

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132. Kırk yaşındaki hiçbir şikâyeti olmayan kadın, ailesinde kanser hikâyesi olması üzerine danışmak için aile hekimine başvuruyor. Aile öyküsünden annesinin sağ olduğu ve 45 yaşında endometriyum kanseri tanısı aldığı, annesinin tek kardeşi olan dayısının da sağ olduğu ve 46 yaşında kolon kanseri tanısı aldığı öğreniliyor. Anne tarafından dedesinin ise 55 yaşında tanı aldığı metastatik üroepitelyal kanser nedeniyle öldüğü öğreniliyor. Sigara ve alkol alışkanlığı olmayan ve herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan hastanın sistem sorgusu ve fizik muayenesi normal saptanıyor.

Bu hastanın yönetimi sırasında aşağıdaki yaklaşımlardan hangisi en uygundur?

- A) Kan sayımı tetkiki de normal saptanır ise hastaya herhangi bir tarama önerilmez.
- B) Aile öyküsü Li-Fraumeni sendromu açısından tipiktir, hastaya öncelikli olarak TP53 geni dizi analizi önerilmelidir.
- C) Hasta ve ailesine Lynch sendromu açısından araştırılmaları önerilmelidir.
- D) Endometriyum ve kolon kanserleri toplumda sık görülen kanserler olduğundan herhangi bir araştırma gerekmemektedir.
- E) Hastaya 50 yaşına basmadan önce kolonoskopik tarama önerilmemelidir.

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı **Tüm Tus Soruları**, **Kamp** notlarımız ya da **non spesifik** slaytlardan **DEĞİL**, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları **şubelerimizde** kolayca edinip, referansları **kontrol** edebilirsiniz.)



TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

641

- **Peutz-Jeghers sendromu:** Mukokütanöz hiperpigmentasyon ve GIS'te multiple hamartomatöz polipler ile karakterizedir. Polipler **en çok ince bağırsakta** yerleşir. Bu hastalarda en sık **meme**, ikinci sıklıkta kolon kanseri görülür. **Pankreas kanseri** riskini en çok arttıran hastalıktır.
- **Juvenil polipozis:** Multiple hamartomatöz intestinal polipler ile seyreder. Düşük olmakla birlikte kolon kanseri gelişme riski vardır.
- **Cowden sendromu:** Kolonda multiple hamartomöz polipler, fasiyal trikilemmoma, el ve ayakta keratoz ile karakterizedir. Bu hastalıkta düşük olmakla birlikte kolon kanseri gelişme riski vardır. **Meme** ve **tiroid kanser riski yüksektir**.

Klinik Bilimler 132. soru
Dahiliye 2022 ders notu 3. Fasikül Sayfa 641

- **Hereditör non-polipozis kolon kanseri (Lynch sendromu)**
 - ✓ OD geçişlidir ve hereditör kolon kanseri arasında **en sık** görülendir.
 - ✓ Hereditör olarak biri birinci dereceden olmak üzere; (1) **en az 3 akrabada kolon kanseri** olması, (2) **en az iki ardışık kuşakta** görülmesi ve (3) **en az bir vakanın 50 yaş altında olması** ile karakterizedir.
 - ✓ Tümörlerin ortalama görülme yaşı 50'nin altındadır ve **proksimal kolonda** daha sıktır. Bu hastalarda en sık görülen ekstrakolonik tümörler **endometriyum** ve **over** tümörleridir. Mide, pankreas, safra tümörleri olabilir.
 - ✓ **DNA onarım genlerinde** mutasyonlar vardır. (**MLH1, MSH2**)
 - ✓ Bu aile bireyleri **25 yaşından** itibaren **iki yılda bir kolonoskopi** ile taranmalıdır.

