarda daha sıktır⁴². Genel olarak, erken evreler (I ve II), belirgin lenf nodu tutulumu olmayan daha küçük tümörleri içerir. Daha ileri evreler (III ve IV), evre IV'ü de tanımlayan uzak metastazla beraber, çevre yapıların invazyonu veya çok sayıda lenf nodu ile karakterize lokal ileri evreleri temsil eder. Orofaringeal kanser evrelemesi, HPV durumunun değerlendirilmesini de gerektirir. HPV DNA'sını veya viral yükü belirlemek için in situ hibridizasyon veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri kullanılır. HPV pozitifliğinin işareti olarak p16 ekspresyonu immünohistokimyasal testlerle bakılabilir⁴¹. HPV durumunun değerlendirilmesiyle beraber son evreleme sistemi, prognozu daha iyi, komorbid hastalıkları daha az, daha genç olan HPV pozitif tümörlerin göreceli olarak daha aşağı evrelenmesiyle sonuçlanır⁴³.

2.4 Baş boyun kanserleri (BBK) Görüntüleme Yöntemleri

Ağız tabanı ve orofarenks maligniteleri, yüzeysel anatomik yerleşimleri nedeniyle genellikle klinik ve endoskopik olarak teşhis edilebilir ancak en sık görülen BBK olan laringeal karsinom başta olmak üzere

genelde tümör yayılımı ve lenf nodu durumu tek başına klinik muayeneye dayalı olarak güvenilir bir şekilde konulamayacağından evreleme, tedavi planlaması ve hasta takibi için tedavi öncesi ve sonrası görüntüleme önemli bir role sahiptir^{44, 45}.

Evreleme ve hastalığın yayılımını belirlemek için genellikle baş ve boyun BT veya MRG'si kullanılır. Lokal ileri evre baş boyun kanserlerinde BT, MRG veya PET BT ile uzak metastaz taraması da yapılmalıdır. Oral, faringeal veya laringeal kanserli 307 hastayı içeren prospektif bir kohort çalışmasında FDG-PET/BT, PAAG/ baş ve boyun MRG ve Toraks BT / baş ve boyun MRG'den daha sık uzak metastaz saptamıştır⁴⁶. Bununla beraber, lenf nodu tutulumu olan hastalarda uzak metastaz taraması için Toraks ve üst abdomen BT kullanılabilir⁴⁷. Ağır sigara içme öyküsü olan hastalarda, Toraks BT taraması, ikinci bir primer akciğer tümörünü ekarte etmek için bir tarama aracı olarak yapılmalıdır³⁸.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) genellikle BBK hastalarını değerlendirmek için ilk tercih edilen yöntemdir, nispeten ucuzdur ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'den daha kısa tarama süreleri nedeniyle kritik durumdaki hastalar tarafından daha iyi tolere edilir. İnce kesitli, yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edilmesiyle beraber kemik yapıların değerlendirilmesinde üstündür. Öte yandan BT, MRG'ye kıyasla daha zayıf yumuşak doku kontrastı sağlama dezavantajına sahiptir. Bu nedenle BT iyotlu kontrast madde enjeksiyonunun kullanılması gerektirdiğinden alerji veya kontrast kaynaklı nefropati riski taşır⁴⁸⁻⁵⁰. Dental amalgam veya ortopedik materyali olan hastalarda artefaktlar görüntü kalitesini bozabilir⁵¹.

MRG, daha yüksek yumuşak doku kontrastı, kontrast madde olmadan değerlendirilmesi ve radyasyona maruz kalmama gibi avantajlara sahiptir. MRG, BT kontrendikasyonu olan hastalarda, yüksek yumuşak doku kontrastı gerektiğinde ve daha küçük bölgelerin daha detaylı değerlendirilmesinde üstündür. MRG'nin ana dezavantajları arasında daha uzun sürmesi, daha zayıf hasta toleransı ve daha yüksek maliyet sayılabilir. Ayrıca eski kalp pilleri veya kulak implantları gibi ferromanyetik cihazların varlığında uygulanamaz. Daha yeni implantlar genellikle MRG uyumludur; ancak buldukları yere ve yapılarına bağlı olarak hasar görebilecekleri için MR güvenliklerinin kontrol edilmesi gerekir. Patolojiyi taklit edebilecek veya

gizleyebilecek ve görüntü kalitesini bozabilecek çok sayıda potansiyel artefakt (hareket, metal artefaktları vb.) vardır⁵¹.

PET görüntülemesinin başlıca klinik avantajları, malign lezyonların saptanmasında yüksek duyarlılığı, lokal ve uzak yayılımı değerlendirebilmesi, tüm vücut taraması yapabilmesi, artefakt riskinin düşük olmasıdır. En büyük dezavantajı ise, glukozun hem inflamasyon hem de tümörler tarafından alınması nedeniyle düşük özgüllüğüdür^{52,53}. Ayrıca daha pahalıdır, tarama süresi daha uzundur ve hem PET hem de BT bileşeninden dolayı radyasyon maruziyeti riski taşır. Tek taraflı vokal kord paralizinde olduğu gibi asimetrik uptake, travma, biyopsi veya tedavi sonrasında, inflamasyonda false pozitif sonuçlar verebilir, lenfoid doku, kas ve Warthin tümörü gibi bazı iyi huylu tükürük bezi tümörlerinde de fizyolojik uptake görülebilir⁵³. Hastanın aç olmaması durumunda, yüksek kan şekeri olan diyabetiklerde, iyi diferansiye yavaş büyüyen çok küçük tümörlerde false negatif sonuçlar ortaya çıkabilir⁵¹.

2.5 Baş boyun kanserleri (BBK) Tedavisi

Baş ve boyun tümörlerinin tedavisi, primer tümör bölgesi ve evresi, patolojik bulguları, çeşitli tedavi yaklaşımlarıyla ilişkili fonksiyonel sonuçlarla beraber, hastanın komorbiditeleri ve performans durumu, tercihi gibi hastaya özel faktörlerin de dikkate alınmasını gerektirir⁴⁷.

HPV ilişkili baş boyun kanserleri: Human papilloma virüsü pozitif (HPV+) orofaringeal kanserlerin artması ve bu hastalık etiyojisinin olumlu prognozu, HPV+ kanserli bazı hastalar için daha az yoğun tedavi verilmesini öneren tartışmalara yol açmıştır. National Cancer Database veri tabanındaki HPV pozitif orofaringeal kanserli 4443 hastanın retrospektif analizi, tek başına definitif radyoterapi (RT) alan evre I hastalığı olan hastaların sağkalımının, kemoradyoterapi (KRT), adjuvan RT ile cerrahi veya adjuvan KRT ile cerrahi uygulanan hastalara kıyasla daha az olduğunu gösterdi⁵⁴. Tek başına cerrahi veya tek başına RT ile tedavi edilen evre II hastalığı olan hastalar, KRT ile tedavi edilenlere göre daha kötü sağkalıma sahipti. Tek başına KRT alan evre III hastalığı olan hastalar, önceden cerrahi ve ardından kemoradyoterapi ile tedavi edilenlere göre daha kötü sağkalımlara sahipti. Sonuç olarak AJCC sekizinci baskı HPV+ evre I veya evre

II baş boyun vakalarında KRT'den RT'ye tek başına cerrahiye kadar tedavinin yoğunluğunun azaltılması yetersiz tedavi ve daha kötü sonuçlarla sonuçlandığını gösterdi⁵⁴.

Erken evre baş boyun kanserleri: Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlu hastaların yaklaşık yüzde 30 ila 40'ı evre I veya II (erken evre) hastalık ile başvurur. Erken evre baş boyun kanserlerinde genel 5 yıllık sağkalım %60-90'dır. Çoğu nüks tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar ve genellikle lokaldir³⁸.

Lokalize (erken evre I ve II) baş ve boyun kanserli hastalar genellikle ya cerrahi ya da definitif RT ile tedavi edilir⁴¹; ancak, yüksek riskli özelliklere sahip durumlarda kombine bir modalite gerekebilir. Cerrahiden sonra, T3 veya T4, N2 veya N3 hastalığı, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon gibi yüksek risk faktörleri olan hastalarda postoperatif radyoterapi, pozitif cerrahi sınır veya ektranodal genişlemenin varlığında eşzamanlı KRT önerilmelidir³⁵.

Transoral robotik cerrahi, tonsiller fossa ve dil kökü dahil olmak üzere birçok orofarinks kanserine uygulanarak konvansiyonel cerrahi yaklaşımlardan daha hızlı yutma fonksiyonunun dönüşü ve daha az hastanede kalış süresi gibi avantajlara sahiptir⁵⁵. Laringeal ve hipofaringeal kanserler için de minimal invaziv lazer mikro cerrahisi fonksiyonu koruma olasılığını artırabilirken, radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler de morbiditeyi azaltmıştır⁵⁶.

RT ve cerrahi genel olarak erken evre baş boyun kanserlerinde benzer sağkalım oranlarına sahip olmalarına rağmen oral kavite kanserleri ve paranasal sinüs kanserleri için kserostomi, osteoradyonekroz ve diş çürümesi gibi radyoterapinin uzun vadeli komplikasyonlarından kaçınmak için cerrahi tercih edilir. Orofaringeal kanserler primer cerrahi veya radyoterapi ile, laringeal kanserli hastalar ise ses fonksiyonlarını korumak için genellikle RT ile tedavi edilebilir. Tüm bölgelerde, primer bölgenin lenfatik drenajı ve okkult metastatik yayılma riski, ek tedaviye ilişkin kararları yönlendirir. Boyun diseksiyonu (yani, servikal lenf nodlarının sınırlı olarak çıkarılması), veya profilaktik boyun radyoterapisi, nüks ve ipsilateral veya bilateral nodal bölgelere yayılma riskini azaltır⁴⁷. Randomize yapılmış çalışmalardan elde edilen verilerle, okkult

nodal metastatik hastalığı ortadan kaldırmak için profilaktik evreleme boyun diseksiyonu yapılmasının sağkalımı uzattığı gösterilmiştir ve cerrahi prosedür uygulanacaksa tedavinin bir parçası olmalıdır⁵⁷.

Lokal ileri evre baş boyun kanserleri (Lİ- BBK): Lokal ileri evre (evre III/IV) baş ve boyun kanserleri, hem lokal nüks hem de uzak metastaz açısından yüksek risk ile ilişkilidir, genel 5 yıllık sağkalım %50 den az olacak şekilde kötü prognoza sahiptir⁵⁸. Kombine modalite yaklaşımları (cerrahi, RT ve/veya kemoterapi) genellikle uzun vadeli hastalık kontrolünü optimize etmek için gereklidir^{59, 60}. Bu kombine modalite yaklaşımları, primer cerrahiye takiben postoperatif RT veya eş zamanlı KRT'yi, indüksiyon KT'ni (cerrahi ve/veya RT öncesi KT eklenmesi), cerrahinin uygulanamadığı olgularda eşzamanlı KRT'yi ve ardışık tedaviyi (indüksiyon kemoterapisini takiben eşzamanlı KRT) içerir. Definitif KRT rejiminin bir parçası olarak sağkalım faydaları nedeniyle radyoterapi ile eşzamanlı olarak yüksek doz sisplatin (her 21 günde bir intravenöz olarak üç siklus boyunca 100 mg/m²) verilir; ancak sisplatin ile ilişkili kısa ve uzun vadeli önemli toksik etkiler nedeniyle, ağırlıklı olarak eşlik eden majör komorbiditeleri olmayan, performans durumu iyi hastalarda kullanılır⁴⁷. Sisplatin kaynaklı önemli toksisiteler arasında myelosupresyon, bulantı ve kusma, nefrotoksisite, mukozit, dermatit ve potansiyel kalıcı ototoksisite bulunur⁶¹.

