

RADYASYON KOLİTİ ÖN TANISI İLE GELEN BİYOPSİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özlem CANÖZ*, Dr. Serdar SOYUER**, Dr. Şebnem GÜRSOY***, Dr. Işın SOYUER*, Dr. Fatma TOKAT*

ÖZET: Amaç: Endoskopik ve klinik olarak radyasyon koliti ön tanısı ile gelmiş olan biyopsi materyallerini yeniden değerlendirmek, akut ve kronik radyasyon kolitinin histopatolojik kriterlerini yeniden gözden geçirmektir. Gereç ve yöntem: Radyasyon koliti ön tanısı ile gönderilen 12 endoskopik biyopsi materyaline ait parafin bloklardan hazırlanan ve Hematoksilen-eozin ile boyanan kesitler yeniden ışık mikroskopunda incelenmiştir. Ayrıca ilk değerlendirmede bilinmeyen bazı bilgiler hasta dosyalarından elde edilmiştir. Bulgular: Vakalardan ikisi akut radyasyon koliti, dördü kronik radyasyon koliti, biri ülseratif kolit, ve dördü de normal kolon mukozası tanısı almıştır. Bir vakada histopatolojik bulgular, radyasyondan ziyade kemoterapötik ajanlara bağlı kolit olarak yorumlanmıştır. Daha önce kolon biyopsisi tanısı alan bir vaka radyasyon koliti geç dönem bulguları ile uyumlu bulunmuştur. Sonuç: Radyasyon kolitlerinin histopatolojik tanısında ve ayırıcı tanıların yapılmasında sorunlar yaşanabilmektedir. Bu sorunları en aza indirebilmek için, şüpheli bulgular olduğunda hastanın öyküsü ve endoskopik bulgularına ulaşmak yardımcı olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Radyasyon, kolit, akut, kronik

SUMMARY: EVALUATION OF THE HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS OF THE BIOPSIES WHICH WAS SENT WITH CLINICAL DIAGNOSIS OF RADIATION COLITIS. The aim of this study is to reevaluate the histopathological findings of the biopsies which was sent with the pre-diagnosis of radiation colitis and to review the histopathological findings of the acute and chronic radiation colitis. Materials and methods: The histologic slides of the twelve endoscopic biopsy specimens which had been prepared from parafin blocks and than stained with Haematoxylin-Eosin, were reexamined with light microscopy. Results: Two of the cases were diagnosed acute radiation colitis, and four of them chronic radiation colitis, one of them ulcerative colitis and four of them normal colonic mucosa. One of the cases was diagnosed as colitis due to chemotherapeutics. One case was rediagnosed as chronic radiation colitis, which was diagnosed as normal colonic mucosa at first. Conclusion: There may be difficulties in the diagnosis and differential diagnosis of the radiation colitis. If there are suspicious microscopical findings, it may be helpful to reach the endoscopic and clinical informations of the patient.

KEY WORDS: Radiation, colitis, acute, chronic

GİRİŞ

Kolon ve rektum relatif olarak radyasyona daha dirençli olmasına rağmen, hem pelvik bölge tümörlerinde radyoterapinin sıklıkla yüksek dozda uygulanması, hem de sigmoid kolonun fikse olması nedenleriyle radyasyon koliti sık karşılaşılan bir sorundur (1).

Barsaklarda radyasyona bağlı değişiklikler akut, subakut ve kronik olarak üç forma ayrılır (2). Akut değişiklikler radyasyona maruz kalındıktan hemen sonra gelişir. Subakut değişiklikler 2 ile 12 ay arası, kronik değişiklikler ise 12 aydan sonra görülür. Erken değişiklikler primer olarak epitel hücre fonksiyonundaki değişikliklere bağlı gelişirken, daha sonraki dönemlerde görülen değişikliklerden damar ve bağ doku komponentlerindeki anormallikler sorumludur (2). Çoğu zaman radyoterapiye bağlı değişiklikler akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır (1,3). Subakut kategori zaman zaman akut dönem, zaman zaman da kronik dönem ile iç içe geçmektedir.

Radyasyon kolitinde kolit teşhisini doğrulamak veya tümör nüksünü, yeni tümör gelişimini ya da fırsatçı enfeksiyon ihtimalini ekarte etmek için biyopsi yapılmaktadır (1).

