

Herediter nonpolipozis kolorektal kanserler (Lynch Sendromu)

Dr. Mustafa CÖMERT, Dr. Mehmet KAPLAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara



Dr. Mustafa CÖMERT



Dr. Mehmet Kaplan

Kolorektal kanserlerin gelişiminde, genetik faktörlerin bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmekte beraber son yıllarda bu konu üzerinde daha fazla durulmaktadır. Rozen (1) ve arkadaşları 1987'de Cancer dergisinde yayınladıkları makalelerinde bu konunun önemini vurgulamış ve ailede bir tane dahi kolorektal kanser hastası varsa, diğer aile bireylerinin normal popülasyona göre daha fazla riske sahip olduğunu ifade etmişlerdir.

Son yıllarda kolonik karsinogeneziste rolü olan genetik olgular hızlı bir şekilde identifiye edilmeye başlamıştır. Kolorektal kanserlerin familyal riski konusunda en iyi incelenen iki

örneğinden biri familyal adenomatoz polipozis, diğeri ise herediter nonpolipozis kolorektal kanserdir (HNPCC = Lynch sendromu). Bu sendromlar hem genetik hemde fenotipik olarak iyi tarif edilmiş sendromlar olup, otozomal dominant kalıtılıan, yüksek penetransı olan ve yüksek kolorektal kanser riski taşıyan sendromlardır. Bununla beraber bu iki sendrom tüm kolorektal kanserler içinde küçük bir yüzdeye sahiptir. Aslında bunların dışında kalan kolorektal kanserlerin birçoğunda da aile hikayesi ve familyal risk görülmektedir. Bu yaygın familyal riskin nedenleri henüz tespit edilmemiş olmasına karşın hem kalıtsal hem de çevre faktörlerinin, birlikte aynı önemde etkin olduğu düşünülmektedir (2). Lynch ve arka-

Tablo 1. Lynch Sendromu'nun tipleri

	HNPCC	
	Tip I	Tip II
1. Üç Akrabada kolon kanseri (en az ikisi birinci derece)	+	+
2. En az iki jenerasyonda	+	+
3. Hastalardan en az biri 50 yaş ve altı	+	+
4. Kolon dışı tutulum (Uterus, mide, pankreas, ovaryum, ince barsak, üriner sistem)	-	+

daşları (3, 4), eğer ailede bir tane kolorektal kanser öyküsü varsa, riskin üç kat arttığını rapor etmişlerdir. Ancak, Lynch sendromu diye bilmek için en az iki tane birinci derece akrabada hastalığın tespit edilmiş olması gereklidir.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Lynch ve arkadaşları (5), HNPCC'nin iki klinik varyantını tariflemiştir. Bunlar; Lynch sendromu I ve II'dir. Lynch sendromu I ve II'nin kolonik tutulum açısından farkı yoktur. Sadece Lynch sendromu II'de ekstrakolonik tutulum özelliği tariflenmiştir (Tablo. 1).

Otozomal dominant kalıtılan bu sendromda, gen taşıyıcılarında kolon karsinoması tespit edilme yaşı ortalama olarak 45 yaştır ve yaşam boyu kolon kanser riski % 80 olarak belirtilebilir (6). Bu vakalarda sık senkron ve metakron kolon malignensisi izlenir. Senkron tümör riski % 18.1 olarak rapor edilmiştir (4). Bir defa opere olan hastada ilk 10 yılda metakron kanser riski % 40'tır. HNPCC taşıyıcılarında gelişen kolon kanserleri % 70 oranında splenik fleksuranın proksimalindeki segmenti tutar. Henüz açıklanamayan bir sebeple vakaların çoğunda müsinöz veya taşlı yüzük hücreli adenokanser histolojik tipi görülür. Ayrıca bu vakaların прогнозu sporadik kolon kanserlerine göre daha iyidir. HNPCC'nin görülmeye sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak batı ülkelerinde tüm kolon kanserlerinin % 1-5'inin HNPCC olduğu rapor edilmiştir. Bu grup hastalarda çok sayıda polip görülmemekle beraber çoğunda birkaç adet kolonik adenom görülmektedir. Bu adenomlar, sıklıkla büyük çaplarda görülür, sporadik adenomlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha agresif seyreder ve yerleşim olarak proksimal kolonu tutar (7).