Daha tolere edilebilir bir rejim arayışı, haftalık daha düşük doz sisplatinin (30 mg/m²'de haftada bir) kullanımına yol açmıştır, ancak bu yaklaşımları karşılaştıran çok az sayıda randomize çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada lokal ileri evre oral kavite, orofarenks ve hipofarenks/larenks kanserinin tedavisinde definitif KRT' nin bir parçası olarak düşük doz sisplatin yüksek doz sisplatin ile benzer sağkalım ve daha az yan etki ile ilişkilendirildi⁶². Bir başka Faz 3 randomize bir çalışmada, her ikisi de RT ile beraber uygulanan düşük doz sisplatin ile yüksek doz sisplatin kıyaslandı. Düşük doz sisplatin daha kötü lokal kontrole sahip olduğu gösterilse de sağkalımda önemli farklılıklar yoktu⁶³.

Karboplatin, böbrek yetmezliği gibi eşlik eden durumları olan hastalarda yaygın olarak sisplatin yerine kullanılır, ancak definitif tedavi için yüksek doz sisplatinden daha az etkilidir⁶⁴.

Her ne kadar cerrahinin getirdiği sonuçlardan kaçınmak adına organ koruyucu yaklaşım benimsense de cerrahisiz definitif KRT tedavisinin de morbidite ve fonksiyonel işlevler üzerine etki riski taşıdığı unutulmamalıdır. Radyoterapi, konuşma ve yutmada ani ve uzun vadeli değişikliklere neden olabilecek doku değişikliklerine neden olur. Radyoterapinin olumsuz etkisi, tedavi dozuna ve hacmine bağlı olarak cerrahi ile ilişkili olana eşit veya daha fazla olabilir ve tedavinin sekelleri, tedavinin tamamlanmasından yıllar sonra ortaya çıkabilir. Larinkse radyoterapi, genellikle yutma ile ilgili sorunlara neden olup malnutrisyona neden olabilir. Fibrozis, dilin ve çenenin hareket aralığını azaltabilir ve faringeal duvar hareketini azaltabilir³⁵.

İndüksiyon kemoterapisi: Cerrahi ve radyoterapiden önce standart docetaxel, sisplatin ve fluorourasil [5-FU] olmak üzere üç ilaçlı bir kemoterapi rejimi uygulanmasıdır. Kemoradyoterapiden önce indüksiyon kemoterapisinin kullanımının sağkalıma etkisine ilişkin veriler çelişkilidir ve tartışmalıdır⁶⁵⁻⁶⁷. İndüksiyon kemoterapisi alan hastaların %20-30 unda toksik etkileri nedeniyle daha sonrasında sağkalım için kritik olan kemoterapi tamamlanamamaktadır⁶⁵⁻⁶⁸. Bundan dolayı indüksiyon kemoterapisi, advers olay oranları olarak tolere edebilecek, N3 ve düşük seviye boyun lenf nodu tutulumu olması gibi lokal relaps ve uzak metastaz açısından yüksek risk altında olan hastalarda tercih edilmelidir⁴¹. Cerrahi veya radyoterapilerde lojistik gecikmelerden önce hastalığı kontrol etmek için bir “köprü” olarak, çok ileri evre hastalığın bölgesel tedavisini kolaylaştırmak amacıyla kullanılabilir. Laringeal ve hipofaringeal kanserde, indüksiyon kemoterapisi yaklaşımı etkili bir organ koruma stratejisidir³⁵. Bir faz 2 ECOG-ACRIN Kanser Araştırma Grubu çalışmasında, indüksiyon kemoterapisi, sonraki tedavinin yoğunluğunu azaltmak için kemosensitif hastaları seçmeye yönelik bir yöntem olarak incelenmiştir. İndüksiyon kemoterapisine yanıt olan evre III/IV orofarenks kanserli hastalarda geç sekelleri korumanın bir yolu olarak azaltılmış radyoterapi dozu kullanılmıştır. İndüksiyon kemoterapisine yanıt verenler için, eşzamanlı setuksimab ile azaltılmış dozlu IMRT, HPV ile ilişkili orofarenks kanserli uygun riskli hastalarda benzer sağkalım sağlamakla beraber, önemli ölçüde daha az disfaji ve beslenme durumunun daha iyi olması ile sonuçlanmıştır⁶⁹.

RT ile birlikte uygulanan epidermal büyüme faktörü reseptörü antikorunu setuksimab, tek başına RT ile karşılaştırıldığında lokal kontrol ve genel sağkalımda iyileştirmeler sağladığını gösteren verilere dayanarak 2006 yılında onaylanarak standart tedavi haline geldi⁷⁰. HPV ilişkili orofaringeal kanserli hastalarda standart sisplatin tedavisinin toksisitesini azaltmak için randomize kontrollü bir faz 3 De-ESCALaTE çalışmasında ve faz 2 RTOG 1016 çalışmasında radyoterapiye ek olarak ya intravenöz sisplatin ya da intravenöz setuksimab kıyaslandığında genel sağkalım açısından sisplatin ve setuksimab arasında anlamlı bir fark vardı, setuksimab kolunda hastalık nüksünün arttığı gösterildi. Bu çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında, platin bazlı kemoradyoterapi HPV-pozitif orofaringeal kanser için standart tedavi olmaya devam etmektedir ve sisplatin için uygun olmayan veya sisplatin ile ilgili yan etkiler endişesi gözetilen hastalara setuksimab-radyoterapi önerilmektedir^{71, 72}.

Lokal rekürren hastalık- Rekürren hastalığı olan hastaların çoğunun prognozu kötü olmasına rağmen, sadece bölgesel hastalığı olanlar definitif tedaviden fayda görebilir. Bölgesel olarak tekrarlayan hastalığı olan tüm hastalar, yeniden tedaviye başlamadan önce uzak metastazlar açısından değerlendirilmelidir. Performans durumu iyi olan ve hastalığı baş ve boyunla sınırlı olanlar, salvage cerrahi ve/veya radyoterapi veya reradyoterapi veya klinik çalışmalara katılımdan fayda görebilir, ancak tedavi seçenekleri daha önce alınan tedaviler nedeniyle sınırlı olabilir. Bu hastaların çoğunluğunun ilk hastalıkları için önceden radyoterapi almış olduğu düşünüldüğünde, reradyoterapi ile başta disfaji, odinofaji olmak üzere artan grade 3-4 toksisite risklerine ilişkin endişeler vardır^{73, 74}. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada SBRT, reradyoterapi ile ilgili daha düşük toksisite saptanmış, SBRT'yi nüks baş ve boyun kanserinin tedavisinde umut verici bir seçenek haline getirmiştir⁷⁵.

Metastatik hastalık — Palyatif kemoterapi, immünoterapi ve/veya destekleyici bakım, lokal olarak nükseden ve/veya definitif tedaviye uygun olmayan metastatik hastalığı ve ayrıca yaygın hastalığı olan hastalar için en uygun seçeneklerdir. İmmünoterapi, bazı hastalarda uzun süreli remisyonlara yol açabilir. KEYNOTE-048 faz-3 çalışmasında nüks veya metastatik baş boyun kanserlerinde pembrolizumab ile platin bazlı kemoterapiye kıyasla birinci basamakta anlamlı bir sağkalım avantajı sağlanmış ve 2019 yılında

pembrolizumab FDA tarafından KT ile beraber kullanım onayı almıştır⁷⁶. Benzer şekilde nivolumab ve pembrolizumabın hem birinci hem ikinci basamak olarak sağkalım avantajı sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir^{77, 78}. Palyatif RT bazen tümör basısı nedeniyle ağrı veya semptomları olan hastalarda kullanılır.

Multidisipliner Ekip Değerlendirmesi

Kulak burun boğaz, tıbbi onkolog ve radyasyon onkologlarının yansira rehabilitasyon terapistlerini içeren multidisipliner bir yaklaşım, bu hastaların tedavisini optimal planlamak ve yönetmek için gereklidir. Yapılan bir çalışmada, hastaların multidisipliner tümör konseyinde konuşulmasının her dört hastadan birinde tanı ve tedavi planında değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir⁷⁹.

Benzer şekilde, cerrahi, RT ve sistemik terapi sonrası ağız kuruluğu, yutma ve konuşma güçlüğü, depresyon gibi sekelleri yönetmek ve önlemek, hastalığa aşina profesyonellerce düzenli takip ve değerlendirmeler gerektirir^{80, 81}. Hastalar baş ve boyun kanseri ve sekellerinden kaynaklanan depresyon riski altındadır, bu nedenle depresyon taraması yapılması önerilir. RT sonrası yan etki riskini azaltmak adına tedavi öncesi diş sağlığı bakımı yapılmalıdır. Daha genç hastalara fertilitate danışmanlığı sunulmalıdır⁴⁷. Yeterli beslenme desteği, baş ve boyun kanserleri hastalarında ciddi kilo kaybını önlemeye yardımcı olabilir; bu nedenle, hastalar tanı, tedavi sırasında ve sonrasında bir diyetisyene yönlendirilmelidir⁸².

2.6. Sarkopeninin Tanımı

Sarkopeninin epidemiyolojisi ve patofizyolojisi birçok yönüyle bugün 10 yıl öncesine göre daha iyi anlaşılmaktadır. Sarkopeni uzun süre yaşlanma ve yaşlı insanlarla ilişkilendirilmiş, ancak sarkopeni gelişiminde artık yaşlanmanın ötesinde birçok katkıda bulunan nedeninin olduğu ve yaşamın erken dönemlerinde de başlayabildiği kabul edilmektedir. Kas kitlesi, kas kalitesi, kas gücü ve işlevi arasındaki ilişkilere ilişkin daha fazla bilgiye bağlı olarak tanımlar değişmektedir⁸³. Yapılan araştırmalarla kas patolojisi ile olumsuz sağlık sonuçları arasındaki bağlantılar daha çok belirlenmiş ve çalışmalar ayrıca belirli tedavi stratejilerinin olumsuz sonuçları önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır¹⁵.

EWGSOP2 (Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu) tanımına göre sarkopeni; temel belirleyicisi olarak ön planda kas kuvveti düşüklüğü olan bir kas hastalığı (kas yetmezliği) olarak kabul edilmektedir. Düşük kas gücü tespit edildiğinde olası sarkopeniden şüphelenilmelidir. Düşük kas gücüne ilave olarak düşük kas kitlesi veya kalitesinin varlığı ile sarkopeni tanısı doğrulanır. Düşük kas gücü, düşük kas kitlesi/kalitesi ve düşük fiziksel performans saptandığında ciddi sarkopeni olarak kabul edilir¹⁵.

Tablo 2.1. Sarkopeni tanısında kullanılması önerilen parametreler

<u>Sarkopeninin Tanımı İçin Kullanılan Parametreler</u>
1) Azalmış kas kuvveti
2) Azalmış kas kitlesi ve/veya kalitesi
3) Düşük fiziksel performans

Sarkopeni için kısa, ucuz bir tarama testi olarak sarkopeninin temel özelliklerine veya sonuçlarına dayanan klinisyenler için beş maddelik basit bir anket (SARC-F) geliştirilmiştir⁸⁴. Basit bir klinik skor olan SARC-F'nin, klinik olarak anlamlı sonuçları öngördüğü gösterilmiştir. SARC-F'nin bileşenleri, zayıf kas fonksiyonu ile ilişkili olması beklenen bileşenlerdir. Bu bulgulara dayanarak, SARC-F, tedaviye uygun olabilecek kas güçsüzlüğü olan yüksek risk altındaki kişileri belirlemek için yeterli bir araç olacağı önerilmiştir⁸⁴. Sarkopenide, kas yapısı ve kompozisyonu, mikro ve makroskopik yönleriyle kas kalitesi değişmekte ancak bu parametreler teknolojik kısıtlılıklar nedeniyle, kas kalitesinin sarkopeniyi tanımlamada birincil parametreler olarak kullanılmasını zorlaştırmaktadır; klinik uygulamadan ziyade esas olarak araştırmalarda kullanılmaktadır. Özetle sarkopeninin klinik tanımı konusunda henüz bir fikir birliği oluşturulamamıştır¹⁵.

