

OLGU SUNUMLARI

**HEREDİTER NONPOLİPOZİS KOLOREKTAL
KANSER AİLESİ****A FAMILY WITH HEREDITARY NONPOLIPOID COLOCTERAL
CARCINOMA**

Emin YEĞİNBOY
Mehmet Emin BÜYÜKERKEMEN
Ümit BAYOL
Cezmi KARACA
Atilla ÇÖKMEZ

SUMMARY

Hereditary Nonpolypoid Colorectal Carcinoma (HNPCC) is transmitted with autosomal dominant inheritance.

In a Turkish family, 3 of 5 siblings had colon carcinoma. The development of cancers was in first-degree relatives, the mean age 34 years, predominance of proximal colonic cancer without antecedent polyposis.

These criteria were compatible with HNPCC criteria. Screening should be initiated at the age of 25 and continued during the whole life of the every member of these families.

(Key words: Familial Colonic Cancer, Familiality, Family History, Lynch Syndrome)

ÖZET

Hereditör nonpolipoid kolorektal karsinomlar (HNPCC) otozomal dominant kalıtım sonucu ortaya çıkmaktadırlar. Retrospektif olarak değerlendirdiğimiz bir ailede aynı ebeveynlerden olma beş kardeşten üçünde kolon kanseri gelişmiştir. Olgular arasında birinci derecede akrabalık görülmesi, 2'sinin proksimal kolonda yer alması, ortaya çıkış yaşı ortalamasının 34 olması ile HNPCC kriterlerine uyum göstermektedir. HNPCC ailelerinde birinci derece akrabalıkta malinite riskinin yüksek olması, bireylerin 25 yaşından itibaren yaşam boyu sürecek bir izlem programına alınmalarını gerektirmektedir.

(Anahtar sözcükler : Aile anamnezi, Ailevi Kolon Kanseri.)

Genel Cerrahi Servisi (Op.Dr.E Yeğınboy,
Op.Dr.M.E Büyükrekmen) SSK Afyon Hastn.

Patoloji Lab. (Doç.Dr. Bayol)

3. Cerrahi Kli. (Op.Dr.C Karaca) SSK Tepecik Hastn. İZMİR

1. Cerrahi Kli. (Op.Dr.A Çökmez) Atatürk Devlet Hastn. İZMİR

Yazışma : Op.Dr.E Yeğınboy

Zübeyde Hanım Hastn. BOSTANLI

Son yıllarda çeşitli yayınlarda kolorektal karsinom olgularının % 1 ile % 10 nun otozomal kalıtım sonucu ortaya çıktıkları kabul edilmektedir (1, 2, 3). Herediter kolorektal karsinomlar dört gruba ayrılırlar: a) ailevi adenomatöz polipozis koli sonucu gelişen kolorektal karsinomlar, b) ailevi kolon kanseri, c) soliter kolon polipleri zemininde gelişen kolorektal karsinomlar, d) herediter nonpolipoid kolorektal karsinomlar (3, 4). Ailevi adenomatöz polipozis koli, kolorektal karsinomların % 1'den azını oluşturur. Öncelikle rektosigmoid bölgede sayıları binlere ulaşabilen polipler mevcuttur. Hastalığın tanı yaşı ortalama 25, malinitenin ortaya çıkış yaşı ise 37 dir. Hastalıkla ilgili gen 5 nolu kromozomun uzun kolu 21 nolu bölgesinde tanımlanmış ve (Familiyal Adenomatöz Polipozis) FAP geni olarak isimlendirilmiştir. Bu genetik bölgede yapılan çalışmalarda ikinci bir supresör gen bulunmuş ve (Mutated Colorectal Cancer) MCC olarak adlandırılmıştır (1, 4, 5). Ailevi kolon kanseri polip etiolojisi olmadan birinci ve/veya ikinci derece akrabalıkta en az iki kişide kolon kanserinin ortaya çıkmasıyla tanımlanır. Ortaya çıkış yaşı, malinitenin kolon ve rektumdaki dağılımı, senkron ve metakron özellikleri açısından koloktreal kanserlerin genel popülasyondaki dağılımından bir farklılık göstermez (4). Birinci derece akrabalıkta kolon malinitesi görülmesi, aile bireyleri arasındaki kolon kanseri riskini genel popülasyona oranla iki ile üç kez arttırmaktadır (4, 6). Kolorektal karsinomlu olguların % 90'ın da 17. kromozomun kısa kolunun 13.1 nolu bölgesinde supresör görevi yapan p53 proteinin kaybolduğu veya mutasyona uğradığı saptanmıştır (5). 1990 yılında kolon kanserlerinin % 70'in de 18 nolu kromozomun uzun kolu da yer alan kaybolmuş bir supresör gen saptanarak (Deleted in Colorectal Carcinoma) DCC olarak isimlendirildi (5, 6). Soliter (discrete) kolon polipleri ve kolorektal karsinomlar arasında herediter bir ilişki olduğuna inanılmaktadır. Yazarlara göre, adenom ancak anormal bir mukozada gelişebilir. Her an yeni bir polip ya da kanser çıkabilir ve bu

