

Lynch sendromu

Mustafa ŞAHİN, Faruk AKSOY, Ömer KARAHAN, Hüsnü ALPTEKİN

S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı KONYA

ÖZET

Kolon kanserlerinin etiyolojik faktörleri ile ilgili çalışmalar uzun süredir devam etmektedir. Genetik faktörlerin etkili olduğu iki klinik tablo tanımlanmıştır. Bunlar familial adenomatöz polipoid sendrom ve Lynch sendromudur. Otozomal dominant geçiş gösteren Lynch sendromu yüksek penetransa sahiptir ve kolon kanserlerinin küçük bir grubunu oluşturmaktadır. Birinci derece akrabalarından 4 kişide kolon kanseri bulunan ve kendisi de kolon kanseri nedeniyle opere edilen bir Lynch sendromu vakası literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanserleri, Lynch sendromu, Familial adenomatöz polipoid sendrom.

SUMMARY

Lynch syndrome

Studies related to the etiological factors of colon cancers have been carried on for a long time. Two syndrome affected by genetic factors have been defined; these are familial adenomatosis polypoid syndrome and Lynch syndrome. Lynch syndrome transmitted autosomal dominantly and had a high penetrans is a small group of colon cancers. A case operated for colon cancer, and there are 4 cases bearing colon cancer in her family is presented as a Lynch syndrome, and the related literature are reviewed.

Key Words: Colon cancers, Lynch syndrome, Familial adenomatosis polypoid syndrome

Kolon kanserlerinin etiyolojisinde genetik faktörlerin bağımsız bir risk faktörü olabileceği uzun süredir tartışılmaktaydı. Son yıllarda bu konuya ilgi artmış ve araştırmalar yoğunlaşmıştır. Rosen'in (1) bu konuya dikkat çekmesinden sonra kolon karsinogenesinde rolü olan genetik faktörler hızla belirlenmeye başlanmıştır. İlk olarak Lynch ve ark. (2,3) bu konuya dikkat çekmişler ve genetik faktörlerin rol aldığı kolon kanserlerini bir sendrom adı altında (Lynch Sendromu) tanımlamışlardır. Bu güne kadar kolorektal kanserlerin familial riski konusunda iki örnek ayrıntılı bir şekilde incelenebilmiştir; bunlar familial adenomatöz polipozis ve herediter nonpolipoid kolorektal kanserdir (HNPKK) (4). Sonuncu örnek Lynch sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Bu iki hasta grubunda hastalık otozomal dominant geçiş gösterir ve yüksek kolon kanseri riski ve penetransa sahiptir. Ancak bunların kolon kanserleri içindeki yüzdesi oldukça düşüktür (3,4).

Lynch ve arkadaşları ailede bir tane kolorektal kanser varlığının riski üç kat artırdığını ve Lynch Sendromu (LS) diyebilmek için ailede en az iki tane

birinci derece akrabada kolon kanserinin olması gerektiğini belirtmişlerdir (3).

Kliniğimizde opere ettiğimiz ve dört tane birinci derece akrabasında kolon kanseri olan bir hasta LS olarak değerlendirildi. Bu hastanın klinik özelliklerinin literatür eşliğinde tartışılması ve sunulması amaçlandı.

Olgu: E.T. 52 yaşında bayan hasta. Altı aydır devam eden künt vasıflı karın ağrısı ve son üç aydır beliren ve giderek büyüyen, sağ alt kadrana lokalize kitle, halsizlik şikayetleri ile başvurdu. **Fizik Muayene :** Genel durumu iyi, soluk renkte. Karın sağ alt kadranı tamamen dolduran, sol alt ve sağ üst kadrana taşan 25x15 cm çapında, orta sertlikte mobil bir kitle palpe edildi. **Abdominal Ultrasonografi:** Sağ alt kadranda heterojen eko gösteren, 22x13 cm çapında, sağ overden köken alabileceği düşünülen kistik kitle. **Batın Tomografisi:** İnen kolon distalinde duvar kalınlaşması, transvers kolon proksimalinde duvar kalınlaşması ve posteriorunda enkapsule mayi. **Kolon Grafisi:** İnen kolon distalinde dolma de-

