

Radyasyona Bağlı Proktosigmoidit

RADIATION INDUCED PROCTOSIGMOIDITIS

Dr.Orhan Sami GÜLTEKİN*, Dr.Nurdan TÖZÜN*, Dr.Cem KALAYCI*,
Dr.Ethem TANKURT**, Dr.Erol AVŞAR*, Dr.Nefise BARLAS ULUSOY*

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD, İSTANBUL
**Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD, İZMİR

ÖZET

Üriner ya da jinekolojik tümörlerin tedavisi amacıyla uygulanan radyoterapinin geç komplikasyonlarından biri olan radyasyon kolitine hasta/ama sıklığı %5-10 oranında bildirilmektedir. Hastalık tedaviye oldukça dirençli olup bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada 1987-1991 yılları arasında Gastroenteroloji Bilim Dalında kolonoskopi ve biyopsi ile radyasyon koliti tanısı konulan hastaların retrospektif değerlendirilmesi yapılmış ve tedavi seçenekleri tartışılmıştır. Çalışma materyelini 9'u kadın, 1 erkek 10 vaka oluşturmakta olup yaş ort. 58.7 + 13.9 (39-83)'dür. Radyoterapi ile klinik belirtiler arasında geçen süre 2.5 ay ile 9 yıl arasında değişmektedir. Başlıca belirti ve bulgular karın ağrısı (% 70), rektal kanama (% 60), ishal (%40) veya kabızlıktır (% 10). Sigmoidoskopik bulgular mukozada eritem, granülarite, fragilité, peteşial kanamalar, soliterya da multipl ülserler ve darlıktan oluşmaktadır. Vakaların hepsinde biyopsi tanısı desteklemiştir. Hastaların tümüne Sülfasalazin 3 gr/gün (oral) ve steroid lavmanı uygulanmış, tedaviye dirençli 3 vakada Sukralfat 2 gr/20 ml ya da 10 gr/100 ml su içinde 2x1 lavman olarak verilmiş, vakaların 9'unda 3-6 haftalık tedaviden sonra klinik ve endoskopik iyileşme gözlenmiş, 1 vakada daha sonra obstrüksiyon bulgularının gelişmesi üzerine kolostomi yapılmıştır.

Sonuç olarak radyasyon koliti ülkemizde giderek önem kazanan bir hastalık olup, önlem ve tedavisi açısından kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Radyasyon, Radyoterapi,
Proktosigmoidit

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993,4:24-28

SUMMARY

The incidence of radiation colitis in patients who had received radiotherapy for genito-urinary malignancies is reported as 5-10%. The management of these patients is hampered by their poor response to treatment and there are limited studies on this matter. This study is a retrospective evaluation of 10 patients who were diagnosed as having radiation colitis by means of colonoscopy and biopsy between 1987-1991. A therapeutic assessment of the cases was also made. The material consisted of 9 females and 1 male with a mean age of 58.7+13.9 (age range 39-83). The interval between radiotherapy and the onset of symptoms ranged from 2.5 months to 9 years. Presenting symptoms were abdominal pain (70%), rectal bleeding (60%), diarrhea (40%) or constipation (10%). Sigmoidoscopic findings were erythema, granularity and fragility of the colonic mucosa, solitary or multiple ulcers, punctate haemorrhages or stricture. Mucosal biopsy confirmed the diagnosis. All of the patients were treated with Sulphasalazine (SASP) 1 grti.d. and steroid enema. Three patients resistant to treatment were also given Sucralphate enema bid. as 2 gr/20 ml or 10 gr/100 ml of tap water. 9 patients improved 3-6 weeks after the start of therapy, only one case required surgical management because of obstruction.

In conclusion, radiation colitis is an increasingly recognized disease in our county and controlled trials are needed in regards to its treatment and prevention.