Bizim amacımız endoskopik ve klinik olarak radyasyon koliti ön tanısı ile gelmiş olan biyopsi materyallerini yeniden değerlendirmek, akut ve kronik radyasyon kolitinin histopatolojik kriterlerini yeniden gözden geçirmek, ayırıcı tanıları ve klinikopatolojik korelasyonun önemini vurgulamaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 1999-2002 tarihleri arasında radyasyon koliti ön tanısı ile gönderilen 12 endoskopik biyopsi materyali araştırma kapsamına alınmıştır. Vakalar Gastroenteroloji Bilim Dalı endoskopi kayıtlarından seçilmiştir. Bu vakalara ait endoskopik biyopsi materyallerine ait parafin bloklardan hazırlanan ve Hematoksilen-eozin ile boyanan kesitler yeniden ışık mikroskopunda incelenmiştir. Ayrıca ilk değerlendirmede bilinmeyen bazı bilgiler hasta dosyalarından elde edilmiştir.

BULGULAR

Vakalarımızın altısı rektum adenokarsinomu, dördü mesane değişici epitel karsinomu ve ikisi prostat adenokarsinomu nedeniyle radyoterapi almıştı. Radyoterapi alma hikayesi sadece iki mesane karsinomlu ve iki rektum adenokarsinomlu vakada altı aydan kısadır. Bu vakalardan birinin, detaylı soruşturma ile radyoterapi ile birlikte kemoterapi aldığı öğrenilmiştir. Radyasyon koliti ön tanısı olarak gelen bu vakalardan ikisi akut radyasyon koliti, dördü kronik radyasyon koliti, biri ülseratif kolit ve dördü de normal kolon mukozası tanısı almıştır. Vakalardan birinde histopatolojik bulgular, radyasyondan çok kemoterapötik ajanlara bağlı kolit olarak yorumlanmıştır. Daha önce normal kolon mukozası tanısı alan bir vakada radyasyon koliti geç dönem bulguları ile uyumlu bulunmuştur (Tablo I).

Akut radyasyon koliti ile uyumlu bulunan biyopsilerde lamina propria'da şiddetli ödem, eozinofilden zengin iltihabi infiltrasyon, kript bazal membranında eozinofil dizileri, kript abseleri, kript distorsiyonu, kript epitelinde hiperplazi, rejeneratif değişiklikler ve yer yer epitelde düz-

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

*** Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Kayseri

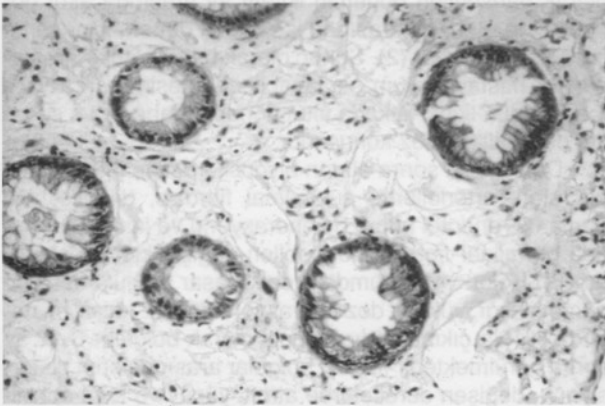
15-19 Ekim 2002'de Pamukkale'de yapılan XVI. Ulusal Patoloji Sempozyumunda tartışmalı poster olarak sunulmuştur.