Tablo 2.2. SARC-F ölçeği

SARC-F Ölçeği		
Bileşen	Soru	Skorlama
Kuvvet	4.5 kg'ı kaldırmada ya da taşımada ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkânsız=2
Yürümede yardım	Bir odaya ne kadar zorlukta yürürsünüz?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkânsız=2
Sandalyeden kalkma	Sandalye veya yataktan kalkarken ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkânsız=2
Merdiven çıkma	10 basamak merdiven çıkmakta ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkânsız=2
Düşmeler	Geçen yıl kaç kez düştünüz?	Hiç=0 1-3 Düşme=1 >4 düşme=2

2.7. Tedavi edilmemiş sarkopeninin sağlık sistemi üzerine yükü ve finansal maliyetleri

Sarkopeninin yüksek prevalansı ve maliyetli sonuçları göz önüne alındığında, artan bir sosyal ve ekonomik yük getirmektedir. Sarkopeninin yaşlı kişilerde fiziksel engellilik oluşturma riskine dayanarak, 2000 yılında ABD'de sarkopeniye atfedilebilen doğrudan sağlık bakımı maliyetinin 18,5 milyar dolar olduğu ve sarkopeni prevalansında %10'luk bir azalmanın, sağlık harcamalarında yılda 1,1 milyar dolar azaltacağı tahmin edilmiřtir¹⁵. Sarkopeninin çok değişkenli modelde Charlson komorbidite indeks skor kategorilerine göre sınıflandırdıktan sonra komorbiditesi olmayan hastalarda bile bağımsız olarak hastaneye yatış ve maliyetlerini artırdığı bulunmuřtur⁸⁵. Düşme ve kırıklar da yaygın olarak kabul edilen sarkopeninin ciddi ve klinik bir sonucudur. Ayrıca, sarkopeninin ateroskleroz, hipertansif hedef organ hasarı ve diğer geleneksel kardiyovaskuler risk faktörleriyle beraber kardiyovaskuler hastalık ve metabolik sendromla ilişkili mortaliteyi artırdığı bildirilmiřtir⁸⁶. Sarkopeni ayrıca respiratuvar hastalıklarla ilişkili olup, kognitif bozukluklara, immobilizasyona ve yaşam kalitesinin düşmesine, bağımsızlık kaybına veya uzun süreli bakım ihtiyacına neden olur^{15,87}. Sarkopeni veya kırılmanın varlığı bu nedenle vital bulgular gibi ‘‘hayati bir işaret’’ olarak kabul edilebilir ve tek başına iskelet kası işlev bozukluğu belirteçlerinin sunduğundan daha fazla prognostik bilgi sađlar⁸⁷.

2.8. Baş boyun kanserleri ve sarkopeni

Yaştan bağımsız olarak sarkopeni, kronik sistemik inflamasyona, malnütrisyonu ve immobilizasyona sekonder olabilir. Kanser hastalarında, tümör ve mikro-çevresinin tümöre bir tepki olarak vücutta kronik bir sistemik inflamatuvar süreci tetikleyebilmesi sekonder sarkopeni için doğal bir risk faktörüdür. Baş ve boyun kanseri (BBK) hastaları, yutma güçlüğüne, malnutrisyonu ve katabolik bir duruma yol açabilen tümör bölgesi nedeniyle diğer kanser türlerine sahip hastalara göre daha yüksek malnutrisyon ve ardından

sekonder sarkopeni riski altındadır⁸⁸. Kaşeksi de kanserli hastalarda yaygındır, kaşeksi ilişkili kas kaybı ve şiddetli malnutrisyon baş boyun kanseri (BBK) hastalarında diğer kanserli hastalardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir. İskelet kası kitlesinin (İKK) ilerleyici kaybı, yani sarkopeni, hastane yatışı gerektiren postoperatif komplikasyonlar, uzun süreli hastanede kalış süresi ve kemoterapinin neden olduğu toksisite gibi olumsuz klinik sonuçlara yol açarak olarak, kanserli hastalarda prognozu kötüleştirir⁸⁹.

Üçüncü lomber vertebra (L3) seviyesinde BT'de kesitsel kas alanı (KKA) ölçümü, tüm vücut toplam iskelet kası hacmi ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur ve iskelet kas kitlesi (İKK) için en sık kullanılan ölçüm yöntemi haline gelmiştir. Kişinin boyuna göre düzeltmek ve iskelet kası indeksini (İKİ; cm^2/m^2) hesaplamak için KKA boyun karesine bölünür. Tek başına bu amaç için abdomen BT taramalarının yapılması, ek radyasyon maruziyetine, hasta yüküne ve ek maliyetlere yol açacaktır. Aynı zamanda abdomen BT görüntüleme BBK hastalarında rutin olarak yapılmadığından ve sıklıkla sadece lokal ileri hastalığı olan hastalarda mevcut olduğundan, Swartz ve ark. normal baş ve boyun BT görüntülemesinde görülen üçüncü servikal vertebra (C3) seviyesinde tek bir BT kesiti kullanarak İKK değerlendirmesi için yeni bir yöntem geliştirdi. Baş ve boyun BT taramasında C3 kas kitlesi indeksinin abdomen BT taramalarında L3 kas kitlesi indeksi ile korele olup olmadığı araştırıldı ve ikisi arasında iyi bir korelasyon ($r = 0.785$, $p < 0.001$) bulundu⁹⁰. Cinsiyet, yaş ve ağırlık dahil olmak üzere C3 düzeyindeki KKA'dan L3 düzeyinde KKA'yı tahmin etmek için çok değişkenli bir formül, L3 düzeyindeki tahmini KKA ile gerçek KKA arasında çok yüksek bir korelasyon ($r = 0.891$) ile sonuçlandı. Bu bulguyla beraber, baş ve boyun bölgesinin taramalarının kesitsel kas alanını değerlendirmek ve sarkopeni varlığını belirlemek için servikal BT'lerin kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmaya başlandı. Hollanda'da 200 BBK hastasıyla yapılan bir çalışma, düşük ve normal İKİ'li hastalar için L3'te tahmini ve ölçülen İKİ arasında benzer yüksek bir korelasyon gösterdi⁹¹. Düşük İKİ için, çoğu BBK hastalarında formüle edilmemiş birçok cut-off mevcuttur, BBK hastalarında düşük İKİ için prognostik ve klinik olarak ilgili olumsuz sonuçları öngören optimal bir cut-off değeri belirlemek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Özetle, yukarıdaki bulgular eşliğinde, BBK teşhisi ve tedavi değerlendirmesi için rutin olarak uygulanan CT veya MRG, C3 seviyesinde kolay ve doğru

bir şekilde İKK ölçümlerine izin verir. Bununla birlikte, özellikle ektranodal uzantılı servikal lenfadenopati olan hastalarda veya boyun diseksiyonu ile kas kaybına uğramış hastalarda, lokal ileri veya nüks BBK 'li hastalarda servikal kas kitlesi indeksi doğru tanımlanamayabilir⁹⁰. SCM kasının değerlendirilmesi özellikle risk altındadır, çünkü lenf nodu istasyonları bu kasın etrafına yakın bir şekilde yerleşmiştir. Klinik bir ortamda ölçülemeyen SCM olması durumunda, SCM'nin ölçülebilen alanının ikiye katlamanın güvenilir bir alternatif olduğu bulunmuştur⁹⁰.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu

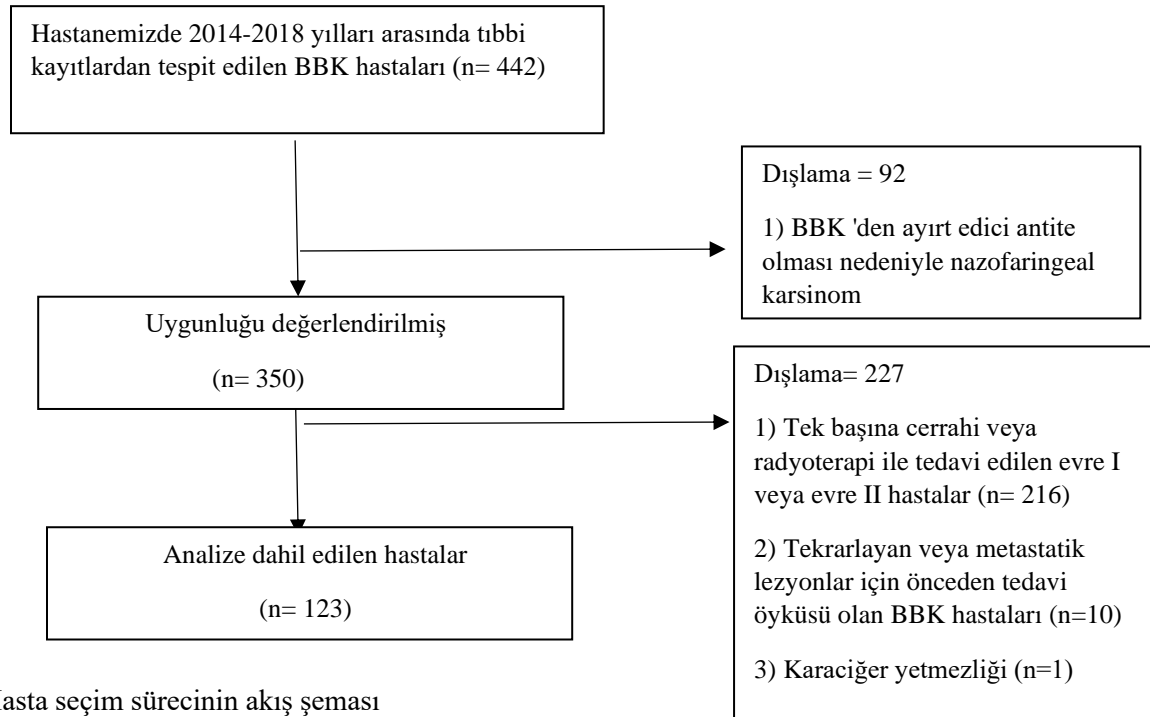
Araştırma bir retrospektif kohort çalışması olup Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. 2014-2018 yılları arasında başvurmuş lokal ileri baş boyun kanser (Lİ- BBK) hastalarından; definitif veya postoperatif KRT almış, RT öncesi C3 vertebra seviyesini içeren uygun planlama boyun BT'si olan hastaların verileri incelenmiştir.

3.2. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Dört yüz kırk iki hasta değerlendirilmiş olup, radyoterapi planlamasının bir parçası olarak tedavi öncesi baş boyun BT görüntülemesi olan Lİ- BBK hastaları çalışmaya dahil edildi. Nazofarenks kanseri, son dönem karaciğer hastalığı, tekrarlayan veya metastatik lezyonlar için daha önce tedavi öyküsü olması ve kas kitlesini değiştirebilecek önceki prosedürler dışlama kriterleri arasındaydı. Şekil 1, hasta kaydının akış şemasını göstermektedir.

Hastalara ait demografik veriler, klinik veriler, laboratuvar sonuçları, kilo, boy, kilo kaybı, sigara ve alkol geçmişi, kanser tipi, TNM evrelemesi, ECOG performans durumu, komorbiditeler, hastalara uygulanan KT türleri, hastaların KT' ye cevapları, radyasyon dozları ve ortaya çıkan KRT toksisiteleri hasta dosyalarından

elde edilmiştir. Sarkopeninin değerlendirilmesi için hastaların RT tedavisi öncesinde çekilen C3 vertebra düzeyini de içine alan planlama boyun BT görüntüleri incelenmiştir.