Key Words: Radiation, Radiotherapy,
Proctosigmoiditis

Turt J Gastroenterohepatol 1993,4:24-28

Geliş Tarihi: 1.5.1992

Kabul Tarihi: 1.7.1992

Yazışma Adresi: Dr.Nurdan TÖZÜN
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD
İSTANBUL

*Bu çalışma IX. Ulusal Gastroenteroloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

Radyasyona bağlı proktosigmoidit habis üriner ve jinekolojik tümörlerin tedavisi amacıyla uygulanan radyoterapiden (RT) sonra görülen bir komplikasyondur. Pelvik organ ışınlanması yapılan hastaların yaklaşık %5-10'unda barsak hasarı meydana gelir. Kronik hasar gelişebilmesi için genellikle 4000 radın üzerinde bir RT dozu gereklidir. RT gören hastaların %50'sinde tedaviyi

izleyen 1-2 hafta içinde geçici belirtilere rastlanır. Ancak, kronik radyasyon hasarı belirtilerinin RT'den 2 ay ile 20 yıl sonra ortaya çıkabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (1-4).

Klinik belirtileri rektal kanama, tenesmus, ishal ve karın ağrısından oluşan bu hastalıkta bazen ciddi kanama, obstrüksiyon ya da perforasyon gibi cerrahi tedaviyi zorunlu kılan komplikasyonlara rastlanır (5.6).

Bu çalışmanın amacı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında 1987-1991 yılları arasında klinik, sigmoidoskopik ve histopatolojik incelemeler sonunda radyasyon koliti (RK) tanısı konmuş hastaların klinik ve endoskopik özellikleri ile tedavide rastlanılan güçlükleri vurgulamak ve konunun önemini gündeme getirmektir.

MATERYEL VE METOD

Çalışmanın materyelini Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji Bilim Dalında 1987-1991 yılları arasında RK tanısı konan 10 hasta oluşturmaktadır. Vakaların 9'u kadın 1'i erkek olup yaş ortalaması 58.7 + 13.9 (34-83) idi. Hastaların aldıkları radyasyon dozu yeteri kadar dokümanite edilememekle birlikte bilinen vakalarda 5400-6000 rad arasında değişmekteydi. RT'nin süresinin ise 25 gün-45 gün (ort. 38.1 + 9.6 gün olduğu eldeki kayıtlardan öğrenildi. RT'nin uygulanma nedeni 5 vakada cervix ca, 2 vakada endometrium ca, 1 vakada vajina, 1 vakada collum, 1 vakada da mesane ca idi.

Klinik belirtilerin ortaya çıkması RT'nin uygulanması ile eş zamanlı olabildiği gibi tedaviden 7 yıl sonra da görülebilmektedir (ort. süre 20.8 + 26.3 ay). Vakaların bilim dalımıza başvurmadan önceki şikayetlerinin toplam süresi ise 2.5 ay ile 9 yil (ort. 40.2 + 29.1 ay) arasında

değişmekteydi. Hastaların yaş, cins özellikleri, primer Tm'ün yeri ve klinik belirtiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların tümüne Olympus 1 T10 L fleksible kolonoskop ile sigmoidoskopik inceleme yapıldı. Darlık bulunan vakalarda inceleme bu alana sınırlı kalırken diğer vakalarda 50 cm'e kadar, bir vakada da splenik fleksuraya kadar olan kolon mukozası incelenerek hastalıklı ve sağlam bölgelerden biyopsi örnekleri alındı.

SONUÇLAR

Sigmoidoskopik incelemede rektum ve kolon mukozasının tüm vakalarda frajil, eritemli ve granüler olduğu dikkati çekti. Attı vakada soliter veya multipl ülserler mevcuttu. Dört vakada peteşial kanamalar ve seyrek telenjiyektazik odaklar, 5 vakada da lumende dartık vardı. Histopatolojik incelemede, lamina propria Ödem ve konjestiyon, taze kanama odakları, perivasküler infiltrasyon, perivasküler fibroz, lamina propria PNL infiltrasyonu, telanjyektaziler ve kript distorsiyonu dikkati çekti. Bulgular kolonoskopi ve öykü ile birlikte değerlendirildiğinde RK ile uyumlu bulundu. Sigmoidoskopik ve histolojik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir. Vakalara ait endoskopik ve mikroskopik örnekler Şekil 1, 2, 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Tedavide hastaların tümüne başlangıçta SASP (Salazopyrin 3 veya 4x1 gr) oral ve Steroid lavmanı ((Dexamethasone 8 mg ya da Methylprednisolone 20 mg/100 cc serum fizyolojik içinde) uygulandı. On vakanın 6'sında 3-6 haftalık tedaviden sonra dışkılama sayısı azaldı, karın ağrısı kayboldu, kanama azaldı. Bir vakada 8 ay süre ile 4 gr/gün SASP ve 2 ay süre ile Steroid lavmanı uygulanmasına rağmen tedaviye yanıt alınmadı. Bu vakada daha sonra obstrüksiyon bulgularının gelişmesi nedeniyle kolostomi uygulandı. Ameliyat sonrası rektal kanamalarının kontrolü amacıyla bu

