

KALITSAL ENDOMETRİAL KANSER (LYNCH SENDROMU)

61. BÖLÜM

Gökhan UÇAR¹

GİRİŞ

Otozomal dominant kalıtsal bir kanser yatkınlık sendromu olan Lynch sendromu (LS)¹, birkaç DNA uyuşmazlığı onarım (MMR) geninden birinde veya birkaçında (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) gerçekleşen mutasyon sonucu ortaya çıkar. Ek olarak, MSH2 promotörünün hipermetilasyonuna^{2,3} ve daha sonra MSH2 susturulmasına yol açan EPCAM genindeki delesyonlar Lynch sendromuna neden olur. LS⁴, kolorektal kanser (CRC), endometriyum, mide, over, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, üriner sistem, beyin ve deri kanserleri için artmış risk ile karakterizedir. Lynch sendromlu bireylerde⁴, CRC % 52-82 (ortalama tanı yaşı 44-61), kadınlarda endometriyal kanser % 25-60 (ortalama tanı yaşı 48-62), mide kanseri % 6-13 (ortalama yaş tanıda 56 yaşında), over kanseri % 4 -% 12 (ortalama tanı yaşı 42,5) oranında görülmektedir. Lynch sendromuyla ilişkili diğer kanserler için risk daha düşüktür, ancak genel nüfus oranlarına göre önemli ölçüde artmıştır. LS, kalıtsal kolorektal kanserler içinde en sık^{5,6} görülür ve tüm kolorektal kanserlerin % 2-5'ini oluşturur. Aslında, herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) 'li kadınların % 50'den fazlasında⁷ endometriyal karsinom, gelişen ilk kanserdir. Özellikle Lynch sendromu⁸ olmak üzere, tüm endometriyal kanser vakalarının % 2 ila % 5'i kalıtsal yatkınlıkla ilişkilidir. Endometrial kanser, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik^{9,10} kanser türüdür. LS ile ilişkili endometriyum kanserlerinde, MMR genlerinin mutasyon oranı⁹ MSH2 geninde

sırasıyla % 50-66, MLH1'de % 24-40 ve MSH 6'da % 10-13'lük bir sıklık göstermektedir. EC ile karşılaştırıldığında, LS ile ilgili CRC'deki gen mutasyon oranı ya benzerdir ya da biraz daha az sıklıktadır. MSH2 mutasyon oranı en yüksek iken, MLH1 mutasyonu LS ile ilişkili EC'de ve LS ile ilişkili CRC'lerde en sık ikinci mutasyondur. MSH6'nın genel mutasyon oranı nispeten düşük olmasına rağmen (% 10-% 13), LS ile ilişkili EC'ler^{11,12} ile yakından ilişkiliyken, PMS2 mutasyon oranı% 5'in altındadır¹³ ve en düşük olanıdır.

MMR'nin temel işlevi, DNA replikasyonu sırasında oluşan yanlış eşleşmeleri düzelterek genomik stabiliteyi korumaktır. MMR bozukluğu¹⁴, kanser oluşumunu teşvik eden mutasyona uğramış bir fenotip ve mikro satelit kararsızlığına (MSI) neden olur. Endometriyal kanserlerde MSI çok yaygındır ve LS' nin ayırt edici özelliği olmasına rağmen, MSI LS'ye eşdeğer değildir. MSI aynı zamanda karşılık gelen sporadik¹⁵ kanserlerin % 15-25' inde mevcuttur. Bu bağlamda, MSI ile sonuçlanabilecek iki durum vardır. Birincisi, MLH1 gen promoterinin hipermetilasyonunun MSI'ya yol açan gen susturma ile sonuçlandığı yerdur. Hipermetilasyon epigenetik bir olaydır, bu nedenle sporadik EC'li hastalarda yaygındır. İkinci durum, yukarıda bahsedilen MMR genlerinden bir veya daha fazlasının germ hattı mutasyonunun MSI'yı indükleyerek¹⁶ LS'nin gelişmesine neden olabilmesidir. Yukarıdaki özelliklere dayanarak, endometriyal kanserlerde MSI tespiti spesifik değildir, bu nedenle LS teşhisinde çok yardımcı değildir.

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji, gokhanucar_1@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-7649-1075

Bu kriterlerin üçünde taşıyan hastalar HNPCC grubuna dahil edilir.

Ek olarak, Amsterdam II kriterleri FAP'nin dışlanması³¹ gerektiğini ve tümörlerin patolojik muayene ile doğrulanması gerektiğini şart koşar. Amsterdam II kriterlerini karşılayan ailelerin yaklaşık %50'sinde MMR³² geninde bir mutasyon vardır. bununla birlikte, bu kriterler çok katıdır ve Lynch sendromlu hastaların %68'ini kaçıır. Bethesda kriterleri³³ daha sonra Lynch sendromu taraması için daha geniş klinik kriterler sağlamak üzere geliştirildi ve güncellendi. Bu kriterler;

- I. Hastanın kolorektal kanser teşhisini 50 yaşın altında alması,
- II. Yaştan bağımsız olarak, senkron veya metakron kolorektal veya diğer Lynch sendromu ilişkili tümörlerin varlığı,
- III. MSI-H histolojili kolorektal kanserin 60 yaşın altındaki bir hastada teşhis edilmesi
- IV. Kolorektal kanser veya Lynch sendromu ilişkili tümörlerin 50 yaşın altındaki en az bir tane birinci derece akrabada teşhis edilmesi ,
- V. Kolorektal kanser veya Lynch sendromu ilişkili tümörlerin herhangi bir yaştaki iki tane birinci ya da ikinci derece akrabada teşhis edilmesi

