

Lynch Sendromu

(Hereditör Non- Polipozis Kolorektal Kanseri)

Dr. Metin ŞAVKILIOĞLU, Dr. Sezai YILMAZ, Dr. Vedat KIRMIZIOĞLU,
Dr. Orhan Hayri ELBİLİR, Dr. Burhan ŞAHİN

Özet: Bu yazıda, yaygın Lynch sendromlu bir ailenin 8 bireyinde ortaya çıkan kolorektal kanserleri sunmayı amaçladık. Olguların 7'sinde Lynch I sendromu mevcutken, sadece 1 olguda Lynch II sendromu tanısı kondu. Böyle ailelerin bireylerinde genç yaşta itibaren koloskopik izlem salık verilir. Cerrahların Lynch sendromuyla ilgili olarak, yüksek riskli hastaları, genetik risk, kolorektal kanserin doğal seyri ve uygun izlem stratejileri hakkında daha etkili olarak bilgilendirmelerine gereksinim duyulur.

Summary: THE LYNCH SYNDROME I,II (HEREDITARY NON POLYPOSIS COLORECTAL CANCER)

In this article, we describe colorectal cancer occurrences in eight patients, from an extended Lynch syndrome kindred. We diagnosed Lynch I syndrome in seven cases, Lynch II syndrome only in one case. Colonoscopic screening at a young age is recommended in such families. Surgeons need to educate their high risk patients more effectively about the significance of genetic risks the natural history of hereditary, non-polyposis colorectal cancer and the appropriate surveillance strategies in the Lynch syndrome

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, Lynch sendromu.

Key words: Colorectal cancer, Lynch syndromes.

Genetik etkenler, kolorektal kanser gelişiminde, kontrol edilemeyen bir risk faktörü olarak bilinir. Bununla beraber, bu gözlemin, olağan çevresel etkenlere, primer genetik faktörlere, çevre ve heredite arasındaki etkileşimlere veya basit olarak rastlantılara bağlı olabileceği de olasıdır. Kolon kanserinde, hereditenin önemli bir rol oynadığının anlaşılması, hekimleri "hereditör kanser sendromunun", genetik ve gelişimini daha iyi anlamaya zorlamıştır. Bu amacın en önemli kısmı hastanın ailesel anamnezinin ayrıntılı olarak incelenmesidir.

Bu gözlemler temelinde Lynch ve arkadaşları "hereditör NonPolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC)" in iki ayrı tipini tanımladılar: Lynch I, II sendromu (1). Bu yazıda aynı ailenin 8 üyesinde görülen (bunlardan 3'ü kliniğimizde opere edildi) HNPCC'in iki tipini içeren "ailevi kolon karsinomu" nun klinik özelliklerini tedavi ve izleme stratejisini, spesifik literatür bilgileriyle sunmayı amaçladık.

TYİH Gastroenteroloji ve Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği.

OLGULAR

46 yaşındaki erkek hasta (RD), zayıflama ve karın ağrısı yakınmalarıyla 10.7.1991 tarihinde kliniğimizde başvurdu. Hasta güçlü bir ailesel kolorektal malignite öyküsü veriyor. Baryumlu lavmanla yapılan kolon grafisi, splenik fleksura tümörünü ortaya koydu. Kolonoskopi ve biyopsi, splenik fleksuradaki adenokarsinomayı doğruladı. Operasyonda (15.7.1991) sol hemikolektomi, transverso-sigmoidostomi uygulandı. Spesmesin incelenmesinde kolon mukozasında hiçbir polip yoktu. Histopatolojik inceleme, adenokarsinom tanısını yineledi. Yılda bir yapılan kolonoskopik incelemede herhangi bir malignensiye rastlanmadı.

