

Radyoterapinin nadir bir geç komplikasyonu: İki taraflı reküren larengeal sinir paralizisi

A rare late complication of radiation therapy:
bilaterally recurrent laryngeal nerve paralysis

Dr. Bora Başaran, Dr. Selin Ünsaler, Dr. K. Serkan Orhan, Dr. Ö. Erkan Kıyak

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Radyoterapiye bağlı periferik nöropati, radyoterapinin geç komplikasyonları içinde en az bilineni ve belki de en korkutucu olanıdır. Hastalık remisyondan yıllar sonra ortaya çıkması ve çoğu zaman klinik tablonun geri dönüşsüz olması, kanser ile mücadelede başarılı olmuş hastalarda morbiditeyi önemli düzeyde artırmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu yazıda, T_{1b} evreli glottik larenks kanseri nedeniyle primer radyoterapi gördükten sekiz yıl sonra iki taraflı reküren larengeal sinir paralizisi gelişen ve transvers lazer kordotomi ile tedavi edilen 39 yaşında bir erkek hasta sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Kranial sinir paralizisi; geç komplikasyon; radyasyon terapisi; reküren larengeal sinir.

Peripheral neuropathy is a late complication of radiation therapy, which is least and probably threatening. As it occurs many years after the remission is achieved with a usually irreversible clinical presentation, it significantly increases morbidity in cancer survivors and has an adverse effect on the quality of life. In this article, we report a 39-year-old male patient of bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis which developed eight years after the treatment of stage T_{1b} glottic laryngeal carcinoma with primary radiation therapy and was treated by transverse laser cordotomy.

Keywords: Cranial nerve palsy; late complication; radiation therapy; recurrent laryngeal nerve.

Baş boyun bölgesi kanserlerinin tedavisinde, temel tedavi yöntemlerinden biri de radyoterapidir (RT). Radyoterapi, bazı baş boyun kanserlerinin tedavisinde cerrahi ile kombine edilirken, nazofarenks gibi cerrahi ekspozisyonunun güç olduğu bölgelerde ve erken evre larenks kanserinde cerrahi ile benzer onkolojik sonuçlara sahip olduğundan ses kalitesinin üstünlüğü ve hasta tercihi göz önünde bulundurularak primer tedavi yöntemi olarak da uygulanmaktadır. Her tedavi yönteminde olduğu gibi, RT'nin de erken ve geç dönemde

ortaya çıkabilecek çeşitli sekel ve toksisiteleri vardır.^[1] Erken dönemde en yaygın görülenler mukozit, odinofaji, disfaji, dermatit ve kilo kaybıdır. Geç dönemde ise kserostomi, osteoradyonekroz, fibrozis ve tiroid disfonksiyonu gözlenebilir.

Periferik nöropati RT'nin en az bilinen ve üzerinde en az çalışılmış komplikasyonu olarak kabul edilebilir. Baş-boyun bölgesine yönelik RT uygulamaları sonrası kranial kafa çiftlerinde gelişen geç dönem fonksiyon bozukluklarından detaylı



olarak ilk defa Ballantyne^[2] 1975 tarihli derlemesinde söz etmiştir, ancak Berger ve Bataini'nin^[3] 1977 yılında yaptıkları retrospektif çalışma patogenezi açıklamaya yönelik ilk çalışma olarak kabul edilebilir. Aradan geçen 30 yıldan fazla süreye rağmen, RT'nin periferik sinirlerden özellikle kraniyal kafa çiftleri üzerindeki uzun dönem etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca söz konusu komplikasyonun son derece nadir görülmesi ve RT bitiminden oldukça geç bir dönemde gelişiyor olması, konuyla ilgili randomize, kontrollü, prospektif çalışmaların yapılabilmesini olanaksız hale getirmektedir.

