

Nazofarenks kanserli hastalarda geç yan etki olarak ortaya çıkan trismus gelişimine etkili faktörler

Factors related with development of treatment induced trismus in nasopharyngeal cancer patients

Enis ÖZYAR, Ebru KARAKAYA, Ferah YILDIZ, İ. Lale ATAHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

AMAÇ

Çalışmada nazofarenks karsinomlu (NFK) hastalarda radyoterapi (RT) sonrası geç yan etki olarak ortaya çıkan trismus oranını araştırılarak gelişiminde etkili olabilecek faktörler ele alındı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1993-2003 tarihleri arasında NFK tanısıyla küratif olarak tedavi edilen 292 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait özellikler (cinsiyet, yaş), tümörlerine ait özellikler (evre, histopatolojik tanı, tanı anında trismus varlığı, kranial sinir tutulumu), tedaviye ait özellikler (radyoterapinin konkomittan olup olmaması, brakiterapi uygulanıp uygulanmaması, tedavi süresi ve dozu, ikinci seri ışınlama uygulanıp uygulanmaması) kaydedildi ve bu faktörlerin trismus gelişimine etkisi araştırıldı.

BULGULAR

İki ve beş yıllık genel sağkalım sırası ile %83 ve %67.6 olarak bulundu. Hastalarda takipte trismus görülme oranı %8 olarak saptandı. İncelenen faktörlerden sadece tanı anında trismus olması ($p=0.03$) ve hastalara birden fazla radyoterapi uygulanması ($p=0.002$) trismus gelişimini artırmaktadır.

SONUÇ

Bu çalışmada NFK tanılı hastalarda tedavi sonu trismus görülme oranı literatürle uyumlu bulundu. Hastalarda tanı anında trismus varlığı ve ikinci seri ışınlama uygulanması bu komplikasyonun görülme olasılığını artırmaktadır.

Anahtar sözcükler: Karsinom/patoloji/tedavi; nazofarenks neoplazi/ patoloji/tedavi; radyoterapi, yüksek enerjili; trismus.

OBJECTIVES

Our objective is to analyse the rate of trismus induced after treatment for nonmetastatic nasopharyngeal cancer patients and to assess the factors on development of it.

METHODS

The files of 292 patients with more than two years follow-up between November 1993-2001 were investigated retrospectively. The patient related factors (gender, age), tumor related factors (stage, histopathological diagnosis, trismus at the time of diagnosis, cranial nerve involvement), treatment related factors (radiotherapy with or without concomittan chemotherapy, applying brachitherapy or not, total treatment time and radiotherapy dose, applying reirradiation or not) were registered and effect of these factors to formation of trismus was investigated.

RESULTS

The rate of trismus was found to be 8%. Two and five-year overall survival rates were 83% and 67.6%. Among investigated factors only two were found related with formation of radiation induced trismus: presence of trismus at the time of diagnosis ($p=0.03$) and treatment with reirradiation for recurrence ($p=0.002$).

CONCLUSION

In this study radiation induced trismus rate for nasopharyngeal cancer was similar to findings in literature. Trismus at the time of diagnosis and reirradiation are factors effecting the rate of observing this complication.

Key words: Carcinoma/pathology/therapy; nasopharyngeal neoplasms/pathology/therapy; radiotherapy, high-energy; trismus.

Trismus, mastikatör kasların tonik kontraksiyonu olarak tanımlanır. Geçmişte daha çok tetanozdan kaynaklanan etkileri tarif etmek için kullanılır ve kilitli çene olarak bilinirken, son yıllarda herhangi bir nedenle ağız açılmasında meydana gelen kısıtlamaların açıklanmasında kullanılmaktadır. Trismus, yaşam kalitesini dramatik olarak etkileyen bir belirtidir. Ağız yeterince açılması, bozulmuş artikülasyon, oral kavite rezonansını sağlayan hacmin azalması ve böylece vokal kalitenin bozulması iletişimi zorlaştırmakta, ciddi trismus halinde oral hijyen, çiğneme ve yutma fonksiyonları olumsuz yönde etkilenmekte ve aspirasyon riski artmaktadır.

