



Impatto della Cachessia sui pazienti affetti da neoplasie del distretto cervico-cefalico sottoposti a trattamento radiante: una sindrome che dovrebbe essere investigata (*a cura di R. Mazzola*)

Original Investigation

Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Aaron J. Grossberg, MD, PhD; Sasikam Chamchod, MD; Clifton D. Fuller, MD, PhD; Abdallah S. R. Mohamed, MD, MSc; Jolien Heukelom, MD; Hillary Eichholtzberger, BA, BS; Michael E. Kantar, BS; Katherine A. Hutcherson, PhD; G. Brandon Gunn, MD; Adam S. Gardner, MD; Steven Frank, MD; Jack Phan, MD, PhD; Beth Beadle, MD, PhD; Heath D. Skinner, MD, PhD; William H. Morrison, MD; David I. Rosenthal, MD

OBJECTIVE To determine whether lean body mass before and after RT for HNSCC predicts survival and locoregional control.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANT Retrospective study of 2840 patients with pathologically proven HNSCC undergoing curative RT at a single academic cancer referral center from October 1, 2003, to August 31, 2013. One hundred ninety patients had computed tomographic (CT) scans available for analysis of skeletal muscle (SM). The effect of pre-RT and post-RT SM depletion (defined as a CT-measured L3 SM index of less than 52.4 cm²/m² for men and less than 38.5 cm²/m² for women) on survival and disease control was evaluated. Final follow-up was completed on September 27, 2014, and data were analyzed from October 1, 2014, to November 29, 2015.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Primary outcomes were overall and disease-specific survival and locoregional control. Secondary analyses included the influence of pre-RT body mass index (BMI) and interscan weight loss on survival and recurrence.

RESULTS Among the 2840 consecutive patients who underwent screening, 190 had whole-body positron emission tomography-CT or abdominal CT scans before and after RT and were included for analysis. Of these, 160 (84.2%) were men and 30 (15.8%) were women; their mean (SD) age was 57.7 (9.4) years. Median follow up was 68.6 months. Skeletal muscle depletion was detected in 67 patients (35.3%) before RT and an additional 58 patients (30.5%) after RT. Decreased overall survival was predicted by SM depletion before RT (hazard ratio [HR], 1.92; 95% CI, 1.19-3.11; *P* = .007) and after RT (HR, 2.03; 95% CI, 1.02-4.24; *P* = .04). Increased BMI was associated with significantly improved survival (HR per 1-U increase in BMI, 0.91; 95% CI, 0.87-0.96; *P* < .001). Weight loss without SM depletion did not affect outcomes. Post-RT SM depletion was more substantive in competing multivariate models of mortality risk than weight loss-based metrics (Bayesian information criteria difference, 7.9), but pre-RT BMI demonstrated the greatest prognostic value.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Diminished SM mass assessed by CT imaging or BMI can predict oncologic outcomes for patients with HNSCC, whereas weight loss after RT initiation does not predict SM loss or survival.

L'articolo allegato, recentemente pubblicato su JAMA Oncology, è un'analisi retrospettiva (gruppo di studio dell'MD Anderson Cancer Center) disegnata con l'obiettivo di analizzare l'impatto della sarcopenia pre- e post-trattamento radiante (RT) sugli *outcomes* oncologici (controllo locale e sopravvivenza globale) in una coorte di pazienti affetti da neoplasie del distretto Testa-Collo (HN).

METODI

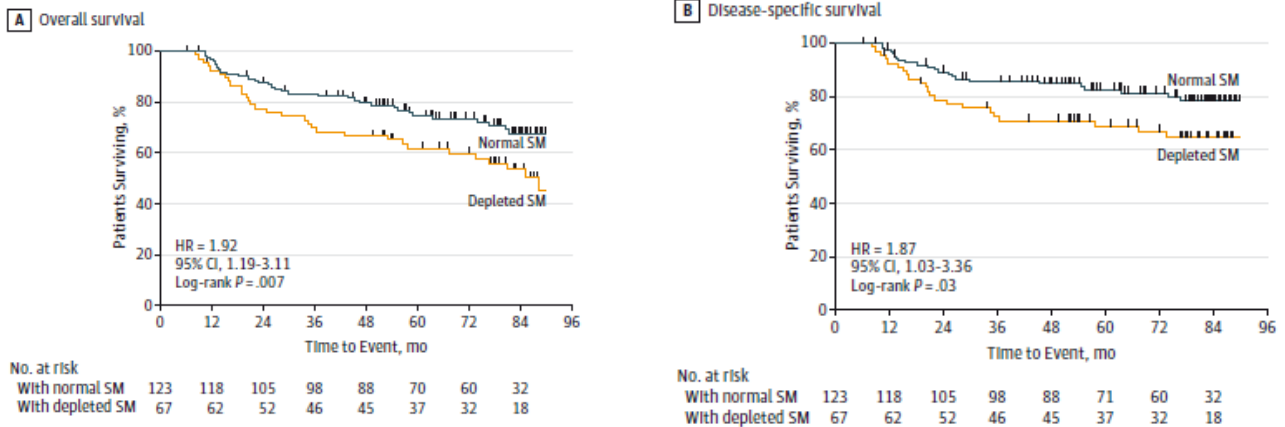
Gli Autori hanno retrospettivamente contornato su sezioni TC pre- e post-RT sia la componente grassa che muscolare del distretto addomino-pelvico per ogni singolo paziente, con un range di Unità Hounsfield (HU) di -29/150 HU per la componente muscolare e -190/-30 per il tessuto adiposo.

