

Hereditær Non Polipozis Kolorektal Karsinoma (LYNCH Sendromu)

Dr. Sezer GÜNER, Dr. Mehmet GÜREL, Dr. Ahmet E. DEMİRKIRAN,
Dr. Fatih HİLMİOĞLU, Dr. Tülay TECİMER, Dr. İnanç E. GÜNER

Özet: Kolorektal karsinoma olguları içerisinde %2-5 kadar bir kısmı oluşturduğu bildirilen hereditær non-polipozis kolorektal karsinoma (HNPCC veya Lynch sendromu), oldukça ender görülen ve otozomal dominant geçişli bir klinik tablodur.

Kolorektal karsinomalarda familial öykü ve genetik faktörlerin giderek önem kazanmasına karşın, HNPCC tanısının kesinleşmesi için aile öyküsünün 'Amsterdam kriterlerine' uyması gerekmektedir.

HNPCC öyküsü olan bir aileden biri semptomatik, diğeri asemptomatik iki olguda sol kolonda tümöral oluşum saptanarak opere edilmiştir. Bu çalışmada bu olgular nedeniyle literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Lynch sendromu I, HNPCC, kolorektal karsinoma.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 160.000 yeni kolorektal karsinoma olgusu saptanmaktadır(1). Yapılan çalışmalar sonucunda bunların konjenital genetik bozukluklara bağlı olabileceği kadar, başta diyet olmak üzere çeşitli çevresel faktörlere bağlı olarak gelişen mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

İlk olarak 1895'de Lynch (2) tarafından tanımlanan ve kendi adıyla anılan bu tablonun iki klinik subtipi bulunmaktadır: Lynch sendromu-I tipinde özellikle 2-3. dekatlarda ortaya çıkan ve daha çok sağ kolonda yerleşen, senkron veya metakron multifokal primer kolon tümörleri şeklinde tanımlanan bir tablodur. Lynch sendromu-II tipinde ise, Lynch sendromu-I tipindeki tüm özelliklere ilaveten, başta endometrium, over ve mide olmak üzere kolon dışında da multiple karsinom görülme özelliği bulunmaktadır. Her iki klinik formunda da kolonda yaygın polipozis hali yoktur.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı, Malatya.

Summary: HEREDITARY NON POLYPOSIS COLORECTAL CARCINOMA (LYNCH SYNDROME):

Familial non polyposis colorectal carcinoma (HNPCC or Lynch syndrome) is a rare and autosomal dominant inherited clinical entity, which constitutes 2-5% of colorectal carcinoma cases.

Genetic factors and family history is of importance in colorectal carcinoma but for definite HNPCC diagnosis the family history must fulfill the 'Amsterdam criteria'.

One symptomatic and one asymptomatic members of a family with HNPCC history were operated in our Surgery Department. Because of these cases, the literature is reviewed.