kanserin adenom kaynaklı olması da gerekmez (7). Büyük villöz adenomların maliniteye dönüşme riski % 30-% arasında değişmektedir. Bu risk tübüler adenomlar için ortalama % 3 dür. Polip zemininde gelişen malinitelerin % 60 ı ortalama 60 yaşında ortaya çıkarlar. HNPCC, polipozis olmadan otozomal dominant kalıtımla geçen kolorektal karsinom oluşumu tanımlar. Lynch 1 ve Lynch 2 olarak iki değişkeni vardır. Lynch 1 (Herediatry Site Specific Nonpolipo Colonic Cancer) malinitenin genç yaşta, çoğunlukla proksimal kolon segmentlerinde ortaya çıkması, eş ve ayrı zamanlarda başka kolon malinitesinin görülmesindeki sıklık ile tanımlanır. Lynch 2. (Carcinom Family Syndromes) aynı özelliklerin yanında sıklık sırasına göre düzenlenmiş kolon dışı maliniteler görülür. Başta endometrium mide ve larinks, pankreas, üst üriner sistem ve ince bağırsak kanserleri, B hücreli lenfatik lösemi görülür. Lynch 1 ortalama 41,3 Lynch 2 ise 44,8 yaşında görülürken % 72,3 sağ kolon kanseri, % 22,5 eş zamanlı kanser, % 40 on yıl içinde ayrı zamanlarda kanser oluşma riski vardır (4, 7-11). Her iki sendromda eşlik eden sayıda (en fazla) adenomatöz polipler görülebilmektedir. Sıklıkla polipler kanser ile aynı zamanda ortaya çıkmaktadırlar (13).

OLGU 1 : (Prot. No : 3209-188) 41 yaşında erkek. Rektal kanama, tenezm, kilo kaybı yakınmaları ile 21.4.1990 tarihinde Afyon SSK Hastanesine başvuran hastaya yapılan rektosigmoidoskopik tetkikte anal kenardan 15 cm proksimalde ülser ve vejetan bir kitle ile karşılaşıldı. Alınan biyopsi sonucunun adenokarsinom gelmesi üzerine ameliyata karar verildi. İzmir SSK Tepecik Hastanesinde 14.5.1990 tarihinde yapılan ameliyatta anarektal çizgiden 15 cm proksimalde serozayı aşmış, lümeni daraltan kitle görüldü. Hastaya anterior rezeksiyon yapıldı. Ameliyat materyalinin patolojik değerlendirilmesi orta derecede diferansiye mukoid komponentler içeren adenokarsinom olarak geldi. Ayrıca kanser kitlesine yaklaşık 3 cm uzaklıkta bir adet tubulövilöz

yapıda bir polip bulunduğu gözlemlendi (T₄N₀M₀). Hastaya adjuvan radyoterapi uygulandı. Hasta 66 aydır yakınmasız bir yaşam sürdürmektedir.

OLGU 2 : (Prot. No : 191/3230) 37 yaşında kadın. İlk olgunun kızkardeşi olan hasta 2.8.1990 tarihinde karın sağ alt kadranda kitle, ağrı, kilo kaybı yakınmaları ile Afyon SSK Hastanesine başvurdu. Hasta çekilen baryumlu kolon grafisinde çıkan kolonda kitle saptanması üzerine 6.8.1990 tarihinde ameliyat edildi. Ameliyatta çıkan kolon orta bölümde 6x7x8 cm boyutlarında serozayı aşan kitle ile karşılaşıldı. Hastaya sağ hemikolektomi-ucuca ileotransversostomi uygulandı. Ameliyat materyalinin patolojik değerlendirilmesi iyi diferansiye adenokarsinom olarak geldi (T₄N₀M₀). Hasta 62 aydır yakınmasız bir yaşam sürdürmektedir.