Tablo 1. Vakaların yaş, cins ve başvuru nedenleri

Adı Soyadı	Yaş	Cins	RT nedeni	Klinik Belirtiler
S.Y.	56	K	Cervix Ca	ishal, kann ağrısı
S.A.	55	K	Endomet. Ca	Kanlı İshal
N.B.	52	K	Cervix Ca	Kanlı mukuslu ishal Kann ağrısı Rektal kanama
FA	58	K	Cervix Ca	Rektal kanama
A.S.	83	K	Endomet. Ca	Rektal kanama Kann ağrısı
M.T.	74	K	Vajina Ca	Rektal kanama Kann ağrısı, tenezm
Ş.T.	58	K	Cervix Ca	Rektal kanama
S.S.	71	K	Collum Ca	ishal, kann ağrısı Kilo kaybı
F.K.	39	E	Mesane Ca	Karın ağrısı, tenezm Rektal kanama
Ş.Ç.	41	K	Cervix Ca	Kann ağrısı Kabızlık

Tablo 2. Vakaların sigmoidoskopi ve biyopsi özellikleri

Adı Soyadı	İnceleme Mesafesi	Sigmok Bulgular	-olojik Bulgular
s.y.	35 cm	Mukozada eritem ve fragilite	LP.'da PNL infiltrasyonu
S.A.	50 cm	301: n'e kadar granüter ve fragil mukoza	Perivasküler it ıfc: PNi - onu fokal fibroz, damar duvarında kalınlaşma
N.B.	15 cm	Mukoza granüle fragil, yüzeyle ülserler ve 10 cm de darlık	LP.'da ödem, konjestiyon
FA.	18cm	Darlık, etrafı fragil, ülser, eksütia kaplı	Bol damarlı, iltihabi granüle doku
A.S.	35 cm	Fragil, ödemli mukoza peteşial kanamalar, lineer ülserler ve darlık	LP.'da PNL infiltrasyonu, Kript distorsiyonu
M.T.	Splenik Fleksura	Mukoza grsnüler, ileri derecede fragil, multipl ülserler, peteşial kanamalar var. 18 cm sonrası normal	Telenjiyektazi, Gobiet h.hiperpiyazisi, kript distorsiyonu, Eozinofil infiltrasyonu
Ş.T.	40 cm	Yer yer fragil mukoza, peteşial kanamalar, multipl ülserler ve lumende hafif daralma	LP.'da ödem, PNL infiltrasyonu, perivas«üie< infiltrasyon
s.s.	35 cm	Granüler, hiperemik peteşial kanamalı mukoza, 25 cm'de soüiter ülserisr	Kript distorsiyonu mukus depleasyonu Subepitelyal fibrozis, M.Mukozada kapiller proliferasyonu
F.K.	15 cm	Fragil ve hiperemik mukoza, rektum sol duvarında nodülante	LP.'da ödem, fokal hemoraji, bezlerde düzensizlik
S.Ç.	40 cm	Anal kanalda minimal darlık, mukoza granüler, vasküler pattern siklik	LP.'da lenfosit ve PNL infiltrasyonu, öder-. konjestiyon, taze kanama odakları

hastaya endoskopik laser tedavisi uygulandı. Kanama azaldı, ancak hasta primer hastalığı nedeniyle kaybedildi. Tedaviye yanıt alınamayan diğer 3 vakada ise SASP tedavisine ek olarak 2 gr SükraJfat 20 cc veya 10 gr/100 cc çeşme suyunda eritilerek günde 2 kez lavman olarak uygulandı ve 4-6 haftalık tedaviden sonra şikayetler geriledi. Ancak bu vakaların birinde bir ay sonra rektal kanama yeniden başladı ve hasta yaygın