fekti, transvers kolonun hepatik fleksuraya yakın kısmında dıştan bası mevcut, kontrast maddenin proksimale geçişi tam olmamaktadır (Şekil 1). **Kolonoskopi:** Anüsten itibaren 37. cm'de lümeni çepeçevre daraltan ve mukozada düzensizlik yapan kitle belirlendi (Şekil 2), kitleden biyopsi alındı. Kolonoskopi ile transvers kolondan öteye geçilemedi ancak düzgün sınırlı bası imajı izlendi. **Laboratuvar:** Kan biyokimyası normal, Hb: 7.5 gr/dL, serumda ölçülen AFP ve CEA değerleri normal düzeylerde idi. Gaitada gizli kan pozitif olarak bulundu. **Histopatoloji:** İyi diferansiye adeno kanser. **Aile Hikayesi:** Hastanın dedesinin (annesinin babası) ve annesinin kolon kanseri nedeniyle opere edildikleri ve hayatta olmadıkları öğrenildi. Hastane kayıtları incelenerek hastaların kolon kanserinden opere edildikleri doğrulandı. Büyük dayısının oğlunun (48 yaş) iki yıl önce, küçük dayısının üç yıl önce kolon kanseri nedeniyle opere edildikleri ve halen yaşamakta oldukları belirlendi. Hastalar kontrole çağırıldı, dosya özetleri istendi ve her ikisinin de kolon adeno kanseri nedeniyle opere edildikleri teyid edildi. Hastalar ve diğer aile fertleri takibe alındı. **Operasyon:** Orta hat kesi ile karna girildi, Transvers kolonun sağ yarısında 15x10 cm çapındaki tümör kitlesinin omentum ve yer yer ince barsak ansları ile dens olmayan yapışıklıklar oluşturduğu, sol kolon distalinde başka bir tümör kitlesinin lümeni çepeçevre daralttığı belirlendi. İnce barsak ve kolon düzeyinde obstrüksiyon belirtisi yoktu. Mezenterik lenf nodları ve karaciğerde metastaz belirtisi yoktu. İnce barsak yapışıklıkları kolayca ayrıldıktan sonra subtotal kolektomi yapıldı (Şekil 3), omentum spesimene dahil edildi. Devamlılık ileo-proktostomi şeklinde sağlandı. Hastaya postoperatif 5. gün oral başlandı, 8. gün taburcu edildi ve kemoterapi uygulanması için medikal onkoloji bölümüne sevk edildi. Hastanın aile bireylerinin kolon kanseri riski yönünden taramadan geçirilmesi gerektiği kendilerine bildirildi.

TARTIŞMA

Lynch sendromunun Tip I ve II olarak farklı iki klinik tipi tanımlanmıştır. En az üç akrabada kolon kanseri olması, iki farklı jenerasyonda ortaya çıkması ve vakalardan en az birinin 50 yaş altında olması her iki tip'in ortak özellikleridir. Bu bulgulara ilaveten kolon dışı başka bir malignitenin mevcut olduğu vakalar Lynch II olarak kabul edilmektedir (2). Sunulan hasta

Lynch I sendromu olarak değerlendirildi. Hastamızın aile fertlerinden 4 kişide kolon kanseri mevcuttu ve bunların tamamı birinci dereceden akrabaları idi (dedesi, annesi, dayısı, dayıoğlu). Bu hastalar 3 ayrı jenerasyondandır ve hastalardan birisi 50 yaş altındadır. Bu bulgular Lynch sendromu ile uygunluk göstermektedir.

Lynch sendromunda kolon kanseri ortaya çıkma yaşı ortalama 45 olarak bildirilmekte ve diğer kolon kanserlerine göre erken bir yaş olarak kabul edilmektedir (5). Genel olarak kolon kanseri ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekte ve en sık 70-80 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (6). Sunulan hasta 53 yaşındadır ve diğer aile bireylerinde kanser ortaya çıkış yaşı 46 ile 55 arasında olduğu belirlendi.

Lynch sendromlu ailelerde hayat boyu kolon kanserine yakalanma riski %80 olarak bildirilmektedir (5,7). Bu vakalarda sıklıkla metakron veya senkron tümörlere rastlanmaktadır, bu oran % 18.1 olarak bildirilirken ilk ameliyattan sonra tekrar kanser gelişme riski %40 olarak belirtilmektedir (8). Hastalarda bu durum dikkate alınarak operasyon esnasında tüm kolonun gözden geçirilmesi ve rezeksiyon sınırının geniş tutulması önerilmektedir (6,9,10). Sunulan hastada iki ayrı odakta kanser mevcuttu. Lezyonlardan birisi sağ kolonda idi ve büyük boyutlu kitle şeklinde idi, distaldeki lezyon ise daha küçük boyutta ve lümeni daraltmaktaydı. Hastaya subtotal kolektomi yapıldı ve ileo-proktostomi şeklinde devamlılık sağlandı.