OLGU 3: (Prot. No : 1346-77) 24 yaşında erkek. İlk iki olgunun erkek kardeşi Hasta

18.2.1991 tarihinde epigastrium ağrısı, kilo kaybı, ateş yakınması ile acilen Afyon SSK Hastanesine yaptığı başvurusu sonucu yatırıldı. Yapılan tetkikler sonucu yalnızca mide-duodenum pasaj grafisinde pilorik bölgede ülser nişi saptanarak tıbbi tedavi uygulandı. Bir ay sonra hasta yine aynı hastaneye karın üst kadranda ağrı, kabızlık, kilo kaybı yakınmaları ile başvurdu. Baryumlu kolon grafisinde sol fleksurda kitle görüldü. 25.3.1991 tarihinde ameliyata alınan hataya sol fleksurada serozayı aşan ve dalak hilusuna yapışıklığı olan kitle ile karşılaşıldı. Sol hemikolektomi, splenektomi, ucuca kolokolostomi uygulandı. Hastada bir hafta sonra ileus gelişmesi üzerine acilen ameliyata alınarak, bridotomi yapıldı. Ameliyat materyalinin patolojik değerlendirilmesi serozayı aşmamış orta derecede diferansiye adenokarsinom olarak yapıldı (T₃N₀M₀). Hasta 56 aydan bu yana yakınmasız bir yaşam sürdürmektedir.

TABLO 1: Olguların Özellikleri

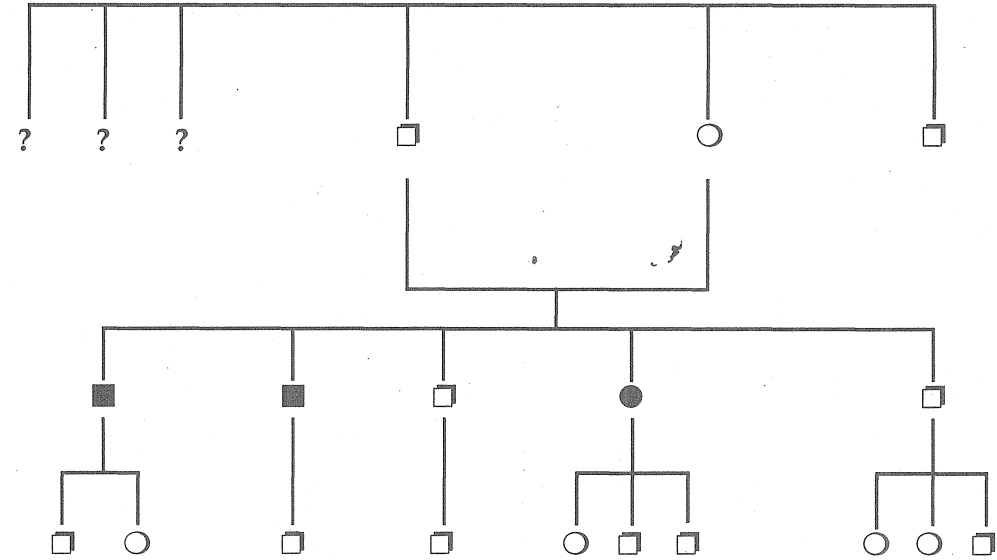
OLGU	YAŞ CİNS	TÜMÖR YERİ	PATOLOJİ	EVRE	CERRAHI TEDAVİ	ADJUVAN	İZLEM	SONUÇ
1	40 E	Rektosigmoid	Mukoid Adeno-Ca	T ₄ N ₀ M ₀	Ant.Rezeks.	RT	66	çok iyi
2	37 K	Sağ kolon	Adeno-Ca	T ₄ N ₀ M ₀	Sağ hemikol	-	62	çok iyi
3	24 E	Sol kolon köşesi	Adeno-Ca	T ₃ N ₀ M ₀	Sol hemikol	-	56	çok iyi