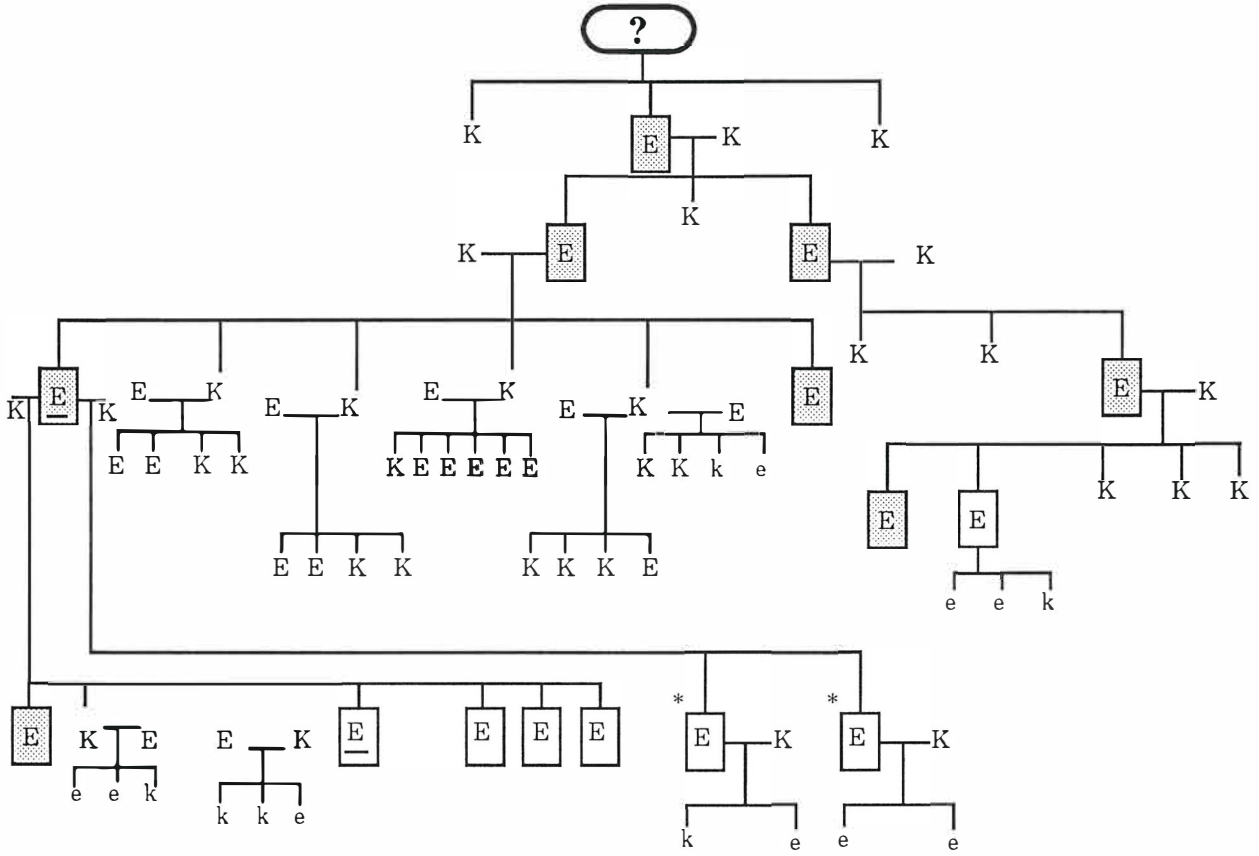
Key words: Lynch syndrome I, HNPCC, colorectal carcinoma.

HNPCC olgularının tüm kolorektal karsinomlar içinde %2-5 kadar bir kısmını oluşturduğuna dair yayınlar bulunmakla birlikte (3,4) bu konudaki veriler oldukça değişkendir(5).

Kolorektal karsinomlarda genetik faktörlerin rol önemli rol oynadığı kabul edilmekte birlikte, Lynch sendromu tanısının kesinleşmesi için aile öyküsünün mutlaka 'Amsterdam kriterlerine' uyması gereklidir.

Bu makalede İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında, iki üyesinde kolon karsinomu saptanarak opere edilen Lynch sendromu I olan bir aile ve bu konudaki literatür bilgileri gözden geçirilmektedir.

OLGU 1: 36 yaşında erkek hasta, yaklaşık 1.5 aylık sol alt kadranda dolgunluk hissi, zaman zaman kanlı ve mukuslu gaita yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın soy geçmişi incelendiğinde, babası, amcası ve bir kardeşinin kolon karsinomu nedeniyle ölmüş olduğu ve ayrı anneden olmasına rağmen iki kardeşinin



Şekil 1: Saptadığımız Lynch I sendromlu ailenin pedigrisi.

Aile öyküsünde ancak dört kuşak geriye gidilebilmiştir. Ailedeki kadınlar ve bunlardan olan çocuklarda kolorektal karsinoma saptanmamıştır. Yine kadınlarda ekstrakolonik karsinoma öyküsü saptanmamıştır. Buna karşın tüm erkek bireyler ve erkek çocuklarında kolorektal karsinoma öyküsü vardır.