☑ Kolon Kanserini Artıran Nedenler

- Yaş (>45) ve aile öyküsü
- **Diyet;** hayvansal yağlardan zengin, düşük lif, fazla kırmızı et ve yüksek kalorili beslenme
- Pelvise radyoterapi öyküsü
- Daha önce adenom varlığı
- Sigara ve alkol kullanımı
- Obezite
- Hereditör polipozis sendromları, Lynch sendromu
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Streptococcus bovis bakteremisi
- Üreterosigmoidostomi

☑ Kolon Kanserini İçin Koruyucu Olabilen Faktörler

- Uzun süreli aspirin ve NSAİ kullanımı
- Düzenli fiziksel aktivite
- Postmenopozal hormon replasman tedavisi
- **Diyet;** Sebze ve meyveden zengin, posalı gıdalar, kalsiyum, folat ve metiyonin zengin beslenme.

☑ Patoloji ve Klinik

- En sık görülen malign tümör **adenokarsinomdur** ve en sık **rektosigmoid** bölgede (%35-40) en az inen kolonda yerleşir.
- En sık metastaz bölgesel lenf nodlarına ve **karaciğere** olur.
- Sağdaki kanserler daha az semptomatik olup çoğunlukla **gizli kanamaya bağlı anemi** semptomları ve kilo kaybı ile, soldaki kanserler ise daha çok semptomatik olup, **obstrüksiyon** ve kabızlık, gaita kalibresinde azalma, rektal kanama ve **tenezm** ile başvururlar.
- Genel olarak kolon kanserlerinde ilk başlayan ve en sık görülen semptomlar **bağırsak alışkanlıklarında değişiklik**dir. Ancak hastalar bunu ihmal edebilir ve kliniğe en sık geliş nedeni **rektal kanama ve tenezm** 'dir.

İLGİLİ NOTLAR

Aslanlar gibi bir referans vermişseniz gerisi önemli değil... Doğru seçenek kendiliğinden ortaya çıkacaktır... Biz işimizi işte böyle yapıyoruz...

MUTYH-İlişkili Polipozis (MAP)

- ✓ **MAP**, 1. kromozomda bulunan **MUTYH** geninin her iki allelinin germ hattı mutasyonunun neden olduğu, otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur.
- ✓ Kolorektal polipozis (yaşam boyu 20'den çok adenom) ile başvuran hastalarda MAP tanısı düşünülmelidir. Sendrom esas olarak **çoklu kolorektal adenomlar** ve **daha genç yaşta (40-50 yaş)** kolorektal kanser için artmış risk ile karakterizedir. Kolorektal polip fenotipi oldukça değişkendir; genellikle orta derecede polipozis (<100 adenom) vardır.
- ✓ **MAP'da duodenal polipozis görülür; ancak mide fundus polipleri nadirdir.**
- ✓ **MAP'lı hastalara** her 1-2 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır. Endoskopik tedavi başarısız olursa veya kolorektal kanser gelişirse **ileorektal anastomoz ile subtotal kolektomi önerilir**. MAP'da rektal kanser nadirdir. MAP'da rektum kanserli hastalarda proktokolektomi ve ileal poş anal anastomoz (IPAA) düşünülmelidir.

HEREDİTER NON-POLİPOZİS KOLOREKTAL KANSER

- **En sık görülen herediter kolorektal kanser sendromudur.**
- FAP'tan daha yaygındır. Kolon kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur.
- DNA hatalı onarım genleri (Mismatch repair - MMR) mutasyonları nedeniyle ortaya çıkar.