İki taraflı vokal kord paralizilerinin klinik değerlendirmesinde öncelikle travmatik nedenler ve merkezi sinir sistemi patolojileri araştırılmakta, bir neden bulunamayan olgular da idiyopatik olarak kabul edilmektedir. Radyoterapiye bağlı periferik sinir hasarı ve özellikle vokal kord paralizi klinik uygulamada nadir görülen bir patoloji olduğu için baş-boyun cerrahları ve larengologlarca iyi bilinen bir konu değildir. Bu yazımızda, T_{1b} glottik larenks kanseri nedeniyle larenks ve boyun bölgesine RT gördükten yedi yıl sonra iki taraflı reküren larengeal sinir paralizi saptanan bir olgu literatür eşliğinde sunuldu.

OLGU SUNUMU

Otuz dokuz yaşında erkek hasta iki yıldır giderek şiddetlenen, son üç aydır da günlük aktivi-



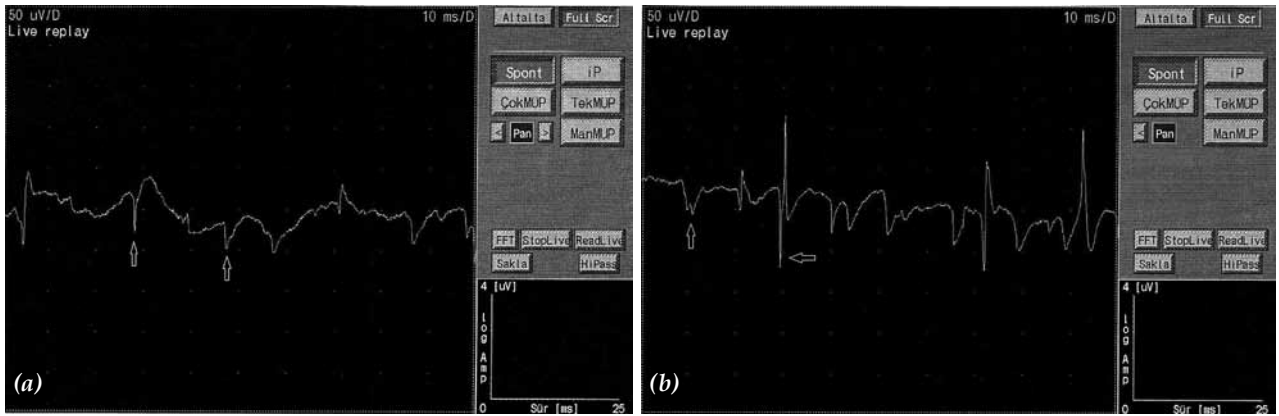
Şekil 1. Fleksibl nazofarengoskop ile yapılan larengoskopik muayenede hastanın her iki vokal kordunu da orta hatta fikse etmiş iki taraflı abdüktör tipte paralizi görülmekte.

telerini kısıtlayan solunum sıkıntısı yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden, 2006 yılında T_{1b} glottik larenks kanseri nedeniyle larenks ve boyna 65 Gy dozda radikal RT gördüğü öğrenildi. Hasta, tedavi öncesinde ve tedavi bitiminden sonraki beş yıl boyunca ses kısıklığı veya nefes darlığı benzeri herhangi bir yakınması olmadığını ifade etti.

Fizik muayenede, hastanın boyun bölgesinde yaygın fibrozis gözlemlendi. İndirekt larengoskopide larenkste nüks ile uyumlu herhangi bir lezyon görülmezken, her iki vokal kordun medyan hatta hareketsiz olduğu görüldü (Şekil 1). Uvula hareketleri normal olan hastada, yutma fonksiyonlarında da bozulma olmadığı için X. sinir paralizi düşünülmedi. Diğer kraniyal sinirlerin muayenesi yapıldığında, XI. sinir paralizisini düşündürecek şekilde hastada omuz hareketlerinin kısıtlı olduğu ve kol elevasyonunu iki taraflı olarak sağlayamadığı ve bu nedenle üç yıldır aralıklı olarak fizik tedavi gördüğü öğrenildi. Bunun dışında diğer kraniyal sinirlerin muayenesi normaldi. Vokal kord paralizisinin nedenini araştırmak üzere yapılan baş ve boyna yönelik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de nüks ile uyumlu herhangi bir lezyon gözlenmedi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde de reküren larengeal sinir trasesi boyunca bası yapacak herhangi bir kitlesel lezyon saptanmadı.