Hastanın aile ağacının incelenmesi kendisinden bir önceki ve bir sonraki jenerasyona ait 9 malignite olgusunu ortaya koydu. Bunlardan 3'ü histopatolojik olarak kanıtlanırken, 6'sında ise malign patolojiler medikal kayıt ve belgelerden anlaşıldı. Hastanın 4 kardeşinde de (2'si kız, 2'si

erkek) malignite mevcuttu. Bunlardan 2'si Lynch I, biri ise Lynch II sendromu, şeklinde tanımlandı. Lynch II sendromuna sahip kızkardeşte başka bir merkezde, endometrium adenokanseri tanısıyla abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomiye takiben, 2 yıl sonra çekum ve rektum adenokanseri (senkronize-multiprimer tümör) gelişti. Burada şaşırtıcı olarak, klasik Lynch II sendromunun aksine önce endometrium Ca, daha sonra, senkronize kolorektal Ca gelişmiştir. Bu olguda histerektomi operasyonu esnasında, kolorektal gizli bir tümörün varlığı akıllara takılan bir soru olmuştur. Bu olguya, kliniğimizde sadece ileotransversostomi yapılabildi. Dördüncü kardeşte ise, kolon kanseri bulunmaksızın omuz eklemine ait malign tümör vardı.

Hastanın babası, amcası, amcasının oğlu (kuzeni) amcasının torununda da kolon kanseri mevcuttu. Sonuncu hastada dikkati çekecek şekilde, ilk olguda olduğu gibi splenik fleksurada adenokanser bulunmuştu, ve bu olguyada kliniğimizde sol hemikolektomi uygulanmıştır. Lynch sendromunun yaygın olarak bulunduğu bu ailede malign tümöre sahip 9 hastanın sadece 3'ü hayattadır. Bu ailedeki kanserli hastaların birinci derece akrabalarına her yıl kolonoskopik izlem yapılmaktadır.

TARTIŞMA

Tüm kolorektal kanserli olguların % 5-10'undan ailesel eğilim sorumlu tutulmaktadır. Bu koşula sahip birinci derece akrabası olan kişilerin normal popülasyona göre 3-7 kat daha fazla kolorektal kanser geliştirme şansına sahip olduğu sanılmaktadır (1-7).

Ailesel kanser sendromuyla ilgili olarak Warthin'in gözlemleri önemlidir. Warthin 1985 yılında, terzisinde böyle bir öykü duyunca hemen bu kişinin ailesini araştırmaya başlamış, sonuçta bu ailede fazla sayıda kanserli kişi olduğunu öğrenmiştir. Nitekim bayan terzi birkaç yıl sonra, endometrium kanserinden öldü. İlk olarak Warthin tarafından tanımlanan HNPCC'in tümör paterni, patolojik ve doğal seyirle ilgili spesifik kriterlerle daha da geliştirilmiştir. Warthin, ölümünden 1 yıl sonra yayınlanan son yazısında yıllarca süren araştırmalarının sonucunda, cerrahi kliniklerinde kanser için opere edilen hasta-

ların % 1'inden daha azının ailesel kanser anamnezi verdiği sonucuna vardı. Ancak Lynch ve arkadaşlarının yaptığı incelemeler kanserli hastanın % 50'sini kanserli birinci derecede akrabaya sahip olduğu, % 6 kadarında kanserli 3 veya daha fazla akrabaya sahip olduğu ortaya koydu (1).

Warthin'in erken gözlemleri temlinde Lynch ve arkadaşları HNPCC'nin 2 değişik tipini tanımladılar: Lynch I ve II sendromu. Lynch I sendromu aşağıdakilerle karakterizedir:

I-Otozomal dominant geçiş

II-Erken yaşta hastalığın başlangıcı (ortalama yaş 45)

III- Proksimal kolonda tutulumun daha fazla olması (kanseri % 66-72 sağ kolonda, % 25 rektosigmoidde lokalizedir).

IV- Multiprimer kolon tümörü gelişimi söz konusudur. %18 oranında senkronize kolon Ca, % 26 oranında metakronöz tümör gelişimi söz konusudur. Metakronöz lezyon riski 10 yılda % 40'a yükselmektedir. (1,3,6,8,9).

