

Kanserli Aile Sendromu

Dr. Sevim Balcı* / Dr. Burhan Say**

Günümüzde kanser etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu güne kadarki müşahadelerimiz kanserin iç ve dış olmak üzere iki esas grup faktörlerin etkisi ile ileri geldiği kanısını doğurmaktadır.

İç faktörler:

1. Konjenital malformasyonlar
2. Kromozom bozukluğu ile giden antiteler
3. İmmunolojik fenomenler.

Dış Faktörler:

1. Onkojenik Viruslar
2. Radyoaktif ionlar
3. Karsinogenik ajanlar

Bütün bu tesirlerin kanser yapabilmesi, Host'un kansere hassas veya rezistan oluşuna bağlıdır. Fakat birçok malign neoplasmlarda herediter faktörlerin rolü halâ kesin olarak anlaşılamamıştır. Bazı ailelerde mide, kolon ve endometrium kanserleri, normal populasyona oranla daha sık ve daha erken yaşlarda görüldüğü dikkati çekmiştir.¹⁻⁴ Bu gibi aileler "kanserli aile sendromu" olarak isimlendirilmektedir. Böyle ailelerin I. derece akrabalarında muayyen organ kanseri için görülme riski faktörü hesaplanabilir ve birçok kişiler daha prekanseröz durumda yakalanabilir.

Literatürde çeşitli kanserli aile sendromlu vakalar bildirilmiştir.¹⁻¹¹

Bizde burada 1968 yılından beri takip ettiğimiz gerek memleketimizden ilk defa bildirilen, gerekse literatürdeki kanserli aile sendromlu vakalardan farklı yönleri olan böyle bir aileyi takdim edeceğiz.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Bölümü Doçenti.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Bölümü Profösörü.

ATAK Ailesi (A. Ailesi)

Bu aile, akraba evliliklerinin ve çeşitli malignansilerin çok görüldüğü geniş, ilginç bir ailedir.

Aile ile ilk tanışmamız, 21 yaşında bir kız olan propositusun (IV,82) kulak, boğaz burun servisine, yüzündeki ağrı şikayeti ile müracaat etmesi ile başlar. Hasta bize gelmeden 6 ay evvel 2 defa Numune hastahanesinde sol maksiller sinusden osteom teşhisi ile ameliyat edilmişti.

Birinci ameliyat sonucu çıkarılan parçanın mikroskopik incelenmesinde: Değişik yönlerde dizilmeler gösteren yeni kemik teşekkülü halinde olan kemik lamellerinden ibaret dokular arasında fibröz bölmeler ve yer yer hiperemik alanlar ve seyrek iltihabı serpintiler. Teşhis: Fibröz displazi.

Hastanemizde tekrar sol maksilladan kuretaj ameliyatı yapılmış ve histolojik teşhis, fibröz displaziye uyar olarak tanımlanmıştır. Hastamızın hikayesinde sık sık karın ağrısı olduğu ve apendektomi ameliyatı geçirdiği öğrenildi. Serviste hastanın tetkikleri sonucu, duedonal ülser ve internal hemoroid tesbit edildi.

Hastanın anamnezinden ailenin genç şahıslarında mide ve duedonal ülserin sık olduğu ve daha ileri yaşlarda erkeklerde bilhassa gastrointestinal malignansilerin fazla olduğu öğrenildi. Geniş bir köy arazisinde senelerdir kaldıklarından, miras problemi ortaya çıkmıştı. Bu nedenle aile ağacı genişletilirken, ailenin getirmiş olduğu tapu ve mahkeme kayıtlarından istifade edildi. Böylece 6 jenerasyonda, propositus hariç 175 erkek 176 kadından ibaret olan bu ailenin çok geniş bir aile ağacı alınmağa muaffak olundu.