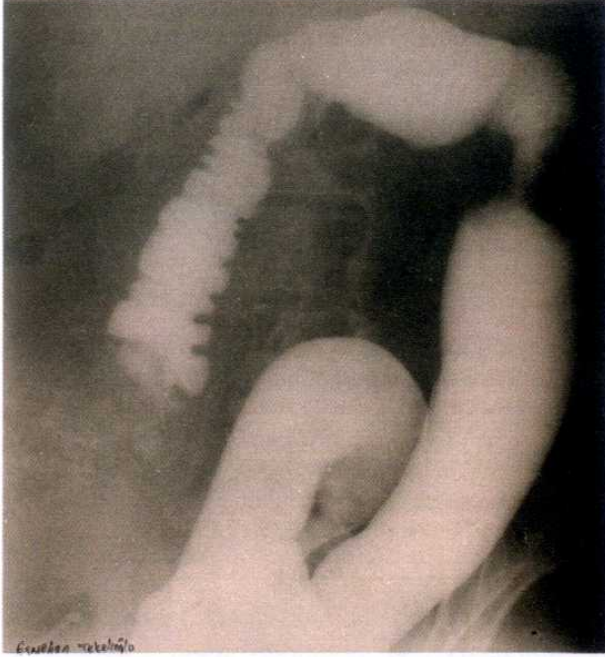
Lynch sendromunda tümörlerin % 70'den fazlasının splenik fleksuranın proksimaline yerleştiği ve uzak organ metastazı yapmaksızın büyük kitlelere ulaştığı bildirilmektedir (8,11). Hastamızda da benzer özellikler mevcuttu ve sağdaki tümörün ilk olarak geliştiği, soldaki tümörün ise daha sonra gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Bu sendromun sıklığı tam olarak bilinmemektedir ancak batı toplumunda kolon kanserlerinin % 1-5'ini oluşturduğu ve genellikle müsinöz veya taşlı yüzük hücreli adenokanser tipinde olduğu ve sporadik kolon kanserlerine göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu bildirilmektedir (10,11). Otozomal dominant geçiş gösteren Lynch sendromunun genetik yapısı tam olarak bilinmemektedir, ancak son yıllarda bu sendromla ilgili olarak 4 gen tanımlanmıştır ve has-

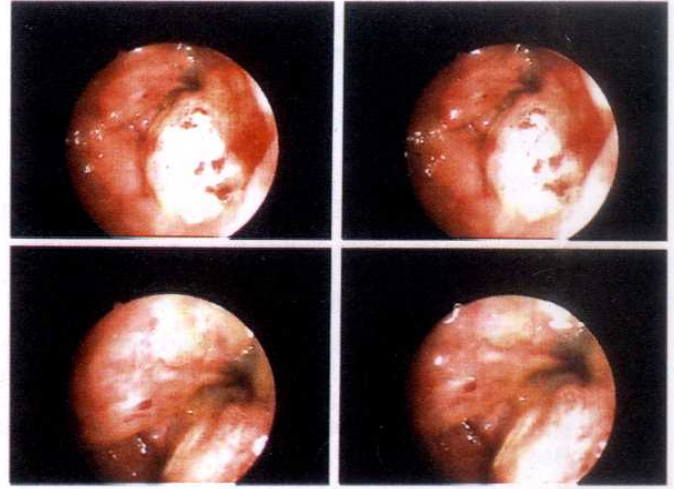
taların % 70'inde bu genlerden en az birisine rastlandığı bildirilmektedir (7,12). Bu genlerin bulunduğu Lynch sendromlu hastalarda diğer organ malignitelerine rastlanma oranının yüksek olduğu rapor edilmiştir (5,13).

Lynch sendromu tanısı konulan ailelerin fertlerinin taranması gereklidir. Tümörün çoğunlukla sağ kolona yerleşmesi nedeniyle tarama testi olarak kolonoskopi