Şekil. 1. Hasta seçim sürecinin akış şeması

Dört yüz kırk iki hasta dahil edildi. Nazofaringeal karsinom BBK 'den ayrı bir antite olduğu için toplam hastaların 92'si çalışma dışı bırakıldı. Yalnızca cerrahi veya radyoterapi tedavisi alan (n=216) Evre I veya Evre II hastalar ve daha önce veya tekrarlayan veya metastatik lezyonlar için tedavi öyküsü olan BBK hastalar (n=10) çalışma dışı bırakıldı. Karaciğer yetmezliği olan bir hasta da çalışma dışı bırakıldı.

Kısaltmalar: BBK baş ve boyun kanseri

3.3. Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Analizi

Çalışmada yer alan hastaların RT tedavisi öncesi çekilen planlama boyun BT tetkikleri incelenmiştir. Transvers (aksiyal) plandaki tüm vertebral arkı gösteren tek bir C3 seviyesindeki kesitte BT görüntüsünde farklı dansitedeki dokuların Syngo(Siemens Healthcare, Almanya) yazılım aracılığıyla dansite eşik değerleri göz önüne alınarak total iskelet kas hacmi (TKH) ölçümü yapılmıştır. TKH için kas sınırları manuel olarak görüntü üzerinde belirlenmiş ve iskelet kası için BT Hounsfield birim (HU) -29 ve 150 HU eşik değeri ile otomatik algoritma kullanılarak ölçülmüştür. Bilateral paravertebral kas (PVK) ve her iki sternokleidomastoid kas (SCM) hacmi belirlenmiş ve iskelet kası hacmi (İKH), PVK ve SCM kaslarının hacimlerinin toplamı alınarak hesaplanmıştır (Şekil-2).

Daha sonra, Swartz ve ark. tarafından tanımlanan özel bir denklem kullanılarak L3'teki iskelet kası hacmine dönüştürülmüştür:

L3'te İKH (cm²): $27.304 + 1.363 \times C3'te \text{ İKH (cm}^2) - 0.671 \times \text{yaş (yıl)} + 0.640 \times \text{ağırlık (kg)} + 26.442 \times \text{cinsiyet}$

(Cinsiyet = kadın için 1 ve erkek için 2)

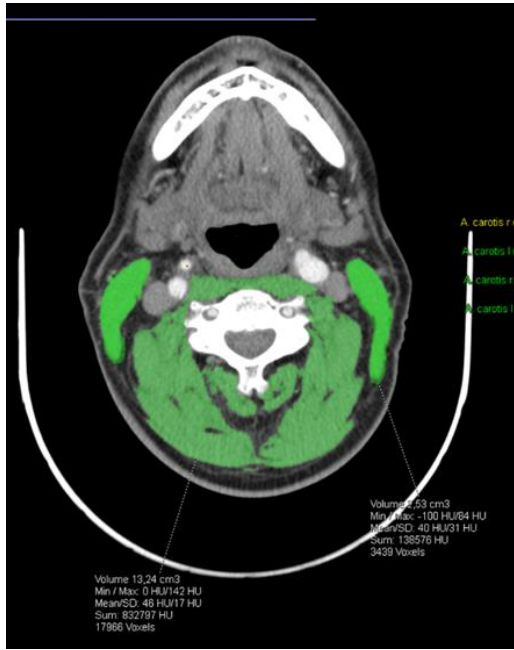
İskelet kası indeksi (İKİ), L3 vertebra seviyesindeki kasların toplam tahmini kesit hacminin hastanın boyunun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Lomber İKİ (cm²/m²): $L3'de \text{ İKH (cm}^2) / \text{boy}^2 \text{ (m}^2)$

Tüm ölçümleri klinik verilerden haberdar olmayan iki radyolog (YO ve AYA) gerçekleştirdi. Vücut kitle indeksi (VKİ) 18.5 kg/m²'den az ise zayıf, 18.5–24.9 kg/m² ise normal, 25-29.9 kg/m² ise fazla kilolu ve 30 kg/m²'den fazla ise obez olarak tanımlandı.

Daha önceki çalışmalara dayanarak sarkopeniyi tanımlamak için erkekler için 52.4 ve kadınlar için 38.5'lik cut-off değerleri ile “düşük İKİ” ve “normal İKİ” olmak üzere iki prognostik grup olarak sınıflandırdık.

Çalışmamızda, hastalara definitif bir KRT rejiminin veya postoperatif KRT'nin bir parçası olarak 6-7 hafta boyunca radyoterapi sırasında haftalık sisplatin verildi. Linear Accelerator'da Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)/Volumetrik Ark Radyoterapi yöntemi ile 30-33 fraksiyonda toplam 60-70 Gy dozda radyoterapi verildi. KRT ile ilgili toksisite, Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) kriterleri, sürüm 4.03⁹² kullanılarak belirlendi. Kemoterapi doz sınırlayıcı toksisite (DKKT) kriterleri, sisplatin dozunda %50'lik bir azaltma, \geq dört günlük bir tedavi gecikmesi veya birinci veya ikinci tedavi kürünün ardından sisplatinin kesilmesi veya karboplatine geçiş ile sonuçlanan herhangi bir toksisite olarak kategorize edildi. Mukozit, disfaji, dermatit ve kserostomi gibi radyoterapiye bağlı toksisite olarak kaydedildi.



Şekil 2. C3 vertebra seviyesindeki baş ve boyun BT görüntülerinin sınırlandırılmış alanları. Bilateral paravertebral kas (PVK) ve her iki sternokleidomastoid kas (SCM) hacmi iskelet kası hacminin (İKH) toplamı olarak Syngo(Siemens Healthcare, Almanya) yazılım aracılığıyla ölçülmüştür. (Yeşil renkle vurgulanmıştır). C3 seviyesindeki İKH, özel denklem ile L3 seviyesindeki İKH'ne dönüştürüldü. Son olarak, tahmini L3 İKİ, gösterildiği gibi kabul edildi: $\text{İKİ (cm}^2/\text{m}^2) = \text{İKH (cm}^2) / \text{boyun karesi (m}^2)$.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Science 22.0 (SPSS) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan ya da ordinal değişkenlerde ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde olarak verildi. İkili karşılaştırmalarda sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için Student T-testi, normal dağılımda değil ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Genel sağkalım (OS) süresi birincil sonuçu ve tedavinin başlama tarihinden herhangi bir nedene bağlı ölüm tarihine veya takip için belgelenen son tarihe kadar olarak hesaplandı. Hastalısız sağkalım (DFS), tedaviye başlama tarihi ile patolojik olarak doğrulanmış nüks tarihi veya son takip tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Tek değişkenli sağkalım analizleri için Kaplan-Meier analizleri kullanıldı ve C3 tanımlı sarkopeniye göre sınıflandırılan prognostik grupları karşılaştırmak için log-rank testleri yapıldı. Demografik ve klinik hastalık parametrelerine dayalı olarak, sağkalımı öngören faktörleri belirlemek için çok değişkenli Cox regresyon analizi modelleri kullanıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı risk faktörlerini içeren çok değişkenli lojistik regresyon yapıldı. Çok değişkenli analiz için ‘backward selection’ yöntemi kullanıldı ve $p \leq 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kemoradyotoksisite ile ilişkili bağımsız değişkenlerin tespiti için çok değişkenli analiz, lojistik regresyon testi kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli analizde $\alpha \leq 0.20$ olan değişkenler çok değişkenli analiz modeline dâhil edildi. Bunların dışında daha önceki çalışmalarda kemoradyotoksisite ile ilişkisi gösterilen faktörlerden bu çalışmada değerlendirilmiş olanlar da çok değişkenli analize dâhil edildi.

4. BULGULAR

4.1. KRT Tedavisi Alan Hastaların Demografik Özellikleri

Lokal ileri baş boyun kanserli yüz yirmi üç hasta (110 erkek, %89.4) çalışmaya alındı. Medyan (aralık) yaş 61 (31-87) idi ve %34.1'i 65 yaş veya üzerindeydi. Komorbidite açısından olguların %40.7'sinde tip 2 diyabet, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kardiyovasküler hastalık bulunmaktaydı. %71.5'u halen veya geçmişte sigara içiyordu ve %8.9'u ağır alkol tükettiğini bildirdi.

Laringeal karsinomlar en sık görülen alt tipti (%63.4, n= 78). Hastaların yarısından fazlası Evre IV (69 hasta, %56.1), ardından evre III (n = 44, %35.8) ve evre II'ydi (n =10, %8.1). Orofaringeal kanserli 8 hastada (%6.5) P16 pozitifliği saptandı. Hastaların büyük çoğunluğu WHO ECOG performans skoru 0 (n=82, %66.7) olarak kategorize edildi.

Genel olarak, tüm hastalar kemoradyoterapi almakla beraber 54 (%43.9) hasta postoperatif KRT aldı. Sisplatin radyoterapi ile birlikte verilen en yaygın kemoterapi rejimiydi (%74.8, n=92), bunu setuksimab (%16.3, n=20) izledi ve hastaların %8.9'u karboplatin aldı (n=11). Tablo 3.1 hasta özelliklerini göstermektedir.

Tablo 3.1. Hastaların temel demografik özellikleri

Karakteristik	No. (%)
Yaş	
<65	81 (%65.9)
>65	42 (%34.1)
Cinsiyet	
Kadın	13 (%10.6)
Erkek	110 (%89.4)
Tanı sırasında tahmini L3 İKİ (cm ² /m ²)	48.95 ± 7.36
Ortalama (SS)	
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	
VKİ <25	70 (%56.9)
VKİ >25	53 (%43.1)
Tümör bölgesi	
Larenks	78 (%63.4)
Hipofarenks	10 (%8.1)
Oral kavite	24 (%19.5)
Diğer	11 (%8.9)
TNM Evrelemesi	
II	10 (%8.1)
III	44 (%35.8)
IV	69 (%56.1)
Kemoterapi Rejimi	

Sisplatin	92 (%74.8)
Karboplatin	11 (%8.9)
Setuksimab	20 (%16.3)
Sigara içme öyküsü	88 (%71.5)
Alkol	11 (%8.9)
ECOG Performans skoru	
ECOG0	82 (%66.7)
ECOG1	27 (%22)
ECOG2 ≤	14 (%11.4)
Albümin, g/dl	4.06 ± 0.47

Tablo 3.2. Sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalarda temel demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Sarkopenik (n = 70) (56.9%)	Sarkopenik olmayan (n = 53) (43.1%)	p-değeri
Yaş n (%)			
<65	36 %29.3	45 %36.6	<0.001
>65	34 %27.6	8 %6.5	
Cinsiyet n (%)			0.343
Kadın	9 %7.3	4 %3.3	
Erkek	61 %49.6	49 %39.8	
Tanı sırasında tahmini L3 İKİ (cm ² /m ²)	44.66 ± 5.51	54.62± 5.41	<0.001
Ortalama (SS)			

VKİ (kg/m ²)			<0.001
VKİ <25	50 %40.7	20 %16.3	
VKİ >25	20 %16.3	33 %26.8	
Tümör bölgesi n (%)			0.768
Larinks	42 %34.1	36 %29.3	
Hipofarenks	7 %5.7	3 %2.4	
Oral kavite	15 %12.2	9 %7.3	
Diğer	6 %4.9	5 %4.1	
TNM Evrelemesi n (%)			0.979
II	6 %4.9	4 %3.3	
III	25 %20.3	19 %15.4	
IV	39 %31.7	30 %24.4	
Kemoterapi Rejimi n (%)			0.026
Sisplatin	46 %37.4	46 %37.4	
Karboplatin	8 %6.5	3 %2.4	
Setuksimab	16 %13	4 %3.3	
Sigara içme öyküsü	47 %38.2	41 %33.3	0.790
Alkol	7 %5.7	4 %3.3	0.712
ECOG Performans skoru n (%)			0.026
ECOG0	40 %32.5	42 %34.1	
ECOG1	21 %17.1	6 %4.9	