TABLO 1: RADYASYON KOLİTİ ÖN TANISI İLE GÖNDERİLEN VAKALARIN ÖZELLİKLERİ

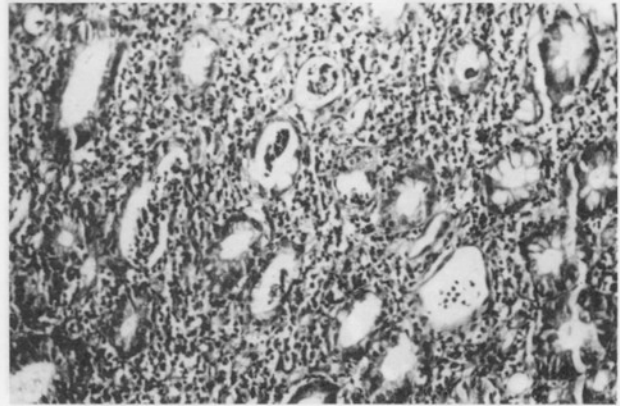
Vaka	Primer tümör	Tedavi Şekli	Radyasyon maruziyeti	Tanı
Vaka 1	Prostat adenokarsinom	RT	24 ay önce	Kronik RK
Vaka 2	Rektum adeno karsinom	Cerrahi+RT+KT	17 ay önce	Kemoterapötiklere bağlı kolit
Vaka 3	Rektum adeno karsinom	Cerrahi+RT+KT	9 ay önce	Kronik RK
Vaka 4	Rektum adenokarsinom	Cerrahi+RT+KT	5 ay önce	Kronik RK
Vaka 5	Mesane transisyonel karsinom	Cerrahi+RT	4 ay önce	Akut RK
Vaka 6	Mesane transisyonel karsinom	Cerrahi+RT	6 hafta önce	Akut RK
Vaka 7	Rektum adenokarsinom	Cerrahi+RT	14 ay önce	Kronik RK
Vaka 8	Rektum adenokarsinom	Cerrahi+RT+KT	14 ay önce	Ülseratif kolit
Vaka 9	Mesane transisyonel karsinom	Cerrahi+RT+KT	8 ay önce	Normal kolon mukozası
Vaka 10	Prostat adenokarsinom	RT	18 ay önce	Normal kolon mukozası
Vaka 11	Mesane transisyonel karsinom	Cerrahi+RT	5 ay önce	Normal kolon mukozası
Vaka 12	Rektum adenokarsinom	Cerrahi+RT+KT	7 ay önce	Normal kolon mukozası

RK: radyasyon koliti, RT: radyoterapi, KT: kemoterapi

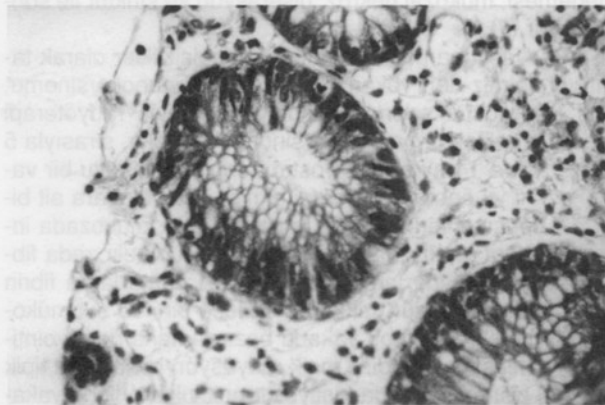
*Disembriyoplastik nöroepitelial tümör



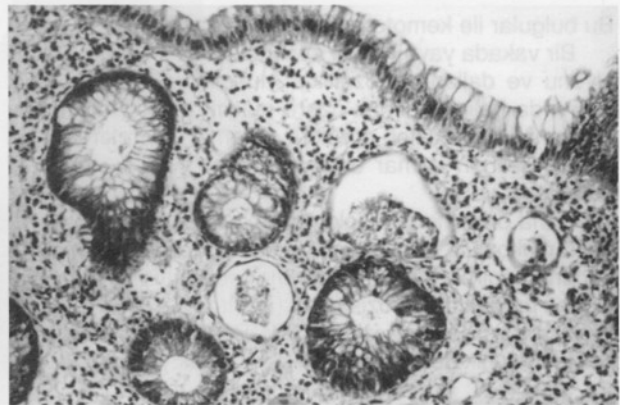
Resim 1: Akut radyasyon kolitinde lamina propria'da ödem ve telenjiyektatik damarlar (Prot. No. 10313-01, HE x 200)



Resim 3: Akut radyasyon kolitinde yaygın kript hasarı, abseleri ve kript epitelinde düzleşme (Prot. No. 10117-01, HE x 100)



Resim 2: Akut radyasyon kolitinde kript bazalinde eozinofil diziler (Prot. No. 10313-01, HE x 400)



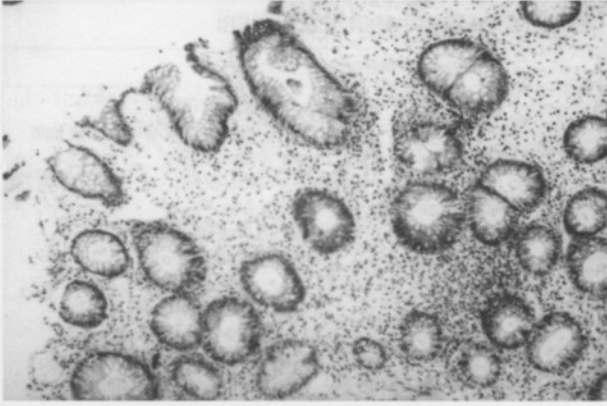
Resim 4: Kemoterapötiklere bağlı kolitte dilate lenfatik görünümü almış kriptler ve lümenlerinde nekrotik materyeller (Prot. No. 4964-02, HE x 200)

leşme, apoptoz, telenjiyektatik damarlar ve vakalardan birinde fibrin trombüsleri görüldü. Ayrıca lamina propria'daki stromal hücrelerde ve damar endotelinde atipi izlendi (Resim 1-3).