Genel popülasyonda hastalık prevalansının düşük olması, vajinal kanama gibi erken ortaya çıkan semptomların varlığı ve erken hastalık için iyi genel sağkalım oranları nedeniyle, genel popülasyon için endometriyal kanser tarama programları henüz netleşmiş değildir. Endometriyal kanser sıklıkla semptomlara göre erken tespit edilebildiğinden, kadınlar herhangi bir anormal uterin kanamanın veya postmenopozal kanamanın derhal bildirilmesi ve değerlendirilmesinin önemi konusunda eğitilmelidir. Bununla birlikte, endometrial biyopsi, tanısal bir prosedür olarak oldukça duyarlı ve özgüldür. Her 1 ila 2 yılda³⁴⁻³⁹ bir endometriyal biyopsi ile tarama düşünülebilir. Postmenopozal kadınlarda endometriyal kanseri taramak için rutin transvajinal ultrasonun (TVUS)³⁵⁻⁴⁰, öneri düzeyine gelecek kadar yeterince duyarlı veya spesifik olduğu gösterilmemiştir, ancak klinisyenin takdirine bağlı olarak düşünülebilir. Bu yüksek riskli popülasyonda TVUS ve endometriyal duvar ölçümünü değerlendiren iki çalışma^{41,43} gerçekleştirilmiş ve taramanın yüksek

bir yanlış pozitif orana sahip olduğu ve etkililiğinin olmadığı bildirilmiştir. 41 hastadan oluşan bir çalışmada⁴¹ (35 premenopozal ve gen mutasyonu yoluyla veya Amsterdam kriterlerini yerine getirerek LS tanısı alan 6 postmenopozal), jinekolojik malignitelerin taranması için yıllık TVUS ve serum seviyesi CA-125 analizi yapıldı. Ortalama 5 yıllık takipten sonra, 179 ultrason dan 17 hastada (% 0,9) endometriyal örneklem yoluyla ileri değerlendirme yapılmasını önerildi. Bu hastalardan sadece 3 tanesinde premalign lezyon tespit edildi. Klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra bir endometriyal kanser tespit edildi. Bununla birlikte, TVUS, normal menstruel siklus boyunca çok çeşitli endometriyal hat kalınlığı nedeniyle premenopozal kadınlarda bir tarama aracı olarak önerilmemektedir. Total abdominal histerektominin endometriyal kanser mortalitesini azalttığı gösterilmemiştir, ancak doğurganlığı tamamlamış ve MLH1, MSH2, EPCAM, PMS2 veya MSH6^{34,36,43-46} mutasyonu taşıyan kadınlarda riski azaltmak için düşünülebilecek bir seçenektir. Histerektominin zamanlaması da endometriyal kanser riskleri mutasyona uğramış gene göre değiştiğinden, komorbiditeler, aile öyküsü ve Lynch sendromu gen mutasyonuna göre bireyselleştirilmelidir. Gözlemsel bir çalışma⁴⁷, hormonal kontraseptif kullanımının MMR mutasyon taşıyıcılarında daha düşük endometriyal kanser riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (HR, 0.39;% 95 CI, 0.23-0.64, P <.001). Bununla birlikte, hormonal kontraseptiflerden önce prospektif verilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2073-2087 e2073.
2. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:49-55.
3. Rumilla K, Schowalter KV, Lindor NM, et al. Frequency of deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2-associated Lynch syndrome cases. *J Mol Diagn* 2011;13:93-99
4. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020
5. Aaltonen L, Johns L, Jarvinen H, et al. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)- deficient and MMR-stable tumors. *Clin Cancer Res* 2007, 13:356-361.

6. Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003, 348:919–932.
7. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, et al. Gynecologic malignancy as a “sentinel cancer” for women with HNPCC. *Obstet Gynecol*. 2005;105:569–574.
8. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control*. 2009;16(1):14–22.
9. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):491–505.
10. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(2): 207–225.
11. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011, 305:2304–2310.
12. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006, 66:7810–7817.
13. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008, 135:419–428.
14. Jass JR, Cottier DS, Jeevaratnam P, et al. Diagnostic use of microsatellite instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Lancet* 1995, 346:1200–1201.
15. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21:1174–1179.
16. Peltomaki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition – Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Dis Markers* 2004, 20:269–276.
17. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004, 127:17–25.
18. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997, 6:105–110.
19. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995, 64:430–433.
20. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25:5158–5164.
21. Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, et al. Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: do they have Lynch syndrome? *J Clin Oncol* 2005, 23:9344–9350
22. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008, 123:444–449.
23. Lynch HT, Harris RE, Lynch PM, et al. Role of heredity in multiple primary cancer. *Cancer* 1977, 40:1849–1854.
24. Mecklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986, 29:160–164.
25. Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, et al. Lynch syndrome-related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types. *Int J Surg Pathol* 2010, 18:21–26.
26. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006, 106:87–94.
27. South SA, Hutton M, Farrell C, et al. Uterine carcinosarcoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Obstet Gynecol* 2007, 110:543–545.
28. Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA* 2006, 296:1469–1478.
29. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006, 296:1479–1487.
30. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999; 116(6):1453–1456.
31. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–1456.
32. Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000;18:81S–92S.
33. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(4): 261–268.
34. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;124:1042–1054..
35. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:437–444.
36. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007;110:18–25.
37. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009;27:4793–4797.
38. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007;120:821–824.
39. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, et al. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:74–80
40. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:1708–1712

41. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, et al. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol.* 2003; 91(1):74–80.
42. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary non-polyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer.* 2002; 94(6):1708–1712.
43. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015;33:209-217
44. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-262; quiz 263
45. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-269.
46. Stuckless S, Green J, Dawson L, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet* 2013;83:359-364.
47. 3. Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, et al. Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. *Jama* 2015;314:61- 71.