Pedigri incelenmesinde (Şekil 1) şu hususlar dikkati çekti. En büyük dede 103 yaşında vefat eden Kör Hacı lakabı ile tanın sıhhatli bir şahıs olup (I,6) 4 ayrı kadınla evlenmesi sonucu 15 çocuğa sahip idi. Pedigriden de görüldüğü gibi 5 erkek mide ve barsak kanserinden ameliyat olmuştu. Bu vakalara ait epikrizler ameliyat oldukları hastanelerden istendi. Bu vakalara ait bilgiler Tablo I'de özetlenmiştir.

Vakamızın babası (III, 48) mide ülserinin kontrole alınmaması,, nedeniyle 2 defa mide rezeksiyonu geçirmişti. Annesinde (III, 58) uterusda polip, bir kız kardeşinde (IV, 80) sağ overde kitle (muhtemelen kistik over) mevcuttu. Bir diğer kızkardeşinde (IV,83) duedonal ülser ve karın ağrısı nedeniyle apendektomi olma hikayesi tesbit edildi.

Vakamızın 62 yaşında bir dayısı rektum karsinoma nedeniyle Yüksek İhtisas Hastanesinde abdomino perineal rezeksiyon geçirmişti. (III,62)

TABLO I

Vaka sayısı	Pedigrideki yeri	Yaşı	Cinsi	Lezyonun lokalizasyonu	Duedonal ülser	İnternal Hemo
1.	(IV-82) Propositus	20	K	Sol maksillada fibröz Disp.	"	"
2.	(IV-83) " kız kardeşi	23	K		"	"
3.	(IV-84) " "	16	K		"	"
4.	(IV-81) " erkek "	30	E			
5.	(IV-80) " kız kardeşi	26	K	Sağ overde kitlc.		
6.	(III-48) Probandın babası	60	E	2 defa mide rezeksiyonu		
7.	(II-21) " "	43	E	Mide Ca exitus		
8.	(II-23) " babasının amcası		E	İnvaginasyon ameliyatından ex. Ca?		
9.	(II-25) " "	68	E	Mide Ca ameliyatından ext.		
10.	(III-46) " amcası		E	Mide ameliyatından exisit.		
11.	(II-49) " "	65	E	Diabet		
12.	(III-55) " hanımı	55	K	Duktus meme Ca + Uterusda polip.		
13.	(III-58) " annesi	58	K	Uterusa polip		
14.	(III-62) " dayısı	62	E	Rektumda Ca		
14.	(III-63) " dayısı	65	E	Osefagusda adenokarsinom.		
15.	(III-12) " babasının amcasının oğlu	68	E	Mide Ca ameliyatından exitus.		
18.	(V-15) Probandın III. kuzeni	10	E	Astrocytoma grade II		
19.	(IV-27) Vaka 16. amcasının oğlu	17	E	Inoperabl posterior fossa tumor.		
16.	(IV-9) Vaka 15. oğlu	38	E	Lipom-Duedonal ulser.		
17.	(IV-10) " " diğer	41	E	Pepitik ülser		
20.	(IV-4) Vaka 16. amcasının kızı	26	K	İktiyosis		
21.	(IV-5) Vaka 20. erkek kardeşi	22	E	"		
22.	(IV-6) " 20 kız kardeşi	23	K	"		
23.	(IV-8) " 20 " "		K	"		

Diğer bir dayısı (III, 63) oesofagus alt ucunu işgal eden tümör nedeniyle Gülhane Askeri Tıp Akademisinde ameliyat olmuş ve oesofagus alt ucunu 7-8 cm. işgal eden tümörün mideye, karaciğere metastas yapmış olduğu görülmüştür. Bu tümörün mikroskopik teşhisi adenokarsinom metastası idi.

Probandın dedesi 43 yaşında mide kanserinden ameliyatı müteakip eksitus olmuş (II,21).

Probandın babasının bir amcası Tıp Fakültesi cerrahi kliniğinde mide kanserinden ameliyatı müteakip eksitus olmuş. (II,25), bir diğeri invaginasyon ameliyatından eksitus olmuştu. (II,23) Probandın amcasının hanımı, aynı zamanda annesinin dayısının, babasının da amcasının kızı olup duktal meme karsinomu, uterusda polip ve internal hemoroid mevcuttu (III, 55). Bu hanımın beyi, (III, 49) amcasının oğlu olup, diabeti mevcuttu. Bunların 2 oğlunda duodonal ülser tesbit edildi. (IV, 64-65) Bu çocuklardan birisinde (IV,64) gastroskopide mide reliefi şüpheli görülüp, mide biopsisi alındı. Normal bulundu.