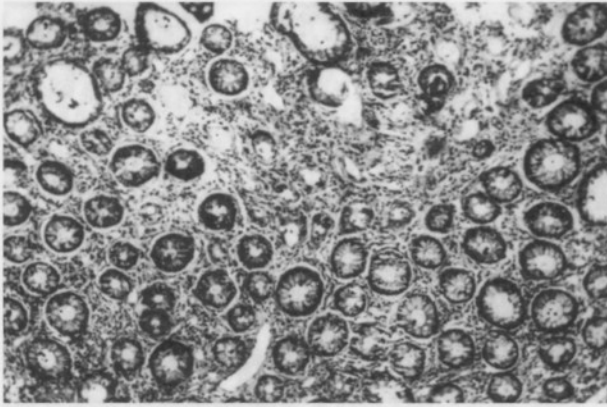
Kronik radyasyon koliti olarak değerlendirdiğimiz biyopsilerde mukozada incelmeye, yer yer kript distorsiyonu, lenfositlerin hakim olduğu iltihabi infiltrasyon, mukozal ve

submukozal fibrosis ile bir vakada submukozal damarlar da duvar kalınlaşması görüldü.

Bir vakada polipoid görünüm kazanmış mukozada, rejeneratif kriptlerin yanı sıra dilate damar ya da lenfatik görünümde, lümenlerinde dejenerasyon hücre ve nötrofil bulunan epitelleri tamamen düzleşmiş kriptler görüldü (Resim 4).



Resim 5: Kronik radyasyon kolitinde lamina propria'da kript kaybı, lenfosit birikimleri ve fibrozis (Prot. No. 5063-01, H-E, x 100)



Resim 6: Kronik radyasyon kolitinde lamina propria'da kript kaybı, bu alanlarda fibrozis ve genişlemiş damarlar (Prot. No. 3952-02, Masson Trikrom, x 100)

Bu bulgular ile kemoterapötiklere bağlı kolit tanısı verildi.

Bir vakada yaygın kript apseleri ile birlikte kript distorsiyonu ve dallanma, özellikle mukozanın alt üçte birlik kısmında belirgin olmak üzere plazma hücre infiltrasyonu, lenfoid folliküller görüldü. Stromal hücrelerde atipi yoktu. Belirgin damar değişikliği görülmedi ve ülseratif kolit tanısı verildi.

Daha önce normal kolon mukozası tanısı alan bir vakada mukozada atrofi, özellikle kriptler etrafında lenfositlerden zengin iltihabi infiltrasyon, genişlemiş damarlar ve lamina propria'da fibrozis vardı (Resim 5 ve 6). Submukoza biyopsi örneğinde izlenemedi. Bu bulgular radyasyon kolitinin kronik dönem değişiklikleri olarak yorumlandı.

TARTIŞMA

Radyasyon nedeniyle oluşan intestinal hasar ilk kez 1897 yılında tanımlanmıştır ve tedavisinin zor olması nedeniyle korkulan bir komplikasyondur (2). Radyasyon dozu 50 Gy'e ulaştığında ciddi hasar oluşma riski artar. Ne yazık ki bu, pek çok tümörde gerekli olan doza yakın bir rakamdır.