Vokal kordlarda bir diğer hareket bozukluğu nedeni olabilecek olan krikoaritenoid eklem fiksasyonunu dışlamak için hastaya larengeal elektromiyografi (EMG) yapıldı. Krikotiroid membrandan girilerek yapılan her iki tiroaritenoid kas iğne EMG'sinde, iki taraflı denervasyon ile uyumlu olarak pozitif dikenler ve sağ tiroaritenoid kasta yine denervasyonla uyumlu fibrilasyonlar saptandı (Şekil 2a, b).

Hasta vokal kord paralizisinin cerrahi tedavisi hakkında bilgilendirildi ve hastadan bilgilendirilmiş hasta onamı alındı. Hastaya genel anestezi altında CO₂ lazer ile (Sharplan SurgiTouch CO₂ Laser, Lumenis inc.) superpulse sürekli dalga (continuous wave) modunda 8 Watt güç kullanılarak sağ vokal kord ve sağ bandı içerecek şekilde transvers kordotomi yapıldı (Şekil 3). Ameliyat sonrası dönemde beslenme ve aspirasyon ile ilgili herhangi bir sorun yaşamayan hasta, solunumu düzelmiş halde ve ek bir tedavi verilmeden ameliyat sonrası ikinci günde taburcu edildi.



Şekil 2. (a) Sağ tiroaritenoid kas elektromiyografisi; yaygın pozitif dikenler (dikey ok) ve fibrilasyonlar (yatay ok). (b) Sol tiroaritenoid kas elektromiyografisi; yaygın pozitif dikenler (dikey ok).

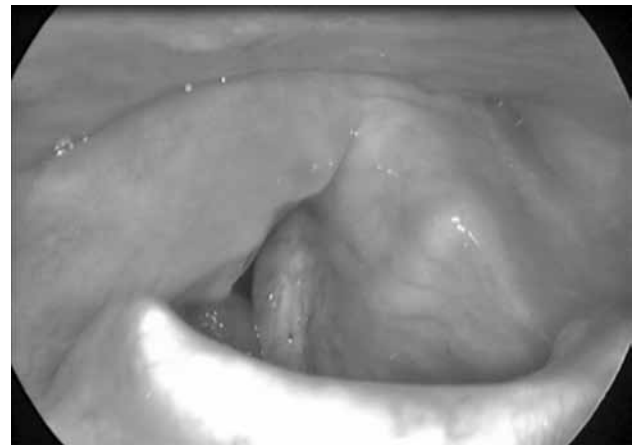
TARTIŞMA

Radyasyonun kranial sinirler üzerindeki etki mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojiyi açıklamaya yönelik ilk yayın Berger ve Bataini'nin^[3] 1977 tarihli çalışmasıdır. Bu çalışmada yazarlar, altta yatan temel mekanizmanın RT'ye bağlı dokularda gelişen geç fibrozis olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmaya göre, boyna yönelik RT sonrası en fazla sinir hasarı alt kranial sinirlerin (X, XI ve XII) kafa kaidesinden çıkış yerlerinde olmaktadır, ancak izole XII. sinir tutulumu olan olgularda hasar submandibüler alanda da olabilir. İlerleyen yıllarda, geç fibrozis teorisine ek olarak sinir hasarının, sinirlerde RT'nin doğrudan etkisine bağlı demyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon yoluyla da oluşabileceği ve yine kapiller ağı tutan mikrosirkülasyon bozukluğuna bağlı iskemik hasarın da sinirlerdeki hasarı artırabileceği düşünülmüştür.^[4]