La sarcopenia, definita come superficie muscolare inferiore a 52.4 cm²/m² per gli uomini e 38.5 cm²/m² per le donne, è stata correlata con il controllo loco-regionale e i tassi di sopravvivenza.

RISULTATI

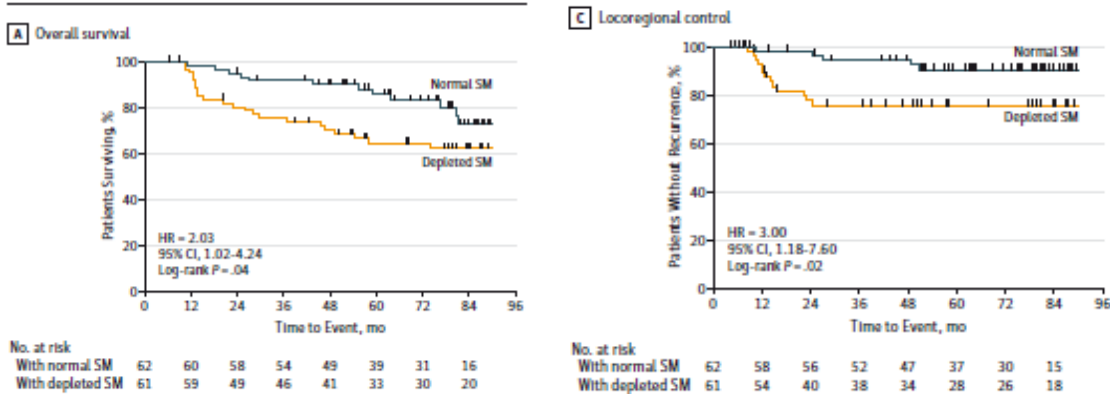
Pre-RT sarcopenia è risultata statisticamente correlata ad una ridotta sopravvivenza globale (HR: 1,92; 95%CI: 1,19-3,11; P = .007) e *disease specific-survival* (HR:1,87; 95%CI: 1,03-3,36; P = .03). Di contro, non è stata osservata alcuna correlazione statisticamente significativa con il controllo loco-regionale (HR: 1.38; 95%CI: 0.66-2.89; P = .34).

Figure 1. The Effect of Skeletal Muscle (SM) Depletion Before Radiotherapy on Survival and Locoregional Recurrence



Post-RT Sarcopenia è risultata associata a ridotta sopravvivenza globale (HR: 2,03; 95%CI: 1,02-4,24; P = .04) e ad un aumento del rischio di recidiva loco-regionale (HR: 3,00; 95%CI: 1,18-7,60; P = .02).

Figure 2. The Effect of Skeletal Muscle (SM) Depletion After Radiotherapy (RT) on Survival and Locoregional Recurrence



COMMENTI

La gestione del paziente HN risulta spesso complessa per vari fattori: a) l'habitus del paziente, le comorbidità e le condizioni generali, b) la tossicità RT-relata, c) i deficit nutrizionali conseguenti alla localizzazione di malattia e/o agli effetti avversi del trattamento RT. Per tali motivi tale gestione necessita di un'equipe multidisciplinare per garantire risultati clinici ottimali.

L'analisi di Grossberg et al. ha evidenziato l'importanza della valutazione multidisciplinare nei pazienti HN candidati a RT sia nella fase pre- e durante la RT, per evitare interruzioni di terapia (è noto come il tempo totale di trattamento RT sia un fattore prognostico in HN) e garantire un'ottimale qualità di vita, sia nel post-RT per ottimizzare i risultati oncologici. I pazienti HN risultano particolarmente a rischio a variazioni e deficit della massa corporea legati ad una sindrome multifattoriale caratterizzata da "esasperazione" di fenomeni ipercatabolici, nota come cachessia. Il background eziopatogenetico è legato all'azione di mediatori pro-infiammatori, la cui secrezione è indotta dalla presenza tumorale e, spesso, correlata agli effetti collaterali dei trattamenti effettuati. Ad oggi, non esistono *biomarkers* in grado di identificare precocemente pazienti a maggior rischio. Nella pratica clinica, un calo ponderale > 5% rispetto ad una valutazione basale di riferimento è patognomonico di una fase cachettica (reversibile), come definito in una *Consensus* pubblicata su *Lancet Oncology* (Fearon et al. *Lancet Oncol.* 2011).

L'analisi di Grossberg et al. ha definito e quantificato l'impatto delle modificazioni corporee cachessia-relate. I risultati riportati potrebbero essere integrati nella pratica clinica per ottimizzare la gestione dei pazienti HN.

Riferimenti bibliografici:

- Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, et al. Association of body composition with survival and locoregional control of radiotherapy-treated head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):782-9

- Mazzola R, Fiorentino A, Alongi F. Cachexia in Radiotherapy-Treated Patients With Head and Neck Cancer: A Phenomenon That Should Be Investigated. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):831
- Grossberg AJ, Mohamed AS, Fuller CD. Cachexia in Radiotherapy-Treated Patients With Head and Neck Cancer-Reply. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):831-2
- Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, Di Paola G, Fersino S, Giaj Levra N, Ruggieri R, Alongi F. Cachexia induces head and neck changes in locally advanced oropharyngeal carcinoma during definitive cisplatin and image-guided volumetric-modulated arc radiation therapy. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Jun;70(6):738-42
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):489-95