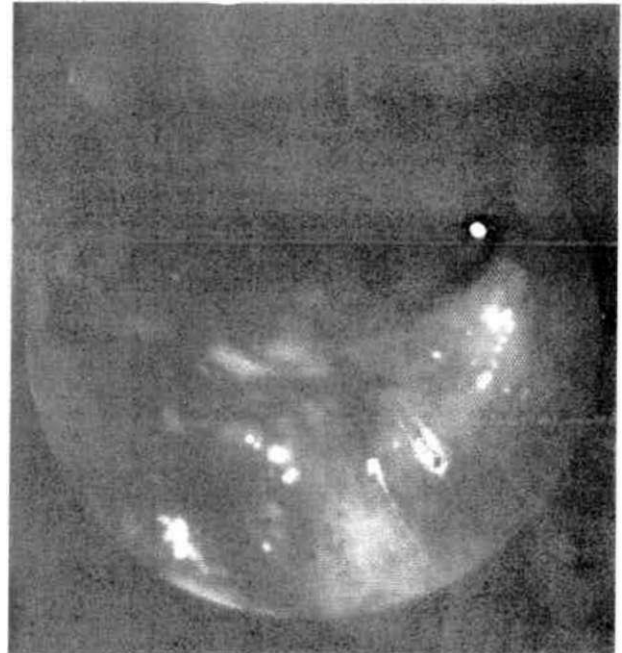
metastaz bulguları ile kaybedildi. Vakaların tümü? im kontrol endoskopisi yapılarak biyopsiler alındı ve Ywn* düzelmeyen yanışım endoskopik ve histopatolo;.* düze' melerin de bulunduğu doğrulandı.

TARTIŞMA

Pelvik habis tümörlerin tedavisinde eksternal ışın radyoterapisi ve intrakaviter radyoterapinin yaygın-



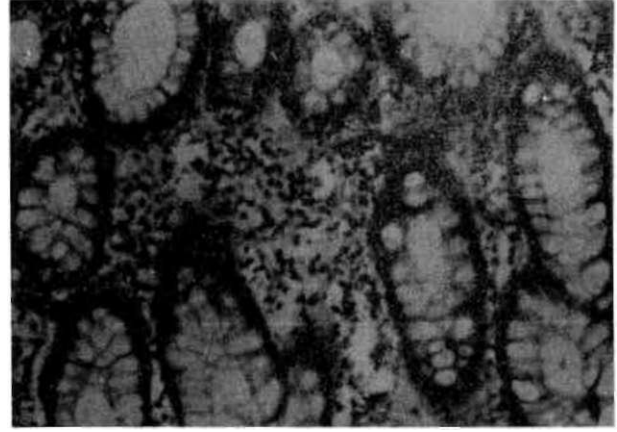
Şekil 1. Radyasyon kolitinde kolonoskopide mukozada fragilite, peteşial kanamalar ve telanjyektazilerin görünümü.



Şekil 2. Radyasyon kolitinde telanjyektazik ve hemorajik alan



Şekil 3. Kolon biyopsi örneklerinde yüzey epitel harabiyeti, ülserasyon, PML infiltrasyonu ve bezlerde düzensizlik



Şekil 4. Lamina propriada PNL infiltrasyonu, perivasküler infiltrasyon ve konjestiyon bulguları

laşması ile birlikte kolon ve rektumda radyasyona bağlı hasar görülme sıklığında anlamlı bir artış olmuştur. Değişik serilerde kolon ve rektumda RT'ye bağlı hasar görülme oranı %2-12 olarak bildirilmekte, ciddi hasarlara %6.6 civarında rastlanmakta, cerrahi girişimi zorunlu kılacak komplikasyonlar ise vakaların %2'sinde gelişmektedir (1,2,5,6). İyonizan radyasyonunun barsağa hasarı 2 şekilde olmaktadır. Birincisi tedavinin 4-5. haftasında meydana gelen hasar (erken etki), diğeri ise tedaviden birkaç ay ile yıllar sonra ortaya çıkan ve ilerleyici nitelikteki hasardır (geç etki). Erken belirtiler kolonoskopik olarak ödem, mukozada hiperemi, aşırı mukus salgısı ve rektal spazm ile kendini gösterir ve konservatif tedavi ile gerilerler. Buna karşılık, geç belirtiler obliteratif vaskülit ve submukozal fibrozisten oluşur. İskemi, nekroz, kanama, ülser, darlık, perforasyon ve fistül gibi komplikasyonların başlıca sorumlusu vasküler tıkanma ve bağ dokusundaki ilerleyici fibrozis (5). Hasleton ve ark'na göre RK'de hasarın başlıca yerteşim yeri kan damarları ve endotel hücreleridir (7). RK'nin nadir komplikasyonları arasında rektal adenokarsinom ve proctitis cystica profunda sayılabilir (8).