Radyoterapiye bağlı periferik nöropati (RBPN) yıllar içinde gelişen bir süreçtir; kronik enflamasyon ile karakterize erken asemptomatik prefibrotik faz sonrası ekstrasellüler matriks depozitlerinin görüldüğü organize fibrotik faz ve en son olarak da vaskülarizasyonun iyice bozulduğu retraktil fibrozis fazı saptanır.^[5] Radyoterapi maruziyeti sonrası erken dönemde dokuda vasküler permeabilite bozulur, periferik sinirlerde de geçici elektrofizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler gözlenir.^[4] Geç dönemde ise mikroskopide sinir üzerinde belirli bir düzenlilik göstermeyen, yama şeklinde aksonal hasar ve demyelinizasyon odakları ortaya çıkar. Buna sinir köklerinde ve çevre dokularda fibrozis ve sinirleri besleyen kapiller ağda yetmezliğe bağlı iskemi eşlik eder.^[4]

Bugüne kadar RBPN gelişimi ile ilgili spesifik bir risk faktörü bulunamamıştır.^[4] Yapılan retrospektif çalışmalarda, RT tekniğinin RBPN gelişim riskini artırabileceği gösterilmiştir. Düşük enerjili yakın ışınlama yapan kobalt benzeri eski tip cihazlar, yüksek total doz (kranial sinirler için >60 Gy), stereotaktik radyocerrahi benzeri yüksek doz içeren fraksiyonlar, salvaj RT, sekonder RT'dir.^[6,7] Ayrıca RT sahasındaki enflamasyonu artıran faktörlerden, bölgeye yönelik geçirilmiş cerrahi, hematoma ve kronik enfeksiyon da RBPN ihtimalini artırır.^[4] Sisplatin, vinka alkaloidleri ve taksanlar gibi nörotoksik etki potansiyeli olan kemoterapötiklerin eş zamanlı kullanımı da bir diğer risk faktörü olarak kabul edilebilir.^[8] Hastamızda yukarıdaki risk faktörlerinden 60 Gy'den yüksek doz alımı dışında başka bir risk faktörü saptanmadı.

Radyoterapiye bağlı periferik nöropati en sık meme kanserine bağlı aksilla ışınlaması sonrası



Şekil 3. Sağ vokal kord ve sağ bandı içerecek şekilde transvers kordotomi yapılan hastanın ameliyat sonrası 14. gün direkt larengoskopik bulgusu.

brankiyal pleksopati şeklinde karşımıza çıkar.^[4] Baş boyun bölgesinde ise kafa çiftleri arasında RT'den en sık etkilenen optik sinirdir.^[9] İşitme kaybı ile seyreden pek çok patolojinin varlığı ve yaşlanmaya bağlı olarak koklear rezervde beklenen bir düşme olması nedeniyle, VIII. sinir ile ilgili patolojiler RBPN olarak kabul edilmemelidir. Çeşitli çalışmalarda alt kafa çiftlerinden en sık XII. sinirin etkilendiği, bunu takiben IX, X. ve reküren larengeal sinir tutulumunun görüldüğü bildirilmiştir.^[4] Literatürde tartışmalı olmakla birlikte birden fazla kraniyal sinir eş zamanlı olarak etkilenebilir: Rong ve ark.nın^[10] 72 olgudan oluşan RT'ye bağlı kraniyal sinir paralizi (RBKSP) çalışmasında multipl kraniyal sinir tutulma oranı %91, 98 olgudan oluşan Kong ve ark.nın^[11] çalışmalarında ise %60.2'dir. Bizim olgumuzda da literatür ile uyumlu bir şekilde eş zamanlı XI. sinir tutulumu saptandı.