HNPCC tip II'de ek olarak ekstrakolonik adenokanser riski de artmıştır. En sık uterin, gastrik, pankreatik, ovaryen, ince barsak ve üriner kanal malignensileri görülür. HNPCC'nin bir varyantı olarak kabul edilen Muir-Torre sendromunda; kolonik, ekstrakolonik internal malignensiler ve ek olarak benign ve malign sebaseöz ve keratoakantomlar görülür.

1991 yılında "International Collaborative Group" (ICG) tarafından yayınlanan bir makalede HNPCC'nin klinik tanısında bazı katı kriterler belirlenmiştir. Bunlar;

1. Kolon kanseri tanısı alan üç akraba (bunların en az ikisi birinci derece akraba olmalıdır)
2. En az iki jenerasyon kolon kanserinden etkilenmeli
3. Tanı konulan kolon kanserlerinden en az biri 50 yaş ve altında tanı almalıdır.

Bu ailelere ICG ailesi denilir ve bunların % 70'inde HNPCC'den sorumlu tutulan 4 gen mutasyonundan biri tespit edilmiştir.

GENETİK

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu HNPCC hastalarında 4 gen mutasyonundan birisi tespit edilmiştir (9). Bu dört gen DNA mismatch repair (MMR) sisteminin birer parçasıdır. Bu sistem DNA replikasyonu sırasında oluşan hataları ve mutasyonları düzeltken bir sistemdir. Bölünme hataları normalde sıkça oluşmaktadır. Ancak MMR sistemi bu hatalı noktaları derhal düzeltir. Eğer bu düzeltici genlerin bizzat kendisi mutasyona uğrarsa yada inaktive olursa replikasyon hataları kalıcı hale gelir. Böylece maligniteye giden zincirleme olaylar sonunda malignensiler oluşur. HNPCC'de görülen adenomların daha agresif seyretmesinin nedeni bu olabilir. HNPCC'de mutasyona uğrayan ve MMR sisteminde bulunan bu genler; hMLH1, hMLH2, hPMS1 ve hPMS2'dir. HNPCC hastalarının tamamının % 70'inde bu dört genden

HNPCC tanısı için, kolon kanseri tanısı alan üç akraba (bunların en az ikisi birinci derece akraba) olmalı, en az iki jenerasyon kolon kanserinden etkilenmeli, tanı konulan kolon kanserlerinden en az biri 50 yaş altında tanı olmalıdır.

birinde mutasyon tespit edilmiştir. Toplam mutasyonların % 90-95'i hMLH1, hMSH2 genlerinde bulunmuştur (9).

Bu genlerde mutasyonu olanlarda endometrium adenokanseri yaşamboyu riski % 40-60, üriner sistem malignensi riski % 75.3, mide malignensi riski % 19.3 ve over malignensi riski % 8.0 olarak bildirilmiştir. İnce barsak malignite riskinin ise normal popülasyonun 100 katı olduğu bildirilmiştir (6). Itoh ve arkadaşları, Lynch tip II'de meme kanserlerinin görülme riskinin 5 kat artmış olduğunu belirlemiştir.

Disfonksiyonel MMR nedeniyle HNPCC hastalarında birçok DNA replikasyon hatası tespit edilmiştir. Bu tip tümörlere Replikasyon hatası fenotipi tümörleri denir (RER+ fenotype). HNPCC'de % 90 oranında bu tip tümörler görülür. Böylece RER+ fenotipi taraması HNPCC için bir tarama testi olabilir düşüncesi öne sürülmüştür. Ancak sporadik kolon kanser-

Aile taramasında; ailede görülen en erken kolon kanseri yaşından 5 yaş daha erkenden başlanması önerilmektedir.

lerinin (toplam kolorektal kanserlerin büyük kısmını oluşturur) % 15'inde bu fenotip tespit edilmiştir. Bunun akkiz MMR mutasyonlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür (11). Bu nedenle, RER+ fenotip taramasının HNPCC taraması amacıyla kullanımı çok uygun değildir. Buna rağmen 45 yaş altında tanı konulan kolon kanserlerinde uygulanması önerilmektedir.