■: Kolorektal karsinoma saptanan bireyler

■: Kolorektal karsinoma nedeniyle eks olan bireyler

E: Rekürrens görülen bireyler

e: Yirmi yaş altındaki erkek bireyler

*: Kliniğimizde opere edilen olgular.

de kolon karsinomu nedeniyle opere edildiği öğrenildi. Aynı anneden olan bir kardeşinin herhangi bir yakınması yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde ve rektal tuşesinde bir özellik yoktu. Hastaya önce rektosigmoidoskopi uygulandı. Anal vergeden 30cm proksimalde, yaklaşık 3 cm bir segmenti skiröz tarzda tutan vejetan bir kitle saptanarak biyopsi alındı. Daha sonra uygulanan pankolonoskopide bu lezyon dışında şüpheli bir lezyon ve/veya tümör odağına rastlanmadı. Biyopsi sonucu adenokarsinom olarak rapor edildi.

Hastanın abdomino-pelvik ultrasonografisi ve İVP tetkiklerinde metastaza ait bir bulgu saptanmadı. Diğer tüm laboratuvar tetkikleri de normal sınırlar içindeydi.

Bu bulgularla operasyona alınan hastada 35 cmde, yaklaşık 5cmlik bir segmenti skiröz tarzda tutan ve mezenterik yüzde 1-2 adet milimetrik serozal invazyon gösteren tümör saptandı. Lenfatik tutulum ve lokal invazyon yoktu. Hastaya 'ekstended sol hemikolektomi' uygulandı.

Hastada postoperatif herhangi bir komplikasyon saptanmadı ve 8. gün taburcu edildi.

Postoperatif olarak bakılan tümör markerları (CAE ve Ca19-9) normal sınırlardaydı.

Hastaya kemoterapi (Ca folinate + 5-Fluorouracil) başlandı.

OLGU 2: Birinci olgunun 38 yaşındaki ve herhangi bir yakınması olmayan ağabeyinde yapılan kolonoskopik inceleme sonucu, anal vergeden 70 cm proksimalde, yaklaşık 3.5 cm çapında polipoid bir lezyon saptanarak biyopsi alındı. Patolojik inceleme sonucu villöz adenomla uyumlu olarak rapor edildi.

Hastanın Ultrasonografik incelemeleri sonucu patolojik bulgu saptanmadı.

Aile öyküsü gözönüne alınarak hastaya operasyon planlandı ve sol hemikolektomi uygulandı. Spesimenin patolojik incelenmesinde villöz adenom zemininde gelişmiş bir adenokarsinom odağı saptandığı fakat kolon duvarına yayılım olmadığı bildirildi.

Postoperatif herhangi bir komplikasyon saptanmayan hasta 8. gün taburcu edildi.

Postoperatif çalışılan tümör markerleri normal sınırlarda bulundu. Hastaya ek bir tedavi planlanmadı.

AİLE ÖYKÜSÜ: Hastaların yapılan aile incelenmesinde kayıtlar yönünden ancak dört kuşak geriye gidilebildi (Şekil 1).

Ailenin tüm erkek bireylerinde kolon karsinomu öyküsü bulunurken, beyin tümörü nedeniyle kaybedilen olan bir olgu dışında kadın bireylerde karsinom öyküsüne rastlanmadı. Keza kadın bireylerden olan kız veya erkek çocuklarda da karsinom öyküsüne rastlanmadı.

Aile öyküsünde tümü erkek olarak saptanan 13 bireyden 8 tanesi kolon karsinomu nedeniyle kaybedilmiş olup, birisi bu olgulardan, diğeri ise halen yaşamakta olan iki bireyde rekürrens nedeniyle reoperasyon öyküsü bulunmaktadır. Tüm olgularda kolon karsinomu tanısı 35-45 yaş arasında verilmiştir.

Olguların 4 tanesinde tümörün lokalizasyonu hakkında bilgi almak mümkün olamamıştır. Bunun dışındaki 5 olguda tümör sağ kolonda, 4 olguda ise sol kolonda lokalize olduğu saptan-

mıştır. Rekürrens saptanan iki olgudan birinde ilk tümör sağ kolonda, rekürrens ise sol kolonda; rekürrens ise sol kolonda; diğeri ise gerek primer tümör gerekse rekürrens sağ kolonda saptanmıştır.