Klinik Bilimler 132. soru

Genel cerrahi 2022 ders notu 2. Fasikül Sayfa 554

- **Lynch sendromundan etkilenenlerin %70'inde kolon kanseri gelişir.**
- Kolon kanserleri 40-45 yaş civarında çıkar.
- Kolon kanserleri daha çok taşlı yüzük hücreli tümör olmasına rağmen prognozu daha iyidir.
- Senkron ve metakron kolon kanseri riski %40'dır.
- Lynch sendromunda proksimal kolon kanserleri daha sık görülür.
- Lynch I sendromunda sadece proksimal kolon kanseri vardır.
- Lynch II sendromunda yine kolon kanseri en sık kanserdir. **Ama başta endometrium kanseri** olmak üzere over, pankreas, mide, ince bağırsak, safra yolu ve üriner trakt kanserleri de görülür.
- Günümüzde, Lynch sendromu dendiğinde her iki patern de anlaşılır. Her iki varyant arasında örtüşmeler olduğu anlaşılmıştır.
- 20-25 yaşından itibaren yıllık kolonoskopi ile tarama başlar.
- Tanı için Amsterdam kriterleri kullanılır.

Turcot Sendromu

- Çok nadir görülür. Kolon adenomlarına **santral sinir sistemi tümörleri** eşlik eder.
- Eğer **APC mutasyonu** varsa **medulloblastom (daha sık), DNA tamir genleri bozuka glioblastom (daha az)** ortaya çıkar.
- 20'li yaşlarda polipler çıkar ve 10-15 yıl içinde malignleşirler.

MUTYH (MYH) İlişkili Polipozis (MAP)

- OR geçer. Kolonik bulguları attenué FAP'a benzer. 100'den daha az polip vardır, kanser riski ileri yaşlarda ortaya çıkar ve **MYH geni (DNA tamirinden)**

Klinik Bilimler 132. soru

Patoloji 2022 ders notu (Ortak Not) 2. Fasikül Sayfa 323

Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (Lynch) Sendromu

- OD geçer. Kolorektum, endometrium, mide, over, üreter, beyin, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, pankreas ve deri kanserleri eşlik eder.
- **Kolon kanserinin en sık sendromik formudur.** Bu sendromdaki kolon kanseri sporadik kolon kanserlerine göre **daha erken yaşlarda** ortaya çıkar ve **sağ kolon** yerleşimlidir.
- DNA tamir genleri olan **MSH2 ve MLH1** genleri bozuktur. Sesil serrata adenom ve müsinöz adenokanser görülür.



LYNCH sendromu ailevi kolon kanserinin en sık formudur.

Muir-Torre Sendromu

- OD geçer. Lynch sendromunun subtipi olduğu düşünülmektedir. **İntestinal polipler, genitoüriner ve sebace deri tümörleri** görülür.
- DNA tamiri bozuktur (MSH2, MLH1)

Kolorektal Karsinomlar

- **Kolon adenokanseri gastrointestinal sistemin en sık görülen malignitesidir.**
- %98'i **adenokarsinom**lardır (anal bölge tümörleri skuamöz hücreli karsinomdur).
- Büyük çoğunluğu adenomlardan kaynaklanır. En sık görülme yaşı 60-70 civarındır.



Genç bir kişide kolorektal kanser görüldüğünde ülseratif kolitten ya da ailesel polipozis sendromlarından şüphelenilmelidir.

Risk Faktörleri:

- o Düşük bitkisel lif içeren beslenme
- o Yüksek oranda rafine karbonhidrat içeren besinler
- o Yüksek yağ içeriği (özellikle hayvansal yağ)
- o Koruyucu besinlerin alınımında azalma (vitamin A; C ve E gibi)
- o Adenomlar



Aspirin ve NSAID koruyucudur.

**Kolon Kanserinin Genetik Mekanizmaları**

- **APC/beta catenin yolağında mutasyon**
 - RAS, p53, SMAD, DCC genlerini içerirler
- **Mikrosatellit instabilite (MSI)**
 - DNA tamir defekti olanlarda
 - MSH, MLH, TGF beta, BAX
 - DNA tamir defekti olmayanlarda
 - CpG ada hipermetilasyonu fenotipi (CIMP) gösterirler
 - MLH, BRAF mutasyonu var, RAS ve P53 mutasyonu yok
- **İzole CpG ada metilasyonu**
 - RAS mutasyonu siktir