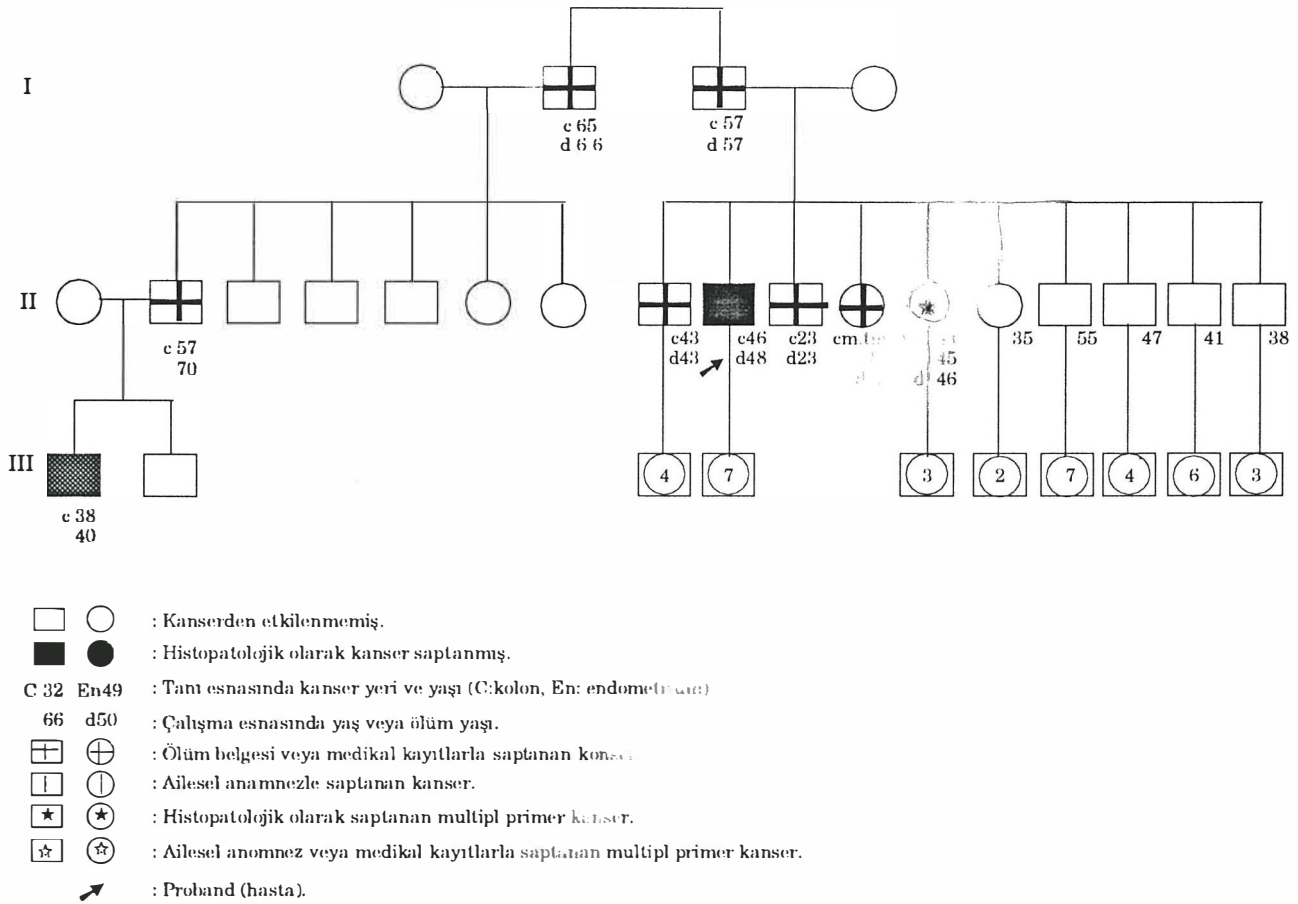
Lynch II sendromunda aynı özelliklerle karakterizedir, fakat özellikle endometrium ve ovaryumu tutan diğer adenokanserlerin de varlığını ifade eder. Daha sonraları spektruma mide, ince barsak, üriner trakt, meme, pankreas, larenks kanserleriyle, beyin tümörü, lösemi ve lenfomada ilave edilmiştir. Ayrıca Lynch sendromunu içeren dermatolojik ve santral sinir sistemi ile ilgili sendromlarda mevcuttur. Yine Lynch sendromu ile peptik ülser arasında ilişki olduğu sanılmaktadır (1,2,9,10).