Aynı baba ve farklı anneden doğan 5 erkek kardeşin tümünde kolon karsinomu saptanmış olup, bizim olgularımız da bunlardan ikisidir.

Ailede saptanan kolon karsinomlu olgulardan sadece sağ olup ulaşılabilen dördüncü kuşak 5 bireyde çalışılan tümör markerları (CAE, Ca 19-9) normal sınırlarda bulunmuş ve pankolonoskopik incelemelerde patolojik bulguya rastlanmamıştır. Kadın bireylerde yapılan jinekolojik inceleme sonuçları da normaldir.

TARTIŞMA

Hereditær non-polipozis kolorektal karsinom (HNPCC veya Lynch sendromu) erken yaşlarda ortaya çıkan, daha çok sağ kolonu tutan, senkron veya metakron multiple primer kolorektal neoplaziler ve otozomal dominant geçişle karakterli bir tablodur. Genetik özelliğine karşın, familiyal polipoziste olduğu gibi tüm kolonda yaygın polipoid lezyonlar yoktur. İnsidansı hakkında kesinleşmiş bir oran olmamakla birlikte, tüm kolorektal karsinomlar içinde 2-5% kadarını oluşturduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (3,4,6).

HNPCC tanısının kesinleşebilmesi için kolorektal karsinomların saptandığı aile bireylerinin mutlaka Amsterdam kriterlerine uyması gereklidir. Bu kriterlere göre:

1. En az 3 aile bireyinde kolorektal karsinom öyküsünün olması,
2. En az 2 aile bireyinin yakın akraba olması
3. En az bir aile bireyinde karsinomun 50 yaş altında ortaya çıkmış olması gerekmektedir.

Bizim saptadığımız ailede, kesin hastalık öyküsü yönünden ancak dört kuşak geriye kadar gidilebilmiştir. Tümü birinci derece yakın akraba olan toplam 13 olgunun tümünde kolorektal karsinoma ilk tanısı 25-45 yaşlar arasında verilmiştir. Amsterdam kriterlerine tamamen uyması nedeniyle HNPCC tanısı kesin olarak verilebil-

miş; ekstrakolonik bir tümör öyküsüne rastlanmaması (bir hastadaki beyin tümör öyküsü hariçinde) nedeniyle Lynch sendromu I olarak değerlendirilmiştir.

HNPCC'un, otozomal dominant geçişli bir genetik bozukluk sonucu ortaya çıktığı hemen hemen tüm yayınlarda bildirilmektedir. Wu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, karsinomlu olgularda genetik defektin 5q, 17p, 18q ve 22. kromozomlardaki tümör supresör genlerdeki bozukluk sonucu oluştuğu, erken olgularda ise bozukluğun daha çok (CA)n seviyesinde olduğunu bildirmektedirler (7). Young ise genomik instabilitenin tümörlerinde görülmesine karşılık adenomlarda gözlenmediğini bildirmektedir (8). Bizim olgularımızın mensub oldukları ailede, patolojinin tümüyle erkek hastalar ve onlardan olan erkek bireylerde görülmesi, otozomal dominant geçişin kuralları ile çelişmekte ve pedigri-nin incelenmesi daha çok Y-kromozomuna bağlı bir genetik anomali varlığını düşündürmektedir. Ancak kromozom analizi yapma olanağımızın bulunmaması nedeniyle bu gözlemimizi kanıtlamak mümkün olmamıştır.

Lynch sendromunda tümöral lezyonların dağılımı incelendiğinde çoğunlukla sağ kolonun tutulduğu bildirilmektedir (5). Joblonska ve arkadaşları, 339 olguluk serilerinde %74 olguda lezyonun sağ kolonda olduğunu bildirmektedirler (9).

Ekstrakolonik karsinomların varlığı ile ayrılan Lynch sendromu II tipinde ise en sık görülen kolon dışı maligniteler kadın genital, üriner ve üst gastrointestinal sistemde görülmektedir.