Çene hareketlerindeki kısıtlamalar; kas, eklem hasarı, bağ dokusunun hızlı artımı veya bunların bileşiminden kaynaklanır. Trismus nedenleri eklem içi ve dışı olarak gruplandırılabilir. Ek olarak merkezi sinir sistemi bozuklukları da (tetani, trigeminal siniri etkileyen lezyonlar, ilaç toksisitesi) bu duruma yol açabilir. Mastikatör kasların her birinin (temporal, maseter, medial ve lateral pterigoidler) hasarı ağız açılmasında kısıtlamalara yol açabilir. Kas hasarıyla ağrı refleksi stimüle olur ve bu durum kontraksiyona yol açarak hareketi kısıtlar.

Diğer yandan mandibular hipomobilité, kas ve eklemlerde birkaç gün içinde başlayan dejeneratif değişikliklere neden olur. Kaslar atrofi olurken eklemin sinoviyal sıvısı yoğunlaşır, kıkırdak inceler.

Trismus onkolojik hastalığın bir belirtisi olabileceği gibi bazen de baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi (RT) sonrası geç olarak ortaya çıkan yan etkidir. Radyoterapi sonrası trismus oldukça yavaş geliştiğinden aylarca farkedilmeyebilir. Ayrıca hastaların bu durumu normal olarak değerlendirmeleri, katı gıdalarla beslenmenin ağız kuruluğu nedeni ile zaten zorlaşmış olması nedeniyle göz ardı edilebilir. Radyoterapi uygulanan hastalarda trismusun primer nedeni hızlı kollajen formasyonu olup sinir hasarı veya bunların kombinasyonunda etkili olabilir. Trismusun ciddiyeti, RT sahasına (nazofarenks, dil kökü, tükürük bezleri, maksilla, mandibula tümörleri), dozuna, hastanın toleransına bağlı olarak değişir. Genellikle tedavinin sonunda veya takip eden bir yıl içinde ortaya çıkar. Goldstein ve ark.nın yaptıkları bir ça-

lışmada trismus gelişimini belirleyen en önemli faktörün medial pterigoid kasın tedavi sahasına girmesi olabileceği savunulmuştur.^[1,2] Mastikatör kaslar tedavi alanında ise musküler fibrozis ve sklerozis sonucu genellikle 3-6 ay sonra trismus geliştiği bildirilmiştir.^[3]

Bu çalışmada anabilim dalımızda küratif olarak tedavi edilen nazofarenks karsinomlu (NFK) hastalarda radyoterapi sonrası ortaya çıkan trismus oranı ve bunu etkileyebilecek olası faktörler retrospektif olarak incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Aralık 1993-2003 tarihleri arasında 320 NFK'li hastaya küratif RT uygulandı. Bu hastalar arasından tedavi sonrası iki yıl ve üzeri izlemi olan 292 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait özellikler (cinsiyet, yaş), tümöre ait özellikler (AJCC evresi, histopatolojik tanı, tanı anında trismus varlığı vb.), tedaviye ait özellikler (RT'nin konkomitant olup olmaması, brakiterapi uygulanması, tedavi süresi ve dozu, ikinci seri ışınlama uygulanıp uygulanmaması vb.) kaydedilmiş ve bu faktörlerin hastalarda trismus gelişimine etkisi araştırıldı. Trismus neden olan faktörlerin istatistiksel analizinde Fisher ki-kare testi kullanıldı.

Hastalarda görülen trismus şiddetinin derecelendirilmesinde ESTRO/RTOG tarafından geliştirilen LENT/SOMA kriterleri kullanıldı. Bu kriterlere göre hasta dağılımları Tablo 1'te gösterilmiştir. Trismus gelişen hasta sayısının azlığı nedeni ile hasta, tümör ve tedavi ile ilişkili olası faktörlerin trismus gelişimi üzerine etkisi incelenirken trismus var (<2 cm) ve yok (≥2 cm) olarak değerlendirildi.

Hasta, tümör ve tedaviye ait özellikler sırası ile Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların ortanca yaşı 44 idi (sınır: 9-82). Nazofarenkse uygulanan doz miktarı 55.4-71.6 Gy'di (ort. doz 66 Gy). Toplam tedavi süresi 34-73 gün arasında oldu (ort. 52 gün). Hastaların tamamına radyoterapi ve bazı hastalara ek olarak kemoterapi uygulandı. Ayrıca lokal nüks nedeniyle ikinci seri ışınlama uygulanan 13 hasta (%4.5) vardı. Takip süresi 3-134 aydı (ort. takip süresi 45 ay) ve takip dışı hasta olmadı.