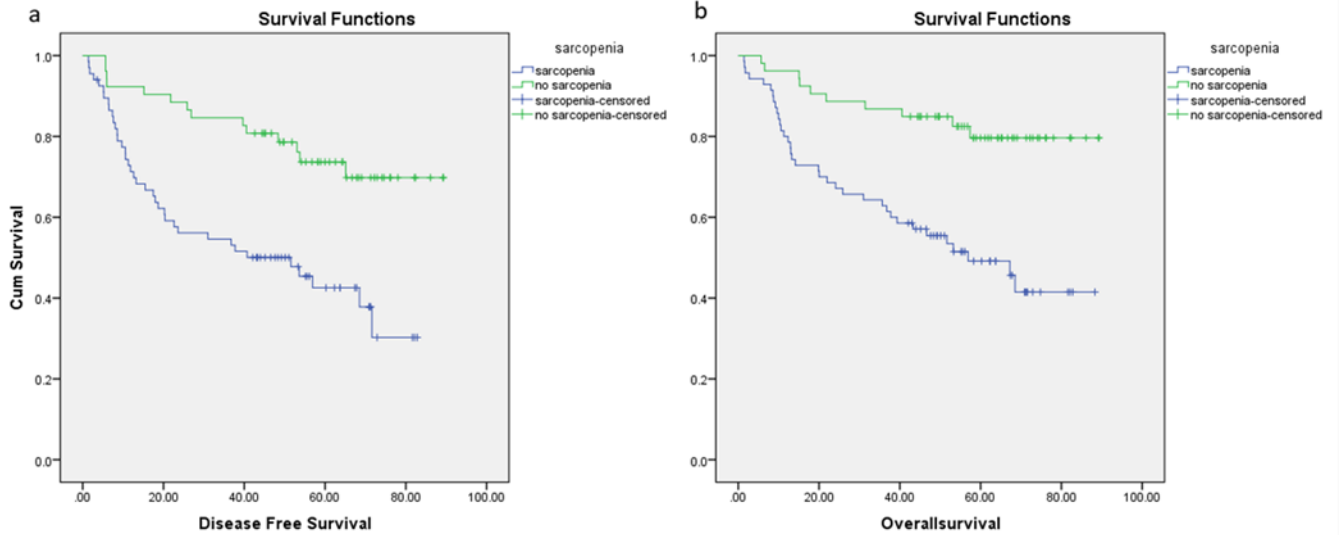
ECOG2 ≤	9 %7.3	5 %4.1	
Albümin, g/dl	3.95 ± 0.49	4.21 ± 0.37	<0.002
CCI, n (%)			0.282
<5	54 %43.9	45 %36.6	
≥5	16 %13	8 %6.5	

Kısaltmalar: VKİ, Vücut Kitle İndeksi; İKİ, iskelet kası indeksi; CCI, Charlson komorbidite indeksi

KRT öncesi çalışma popülasyonunun ortalama VKİ 'si 24.78 kg/m²'ydi (SD 3.94); hastaların 7'si (%5.7) zayıf (VKİ ≤18.5 kg/m²), 42'si (%34.1) fazla kilolu (VKİ ≥25 kg/m²) ve 11'i (%8.9) obezdi (VKİ ≥30 kg/m²). 85 (%69.1) hastada beslenme desteği düşünülürdü; 4 (%3.3) hastada perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) tüpü ile gerekli beslenme desteği sağlandı. Radyoterapi öncesi albümin düzeyine göre (<4 g/dl altı) 42 (%34.1) hastada malnütrisyon mevcutken, hastaların 70'i (%56.9) sarkopenik, 20'si aynı zamanda hem sarkopenik hem (%16.3) fazla kiloluydu.

4.2. Sarkopeninin BBK hastalarında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine sonuçları

Medyan takip süresi 53 aydı (aralık, 1.41-89.3). Tek değişkenli analizlerde sarkopenik hastalarda hastalıksız sağkalım (DFS) diğer gruba göre daha düşüktü (HR:2.98, %95 GA (1.61-5.53), p = 0.001). Çok değişkenli analizlerde tedavi öncesi sarkopeni varlığı (HR: 2.60, %95 GA (1.38-4.87), p=0.003), yüksek Charlson komorbidite indeksi (CCI) (HR:1.91, %95 GA (1.03-3.54)), p =0.039) ve yüksek ECOG performans puanı (HR: 1.96, %95 GA (1.10-3.46), p=0.021) daha düşük DFS ile ilişkilendirildi (Şekil-3a). Tek değişkenli analizlerde sarkopeni varlığında OS daha düşüktü (HR: 3.51, %95 GA (1.74-7.09), p<0.001). Çok değişkenli analizlerde, yüksek ECOG performans puanı (>0'a karşı 0) (HR: 2.54, %95 CI (1.40-4.61), p=0.002), tedavi öncesi sarkopeni varlığı (HR: 2.86, %95 GA (1.40-5.85)), p=0.004), önemli ölçüde daha kötü OS ile ilişkilendirildi (Şekil 3b).



Şekil 3. Tahmini L3 İKİ tarafından sınıflandırılan BBK hastalarında hastalıksız sağkalıma (a) ve genel sağkalıma (b) ilişkin Kaplan-Meier analizi.

4.3. Sarkopeni ile Kemoradyoterapiye Bağlı Gelişen Toksikite Arasındaki İlişki

80 (%65) hastada radyoterapiye bağlı akut ve kronik toksisite meydana geldi. Oral mukozit, disfaji, ağız kuruluğu ve dermatit en sık görülen şikayetlerdi ve büyük çoğunluğu grade 1 veya grade 2'ydi. Tek değişkenli analizlerde sarkopeni, herhangi bir derecedeki radyoterapiye bağlı toksisite için dört kattan fazla risk faktörüydü (OR: 4.58; %95 GA (1.81-11.58); p = 0.001). Çok değişkenli analizde, yalnızca tedavi öncesi sarkopeninin varlığı (OR: 4.34; %95 GA (1.66-11.36); p = 0.003), radyoterapiye bağlı herhangi bir grade toksisite ile bağımsız olarak ilişkilendirildi. Herhangi bir grade oral mukozit, sarkopenik hastalarda, çalışma popülasyonunun geri kalanına kıyasla daha fazlaydı (OR: 2.96; %95 GA (1.24-7.04); p = 0.014). Herhangi bir grade disfaji de sarkopenik hastalarda anlamlı olarak daha fazlaydı (OR: 3.60; %95 GA (1.56-8.31); p = 0.003). Dermatit sarkopenik hastalarda daha sık gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (OR: 1.25; %95 GA (0.23-6.79); p = 0.795). Kronik toksisite açısından da aynı şekilde sarkopenik hastalarda kserostomi daha fazlaydı (OR: 2.57; %95 GA (1.10-6.38); p<0.05) (Tablo 3.3.).

Tablo 3.3 Radyoterapiye bağı toksisite, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım için Cox regresyon analizi

	Oral mukozit		Disfaji		Kserostomi		Radyoterapiye bağı herhangi bir grade toksisite		OS		DFS	
	HR (95% GA)	P	HR (95% GA)	P	HR (95% GA)	P	HR (95% GA)	P	HR (95% GA)	P	HR (95% GA)	P
Sarkopeni	2.96 (1.24-7.04)	0.014	3.60 (1.56-8.31)	0.003	2.57 (1.10-6.38)	0.042	4,34 (1.66-11.36)	0.003	2.86 (1.40-5.85)	0.004	2.60 (1.38-4.87)	0.003
ECOG-PS (0 vs. ≥1)	1.38 (0.55-3.44)	0.490	1.10 (0.37-3.16)	0.885	0.99 (0.36-2.74)	0.991	1.62 (0.50-5.24)	0.418	2.54 (1.40-4.61)	0.002	1.96 (1.10-3.46)	0.021
NLR (<2.6 vs. ≥2.6)	0.57 (0.24-1.36)	0.213	0.62 (0.25-1.51)	0.300	1.36 (0.55-3.37)	0.503	0.92 (0.33-2.53)	0.879	0.91 (0.47-1.77)	0.796	1.068 (0.58-1.95)	0.831
VKİ (<25 vs. ≥25)	1.27 (0.49-3.29)	0.623	0.79 (0.29-2.15)	0.655	0.85 (0.30-2.40)	0.763	1.09 (0.38-3.08)	0.861	1.39 (0.68-2.83)	0.361	1.15 (0.59-2.24)	0.678
Yaş (<65 vs. ≥65)	1.17 (0.40-3.45)	0.764	0.61 (0.22-1.68)	0.340	2.38 (0.96-5.88)	0.059	0.93 (0.22-3.84)	0.926	1.42 (0.73-2.79)	0.298	1.13 (0.55-2.33)	0.723
TNM Evrelemesi (Stage II/III vs. Stage IV)	0.70 (0.29-1.66)	0.419	1.95 (0.82-4.63)	0.130	1.21 (0.50-2.94)	0.663	2.54 (0.95-6.75)	0.061	1.33 (0.73-2.43)	0.344	1,29 (0.72-2.31)	0.385
CCI (<5 vs. ≥5)	1.038 (0.33-3.20)	0.949	3.62 (0.95-13.78)	0.059	1.25 (0.42-3.69)	0.680	2.30 (0.58-9.14)	0.235	1.75 (0.93-3.32)	0.082	1.91(1.03-3.54)	0.039
Albümin (<4 vs. >4)	1.02 (0.39-2.64)	0.955	1.49 (0.56-3.94)	0.421	1.41 (0.56-3.55)	0.460	2.46 (0.88-6.88)	0.085	1.17 (0.63-2.17)	0.599	1.24 (0.71-2.16)	0.445

Kısaltmalar: VKİ, vücut kitle indeksi; NLR, Nötrofil/lenfosit oranı; ECOG-PS, Performans Durumu; CCI,

Charlson komorbidite indeksi; GA, güven aralığı

Tablo 3.4. Tahmini L3 İKİ tarafından sınıflandırılan çalışma popülasyonundaki radyoterapiye bağlı toksisite

Toksisite	Kemoradyoterapi (n = 123)						HR	(95% GA)	P
	Sarkopenik (n = 70) (56.9%)			Sarkopenik olmayan (n = 53) (43.1%)					
	Grade 0-1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 0-1	Grade 2	Grade ≥ 3			
Oral mukozit	3 (2.4%)	15 (12.2%)	7 (5.7%)	3 (2.4%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	2.96	1.24-7.04	0.014
Disfaji	4 (3.3%)	24(19.5%)	17 (13.8%)	15 (%12.2)	9 (7.3%)	3 (%2.4)	3.60	1.56-8.31	0.003
Kserostomi	9 (7.3%)	18 (14.6%)	-	4 (3.3%)	4 (3.3%)	-	2.57	1.10-6.38	0.042
Dermatit	3 (2.4%)	2 (1.6%)	-	2 (1.6%)	1 (0.8%)	-	1.25	0.23-6.79	0.795

Çalışmamızda sarkopenik ve sarkopenik olmayan gruplar arasında doz kısıtlayıcı kemoterapi toksisitesi (DKKT) (n=6 vs. n=5) benzerdi. Sisplatin ve karboplatin (n=103) ile platin bazlı rejim grubunda ek analiz, platin bazlı ajanların sarkopenik hastalarda (n=13, %12.6) sarkopenik olmayan hastalara (n=6, %5.8) göre iki kattan fazla akut böbrek hasarı indüklediğini gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p=0.066). Nefrotoksisitenin büyük çoğunluğu grade 1 akut böbrek hasarıydı (n=14, %13.6). Yan etki olarak trombositopeni sarkopenik hastalarda (n=25, %24.3) sarkopenik olmayan hastalardan (n=15, %14.6) daha yüksek olarak rapor edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.086). Grade 1 trombositopeni prevalansı (platelet sayısı 75.000-150.000) en yüksek (n=36, %35)di. Tek değişkenli analizlerde kemoterapiye bağlı anemi sarkopenik hastalarda (n=40, %38.9) sarkopenik olmayan hastalardan (n=27, %26.2) anlamlı olarak daha yüksekti (HR:4.07, %95 GA: 1.58-10.48, p=0.004). Çok değişkenli analizlerde kemoterapiye bağlı anemi sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek kalmaya devam etti (HR:4.16, %95 GA: 1.58-10.80, p=0.004). Hastaların çoğunda hafif anemi (Hb 10 mg/dl <) vardı (n=53, %51.5).