Radyasyon kolitinin endoskopik bulguları özellikle radyasyonun uygulandığı bölgeye yakın olan ön duvarda daha belirgindir. Mukoza hiperemik ve frajil olup bol miktarda küçük, kıvrıntılı yeni damarlara rastlanır. Vakalarımızda da mukozanın granüler ve frajil olması, soliter ya da multipl ülserlerin varlığı, telanjyektazik odaklar ve peteşial kanamalar radyasyon koliti ile uyumlu bulunmuştur. Beş vakada lumende kısmi darlık saptanmış bunlardan yalnızca birinde cerrahi girişim gerekmiştir.

Radyasyon kolitinin sık görülen klinik belirtileri karın ağrısı, ishal, tenezm, rektal kanama ve rektal ağrıdır (2,4,5). Kanama özellikle mukozadaki küçük telanjyektazik damarların erozyona uğramasından meydana gelir ve bazen güç kontrol edilir. Ağrının nedeni ise rektal ül-

serasyon, fistül veya iskemi olabilir, ilk başvuru nedeni perforasyon ya da fistül olan vakalarda prognoz striktür ya da kanama ile başvuranlara oranla daha kötüdür, ilk hecmeyi atlatanların yarısında daha sonra komplikasyon gelişir (9). Vakalarımızın başlıca başvuru nedeni rektal kanama ve karın ağrısıdır. Yalnızca bir hastada kontrol edilemeyen kanamaya rastlanmış, bu vakaya daha sonra laser tedavisi uygulanmıştır. Klinik belirtilerin ortaya çıkması radyasyondan kısa bir süre sonra olabileceği gibi bazen uzun yıllar alabilir. Vakalarımızın 3'ünde yakınmalar radyoterapiyle birlikte başlayarak uzun süre devam etmiş, diğerlerinde tedaviden 3 ay-7 yıl sonra ortaya çıkmıştır. Radyasyon kolitine zemin hazırlayan faktörler iyi bilinmemekle birlikte, ince yapılı olma, diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz ya da diğer sistemik hastalıklara bağlı damar hasarı, önceden geçirilmiş pelvik veya abdominal cerrahi girişim, doxorubicin gibi kemoterapötiklerle tedavi, radyasyon tedavisi ve radyasyon dozunun 4500 radı aşması sayılabilir (2,10). Vakalarımızın radyoterapileri farklı merkezlerde uygulandığından doz ve süre konusunda tüm vakalarda sağlıklı bilgi yoktur. Ancak, bazı vakalarda 6000 rada kadar ışınlama yapılmış olması, bazılarında ise tedavinin uzun sürmesi etyolojide anlam taşıyabilir.

Radyasyon kolitinin tedavisinde hafif vakalarda konservatif tedavi ve dışkı volümünü arttıran ilaçlar yarar sağlayabilir. Daha şiddetli vakalarda oral sülfasalazin (salazopyrin), steroid lavmanları ya da oral steroidler kullanılabilir. Son zamanlarda sukroz oktasülfatin aliminyum tuzu olan sukralfatin hem lavman şeklinde tedavi amacıyla, hem de oral yolla önlem amacıyla kullanılabileceği bildirilmektedir (11-14). Vakaların %5-10'u tedaviye dirençlidir. Kanamanın süregeldiği vakalarda rektum'un %3.6 formalin ile Irrigasyonu, Nd-YAG laser ile koagülasyon, anjiyografik embolizasyon ya da cerrahi girişimle fekal diversiyon önerilmektedir. Cerrahi girişimin morbidite ve mortalitesi yüksektir (%10-80)

(5,6). Charneau ve ark. hiperbarik oksijen tedavisi ile bu tür vakalarda iyi sonuç alındığını göstermişlerdir (15-17).