Tablo 1

Hasta sayısı ve görülen trismus şiddetinin derecelendirilmesi

Trismus derecesi		Sayı	Yüzde
0	(trismus yok, ≥ 2 cm)	268	92
2	(1 cm < 2 cm açılma)	19	6.5
3	(0.5 cm < 1 cm açılma)	3	1
4	(0.0 cm < 0.5 cm açılma)	2	0.5

BULGULAR

Ortalama 45 aylık izlemde üç yıllık genel sağkalım %78 ve beş yıllık genel sağkalım oranı %68 oldu. Trismus gelişme oranı tüm grup için %8 olarak bulundu. Hasta faktörlerinden cinsiyet ve yaşın trismus gelişimine anlamlı katkısı bulunmadı. Tümör ilişkili faktörlerden histopatoloji, AJCC evresi ve kranial sinir tutulumunun da trismus gelişimine anlamlı katkısı bulunmadı. Ayrıca tedavi ile ilişkili faktörlerden uygulanan tedavi protokolü (konkomittan kemoradyoterapi vb., radyoterapi vb., indüksiyon kemoterapisi ardından radyoterapi), brakiterapi uygulanması (var/yok) ve

nazofarenks toplam dozunun (≤ 6500 cGy vs. >6500 cGy) da trismus gelişiminde anlamlı fark yaratmadığı gözlemlendi.

İncelenen faktörlerden sadece tanı anında hastada trismus olup olmaması ($p=0.03$) ve hastalara ikinci seri ışınlama uygulanıp uygulanmaması ($p=0.002$) trismus gelişimiyle ilişkili bulundu. Hastaların tanı anındaki trismus varlığı ve sonradan gelişen trismus ilişkisi ve ikinci seri ışınlama uygulanan ve uygulanmayan hastalara göre trismus gelişimi Tablo 4 ve 5’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Nazofarenks karsinomu tedavisinde günümüzde standart tedavi RT’dir. Radyoterapi uygulamalarından sonra çeşitli geç yan etkiler meydana gelebilmektedir. Bu geç yan etkiler arasında mukozit, kserostomi, tat alma bozukluğu, diş çürükleri, hipotiroidi, yumuşak doku atrofisi, fibrozis, trismus, medulla spinalis hasarları, işitme kaybı, optik nöropati, beyin nekrozu ve kranial sinir felçleri sayılabilir.

Trismus, NFK’li hastalarda tanı sırasında olabilen ya da tedavi sonrası yan etki olarak ortaya çıkabilen bir belirtidir. Tanı anında trismus oranı ile ilgili literatürde bilgiler sınırlıdır. Özyar ve ark.,^[4] NFK’li erişkin ve pediatrik hastalarda yaptıkları bir çalışmada tanı anında trismus oranının %9 olduğu, trismus olan hastaların %50’sinin 18 yaş ve altında olduğunu bildirmişlerdir. Zubizarreta ve ark.^[5] ise çocuk ve adolesan NFK’li hastalarda yaptıkları çalışmada trismus oranını %36 başvuru semptomu olarak trismus olduğunu bildirmişlerdir.

Trismus, onkolojik hastalığın bir belirtisi olabileceği gibi bazen de baş-boyun bölgesine uygulanan RT sonrası geç yan etki olarak ortaya çıkabi-

Tablo 2

Hasta ve tümör özellikleri

Özellik		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	208	71.2
	Kadın	84	28.8
Yaş	<40	106	36.3
	40-60	148	50.7
	>60	38	13
AJCC evresi	I	24	8.2
	IIA	4	1.4
	IIB	50	17.1
	III	102	34.9
	IVA	44	15.1
	IVB	68	23.3
	IVC	-	-
Histopatoloji	WHO1	16	5.5
	WHO2	67	22.9
	WHO3	209	71.6
Tanı anında trismus	Yok	276	94.5
	Var	16	5.5

WHO1: Keratinize yassı epitel hücreli karsinom; WHO2: Keratinize olmayan yassı epitel hücreli karsinom; WHO3: İndiferansiyel karsinom.