Amca çocuklarından birisinin torununda 10 yaşında erkek hastada Astrocytoma grade, II, (IV,15) bir diğerinde inoperabl beyin tümörü teşhis edildi. (V,27)

Probandın bir diğer amcası mide karsinomu ameliyatından eksitus olmuştur.(III,46)

Bir diğer vakada lipom duodonal ülser, ve kuşak tarzında ağrı, sarılık mevcut (IV,9) Bu vakada pankreasda bir patolojik durum olup, olmayacağı araştırılacak. Bu şahsın babası Tıp Fakültesinde mide kanser ameliyatını takiben eksitus olmuştur. (III,12).

Bu vakalardan başka 2 hanımda safra kesesinde taş (III, 47,54) 1 kadında böbrek taşı (IV,53) ve bir erkekde böbrek taşı ve peptik ulkus (III,45) 11 erkek ve 5 genç kadında peptik ulkus tesbit edildi. Ailede diabet mellitus olan 3 erkek mevcuttu.

Bu ailede ayrıca iktiyosis ve mide şikayeti olan şahıslara rastlanmıştır. Vakalardan kontrole gelen hastalardan dermatogliflik çalışmalar, kan grubu ve sekretör grupları yönünden araştırılmaktadır. Sunmuş olduğumuz çalışma bu ailenin 5 senelik takibini kapsamaktadır. Aile ile devamlı irtibat kurmuş durumdayız. Fertler ailelerinde kanser riski fazla olduğu yönünden uyarılmaktadır. Bize müracaat eden vakalardan, kromozoml dermatogliflik, kan grubu, sekretör nonsekretör tayinleri yapılmaktadır.

Tartışma

19. Yüzyıldanberi genetik olarak intikal eden ve kanserle birlikte olan birçok antiteler bildirilmiştir. Örneğin: Familial poliposis coli, nevoid-basal cell carcinomu, Von Recklinghausen neurofibromatosis, Peutz-Jegers sendromu, Xeroderma pigmentosum, retinoblastoma, herediter poliendokrin adenomatosis, Gardner sendromu gibi

Yukarıda bildirilen antitelerden başka birçok kanserli ailelerde, birden fazla malignansinin bir arada bulunduğu dikkati çekmiştir. Örneğin bazı kanserli ailelerde kolon ve endometrium kanserleri artmıştır.^{6,9} Meme ve gastrointestinal malignansilerin bir arada fazla görüldüğü aileler bildirilmiştir.⁶ Lynch meme kanserli 34 aileyi incelemiş ve bunlardan 22 ailede, aile fertlerinden bir veya daha fazla kişide gastrointestinal kanserlerin meme kanseri ile birlikte olduğunu görmüştür.⁷ Bu gastrointestinal karsinomlar sıklık sırasına göre kolon, mide, pankreas, karaciğer, safra kesesi ve osefagusta görülmektedir. Yine Lynch ve Krursh meme ve over karsinomlarının sık görüldüğü aileler bildirmiştir.^{1,4} Bu iki malignansinin bir arada görülmesi kısmen hormonal mekanizma ile izah edilebilir. Fakat buna ilaveten, meme kanserlerinde virusların sorumlu olabileceğini destekleyen çalışmalarda vardır. Örneğin meme kanserli bir tür fare grubun da meme tümörü yapan virusa benzer partiküller (Bitter agent) identifiye etmişlerdir.¹² Fakat bu partikülleri Amerika'da meme kanserli ailelerin fertlerinin % 60'ında ve ailede meme kanseri hikayesi olanlarında % 5'inde izole etmişlerdir.