Lynch sendromu tanısı olan ailelerde, periyodik pankolonoskopi, erken tanı ve takipte altın kural olarak önemini korumaktadır (5,6,9-11). Ancak kolonoskopinin ne sıklıkla yapılması gerektiği hakkında tam bir fikir birliği yoktur. Vasen (11), kolonoskopiyi 2-3 yılda bir önermekte ve 60 yaşın üzerinde bu intervallerin daha uzatılabileceğini bildirmektedir. Buna karşın Joblonska (9), Lynch sendromlu ailelerde tüm bireylerin 6-12 ayda bir kolonoskopik muayeneden geçirilmesi gerektiğini savunmaktadır. Bu konudaki tüm yayınlarda periyodik kolonoskopiler sırasında lezyonların adenom fazında yakalanma şansının çok daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bizim saptadığımız aile bireyleri de periyodik kolonoskopi programına alınmıştır.

Pankolonoskopi yanısıra, tanısı kesinleşmiş ailelerde gastroskopi, jinekolojik incelemeler, ürografi ve kolanjiografinin de rutin uygulanmasını öneren yayınlar mevcuttur (6). Lynch ve arkadaşlarının (11) yaptıkları bir çalışmada HNPCC ve familial polipozisli olgularda genetik defektin kromozom üzerindeki aynı 5q21-q22 lokusu üzerinde olduğunu ve üst gastrointestinal bulguların da benzerlik göstermesi nedeniyle, bu hastaların takibinde rutin üst GİS tarama ve endoskopik muayenelerin de önemini vurgulanmaktadır.

Laboratuvar yöntemleri içinde tümör markerlerinin (CAE, Ca 19-9), rekürrens ve risk gruplarının izlenmesi yönünden takibi önerilmektedir. Bizim olgularımızın ailesinde ulaşılabilen canlı 5 bireyde çalışılan postoperatif tümör marker seviyeleri normal sınırlarda bulunmuşlar ve takip programına alınmışlardır.

Rutin kolonoskopik incelemeler sırasında mukozaya normal görülebileceği gibi, adenomatöz gelişmelerin veya tümöral oluşumların yakalanması söz konusudur. Joblonska (9), 339 olgunun uzun süreli kolonoskopik izlemleri sırasında %16 olguda karsinom, %32.1 olguda ise adenom saptadıklarını ve tüm olgularının rezektabl olduğunu bildirmektedir. Lanspa (11), HNPCC tanılı ailelerde 3 yıl sonunda %29.6 olguda adenom, %3.7 olguda adenom zemininde karsinom saptandığını bildirmektedir. Yazarlar adenom olmaksızın kolorektal karsinom gelişmesinin son derece düşük bir olasılık olduğunu ve bu nedenle de erken aşamada adenomların saptanmasının ve çıkartılmalarının riski azalttığını bildirmektedirler. Jass ve ark. (15), adenomların daha çok villöz tipte olup, malign transformasyona daha eğilimli olduğunu bildirmektedir.

Öte yandan bazı yazarlar tarafından kolonoskopik olarak normal görülen mukozadan da biyopsi alınmasının, riskli hastaları saptamak yönünden faydalı olacağı bildirilmektedir. Richter ve ark. (13), normal popülasyon ve HNPCC öyküsü olan bireylerin normal görünümlü kolorektal mukozaya biyopsileri üzerinde yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada mukozal kriptlerin boyu, yüzey genişliği, lamina propriadaki iltihabi hücre infiltrasyonu gibi kriterleri incelemişlerdir. Sonuçta HNPCC grubunda kriptlerde kısal-

ma, epitel hücresi adedinde azalma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunda anlamlı bir artış bulduklarını ve bu bulgularının karsinom gelişme riskini saptamak yönünden anlamlı bir parametre olabileceğini bildirmektedirler.