TARTIŞMA

Üç olgumuzdaki kolon malinitiesinin ortaya çıkış yaşı ortalamasının 34 olması iki olguda proksimal kolonda yerleşmesi HNPCC ile uyumludur. Aynı ailede birinci derece akrabalıkta üç bireyde kolon malinitesi görülmesi ailevi kolokteral karsinom ve HNPCC kriterleri ile uyum göstermektedir. Aile ağacında bir jenerasyon geriye gidilebilirdi ve herhangi bir malinite ile karşılaşılmadı (Şekil 1) HNPCC aileleri üzerinde yapılan ve 18. kromozomun DCC gen bölgelerinde

yapılan araştırmalarda herhangi bir özellik saptanmamıştır (1, 6). DNA sarmalında ortaya çıkabilen yanlış eşleşimleri tamir eden genetik mekanizma ilk kez E. Coli de bulundu ve MutH olarak isimlendirildi. Benzer gen insanda ikinci kromozomda (2p15-16), (2p22-21) saptandı ve hMSH2 olarak isimlendirildi. HNPCC ailelerinde yapılan araştırmalarda genç yaşta kolon kanseri gelişmiş bazı bireylerde hMSH2 geninin kodladığı proteinlerde mutasyon saptanması, mutasyon tamir mekanizmasının işlememesi ile açıklanmaktadır (5, 13). 1987 yılında Mecklin ve ar-

ŞEKİL 1: Ailenin Soyağacı



□ : Erkek ○ : Kadın ■ : Kolorektal kanserli erkek ● : Kolorektal kanserli kadın

kadaşları Orta Finlandiya popülasyonunda yaptıkları kolokteral karsinom taramasında 22 HNPCC ailesi saptamışlardır. Bu ailelerde malinitenin ortaya çıkış yaşı 30 ve 59 arasında sıklık gösterirken, diğer bireylerde 60 ve 80 yaş arasına rastlamaktadır (3). HNPCC ailelerinin asemptomatik bireyleri üzerinde yapılan karsinom taramalarında, 236 bireyden 137 sine (% 58) yerel koşullara bağlı olarak kolonoskopi veya fleksibl sigmoidoskopi/çift kontrastlı kolon grafisi uygulanmıştır. 4 hastada (% 8,8) kolon kanseri saptanmıştır (Dukes A bir, Dukes B bir, Dukes C iki olguda) (3,13). Lynch Amerika'da de 11 HNPCC ailesi üzerinde yaptığı araştırmalarda Lynch 1 e uyan 2 ailenin 574 ferдинin 34 'ünde kolokteral karsinom (%18,8), Lynch 2 ye uyan 9 ailenin 693 ferдинin 59'unda kolorektal ve kolon dışı malinite (% 25,6) saptamıştır. Kolokteral karsinomların

66 sı (% 68,8) proksimal, 30 u distal kolonda (%31,2) yerleşmişlerdir (9). Hollanda da ise Vasen ve arkadaşları saptadıkları 22 HNPCC ailesinde izlem programlarını 20 yaşından itibaren tüm yaşam boyu sürecek şekilde başlatmışlardır. İzlem programına katılan 168 kişinin 20'sinde kolorektal neoplazma görülmüştür. Bu lezyonlardan 14 ü adenom, 6'sı karsinomdur (Dukes A iki Dukes B dört olguda), ortalama yaş 46 dır (12). Bu tür malinite riski taşıyan ailelerde izlem programına erken başlanması gerekmektedir. Bu konuda ortak bir karar yoktur. Genel olarak izlem programı riski taşıyan asemptomatik aile bireylerinde 25-35 yaş arası başlatılmaktadır. Kolonoskopi rutin olarak her yerde kullanılmaktadır. Yerel koşullara uygun olarak fleksibl sigmoidoskopi/çift kontrast baryumlu kolon grafisi daha sık olarak kullanılmaktadır. Her üç hastamızı da yılda