5. TARTIŞMA

BBK hastaları malnutrisyon ve sarkopeni açısından diğer kanser türlerine göre daha yüksek risk altındadır. Çalışmamızda, sarkopenik ve sarkopenik olmayan iki grup arasında sağkalım sonuçlarında anlamlı bir fark vardı. Planlama servikal BT'ye göre düşük C3 İKİ'li birlikte sarkopeni varlığı, daha kısa OS ve DFS ile sonuçlandı. Düşük İKİ'li BBK hastalarının zayıf bir sağkalım oranına sahip olduğunu gösteren literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Bu araştırmaların çoğu yakın zamanda sistematik meta-analizlerde değerlendirilmiştir⁹³⁻⁹⁷. Findlay ve ark. 1059 BBK hastasını içeren yedi çalışmanın verilerini analiz etti, tedavi öncesi sarkopeni prevalansı yüzde 6.6 ila 64.6 arasında değişirken, tedavi sonrası sarkopeni prevalansı 12.4 ila 65.8 arasında değişiyordu. Hem tedavi öncesi düşük İKİ (HR 2.07; yüzde 95 GA, 1.47-2.92) hem de tedavi sonrası düşük İKİ (HR 2.93; yüzde 95 GA, 2.00-4.29) daha kısa bir OS ile ilişkilendirildi⁹⁶. Wong ve ark. 2181 BBK hastası ile 10 çalışmanın meta analizinde, düşük İKİ'li BBK hastaları için daha kötü bir OS tanımladı (HR 1.98; yüzde 95 GA: 1.64-2.39). Ek olarak, üç çalışmanın alt grup analizi, C3 İKK ölçümünden tahmini L3 İKK hesaplamasının prognozu hala öngördüğünü gösterdi⁹³. Hua ve ark. 2483 BBK hastasını içeren 11 çalışmanın verilerini analiz etti ve benzer sonuçlar buldu. Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlere dayanarak, sarkopeni grubu önemli ölçüde daha düşük relapsız sağkalıma sahipti (HR = 1.74, yüzde 95 GA: 1.43–2.12, P 0.00001; HR = 1.68, yüzde 95 GA: 1.27–2.23, P = 0.003)⁹⁵. Araştırmada Asyalı ve Asyalı olmayan popülasyon alt gruplarında sarkopeninin etkisinde fark yoktu. Surov ve Wienke tarafından çeşitli küratif tedavi modaliteleri uygulanan 7704 hastayla yapılan beş çalışmanın meta-analizinde, sarkopeni BBK hastalarında DFS'yi öngördü (HR 1,64, %95 GA (1.33–2.03), p < 0.00001)⁹⁴. BBK olan 3233 hastanın başka bir meta-analizinde sarkopeni hem cerrahi (HR 2.50, %95 GA 1.95-3.21) hem de radyoterapi gruplarında (HR 1.63, %95 CI 1.40-1.90) kötü prognozu öngördü. Sarkopeninin olumsuz sonuçları, cerrahi grubunda RT grubuna göre daha belirgindi⁹⁷. Meta-analizlere ve çalışmalara dayanarak ölçüm düzeyi⁹³, tümör lokalizasyonu^{98, 99}, bölgesel çalışma popülasyonu⁹⁵ ve tedavi modaliteleri⁹⁷ ne olursa olsun, düşük İKK zayıf OS ve DFS ile ilişkilendirildi. Literatürde düşük İKK ve sistemik inflamasyon biyobelirteçlerini birleştiren ve sağkalım için daha yüksek

prognostik etkiler bulan çalışmalar da bulunmaktadır^{100, 101}. Baş ve boyun kanserleri üzerine yapılan bir başka çalışmada kas kuvveti, kas fonksiyonu ve İKK birlikte değerlendirildi. Her biri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, İKK genel sağkalım üzerinde tek başına anlamlı bulunmadı, ancak kombinasyon halinde İKK ve kas kuvveti düşük sarkopenik hastalarda genel sağkalım istatistiksel olarak daha kötüydü¹⁰². İleri evre oral kavite kanserleri ile yapılan bir çalışmada, İKİ radyoterapi öncesi, tedavi sonrası 3. ay ve 9. ay BT'lerinde değerlendirildi. Süreç boyunca dinamik ilerleyici kas kaybı olan hastaların genel sağkalımı (HR: 1.88, %95 güven aralığı: 1.58–2.23; p <0.001) önemli ölçüde daha düşüktü¹⁰³. Çalışmalar, artan yağ dokusu ile birlikte iskelet kası kaybının, leptin, tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar adipokinlerin üretimine ve salınımına neden olabileceğini düşündürmektedir¹⁰⁴. Kas kütlesi düşük hastalarda miyokin, adiponektin ve IL-15 azalır ve bağışıklık sistemini, özellikle NK hücreleri inhibe edebilir¹⁰⁵. İskelet kası, metabolizmayı, inflamasyonu, immünolojik işlevi ve yağ dokusu oksidasyonunu düzenleyen bir endokrin organ gibi antineoplastik özellikleri de olan miyokin peptitlerini salgılar, ancak kanser hastaları üzerindeki bu sağkalım etkilerinin mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır¹⁰⁶. Sarkopeninin prognostik etkisinin, kırılabilirlik durumunu yansıtmasıyla da açıklanabileceğini savunan görüşler de vardır. Adjuvan tedaviyi engelleyen veya geciktiren postoperatif komplikasyonlar ve kemoradyoterapi sırasında tedavinin kesilmesine yol açabilecek komplikasyonlarla sağkalım azalması ilişkili olabilir.

Çalışmamızda sarkopenik ve sarkopenik olmayan gruplar arasında doz kısıtlayıcı kemoterapi toksisitesi (DKKT) (n=6 vs. n=5) benzerdi. Muhtemelen örneklem büyüklüğünün sınırlamaları nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da çalışmamızda akut böbrek hasarı, trombositopeni gibi platine bağlı yan etkiler yaşayan hastaların yüzdesi sarkopenik hastalarda daha yüksekti. Sarkopenik grupta anemi prevalansı anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu. Birçok çalışmaya dayanarak, sisplatin dozlaması kemoterapi etkinliği için çok önemlidir ve daha düşük kümülatif sisplatin dozları daha kötü sağkalımla sonuçlanmıştır⁷¹. Bu nedenle, klinisyenler doz gecikmeleri ve azaltma ile optimal olmayan tedavi konusunda endişelidir. En yüksek tolere edilen miktar, çoğunlukla verilmeye çalışılır. Öte yandan, daha

tolere edilebilir bir rejim arayışı, haftalık sisplatinin daha düşük dozda (her hafta 30 mg/m²'de) daha geniş kullanım kazanmasına yol açmıştır¹⁰⁷. Son yıllarda, vücut kompozisyonu ve tedaviye bağlı toksisiteler dikkat çekmiştir ve BBK hastalarında kemoterapi doz sınırlayıcı toksisitelerde (DKKT) düşük İKK rolünü araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kemoterapi doz sınırlayıcı toksisite (DKKT), sisplatin dozunda %50 azalmaya, dört günlük tedavi gecikmesine ve birinci veya ikinci tedavi kürünün ardından sisplatinin sonlandırılmasına veya karboplatine geçişe yol açan herhangi bir toksisite olarak tanımlanır. Bir çalışmada, Wendrich ve ark. düşük İKK'li BBK hastalarında normal İKK'ne kıyasla daha sık DKKT 'nin görüldüğünü gösterdi (%44.3'e karşı %13.7, p <0.001, OR = 3.2). Düşük İKK'li hastalar, DKKT için üç kattan fazla risk artışına sahipti ve DKKT görülen hastaların (36.6 aya karşı 54.2 ay) genel sağkalımı DKKT görülmeyenlere göre önemli ölçüde kısaydı¹⁰⁸. Bril ve ark. yüksek doz sisplatin alan BBK hastalarında düşük İKK'nin DKKT 'yi artırdığına dair önceki çalışmalarla tutarlı bulgular gösterdi¹⁰⁹. BBK olan 213 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, düşük İKK, toksisite nedeniyle kemoterapinin erken kesilmesiyle önemli ölçüde ilişkiliydi (p = 0.021, OR 0.96 [0.92-0.99])¹¹⁰.

Sisplatinin hidrofilik özellikleri nedeniyle kas kütlesi düşük hastalarda daha küçük bir hacimde dağılabileceği ve daha az dokuya bağlanabileceği, bu nedenle daha fazla toksisiteye neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, kas kaybı kemoterapinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini değiştirebilir ve bu hastaları herhangi bir akut stres etkenine karşı savunmasız hale getirebilir¹¹¹. Sonuç olarak sarkopenik hastaların, haftalık düşük dozda platin bazlı kemoterapide bile önemli yan etkilerine karşı düşük toleransa sahip olabileceğini çalışmamız gösterdi.

Radyoterapi, BBK için multimodalite tedavisinin önemli bir parçasıdır. BBK hastalarında radyoterapiye bağlı akut ve geç komplikasyonlar ağız kuruluğu, mukozit, disfaji, dermatit gibi ortaya çıkabilir. Özellikle, bizim çalışmamızda, radyoterapiye bağlı herhangi bir grade toksisitenin insidansı, düşük İKİ ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Ana advers olay olarak ağız kuruluğu, oral mukozit ve disfaji mevcuttu. Daha önce yapılmış bir çalışmada, düşük İKİ'li hastaların anlamlı olarak daha sık bir haftadan fazla tedavi arası gerektirdiği bulundu. Mukozit veya enfeksiyon nedeniyle kötü oral alım, uzun süreli tedavi boşluğunun

nedeniydi¹¹². Yakın zamanda bu bulgunun aksine prospektif başka bir çalışmada sarkopeninin ne radyoterapi ne de kemoradyoterapi gruplarında mukozit, dermatit veya disfaji toksisitesi ile ilişkisi saptanmadı¹¹³. Yamaguchi ve ark. cerrahiden sonra KRT alan 60 oral kavite kanseriyle yapılan çalışmada, düşük İKK ile grade ≥ 3 mukozitin ilişkili olduğunu buldu¹¹⁴. Lee ve ark. İKİ kaybını tedavi öncesinden tedaviden sonraki 3. aya kadar aşamalı olarak değerlendirdi ve progresif İKİ kaybının akut grade ≥ 3 mukozit ve grade ≥ 2 disfaji ile bağlantılı olduğunu buldu¹⁰³. Radyoterapiye bağlı geç toksisite açısından van Rijn-Dekker ve ark. tedaviden altı ay sonra sarkopeni ile hekim tarafından değerlendirilmiş ağız kuruluğu (OR 1.65 (%95 GA 1.06–2.57), p = 0.027) ve disfaji (OR 2.02 (%95 GA 1.17–3.51, p = 0.012) arasında anlamlı bir ilişki buldu¹¹⁵. Bulgulara göre tedavi öncesi İKK, radyoterapi ile tedavi edilen BBK hastalarında akut ve geç toksisite ve yan etkilerin öngörücüsüdür. Kas kaybı ile birlikte anti-inflamatuvar sitokinlerin azalmasıyla pro-inflamatuvar bir sürece girilmesi, radyoterapinin daha zayıf toleransının ve sonuçlarının bir açıklaması olabileceği düşünülmektedir¹⁰⁵. Sarkopeni ve radyoterapi toksisitesinin mekanizmasını ve etkileşimlerini netleştirmek için daha kapsamlı örneklerle ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hasta popülasyonunda KRT'nin uzun vadeli sonuçlarının yönetimi için dikkatli bir takip gereklidir.