Tablo 3

Tedavi özellikleri

Özellik		Sayı	Yüzde
Tedavi protokolleri	Konkomitan RT+KT	114	39
	RT	94	32.2
	Konkomitan boost RT	6	2.1
	2 CF+RT	57	19.5
	3 CF+RT+konkomittan KT	21	7.2
BRT	Yok	48	16.4
	Var	244	83.6
NF dozu	≤6500	82	28
	>6500	210	72
İkinci seri ışınlama	Yok	279	95.5
	Var	13	4.5

RT: Radyoterapi; KT: Kemoterapi; BRT: Brakiterapi; NF: Nazofarenks; CF: Cisplatin, Florourasil.

Tablo 4

Tanı anında trismus varlığı, tedavi sonrası trismus ilişkisi

	Trismus		
	Yok	Var	Toplam
Tanı anında trismus			
Yok	256 (%93)	20 (%7)	276 (%94.5)
Var	12 (%75)	4 (%25)	16 (%5.5)

Fisher ki-kare testinde (çift yönlü) tanı anında trismus bulunan 16 hastanın 4'ünde (%25) tedavi sonrası trismus saptanırken; tanı anında trismus olmayan 276 hastanın 20'sinde (%7) trismus saptandı (p=0.03).

Tablo 5

Reirradiyasyon, trismus ilişkisi

	Trismus		
	Yok	Var	Toplam
İkinci seri ışınlama			
Yok	260 (%93.2)	19 (%6.8)	279 (%95.5)
Var	8 (61.5)	5 (38.5)	13 (%4.5)

Fisher ki-kare testinde (tek yönlü) reirradiyasyon yapılmayan 279 hastanın 19'unda (%6.8) trismus gelişirken; reirradiyasyon yapılan 13 hastanın 5'inde (%38.5) trismus gelişmiştir (p=0.002).

lir. Huguenin ve ark.^[6] farklı bölgelerde baş-boyun karsinomu nedeniyle küratif RT alan hastalarda yaptıkları yaşam kalitesine yönelik çalışmalarında en çok NFK'li hastalarda tedavinin yüksek morbiditeye yol açtığını ve bunun iki taraflı temporomandibular eklemin ve tükürük bezlerinin tedavi alanına girmesine bağlanabileceğini belirtmişler-

dir. Wang ve ark.^[7] prospektif çalışmalarında, NFK nedeniyle RT alan 17 hastada tedavi sonrası dört yılda ortalama %32 oranında kesici dişler arasındaki maksimum mesafenin azaldığını, bu azalmanın tedavi sonrası 1. ve 9. aylar arası hızlı olduğunu, daha sonra ise yavaşladığını ortaya koymuşlardır.

Literatürde NFK nedeniyle RT alan hastalarda geç yan etki olarak görülen trismus değişik oranlarda ortaya çıkmaktadır. Örneğin Fang ve ark.nın^[8] çalışmasında iki yıllık izleme %23-30; Pow ve ark.nın^[9] bir çalışmasında 1-4 yıllık izleme %29, Schwarz ve ark.nın^[10] çalışmasında %21; Hoppe ve ark.nın^[11] çalışmasında %10, Lee ve ark.nın^[12] çalışmasında %5 trismus gözlenirken, Choi ve ark.nın^[13] NFK ve paranazal sinüs tümörlü hastaları kapsayan çalışmasında en az üç yıllık izlemede hiç trismus gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise %8 oranında trismus gözlemlendi. Bu farklılığın trismus kabul edilme kriterlerine bağlı olabileceği gibi hasta, tümör ve tedavi ile ilişkili faktörlere de bağlı olabilme olasılığı yüksektir.

Çalışmamızda ikinci seri ışınlamanın trismus oluşumuna anlamlı katkısı görüldü fakat literatürde bu etkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Ancak Wu ve ark.nın^[14] primer RT sonrası üç boyutlu konformal RT uygulanan lokal rekürren NFK'lı hastalarda %35.7 oranında trismus belirtmeleri ikinci seri ışınlamanın trismus üzerine olumsuz etkisini destekler niteliktedir. Ayrıca literatürde radyoterapi dozunun artmasıyla trismus gelişiminin arttığını gösteren çalışmalar da vardır.^[3,9,14,15]

Bizim çalışmamızda ikinci seri ışınlama dışında diğer tedavi ilişkili faktörlerin trismus gelişimine anlamlı katkısı bulunmadı. Teo ve ark.nın^[16] konvansiyonel RT ile konvansiyonel akselere hiperfraksiyone RT'yi karşılaştırdıkları bir çalışmada, yan etkilerin ikinci kolda daha sık olarak görüldüğü, ancak bu farkın da anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir.