Radyoterapiye bağlı kraniyal sinir paralizisinin görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Takimoto ve ark.nın^[12] baş-boyun bölgesine RT almış 400 hastadan oluşan çalışmalarında sadece bir hastada (%0.25) kraniyal sinir paralizi saptanırken, tamamı nazofarenks kanseri nedeniyle RT almış hastalardan oluşan Kong ve ark.nın^[11] çalışmalarında ise bu oran %30.1 (n=317) olarak saptanmıştır. Söz konusu uç örnekler dışında, geniş çalışmalarda bu oran %1.5-3.5 arasında değişmektedir.^[8,13]

Radyoterapiye bağlı kraniyal sinir paralizisinin progressif ve geri dönüşsüz bir tablo olmasının yanı sıra, RT bitiminden yıllar sonra başlar ve hastanın sağkalım süresi ilerledikçe yeniden gelişme ihtimali de artar. Bu süre çeşitli çalışmalarda bir yıl ile 7.6 yıl arasında değişmektedir. Bizim olgumuzda da yakınmalar RT bitiminden beş yıl sonra başlamış, progressif olarak artmış ve yedinci yılda da tanısı konulmuştur.^[10,11,13] Luk ve ark.nın^[8] nazofarenks kanseri nedeniyle RT gören hastalardan oluşan çalışmalarında, sadece RT gören hastalarda RBKSP ortalama 7.1 yılda gelişirken, kombine kemoradyoterapi gören hastalarda bu süre 5.1 yıla düşmektedir. Yine Kong ve ark.nın^[11] çalışmalarına göre, RBKSP gelişimi zamanla bir platoya erişmekte, her beş yılda hastaların ortalama %10'unda yeni bir kraniyal sinir paralizi gelişmektedir. Bu da tablonun korkunçluğunu uzun dönemde daha da artırmaktadır.

Hangi tip tedavi yönteminin seçildiğinden bağımsız olarak, baş boyun kanserli bir hastanın

takip sürecinde yeni gelişen bir kraniyal sinir paralizi varlığında öncelikle düşünülmesi gereken lokorejyonel nüktür. Bu yüzden baş boyun bölgesinin tam bir fizik muayenesi yapıldıktan sonra detaylı olarak endoskopik muayene de yapılmalı, takiben görüntüleme yöntemleri ile de lokorejyonel nüks dışlanmalıdır. Hastada tedavi öncesinde de herhangi bir kraniyal sinir paralizi olup olmadığı sorgulanmalıdır. İzole tek taraflı kord paralizileri RBPN olarak kabul edilmeyebilir. Çünkü tek taraflı vokal kord paralizileri viral nedenler de dahil olmak üzere pek çok nedene bağlı olabilir veya idiyopatik olarak da görülebilir. Olgumuzda tedavi öncesinde herhangi bir sinir paralizisinin olmadığı hastanın tedavi öncesi kayıtlarından öğrenildi. Ayrıca fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile lokorejyonel nüks olmadığı da gösterildi.

Ayırıcı tanıda lokorejyonel nüks dışında akla getirilmesi gereken bir diğer patoloji de schwannoma benzeri periferik sinir tümörleridir.^[14] Radyoterapi bitiminden 4-40 yıl sonra, hızlı nörolojik defisit yapan, ağrılı kitleler şeklinde ortaya çıkabilirler. Lokorejyonel nüksü araştırmaya yönelik görüntülemelerden MRG çoğu defa tek başına tanısaldır: iyi sınırlı homojen kitleler T₂ ağırlıklı görüntülemelerde yüksek sinyal intensitesi, T₁ ağırlıklı incelemelerde de rölatif düşük sinyal intensitesi gösterirler.^[15]

Günümüzde RBPN ile ilgili ispatlanmış herhangi bir etkin tedavi yöntemi yoktur.^[4] Radyoterapiye bağlı periferik nöropati gelişen hastalarda tedavide amaç, tutulan sinirin hasarına bağlı ortaya çıkan sekellerin semptomatik tedavisidir. Duysal sinirlerin hasarına bağlı nöropatik ağrılarda opioid dışı analjezikler, benzodiazepinler, trisiklik antidepresanlar ve anti-epileptikler kullanılabilir. Kompresif fibrozise uğramış sinirin dekompresyonu amaçlı olarak nörolizis yapılabilir, ancak bu işlem sırasında sinirin serbestlenmesi bile, zaten iskemik bir yatak içinde seyreden sinirin kılıfındaki iskemiye daha da artırabilir. Fonksiyonel kayıpların minimizasyonu ve eklem fonksiyon kayıplarından korunmaya yönelik olarak fizik tedavi kullanılabilir. Ancak fizik tedavi sırasında aşırı gerdirme egzersizlerinden kaçınılmalıdır. Fibrotik sinirin aşırı gerilmesi sinirin hasarlanmasına ve hatta kopmasına neden olabilir; ani nörolojik dekompensasyon gelişebilir. Radyoterapiye bağlı periferik nöropati tedavisinde temel hedef sinir hasarından korunma olmalıdır. Total dozu azaltma, fraksiyon başına düşen doz miktarını azaltma gibi RT dozu ile ilgili