Sarkopeninin görüntüleme yöntemiyle değerlendirilmesi klinik onkolojide popülerlik kazanmaktadır. Aynı VKİ ile kas kitlesinde dikkate değer bir değişkenlik derecesi Martin ve ark. tarafından gösterilmiştir¹⁹. Ek olarak, vücut kitle indeksinin (VKİ) lomber iskelet kası indeksi (İKİ) ile zayıf bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle günlük uygulamada sarkopeni, özellikle obez ve aşırı kilolu hasta gruplarında hafife alınabilir ve yalnızca onkologların takdirine bırakılmamalıdır¹¹⁶. Çalışmamızda sarkopenik hastaların dörtte birinden fazlası aşırı kiloluydu. Bu bulgu, VKİ 'nin sarkopeninin değerlendirilmesinde yanlış değerlendirmelere neden olabileceğini gösterdiği için önemlidir ve sarkopeni varlığını belirlemek için görüntüleme gereklidir. Düşük kas kitlesi, VKİ ve vücut yüzey alanı ile bu yanlış değerlendirme ve yanlış hesaplamayı önlemek, toksisiteyi tahmin etmek için kullanılabilir. Görüntüleme yönteminin duyarlılığı ve doğruluğu, modern kanser hastalarında sarkopeninin değerlendirilmesi için benzersiz bir bakış açısı sağlamaktadır¹¹⁶. Görüntüleme yöntemindeki bu avantajlara rağmen, BBK hastalarında anormal kas

özelliklerinin prevalansı ve sarkopeninin değerlendirilmesi çalışmalar arasında oldukça değişkendir. Literatürde sarkopeni, infrahyoid¹¹⁷, temporal¹¹⁸, çiğneme kası⁸⁹ ve lomber paravertebral kas¹¹⁹ gibi çeşitli vücut bölgelerindeki iskelet kitle indekslerine dayalı olarak birçok çalışmada tanımlanmıştır. Bu bağlamda, sarkopeni ölçümü için kabul edilen valide edilmiş sentinel kasın halen mevcut olmaması, literatür verilerinin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. BBK hastalarında servikal BT görüntüleme klinik uygulamada rutin olarak kullanılır ve gelecekte toksisite ve prognozun bir göstergesi olarak sarkopeniyi belirlemenin otomatik bir yolu olabilir²⁶. Bununla birlikte, daha fazla araştırma ile fikir birliği sağlanmış yaş, cinsiyet ve ırka özgü normal değerler ve tanımlamalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda belirtilmesi gereken bazı kısıtlılıklar vardır. Başlıcaları, çalışmanın geriye dönük tasarımı ve istatistiksel güç eksikliği ile sonuçlanan örneklem büyüklüğünü içerir. Ek olarak, bu çalışma yalnızca kemoradyoterapi ile tedavi edilen ileri evre maligniteleri olan BBK hastalarını içermiştir, seçim yanlılığı riski göz ardı edilememiştir. Bu kısıtlılıklara rağmen, çalışmamız literatürde haftalık olarak düşük doz sisplatin alan BBK hastalarında sarkopeni ve prognozu değerlendiren ilk çalışmalardan biridir. Ayrıca, çalışmamızda radyoterapi planı için Lİ- BBK hastalarının servikal BT görüntülemesinin zaten mevcut olduğunu belirtmek önemlidir. Görüntüleme yönteminin süresi çalışma popülasyonumuzda homojendi. Tedavi sürecinde kas kaybının sürekli bir süreç olduğu birlikte düşünüldüğünde; sarkopeninin daha objektif ve kesin bir şekilde değerlendirmesini sağladı.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Baş ve boyun kanserli (BBK) hastalarda, olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olabilecek yüksek malnütrisyon ve sarkopeni riski vardır. Abdomen BT görüntülemesi BBK hastalarında rutin pratikte nadiren kullanıldığından sarkopeniyi saptamak için kullanışlı değildir.
2. Radyoterapi öncesi çekilen planlama BT taramalarında iskelet kası kitlesinin değerlendirilmesi mümkündür ve abdomen BT görüntülemeye bir alternatif olabilir. Bu yöntem, hastaya ek görüntüleme veya radyasyon maruziyeti yükü olmaksızın rutin olarak gerçekleştirilen taramalar kullanılarak sarkopeninin değerlendirilmesine olanak tanır.
3. Çalışmamızda radyoterapi öncesi çekilen planlama BT taramalarında iskelet kası kitlesinin düşük olması daha düşük genel sağ kalım (OS) ve hastalıksız sağ kalım (DFS) ile ilişkiliydi.
4. Çalışmamızda çok değişkenli analizde, tedavi öncesi sarkopeninin varlığı radyoterapiye bağlı herhangi bir grade toksisite ile bağımsız olarak ilişkilendirildi.
5. İleride yapılacak çalışmalarla sarkopeni teşhisi için doğrulanmış cinsiyete ve bölgeye özgü standart cut-off değerlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.
6. Sarkopenik hastaları belirlemek, sonuçları iyileştirmek adına terapötik veya beslenme müdahaleleri için BBK hastalarını seçmede veya tedavi seçiminde yardımcı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021; 71: 209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* 2021; 127: 3029-3030. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-1953. 2018/10/24. DOI: 10.1002/ijc.31937.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424. 2018/09/13. DOI: 10.3322/caac.21492.
5. Murphy BA, Ridner S, Wells N, et al. Quality of life research in head and neck cancer: A review of the current state of the science. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; 62: 251-267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.07.005>.
6. Lee J, Liu SH, Dai KY, et al. Sarcopenia and Systemic Inflammation Synergistically Impact Survival in Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope* 2021; 131: E1530-e1538. 2020/11/03. DOI: 10.1002/lary.29221.
7. van Bokhorst-de van der Schueren MAE, von Blomberg-van der Flier BME, Kuik DJ, et al. Survival of Malnourished Head and Neck Cancer Patients Can Be Predicted by Human Leukocyte Antigen-DR Expression and Interleukin-6/Tumor Necrosis Factor- α Response of the Monocyte. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2000; 24: 329-336. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607100024006329>.
8. Platek ME, Reid ME, Wilding GE, et al. Pretreatment nutritional status and locoregional failure of patients with head and neck cancer undergoing definitive concurrent chemoradiation therapy. *Head & Neck* 2011; 33: 1561-1568. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.21640>.
9. Marshall KM, Loeliger J, Nolte L, et al. Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points. *Clinical Nutrition* 2019; 38: 644-651. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.007>.
10. Findlay M, White K, Stapleton N, et al. Is sarcopenia a predictor of prognosis for patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer? A meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2021; 40: 1711-1718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.017>.
11. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Nutritional Deterioration in Cancer: The Role of Disease and Diet. *Clinical Oncology* 2003; 15: 443-450. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(03\)00155-9](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(03)00155-9).
12. Lee H, Havrila C, Bravo V, et al. Effect of oral nutritional supplementation on weight loss and percutaneous endoscopic gastrostomy tube rates in patients treated with radiotherapy for oropharyngeal carcinoma. *Supportive Care in Cancer* 2008; 16: 285-289. DOI: 10.1007/s00520-007-0313-0.
13. Gorenc M, Kozjek NR and Strojjan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015; 20: 249-258. 20150329. DOI: 10.1016/j.rpor.2015.03.001.
14. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423. 2010/04/16. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2018; 48: 16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.

16. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition* 2019; 38: 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
17. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, et al. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. *The oncologist* 2016; 21: 1396-1409. 2016/07/13. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0066.
18. Wong A, Zhu D, Kraus D, et al. Radiologically Defined Sarcopenia Affects Survival in Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis. *Laryngoscope* 2021; 131: 333-341. 20200327. DOI: 10.1002/lary.28616.
19. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1539-1547. 20130325. DOI: 10.1200/jco.2012.45.2722.
20. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv* 2012; 6: 398-406. 2012/10/12. DOI: 10.1007/s11764-012-0234-x.
21. Sato S, Kunisaki C, Suematsu H, et al. Impact of Sarcopenia in Patients with Unresectable Locally Advanced Esophageal Cancer Receiving Chemoradiotherapy. *In Vivo* 2018; 32: 603-610. 2018/04/27. DOI: 10.21873/invivo.11282.
22. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, et al. Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2019; 39: 2241-2249. 2019/05/17. DOI: 10.21873/anticancer.13340.
23. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr* 2018; 37: 1101-1113. 2017/07/25. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.07.010.
24. MacDonald AJ, Greig CA and Baracos V. The advantages and limitations of cross-sectional body composition analysis. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5: 342-349. 2011/10/12. DOI: 10.1097/SPC.0b013e32834c49eb.
25. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol (1985)* 2004; 97: 2333-2338. 20040813. DOI: 10.1152/jappphysiol.00744.2004.
26. Bril SI, Wendrich AW, Swartz JE, et al. Interobserver agreement of skeletal muscle mass measurement on head and neck CT imaging at the level of the third cervical vertebra. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276: 1175-1182. 20190128. DOI: 10.1007/s00405-019-05307-w.
27. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol* 2017; 28: 2107-2118. 2017/09/16. DOI: 10.1093/annonc/mdx271.
28. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 92. 2020/11/28. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3.
29. Windon MJ, D'Souza G, Rettig EM, et al. Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults. *Cancer* 2018; 124: 2993-2999. 2018/05/02. DOI: 10.1002/cncr.31385.
30. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998; 18: 4779-4786. 1999/01/19.
31. Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995; 332: 712-717. 1995/03/16. DOI: 10.1056/nejm199503163321104.
32. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 281-288. 1994/06/01.
33. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 679-690. 2013/07/03. DOI: 10.1093/aje/kwt029.
34. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer. *Cancer Research* 1988; 48: 3282-3287.

35. Sacks R, Boyce-Fappiano D, Moreno A, et al. Head and Neck Cancer. In: Kantarjian HM, Wolff RA and Rieber AG (eds) *The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 4e*. New York, NY: McGraw Hill Education, 2022.
36. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-720. 2000/05/04. DOI: 10.1093/jnci/92.9.709.
37. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4294-4301. 2011/10/05. DOI: 10.1200/jco.2011.36.4596.
38. Vokes EE. Head and Neck Cancer. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, et al. (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine 21e*. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2021.
39. Tandon S, Shahab R, Benton JI, et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: Comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head & Neck* 2008; 30: 1246-1252. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.20849>.
40. Adoga AA, Silas OA and Nimkur TL. Open cervical lymph node biopsy for head and neck cancers: any benefit? *Head & Neck Oncology* 2009; 1: 9. DOI: 10.1186/1758-3284-1-9.
41. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 60-72. DOI: 10.1056/NEJMra1715715.
42. Doescher J, Veit JA and Hoffmann TK. [The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual : Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery]. *HNO* 2017; 65: 956-961. 2017/07/19. DOI: 10.1007/s00106-017-0391-3.
43. Torre L, Bray F, Siegel R, et al. Cancer. *J Clin* 2015; 65.
44. Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, et al. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 55-63. 2009/07/02. DOI: 10.1007/s00432-009-0636-y.
45. Sadick M, Schoenberg SO, Hoermann K, et al. Current oncologic concepts and emerging techniques for imaging of head and neck squamous cell cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012; 11: Doc08. 2013/01/16. DOI: 10.3205/cto000090.
46. Rohde M, Nielsen AL, Johansen J, et al. Head-to-Head Comparison of Chest X-Ray/Head and Neck MRI, Chest CT/Head and Neck MRI, and (18)F-FDG PET/CT for Detection of Distant Metastases and Synchronous Cancer in Oral, Pharyngeal, and Laryngeal Cancer. *J Nucl Med* 2017; 58: 1919-1924. 20170601. DOI: 10.2967/jnumed.117.189704.
47. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020; 18: 873-898. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0031.
48. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, et al. Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality. *Radiology* 2014; 273: 714-725. DOI: 10.1148/radiol.14132418.
49. Baumgarten DA and Ellis JH. Contrast-induced nephropathy: contrast material not required? *American Journal of Roentgenology* 2008; 191: 383-386.
50. Singh V and Sandean DP. CT Patient Safety And Care. *StatPearls [Internet]* 2021.
51. Kim SY, Beer M and Tshering Vogel DW. Imaging in head and neck cancers: Update for non-radiologist. *Oral Oncology* 2021; 120: 105434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105434>.
52. Kapoor H, Hatfield W, El Khouli R, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome on 18F-FDG-PET/CT: A pitfall in metabolic assessment of oncologic response. *Clinical Imaging* 2021; 75: 27-29.
53. Purohit BS, Ailianou A, Dulguerov N, et al. FDG-PET/CT pitfalls in oncological head and neck imaging. *Insights into imaging* 2014; 5: 585-602.
54. Cheraghlou S, Yu PK, Otremba MD, et al. Treatment deintensification in human papillomavirus-positive oropharynx cancer: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2018; 124: 717-726. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31104>.