1990 yılında, HNPCC Uluslararası Araştırma Gurubu bu sendroma dahil edilebilecek hastalarda aşağıdaki özelliklerin (AMSTERDAM KRİTERLERİ) aranması gerektiğini vurgulamıştır. (3):

I- En az 3 akrabada kolorektal kanser tanısı konmalı ve bunlardan biri diğer ikisinin birinci dereceden akrabası olmalıdır.

II- Familial adenomatöz poliposis ekarte edilmelidir.

III- En az 2 kuşak etkilenmelidir.



Şekil 1 : Lynch sendromlu ailenin soyağacı

IV- Akrabalardan birinde kolorektal kanser tanısı 50 yaş altında konmalıdır.

Bu yazıda sunduğumuz aile, yukarıdaki özelliklerin hepsini taşımaktaydı. Ayrıca kanser lokalizasyonu, sporadik kolorektal kanser olgularına göre daha proksimale meylediyordu.

Son yıllarda, kolonik karsinogenezis ile ilgili, genetik olayların belirlenmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Akkiz genetik anomalilerin (ras gen nokta mutasyonu; 5,17,18. kromozomların spesifik yerlerindeki delesyonlar-silinmeler vs.) normal kolonik mukozanın, malign hale progresyonunda, aracı bir adım olabileceği gösterilmiştir. Kromozomal patolojilerin böyle tümörlerin % 70'inden fazlasında meydana geldiği bilinmektedir (5,6,11).

Non-polipozis gibi bir tarif HNPCC'li hastalarda polip veya adenom olma olasılığını ortadan kal-

dırmaz. Zira bu hastaların çoğunda, luminal yüzeye doğru hafifçe yükseklik gösteren yassı adenomların, hatta küçük yassı karsinomların, Lynch sendromu için belirleyici olabileceği ileri sürülmüştür. Kolonoskopide kolaylıkla görülmeyen bu adenomların % 69-89'u çekum veya proksimal kolona, % 14'ü ise distal bölüme lokalizedir (1,2,5). Mecklin ve arkadaşları yassı adenomların gerek hereditör, gerekse sporadik kolorektal kanserde bulunabileceğini, ancak hereditör gruptaki adenomların daha fazla orta derecede veya şiddetli displazi gösterdiğini belirtmiştir (12,13). HNPCC'de musinöz ve indifferensiyal karsinomun yüksek insidansı söz konusudur. (6,14).

HNPCC kontrolündeki sorunlar, hastaların yetersiz bilgi vermesine hekimlerin bu hastalıkla ilgili hikaye ve izlem önerileri hakkında, sınırlı bilgi sahibi olmalarına atfedilir. Kanser ailesi

hikayesi, kanserli bireylerin medikal incelenmesinde en çok ihmal edilen kısımdır (15). HNPCC tanısı güç olup, sadece soyağacının dikkatli incelenmesiyle saptanabilir. Tanı esnasında bu tür hastaların yalnızca % 40'ının olumlu aile hikayesi verdiği gösterilmiştir (16).

HNPPC'li hastalar ve akrabalarında izlem programlarının hangi tanı araçlarıyla, ne kadar zaman aralıklarıyla ve hangi yaş sınırlarında yapılması hakkında birbirinden farklı görüşler vardır. Lynch I sendromunda gözetim yaklaşımı sadece kalın barsaklara yöneltilirken, Lynch II sendromunda ekstrakolonik yerleşimli tümörlerin de artmış riskinin farkında olunmalıdır. Eğitim ve genetik danışmanlık, yüksek riskli ailelerde 15-16 yaşında başlanmıştır. Kanser başlama yaşı daha erken olan ailelerde izlenim 25 yaşında, başlama yaşı geç olan ailelerinde 30-35 yaşları arasında başlatılması önerilmiştir. (1,2,15). Lynch II sendromunda buna yıllık pelvik muayene (pelvik ultrasonografi dahil) ve endometrium aspirasyon biopsisi ilave edilmelidir. Bazı merkezlerde bu izlem programı 60-75 yaşta kesilir-

ken, diğerlerinde ömür boyu devam etmesi önerilir (3).