modifikasyonlar ve yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (IMRT), 3D konformal radyasyon tedavisi (CRT) gibi daha kontrollü radyasyon dozu verilmesini sağlayan yeni RT teknikleri bu geri dönüşsüz komplikasyonun görülme sıklığını azaltmada faydalı olabilir.

Baş boyun bölgesine RT öyküsü olan bir hastada yeni bir kranial sinir paralizisi saptandığında öncelikle hastalık nüksü dışlanmalıdır. Eğer tümör nüksüne yönelik incelemelerde herhangi bir nüks veya ikinci primer odak saptanmaz ise klinisyen RT'ye bağlı bir periferik nöropati olasılığını aklından çıkarmamalıdır. Ayrıca hastaların RT öncesi bu nadir görülen, ancak yüksek morbiditeli komplikasyon konusunda bilgilendirilmesi, olası sinir hasarlarının daha erken tanınmasını ve sonuçta erken dönemde rehabilitasyonunu mümkün kılacaktır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Popovtzer A, Eisbruch A. Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Radiation Physics, Radiobiology, and Clinical Principles. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, et al. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Chapter 77, 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 1030-50.
2. Ballantyne AJ. Late sequelae of radiation therapy in cancer of the head and neck with particular reference to the nasopharynx. *Am J Surg* 1975;130:433-6.
3. Berger PS, Bataini JP. Radiation-induced cranial nerve palsy. *Cancer* 1977;40:152-5.
4. Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiother Oncol* 2012;105:273-82.
5. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibrotrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004;73:119-31.
6. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1207-19.
7. Powell S, Cooke J, Parsons C. Radiation-induced brachial plexus injury: followup of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1990;18:213-20.
8. Luk YS, Shum JS, Sze HC, Chan LL, Ng WT, Lee AW. Predictive factors and radiological features of radiation-induced cranial nerve palsy in patients with nasopharyngeal carcinoma following radical radiotherapy. *Oral Oncol* 2013;49:49-54.
9. Flickinger JC. Cranial nerves. In: Shrieve DC, Loeffler JS, editors. Human radiation injury. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2011. p. 210-6.
10. Rong X, Tang Y, Chen M, Lu K, Peng Y. Radiation-induced cranial neuropathy in patients with nasopharyngeal carcinoma. A follow-up study. *Strahlenther Onkol* 2012;188:282-6.
11. Kong L, Lu JJ, Liss AL, Hu C, Guo X, Wu Y, et al. Radiation-induced cranial nerve palsy: a cross-sectional study of nasopharyngeal cancer patients after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1421-7.
12. Takimoto T, Saito Y, Suzuki M, Nishimura T. Radiation-induced cranial nerve palsy: hypoglossal nerve and vocal cord palsies. *J Laryngol Otol* 1991;105:44-5.
13. Lin YS, Jen YM, Lin JC. Radiation-related cranial nerve palsy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002;95:404-9.
14. Zadeh G, Buckle C, Shannon P, Massicotte E, Wong S, Guha A. Radiation induced peripheral nerve tumors: case series and review of the literature. *J Neurooncol* 2007;83:205-12.
15. Miller FR, Wanamaker JR, Lavertu P, Wood BG. Magnetic resonance imaging and the management of parapharyngeal space tumors. *Head Neck* 1996;18:67-77.