Vakalarımızın 6'sında salazopyrin ve steroid lavmanına cevap alınmış ve endoskopik olarak da lezyonların iyileştiği gözlenmiştir. Üç vakada ise kombine tedaviden yanıt alınamamış ve tedaviye eklenen sukralfat lavmanı ile düzelme görülmüştür. Yalnızca bir vakada cerrahi girişim gerekmiştir.

RT uygulaması sırasında yeterli doz ışın verilmesi tümörün tedavi edilememesi gibi ürkütücü bir sonuca, yüksek dozda uygulanması ise radyasyona bağlı hasara yol açar. Bu nedenle RT'nin "optimal doz ve sürede" uygulanması gereklidir. Bu tür hastaların RT, gastroenteroloji ve cerrahi disiplinler tarafından ortaklaşa izlenmesi en akılcı seçimdir.

Sonuç olarak radyasyon koliti ülkemizde giderek sık rastlanan, tanısı özellikle hastanın öyküsü ve sigmoidoskopi-biyopsi bulgularına dayanan, tedavisi ise özel beceri ve sabır gerektiren, ilerleyici bir hastalık olup, daima sıcak savaş halinde bulunulması gereken bir klinik tablodur ve gerek koruyucu hekimlik hizmetleri gerek tanı ve tedavi açısından bu konuda kontrollü çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Editorial. Radiation induced proctosigmoiditis. *Lancet* 1983; 1:1082-3.
2. Morgenstem L, Hart M, Lugo D, Friedman NB. Changing aspects of radiation enteropathy. *Arch Surg* 1985; 120:1225-8.
3. Earnest DL, Trier JS. Radiation enteritis and colitis in Gastrointestinal Disease. MH Sleisenger and JS Fordtran Eds. WB Saunders Comp 1989:1369-82.
4. Dietel M, Vasic V. Major intestinal complications of radiotherapy. *Am J Gastroenterol* 1979; 72:65-72.
5. Shu-When J, Beart RW, Gunderson LL. Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum. *Am J Surg* 1986; 151:272-7.
6. Schmitt EH, Symmonds RE. Surgical treatment of radiation induced injuries of the intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 151:896-900.
7. Hasleton PS, Carr N, Schofield PF. Vascular changes in radiation bowel disease. *Histopathology* 1985; 9:517-34.
8. Geisinger KR, Scobey MW, Northway MG, Cassidy KT, Castell DO. Radiation induced proctitis cystica profunda in the rat. *Dig Dis Sei* 1990; 35:833-9.
9. Galland RB, Spencer J. The natural history of clinically established radiation enteritis. *Lancet* 1985; 1:1257-8.
10. Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL, Prem KA. Logistic models for prediction of enteric morbidity in the treatment of ovarian and cervical cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:65-72.
11. Kocchar R, Scharma SC, Gupta BB, Mehta SK. Rectal sucralphate in radiation proctitis. *Lancet* 1988; 2:400.
12. Ladas SD, Raptis SA. Sucralphate enemas in the treatment of chronic postradiation proctitis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1587-9.
13. Kochhar R, Patel F, Dhar A, Sharma SC, Ayyagari S, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of oral sulphasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralphate. *Dig Dis Sei* 1991; 36:103-7.
14. Henriksson R, Franzen L. Prevention and therapy of radiation induced bowel discomfort. *European Digestive Disease Week. Amsterdam, October 20-26, 1991. Satellite symposium on Physiological Approach for Gastrointestinal Disease. Abstracts 8.*
15. Rubinstein E, Ibsen T, Rasmussen RB, Reimer E, Slorensen BL. Formalin treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:44-5.
16. Berker CA. Nd-YAG laser therapy for gastrointestinal bleeding due to radiation colitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:730-1.
17. Charnau J, Bouachour G, Person B, Burtin P, Ronceray J, Boyer J. Severe hemorrhagic radiation proctitis advancing to gradual cessation with hyperbaric oxygen. *Dig Dis Sei* 1991;36:373-5.