55. Moore EJ, Janus J and Kasperbauer J. Transoral robotic surgery of the oropharynx: Clinical and anatomic considerations. *Clinical Anatomy* 2012; 25: 135-141. DOI: <https://doi.org/10.1002/ca.22008>.
56. Weiss BG, Ihler F, Wolff HA, et al. Transoral laser microsurgery for treatment for hypopharyngeal cancer in 211 patients. *Head & Neck* 2017; 39: 1631-1638. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.24814>.
57. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 521-529. 20150531. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007.
58. Braakhuis BJM, Brakenhoff RH and René Leemans C. Treatment choice for locally advanced head and neck cancers on the basis of risk factors: biological risk factors. *Annals of Oncology* 2012; 23: x173-x177. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds299>.
59. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Cd006386. 20100908. DOI: 10.1002/14651858.CD006386.pub2.
60. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14. 20090514. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
61. Pabla N and Dong Z. Curtailing side effects in chemotherapy: a tale of PKC δ in cisplatin treatment. *Oncotarget* 2012; 3: cisplatin, chemotherapy, side effect, protein kinase C δ .
62. Bauml JM, Vinnakota R, Anna Park Y-H, et al. Cisplatin Every 3 Weeks Versus Weekly With Definitive Concurrent Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2018; 111: 490-497. DOI: 10.1093/jnci/djy133.
63. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 1064-1072. DOI: 10.1200/jco.2017.74.9457.
64. Guan J, Li Q, Zhang Y, et al. A meta-analysis comparing cisplatin-based to carboplatin-based chemotherapy in moderate to advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Oncotarget* 2016; 7.
65. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636-8645.
66. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 1705-1715.
67. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14: 257-264. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70011-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70011-1).
68. Lorch JH, Posner MR, Wirth LJ, et al. Induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer: a new standard of care? *Hematology/oncology clinics of North America* 2008; 22: 1155-1163.
69. Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35: 490-497. 2016/12/28. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3300.
70. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 567-578. DOI: 10.1056/NEJMoa053422.
71. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 51-60. 20181115. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32752-1.
72. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393: 40-50. 20181115. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32779-x.

73. Takiar V, Garden AS, Ma D, et al. Reirradiation of Head and Neck Cancers With Intensity Modulated Radiation Therapy: Outcomes and Analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 1117-1131. 20160319. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.015.
74. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, et al. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100: 586-594. 20170617. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.012.
75. Gogineni E, Zhang I, Rana Z, et al. Quality of Life Outcomes Following Organ-Sparing SBRT in Previously Irradiated Recurrent Head and Neck Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 836. 20190910. DOI: 10.3389/fonc.2019.00836.
76. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 1915-1928. 20191101. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32591-7.
77. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 393: 156-167. 20181130. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31999-8.
78. Gillison ML, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2018; 23: 1079-1082. 20180604. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0674.
79. Wheless SA, McKinney KA and Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 650-654. DOI: 10.1016/j.otohns.2010.07.020.
80. Chaukar DA, Walvekar RR, Das AK, et al. Quality of life in head and neck cancer survivors: a cross-sectional survey. *Am J Otolaryngol* 2009; 30: 176-180. 20081001. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.05.001.
81. So WK, Chan RJ, Chan DN, et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2391-2408. 20120512. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.005.
82. Colasanto JM, Prasad P, Nash MA, et al. Nutritional support of patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19: 371-379; discussion 380-372, 387.
83. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *The Journals of Gerontology: Series A* 2014; 69: 547-558. DOI: 10.1093/gerona/glu010.
84. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2016; 7: 28-36. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12048>.
85. Sousa AS, Guerra RS, Fonseca I, et al. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. *European Journal of Clinical Nutrition* 2016; 70: 1046-1051. DOI: 10.1038/ejcn.2016.73.
86. Bahat G and İlhan B. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: A narrative review. *European Geriatric Medicine* 2016; 7: 220-223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2015.12.012>.
87. Bone AE, Hepgul N, Kon S, et al. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis* 2017; 14: 85-99. 2017/02/24. DOI: 10.1177/1479972316679664.
88. de Bree R, van Beers MA and Schaeffers AWMA. Sarcopenia and its impact in head and neck cancer treatment. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2022; 30.
89. Chang SW, Tsai YH, Hsu CM, et al. Masticatory muscle index for indicating skeletal muscle mass in patients with head and neck cancer. *PLoS One* 2021; 16: e0251455. 20210510. DOI: 10.1371/journal.pone.0251455.
90. Swartz JE, Pothen AJ, Wegner I, et al. Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncology* 2016; 62: 28-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.09.006>.

91. Bril SI, van Beers MA, Chargi N, et al. Skeletal muscle mass at C3 is a strong predictor for skeletal muscle mass at L3 in sarcopenic and non-sarcopenic patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2021; 122: 105558. 20211006. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105558.
92. Health UDo and Services H. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. *National Institutes of Health, National Cancer Institute* 2009; 4.
93. Wong A, Zhu D, Kraus D, et al. Radiologically Defined Sarcopenia Affects Survival in Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis. *The Laryngoscope* 2021; 131: 333-341. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.28616>.
94. Surov A and Wienke A. Low skeletal muscle mass predicts relevant clinical outcomes in head and neck squamous cell carcinoma. A meta analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13: 17588359211008844-17588359211008844. DOI: 10.1177/17588359211008844.
95. Hua X, Liu S, Liao J-F, et al. When the Loss Costs Too Much: A Systematic Review and Meta-Analysis of Sarcopenia in Head and Neck Cancer. *Front Oncol* 2020; 9: 1561-1561. DOI: 10.3389/fonc.2019.01561.
96. Findlay M, White K, Stapleton N, et al. Is sarcopenia a predictor of prognosis for patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer? A meta-analysis. *Clin Nutr* 2021; 40: 1711-1718. 20200918. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.017.
97. Takenaka Y, Takemoto N, Oya R, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with head and neck cancer treated with surgery or radiation: A meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0259288. DOI: 10.1371/journal.pone.0259288.
98. Yoshimura T, Suzuki H, Takayama H, et al. Prognostic Role of Preoperative Sarcopenia Evaluation of Cervical Muscles with Long-Term Outcomes of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers* 2021; 13: 4725. DOI: 10.3390/cancers13184725.
99. Chargi N, Bril SI, Swartz JE, et al. Skeletal muscle mass is an imaging biomarker for decreased survival in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2020; 101: 104519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104519>.
100. Yamahara K, Mizukoshi A, Lee K, et al. Sarcopenia with inflammation as a predictor of survival in patients with head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* 2021; 48: 1013-1022. 20210418. DOI: 10.1016/j.anl.2021.03.021.
101. Lee J, Liu S-H, Dai K-Y, et al. Sarcopenia and Systemic Inflammation Synergistically Impact Survival in Oral Cavity Cancer. *The Laryngoscope* 2021; 131: E1530-E1538. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.29221>.
102. Chargi N, Bril SI, Emmelot-Vonk MH, et al. Sarcopenia is a prognostic factor for overall survival in elderly patients with head-and-neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276: 1475-1486. 2019/03/04. DOI: 10.1007/s00405-019-05361-4.
103. Lee J, Liu SH, Chen JC, et al. Progressive muscle loss is an independent predictor for survival in locally advanced oral cavity cancer: A longitudinal study. *Radiother Oncol* 2021; 158: 83-89. 20210220. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.02.014.
104. Tilg H and Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783. 20060922. DOI: 10.1038/nri1937.
105. Lutz CT and Quinn LS. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immune senescence in aging: altered cytokine levels as a common mechanism. *Aging (Albany NY)* 2012; 4: 535-546. DOI: 10.18632/aging.100482.
106. Anandavadivelan P and Lagergren P. Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016; 13: 185-198. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.200.
107. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, et al. Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*; 0: JCO.21.01293. DOI: 10.1200/jco.21.01293.
108. Wendrich AW, Swartz JE, Bril SI, et al. Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2017; 71: 26-33. 20170605. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.012.

109. Bril SI, Al-Mamgani A, Chargi N, et al. The association of pretreatment low skeletal muscle mass with chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with head and neck cancer undergoing primary chemoradiotherapy with high-dose cisplatin. *Head & Neck* 2022; 44: 189-200. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.26919>.
110. Sealy MJ, Dechaphunkul T, van der Schans CP, et al. Low muscle mass is associated with early termination of chemotherapy related to toxicity in patients with head and neck cancer. *Clinical Nutrition* 2020; 39: 501-509. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.02.029.
111. Chargi N, Molenaar-Kuijsten L, Huiskamp LFJ, et al. The association of cisplatin pharmacokinetics and skeletal muscle mass in patients with head and neck cancer: The prospective PLATISMA study. *Eur J Cancer* 2022; 160: 92-99. 20211119. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.10.010.
112. Nagpal P, Pruthi DS, Pandey M, et al. Impact of sarcopenia in locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiation: An Indian tertiary care hospital experience. *Oral Oncology* 2021; 121: 105483. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105483>.
113. Thureau S, Leuret L, Lequesne J, et al. Prospective Evaluation of Sarcopenia in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy or Radiochemotherapy. *Cancers (Basel)* 2021; 13 20210211. DOI: 10.3390/cancers13040753.
114. Yamaguchi T, Makiguchi T, Nakamura H, et al. Impact of muscle volume loss on acute oral mucositis in patients undergoing concurrent chemoradiotherapy after oral cancer resection. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2021; 50: 1195-1202. DOI: 10.1016/j.ijom.2020.12.005.
115. van Rijn-Dekker MI, van den Bosch L, van den Hoek JGM, et al. Impact of sarcopenia on survival and late toxicity in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 147: 103-110. 20200403. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.03.014.
116. Baracos VE and Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol* 2018; 29 Suppl 2: ii1-ii9. 20191204. DOI: 10.1093/annonc/mdx810.
117. Yunaiyama D, Okubo M, Arizono E, et al. Sarcopenia at the infrahyoid level as a prognostic factor in patients with advanced-stage non-virus-related head and neck carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2021. DOI: 10.1007/s00405-021-07147-z.
118. Lee B, Bae YJ, Jeong WJ, et al. Temporalis muscle thickness as an indicator of sarcopenia predicts progression-free survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2021; 11: 19717. 20211005. DOI: 10.1038/s41598-021-99201-3.
119. Stone L, Olson B, Mowery A, et al. Association Between Sarcopenia and Mortality in Patients Undergoing Surgical Excision of Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 145: 647-654. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.1185.