Klinik düzeydeki akut değişiklikler 40 Gy ve üzerindeki dozlarda oluşabilmektedir, genellikle hafif düzeydedir ve tedavi kesildikten sonra kendiliğinden düzelir (4). Akut

radyasyon kolitinde, konservatif tedavilere iyi cevap vermesi nedeniyle biyopsi yapılma oranı düşüktür (3). Pelvik tümörler nedeniyle 50-80 Gy arasındaki dozlarda tedavi gören hastalarda tedavi sırasında alınan biyopsilerde epitel hücrelerinde mitoz oranında azalma, nükleuslarda büyüme, lamina propria'da fokal fibroblastik proliferasyon görülebilen değişiklikler arasındadır (5). Akut değişiklikler arasında kriptit, belirgin submukozal ödem, değişen derecelerde ülserasyon ve inflamatuvar polip gelişimi de vardır (1). Bizim akut radyasyon koliti tanısı verdiğimiz iki vaka da mesane karsinomu nedeniyle radyoterapi almıştı. Bunlardan birinde radyoterapi alma öyküsü altı hafta önce, birinde ise dört ay öncedir. İlkinde belirgin kript kaybı, kript abseleri, epitel içinde apoptoz ve lamina propria'da ödem dikkat çeken bulguları. Diğerinde ise telanjiektatik damarlar, ödem, kriptit bulguları yanı sıra, endotel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ve lamina propria'da fokal fibroblastik proliferasyon vardı. Bazı kaynaklarda subakut olarak bahsedilen dönemin iki-altı ay arasında akut dönem içine, 6-12 ay arasında ise kronik dönem içine girişleri söz konusudur (2). Sonuç olarak bu dönemler arasında her hastaya uyum sağlayabilecek kesin ayırım yapmak zordur. İkinci vakada akut döneme daha yakın subakut değişiklikler söz konusudur.

Dört aydan sonra alınan biyopsilerde ise intakt epitel hücreleri, arteriollerde subintimal fibrozis, telanjiektatik damarlar, endotel hücre dejenerasyonu ve lamina propria'da bir miktar fibrozis görülebilen değişiklikler arasındadır (5). Kolon ve rektumda kronik hasar bulgularının görülme sıklığı, yüksek doz radyasyona maruz kalan hastalarda %10'a çıkmaktadır ve tipik olarak bulgular 6-12 ay sonra görülmektedir (5). Bu bulgular arasında kript distorsiyonu, değişen derecelerde atrofi, yüzey ve kript epitelinin altındaki kollajende kalınlaşma, submukozadaki damarlarda myointimal kalınlaşma ve intima tabakasında makrofaj birikimi vardır (1,6). Uzayan iskemi ve fibrozisin ilerlemesi, mukozal nekroz, ülserasyon ve striktür ile sonuçlanabilir (7).

Radyasyona bağlı geç dönem değişiklikler olarak tanı verdiğimiz dört vakanın üçü rektum adenokarsinomu, biri ise prostat adenokarsinomu nedeniyle radyoterapi görmüştü. Rektum adenokarsinomlu üç vaka, sırasıyla 5 ay, 9 ay ve 14 ay önce, prostat adenokarsinomlu bir vaka ise iki yıl önce radyoterapi almıştı. Bu vakalara ait biyopsi spesmenlerinde ortak olan bulgular, mukozada inceltme, kript atrofi, lamina propria ve submukozada fibrozisti. Bir vakada lamina propria'daki damarlarda fibrin trombusları görüldü. Vakaların sadece birinde submukoza görülmekte olup bu vakada bazı damarlarda myointimal kalınlaşma izlendi. Kronik radyasyon hasarı için tipik olduğu bilinen intimada histiyosit toplulukları hiçbir vakada izlenmedi. Bunun sebebi muhtemelen submukozanın biyopsi örneklerinde yeterince bulunmaması olabilir. Bir vaka ilk tanı olarak normal kolon mukozası tanısı almıştı. Bu vakaya ait preparatların daha sonra incelenmesinde bazı biyopsi parçalarının normal görünümde olduğu ancak bazılarında yüzey epitelinde ülserasyon, fokal alanlarda lamina propria'da fokal fibrozis, kriptler çevresinde lenfositik infiltrasyon, kript kaybı ve aktif endotel hücrelerinin görülmesi kronik radyasyon koliti şeklinde yorumlanmıştır. İlkinde tanı almamasının nedeni yeterli klinikopatolojik korelasyonun sağlanamaması ve biyopsinin çoğu

nun normal alanı örneklemesinden dolayı bulguların gözden kaçması olabilir.

Kronik radyasyon kolitlerinde, yıllar sonra gelişebilmesi, yeterli klinik bilgiye ulaşılabilmesi ya da endoskopik biyopsi örneklerinde tipik damar değişikliklerinin görülmemesi nedenlerinden dolayı ayırıcı tanıda güçlükler olabilir. Bu vakaların ayırıcı tanısında kollajenöz kolit, iskemik kolit ve kronik ülseratif kolit akla gelmelidir. Ayırıcısında, radyasyon kolitinde fokal ya da yama tarzı tutulum olması, vasküler bulgular ve öyküsünde radyoterapi tedavisi olması önemlidir (5).