bir baryumlu kolon grafisi ve bilgisayarlı kolon tomografisi ile izlemektedir. 1990 yılında Amsterdam'da ilk kez toplanan HNPCC-Uluslararası Ortak Çalışma Grubu, HNPCC un tanı, tedavi ve araştırmaları konusunda ortak kriterler oluşturması yolunda kararlar aldı. HNPCC tanımlaması üzerinde Amsterdam grubunun oluşturduğu kriterleri (a) üç veya daha fazla akrabada kanıtlanmış kolokteral kanser olması, (b) olguların arasında birinci derece akrabalık olması, (c) olguların iki veya daha fazla jenerasyona dağılması, (d) en az bir olgunun 45 yaşında genç olması şeklindedir. Uzun tartışmalar sonrası ekstrakolonik neoplazmalar metakron veya proksimal kolon maliniteleri şeklindeki özellikler tanımlama dışı bırakılmışlardır (13). HNPCC ailelerinde bireylerin bilinçlendirilmesi 13 yaşından itibaren başlatılmalı, 25 ile 35 yaş arası iki yılda bir, 35 yaş ve sonrası yılda bir kez kolonoskopi yapılmalıdır (4,14). HNPCC bireyler ayrı zamanlı malinite riskinin yüksek olması nedeniyle subtotal kolektomi uygulanması önerilmektedir. Ayrıca malinite riskinin yüksek olduğu endometrium, over, böbrek, üreter, mesane, ince barsak, safra yolları, mide gibi organlar özel bir izlem gerektirmektedir. Kolektomi geçirmiş HNPCC hastalarına yılda bir kez kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır. Kolokrekal karsinom ailelerinde ise 35 yaşından itibaren altı ayda bir dışkıda gizli kan tetkiki yanında, iki yılda bir endoskopik tetkik yapılmalıdır. Aynı izlem programı soliter polip ve kolorektal karsinom görülen aile bireyleri için de uygulanmalıdır. Bu bireylerde ise malinite görüldüğünde profilaktik amaçlı geniş cerrahi rezeksiyonlar önerilmektedir. Bugüne dek klinik çalışmalarda adenomatöz Polipoid kolorektal ailelerinin izlemlerinin 10 yaşından itibaren yılda iki kez endoskopik tetkik olarak sürdürülmesi önerilmektedir. Polipler ortaya çıkar çıkmaz subtotal veya total kolektomi uygulanmalıdır. Ayrıca kolon malinite riski taşıyan organlarda izlenmektedirler. Bugün artık böyle bir izlem programının, bu ailelerin yalnızca FAP geni

taşıyan bireylerinde güvenle uygulanabileceği görüşü yerleşmektedir (13).

HNPCC olgularında belirgin kromozomal defektin saptanamaması, spesifik biyomarkırın bulunamaması, tanı açısından gecikmelere yol açabilmektedir. Bu tür herediter olguların bilgileri bir merkezde toplanmalı, her türlü bilgi değişimi hemen iletilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Pletomaki P, Sistonen P, Mecklin JP. Evidence that the MCC-APC Region in 5q 21 is not the site for susceptibility to HNPCC: *Cancer Res* 1992 ; 52 : 4530-3.
2. Jass JR, Stewart SM. Evolution of hereditary nonpolypoid colorectal carcinoma. *Gut* 1992 ; 33 : 783-6.
3. Mecklin JK. Frequency of Hereditary Colocrectal Carcinoma. *Gastroent.* 1987 ; 53 : 1021-5
4. Lynch HT. The Surgeon and Colorectal Cancer Genetics *Arch Surg* 1990 ; 125 : 698-701.
5. Terzioğlu O. Kolorektal Kanserinin Oluşumunda Moleküler Genetik Değişiklikler. *SSK Tepecik Hastn Derg* 1994 ; 4 : (1-3) : 1-6.
6. Peltonaki P, Sistonen P, Mecklin JP. Evidence supporting exclusion of DCC Gene and a Portion of Chromosome 18q as the Locus Susceptibility to HNPCC. *Cancer Research* 1991 ; 51 : 4135-40.
7. Sayek I. *Temel Cerrahi*. Ankara Güneş Kitabevi. 1993 : 829-39.
8. Corman ML. *Colon and Rectal Surgery*. Philadelphia J.B. Lippincott Company 1993 : 490.
9. Lynch HT, Kimberling W, Albano W. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndromes 1 and 2) *Cancer* 1985 ; 56 : 934-8.
10. Lynch HT. Frequency of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma (Lynch Syndromes 1 and 2) *Gastroenterology* 1986 ; 90 : 486-96.
11. Watson P, Lynch HT. Extracolonic Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Cancer* 1993 ; 71 (3) : 677-85.
12. Vasen HF, Frieda C A, Jager H. Screening for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: A study of 22 Kindreds in the Netherlands. *Am J Med* 1989 (86) : 279-281.
13. Lynch MP. Surveillance in HNPCC. *Surg Oncol Clin North Am* 1994 ; 3 (3) : 479-97.
14. Şavaklıoğlu M, Yılmaz S, Kırmızıoğlu V, Elbilir DH, Şahin B. Lynch Sendromu. *Gastroent Derg* 1994 ; 2 (5) : 331-4.