Multipl lezyonların artmış insidansından dolayı tedavide subtotal kolektomi, ileorektal anastomoz veya total kolektomi, ileoanal anastomoz önerilir. Proflaktik histerektomi ve ooferektomi postmenapozal ve çocuğu bulunan kadınlarda düşünülmelidir (1-3). Total kolektomi, ileoanal anastomozun daha yüksek morbidite oranlarına rağmen, rektal mukozayı tamamen ortadan kaldırma avantajı söz konusudur. Butekniğin karşıtları, böyle major bir operasyonun, HNPCC'de kür sağlamadığını, çünkü ekstrakolonik tümörlerin ortaya çıkabileceğini öne sürerler. Ayrıca tümörün daha çok proksimale lokalize olması, ileoanal anastomozun ilave morbiditesini haklı göstermemektedir. Erken yaşta yaşam kalitesini daha ön planda tutarak, segmental kolektomi yapılması da geçerli görüşler arasındadır (9).

Gözetimden fayda görecekt yüksek riskteki aileler ve biraylerin tanınması ve uygun tedavileri, bu mutata malignansinin insidans ve mortalitesi-ne azaltmaya yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lynch HT, Lanspa SO, Boman BM, et al. Hereditary, nonpolyposis colorectal cancer Lynch syndromes I and II. *Gastroenterology Clinics of North America* 1988; 17: 679-712
2. Lynch HT, Ens JE, Lynch JF, Watson P. Tumor variation in three extended Lynch syndrome II kindreds. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:741-747.
3. Vasen HF, Mecklin JP, Watson P et al. Surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An international cooperative study of 165 families. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1-4
4. Stephenson BM, Finan PJ, Gascoyne J et al. Frequency of familial colorectal cancer. *Br J. Surg* 1991; 78: 1162-1166.
5. Lanspa SJ, Smyrk TC, Lynch HT. The colonoscopist and the Lynch syndrome. *Gastrointestinal Endoscopy* 1990; 36: 156-158.
6. Corman ML. *Colon and Rectal Surgery* Philadelphia: J.B Lipincott company, 1993: 490-491.
7. Itoh H, Houlston RS, Harocopas C, Slack J. Risk of cancer death in first-degree relatives of patients with hereditary, non-polyposis cancer syndrome (Lynch type 1): a study of 130 kindreds in the United Kingdom. *Br. J. Surg* 1990; 77: 804.
8. Faragher IG, Cox CJ, Stevenson A. Hereditary non polyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome I) in a 13 year old male. *Aust. N.Z.J. Surg* 1993;63:494-496.
9. Biert J, Eggink WF, Henegouwen GP, Reuvers CAB. The Lynch syndrome; a high-risk factor for colorectal carcinom. *The Netherlands Journal of Surgery* 1989; 41: 108-110.
10. Lynch HT, Krieglner M, Christianser TA, et al. Laryngeal carcinoma in a Lynch syndrome II kindred. *Cancer* 1988;62:1007.
11. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N. Eng J Med* 1988; 319:525-532
12. Mecklin J-P, Sponner P, Jrvinen HJ. Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986;29:849
13. Hunt DR, Cherian M. Endoscopic diagnosis of small flat carcinoma of colon : report three cases. *Dis Colon Rectum* 1990; 330:143
14. Svenden LB, Blow S, Mellemggaard A. Metachronous colorectal cancer in young patients: expression of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:790
15. Lynch HT, Smyrk TC, Lanspa BJ et al. Cancer control problems in the Lynch syndromes. *Dis Colon Rectum* 1993;36:254-260
16. Mecklin J-P, Jrvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986;29:160.