Fang ve ark.nın^[8] 182 olguluk çalışmasında trismus ve diğer yaşam kalitesini etkileyen faktörleri belirleyen en önemli değişkenin hastaların sosyoekonomik düzeyi olduğu, tedavi ve kanserle ilişkili faktörlerin ise anlamsız olduğu gösterilmiştir. Lee ve ark.^[12] tarafından yapılan 4527 olgu içeren retrospektif çalışmada ise diabetes mellitus ve hipertansiyonun hastalardaki geç komplikasyon oranını anlamlı etkilediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda hastalar bu yönden değerlendirilmedi. Bu nedenle bu konuda yorum yapmak mümkün değildir.

Çalışmamızda tanı anında hastalığa bağlı görülen trismusun, trismus oluşumunu anlamlı olarak

artırdığı görüldü. Bu etkiyi daha önce inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. İlginç olarak başvuru semptomu olarak trismus, birçok çalışmada anlamlı olarak genç yaş grubunda fazla iken^[4,5] tedavi sonrası trismus oranının yaşla bir bağlantısı gösterilememiştir.

Sonuç olarak NFK tanılı hastalarımızda RT sonrası ortaya çıkan trismus oranı çalışmamızda %8 olarak saptandı. Trismus gelişimine etki eden faktörlerden sadece tanı anında trismus olması ve ikinci seri ışınlama uygulanmasının hastalarda trismus gelişimine anlamlı katkıda bulunduğu belirlendi. Literatürde RT sonrası NFK'lı hastalarda görülen trismusunu inceleyen oldukça az sayıda çalışma olduğundan bu çalışmanın gerek hasta sayımızın görece yüksek olması, gerekse takip süremizin yaşayan hastalarda en az iki yıl olması nedeniyle literatüre önemli katkısı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(3):213-25.
2. Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(3):365-73.
3. CPT Jerry, K. Weldon, Jr. Nonsurgical cancer therapies: dental complications and patient management. *Journal U.S. Army Medical Department* March-April 1997. PB 8-97-3/4.
4. Ozyar E, Cengiz M, Gurkaynak M, Atahan IL. Trismus as a presenting symptom in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2005;77(1):73-6.
5. Zubizarreta PA, D'Antonio G, Raslawski E, Gallo G, Preciado MV, Casak SJ, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single-institution experience with combined therapy. *Cancer* 2000;89(3):690-5.
6. Huguenin PU, Taussky D, Moe K, Meister A, Baumert B, Lutolf UM, et al. Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of the target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):47-52.
7. Wang CJ, Huang EY, Hsu HC, Chen HC, Fang FM, Hsiung CY. The degree and time-course assessment of radiation-induced trismus occurring after radiotherapy

- for nasopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2005;115(8):1458-60.
8. Fang FM, Chiu HC, Kuo WR, Wang CJ, Leung SW, Chen HC, et al. Health-related quality of life for nasopharyngeal carcinoma patients with cancer-free survival after treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):959-68.
 9. Pow EH, McMillan AS, Leung WK, Kwong DL, Wong MC. Oral health condition in southern Chinese after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: extent and nature of the problem. *Oral Dis* 2003;9(4):196-202.
 10. Schwarz E., Chiu GK, Leung WK. Oral health status of southern Chinese following head and neck irradiation therapy: the impact of the target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):47-52.
 11. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx. Eighteen years' experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976;37(6):2605-12.
 12. Lee AW, Law SC, Ng SH, Chan DK, Poon YF, Foo W, et al. Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1992;65(778):918-28.
 13. Choi KN, Rotman M, Aziz H, Sohn CK, Schulsinger A, Torres C, et al. Concomitant infusion cisplatin and hyperfractionated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal and paranasal sinus tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(4):823-9.
 14. Wu DH, Chen LH. Therapeutic effects of three-dimensional conformal radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. [Article in Chinese] *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2002;22(11):1028-9. [Abstract]
 15. Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):672-9.
 16. Teo PM, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH, et al. Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1311-22.