TARAMA

HNPCC'de tümör yerleşiminin proksimal predominansı nedeniyle bu tanıyı alan hastaların birinci derece akrabalarının taramasında

kolonoskopi uygundur (12). Kolonoskopik muayeneye 25 yaşında veya ailedede görülen en erken kolon kanseri yaşından 5 yaş daha erkenden başlanması önerilmektedir. Takip eden kolonoskopiler 3 yıl ara ile yapılmalıdır. Her kolonoskopide tespit edilen adenomların kolonoskopik çıkarılması şartıyla bu tür bir taramanın kolon kanseri riskini azalttığı veya daha erken dönemde yakalanma şansını artttığı ifade edilmektedir. Öte yandan bu tür takiplerde dahi ileri evre tümörlerin tespit edilmesi nedeniyle Lynch ve bazı otörler her yıl yada 2 yılda bir kolonoskopik tarama önermektedir. Tarama testi amacıyla sadece gaitada gizli kan bakılması yeterli değildir (13). Ekstrakolonik tümörler açısından taramanın faydası henüz kesinlik kazanmamakla beraber bu açıdan periodik taramalar önerilmektedir. Özellikle Lynch sendromu tip II hastaları ve birinci derece akrabalarının, 25 yaşından itibaren bu açıdan takibe alınması, kadın hastaların ayrıca yıllık pelvik muayene, endometrial aspirasyon biyopsisi ve pelvik ultrasonografi yaptırması önerilmektedir. Postmenopozal kadınlara profilaktik histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi öneren otörler de vardır (13).

Genetik tarama testleri içinde, genetik sequencing testleri, invitro protein trunkasyon testi gibi testler şimdilik klinik araştırma düzeyindedir ve henüz tarama testi olarak kullanılmamaktadır (14).

Lezyonların multipl olma riskinin yüksek olması ve zaman içinde metakron tümörlerin görülme riskinin artması nedeniyle bu hastalara subtotal yada total kolektomi önerilmektedir. Şayet subtotal kolektomi yapılacaksa, kalan kolon kısmında malignite gelişme riski devam ettiğinden dolayı periyodik endoskopik takip önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rozen P, Fireman Z, Figer A, et al. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. *Cancer* 1987; 60: 248.
2. Randal W, Burt RW. Familial and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 4.
3. Lynch HT, Kimberling W, Albano WA, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Cancer* 1985; 56: 934.
4. Ponz de Leon M, Sassetelli R, Sacchetti C, et al. Familial aggregation of tumors in the three year experience of a population based colorectal cancer registry. *Canc Res* 1989; 49: 4344.
5. Lynch HT. The surgeon and colorectal cancer genetics. Case identification surveillance, and management strategies. *Arch Surg* 1990; 125: 698.
6. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk of families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analyses. *Gastroenterology* 1986; 110: 1020.
7. Lanzpa SJ, Lynch HT, Smyrk TC, et al. Colorectal adenomas in the Lynch syndromes: Result of colonoscopy screening program. *Gastroenterology* 1990; 98: 1117.
8. Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, et al. The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424.
9. Marra C, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: The syndrome, the genes and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1114.
10. Itoh H, Houston RS, Harocopos C, Slack J. Risk of cancer death in first-degree relatives of patient with hereditary nonpolyposis cancer syndrome (Lynch type II): A study of 130 kindreds in United Kingdom. *Br J Surg* 1990; 77: 1367.
11. Liu B, Nikolaides NC, Markowitz Z, et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers microsatellite instability. *Natur Genet* 1995; 9: 48.
12. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. An updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535.
13. Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer-Lynch syndromes I and II. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 679.
14. Codori AM. Psychological opportunities and hazards in predictive genetic testing for cancer risk. *March* 1997; 26: 1.