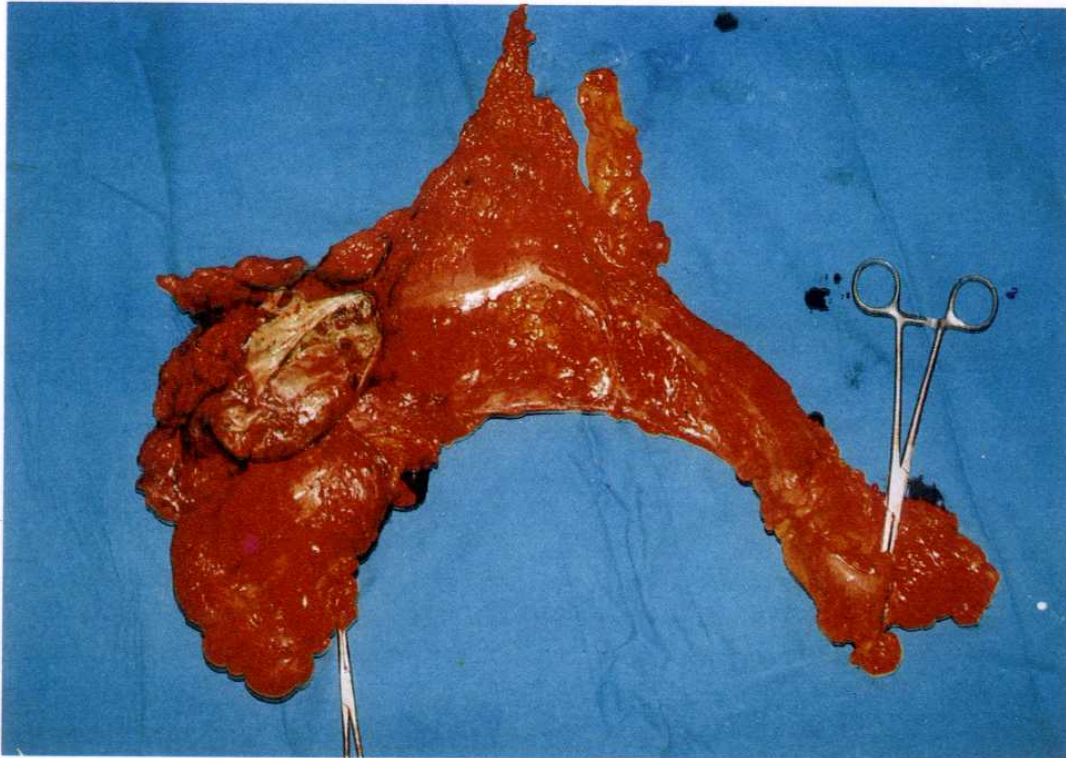
önerilmektedir (14,15). Taramaya 25 yaş ve üzerindeki aile fertleri alınır. Lynch ve diğer araştırmacılar yılda veya iki yılda bir kez kolonoskopi yapılmasını önermektedirler (9,14,16). Gaitada gizli kan bakılması yetersizdir. Diğer organların ultrasonografi, endoskopik tetkikler, tomografi ve sitolojik tetkiklerle değerlendirilmesi ve ikincil malignite açısından gözden geçirilmesi önerilmektedir (16).



Şekil 1 . Kolon grafisinde sigmoid kolonda dolma defekti ve transvers kolon proksimalinde dıştan bası ve pasajın engellenmiş olduğu görülmektedir.



Şekil 2 . Kolonoskopide lümen daralması ve kolon mukozasında ülserasyon ve düzensizlik görülmektedir.



Şekil 3 . Çıkarılan kolonik spesmen ve iki ayrı bölgedeki tümör kitlesi görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rozen P, Fireman Z, Figer A, Legum C, Ron E, Lynch HT. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. *Cancer* 1987;60:248-54.
2. Lynch HT. The surgeon and colorectal cancer genetics. Case identification surveillance, and management strategies. *Arch Surg* 1990;125:698-701.
3. Lynch HT, Kimberling W, Albano WA, Lynch JF, Biscione K, Schuelke GS, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Cancer* 1985;56:934-8.
4. Randal W, Burt RW. Familial and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996 25:4-11.
5. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH. Cancer risk of families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analyses. *Gastroenterology* 1986;110:1020-5.
6. Malazgirt Z. Kolon, rektum ve anüs. In:Özkan K, Özen N, Malazgirt Z (Eds). *Genel Cerrahi* Ankara, Hacettepe TAŞ 1996; p: 344-5.
7. Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colonic cancer. *Digestion* 1998;59:481-92.
8. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Sacchetti C, Zangheri G, Scalmati A, Roncucci L, et al. Familial aggregation of tumors in the three years experience of a population based colorectal cancer registry. *Canc Res* 1989;49:4344-8.
9. Cömert M, Kaplan M. Herediter nonpolipozis kolorektal kanserler (Lynch sendromu). *Güncel Gastroenteroloji* 1999;3:113-6.
10. Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Radice P, Presciuttini S, et al. Survival of patients with hereditary colorectal cancer: comparison of HNPCC and colorectal cancer in FAP patients with sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999;18:183-7.
11. Lanzpa SJ, Lynch HT, Symrick TC, Strayhorn P, Watson P, Lynch JF, et al. Colorectal adenomas in the Lynch syndromes: Result of colonoscopy screening program. *Gastroenterology* 1990;98:1117-22.
12. Marra C, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: The syndrome, the genes and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114-8.
13. Itoh H, Houlston 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 kinreds in United Kingdom. *Br J Surg* 1990;77:1367- 70.
14. Lynch HT, Symrick T. An update on Lynch syndrome. *Curr Opin Oncol* 1998;10:349-56.
15. Church J. Hereditary colon cancers can be tiny: a cautionary case report of the results of colonoscopic surveillance. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2289-90.
16. Lynch HT, Lanzpa SJ, Boman BM, Smyrk T, Watson P, Lynch JF, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer-Lynch syndromes I and II. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:679-712.