Tedavi prensibi olarak literatürde belirtilen, saptanmış karsinom olgularında segmenter rezeksiyonun yetersiz olabileceği ve bu nedenle de subtotal bir kolektominin daha akılcı bir yöntem olduğu bildirilmektedir (14). Buna karşın adenomatöz lezyonlarda ise segmenter rezeksiyonun HNPCC tanılı hastalarda indikasyonu olabileceği fakat adenomun eksizyonunun da yeterli olabileceğini belirten yayınlar mevcuttur (11,14,15). Karsinomlarda adjuvan terapiler kolorektal karsinomlardaki prensipler dahilinde uygulanmaktadır.

Kliniğimizde saptanan iki olgudan gelişmiş kar-

sinom saptanan birinci olgumuza sol ekstended hemikolektomi; 3 cm çapında adenom saptanan ikinci olgumuzda ise standart hemikolektomi uygulanmış ve patolojik inceleme sonucu adenom zemininde karsinom gelişimi saptanmıştır.

Sonuç olarak HNPCC tanısı olan olgularda periyodik muayene sonucu erken tanı ve tedavinin önemi vurgulanmakta ve özellikle histopatolojik olarak karsinom saptanan olgularda fazla konservatif olmayan bir cerrahi tedavi ve gerekirse de kemoterapi ve radyoterapinin ilave edilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte hastalığın genetik ve klinik özellikleri kadar, ülkemizde hastaların takip yönünden kooperasyon zayıflığı da gözönüne alındığında, özellikle Lynch sendromu I tanısı olan hastalarda, familial polipoziste olduğu gibi total bir kolektominin indikasyonu da üzerinde düşünmeye değer bir soru olabilir.

KAYNAKLAR

1. Rustgi AK, Podolsky DK: Molecular basis of colon cancer. *Annu Rev Med* 1992; 43: 61-68.
2. Lynch HT, Krush AJ: Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971; 27: 1505.
3. Kee F, Collins BJ: Families at risk of colorectal cancer: who are they? *Gut* 1992; 33(6): 787-790.
4. Svendsen LB, Sandergaard JJ, Bernstein IT, Bisgaard ML: Hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Ugeskr Laeger* 1992; 154(14): 917-920.
5. Boland RC: Malignant tumors of the colon Yamada Textbook of Gastroenterology (eds: Manke D, Winters R, Bellus MA, Elroy M) J.B. Lippincot Co., Philadelphia, USA., 1991; pp: 1768-1813.
6. Benatti P, Sassatelli R, Roncucci L, Pedroni M, et al: Tumor spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) and in families with suspected HNPCC: a population based study in Italy. *Int J Cancer* 1993; 54(3): 371-377.
7. Wu C, Akiyama Y, Imai S, Nagasaki H: DNA alterations in cells from hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Oncogene* 1994; 9(3): 991-994.
8. Young J, Leggett B, Gustafson C, Ward M et al.: Genomic instability occurs in colorectal carcinomas but not adenomas. *Hum Mutat* 1993; 2(5): 351-354.
9. Johlonska M, Rezinova I, Svitavsky M, et al.: Early diagnosis of colorectal carcinoma in the familial carcinoma syndrome (lynch 1 and Lynch 2). *Bratisl Lek Listy* 1993; 94(6): 1159-1163.
10. Vasen HF: Periodic examination of families with hereditary non-polyposis carcinoma in the netherlands: a study of 41 families. *Ned Tijdschr Geneskd* 1994; 138 (2): 63-66.
11. Lanspa SJ, Jenkins JX, Watson P: Adenoma follow-up in at risk Lynch syndrome family members *Anticancer Res* 1993; 13(5): 1793-1794.
12. Lynch HT, Smyrk TC, Lanspa SJ, et al.: Upper gastrointestinal manifestations in families with hereditary flat adenoma syndrome. *Cancer* 1993; 71(9): 2709-2714.
13. Riehtre A, Yang K, Richter F, Lynch HT, Lipkin M: Morphological and morphometric measurements in colorectal mucosa of subjects at increased risk for colonic neoplasia *Cancer Lett* 1993; 74 (1-2): 65-68.
14. Mecklin JP, Jarvien H: Treatment and follow-up strategies in hereditary non-polyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993; 36 (10): 927-929.
15. Jass JR, Steward SM: Evolution of non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 1992; 33(6): 783-786.