Endoskopik ön tanısında radyasyon koliti olan vakalarımızdan bir diğeri, rektum adenokarsinomu nedeniyle 5 ay önce radyoterapi almıştı. Biyopsisinde lamina propria'da nötrofillerden zengin iltihabi infiltrasyon, bazal kısımlarda plazma hücreleri kript distorsiyonu ve kript apseleri görülmesi nedeniyle bulgular daha çok ülseratif kolit yönünde değerlendirildi. Daha sonra hastanın dosya bilgilerine ulaşıldığında 15 yıldır ülseratif kolit nedeniyle takip edildiği öğrenildi.

Rektum adenokarsinomu nedeniyle tedavi almış bir diğer vakamızın biyopsisinde ise rejeneratif kriptlerin arasında dilate lenfatik ya da damar görünümünde epitelleri tamamen düzleşmiş ve dejenere görünümde kriptler görüldü. Lamina propria'da yoğun nötrofilleri de içeren iltihabi infiltrasyon vardı. Arada aktif görünümde endotel hücreleri ve fibroblastlar görüldü. Hastanın dosya bilgilerine ulaşıp detaylı incelendiğinde radyasyon tedavisini bir yıl önce aldığı, ve iki ay önce kemoterapi kürü aldığı öğrenildi. Radyoterapi ve kemoterapiye bağlı kolon ve rektumda görülen değişikliklerde kesin ayırım yapmak çoğu zaman mümkün değildir. Ancak kript epitellerinde bizim vakamızda olduğu gibi, düzleşme ve kriptlerin adeta telanjiektatik damarlar gibi görünüm alması kemoterapötik ajanlara bağlı kolitte özellikle 5-fluorourasil tedavisinden sonra üzerinde daha çok durulan bir bulgudur (8). Ayrıca 12 ay önce radyoterapi aldığı

için bu sürede daha çok kronik dönem bulgularının çıkması beklenirdi. Bu vakada olduğu gibi aktivite bulgularının olması da bu tanıımızı desteklemiştir.

Tümöral olmayan kolon biyopsilerinde en çok karşılaşılan sorun görülen değişikliklerle spesifik etyolojiyi belirleyememektir (9). Bunun nedeni çoğu zaman patoloğun hastanın klinik, laboratuvar ve endoskopik bulgularından haberdar olmaması ve bazı vakalar için deneyim eksikliği olabilir.

Sonuç olarak, radyasyon kolitlerinin histopatolojik değerlendirmesinde sorunlar yaşanabilmektedir. Bu sorunları en aza indirebilmek için, şüpheli bulgular olduğunda hastanın öyküsü ve endoskopik bulgularına ulaşmak yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Fenoglio-Preiser C, Noffsinger A, Stemmermann G, et al. Gastrointestinal Pathology an Atlas and Text. New-York, Lippincott-Raven, 1999, pp 817-20.
2. Dubois A, Earnest D. Radiation Enteritis and Colitis. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia, W.B. Saunders, 1998, pp 1697-1710.
3. Leupin N, Curschmann J, Kranzbühler H, et al. Acute radiation colitis in patients treated with short-term preoperative radiotherapy for rectal cancer. Am J Surg Pathol 2002; 26:498-504.
4. Novak JM, Collins JT, Donowitz M, et al. Effect of radiation on the human gastrointestinal tract. J Clin Gastroenterol 1979;1:9-39.
5. Haboubi NY, Schofield PF, Rowland PL. The light and electron microscopic features of early and late phase radiation-induced proctitis. Am J Gastroenterol 1988;83:1140-1144.
6. Andrews CW, Goldman H. Chemical and physical disorders. In Ming S, Goldman H (eds.) Pathology of the Gastrointestinal Tract. Baltimore, Williams and Wilkins, 1998, pp 210-17.
7. Tomori H, Yasuda T, Shiraishi M, et al. Radiation-associated ischemic coloproctitis: report of two cases. Surg Today 1999; 29:1088-1092.
8. Floch MH, Hellman L. The effect of 5-fluorouracil in rectal mucosa. Gastroenterology 1965; 48:430.
9. Tsang P, Rotterdam H. Biopsy diagnosis of colitis: possibilities and pitfalls. Am J Surg Pathol 1999; 23:423-30.