Buna benzer bir çalışmada kolon kanserlerinde yapılmıştır. 1958 yılında Hellwig kolon kanserli hastaların kolon mukozasında enkülyasyon badilerin bulunmasına dayanarak kolon kanserlerinde virusların etken olabileceği üzerinde durulmuştur.¹³ Fakat daha sonraki çalışmalar bu yapıların ekstraselüler olup esas olarak lenfositlerin nükleusunda dejenere olmuş selüler materyeli temsil ettiği kanısına varılmıştır.

Li ve Fraumenin tarif ettikleri 4 ailede yumuşak doku sarkomu, meme kanseri ve lösemnin artığına dikkati çekmişlerdir.³

Turcot ve arkadaşları kolon poliposisi olan bir kız ve erkek kardeşin poliposisin adenokarsinoma dönüştüğünü bildirdiler.⁵ Otopside 18 yaşındaki erkek hastada medulloblastomanın poliposis ile ilaveten bulunduğu dikkati çekmiştir. 21 yaşındaki bir kız kardeşinde otopsi de, poliposis ile ilaveten glioblastoma tesbit edilmiş, bu kolon poliposisi ile santral sinir sistemi neoplasminin görüldüğü ilk rapor olup, daha sonra bu kombinasyon Turcot sendromu olarak tanımlanmıştır.

Sonuç olarak; Kanserli ailelerin, incelenmesinde birden fazla neoplazm (kolon ve endometrium da adenokarsinoma), erken yaşta başlama ve genellikle otozomal dominant bir geçiş gösterdikleri dikkati çeker. Yaş konusunda ilginç olan bir husus da aynı tip kanserler, aynı yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Diğer bir deyişle ailede uterus kanseri teyze ve yeğende, anne ve kızında aynı yaşta başlamaktadır. Aynı durum, meme kanserinde de mevcut olup, anne ve kızlarında, hala ve yegeninde aynı yaşlarda başlaması, meme kanserinde viral mekanizmadan ziyade genetik faktörler üzerinde durmağa yöneltmektedir.

Bizim takdim ettiğimiz A (Atak) ailesinin özelliklerine gelince: Pedigri incelenmesinde de görüleceği üzere 40 yaşın üzerinde gastrointestinal malignansi tanısı alan 8 erkek mevcuttur. 2 Kadında meme kanserini ve bunlardan birisinde de uterus da polip tesbit edilmiştir. Ayrıca 10 ve 18 yaşında iki erkek çocukta beyin tümörü ve 4 kişide iktiyosis ve gastrointestinal şikayetler mevcuttur. İktiyosis ile gastrointestinal şikayetlerin bir arada olması, bize tylosis (keratosis palmaris ve plantaris) ile birlikte görülen oesofagus karsinomunu hatırlattı. Bu yönden, bu şahıslar gastrointestinal malignansisi yönünden yakinen takip edilmektedirler.

Yine bizim kanserli ailemizde literatürdeki kanserli aile sendromlarının da olmayan bir husus mevcuttur. O da genç generasyonlarda gerek kız gerekse erkeklerde gastrik ve duodonal ülserin artması ve 3 erkek hastada diabetin görülmesidir. Bu iki durumda akla bu şahıslarda multipl endokrin adenomatosis olup olmadığını hatırlatmaktadır. Bilindiği gibi multipl endokrin adenomatosisde ailevi olup, pankreas, hipofiz, paratiroid adenomalar olur. Bu gibi ailelerde, kontrol edilemeyen peptik ülserler, hipoglisemi, diare görülmekte olup, otozomal dominant bir kalıtım göstermektedirler.¹⁶ Bizim vakalarımız ülser tedavisine cevap verdiğinden ve tekrarlamadığından bu antiteden uzaklaşmaktadır.

Bilindiği gibi genel olarak duodonal ülserin kansere dönüştüğü kabul edilemez.⁹ Her ne kadar genel patoloji Text-booklarında gastric ülserin % 1-5 arasında kansere dönmesinde bir risk üzerinde durulmasada; halen gastroenterologlar böyle bir dönüşü kabul etmiyorlar. Son olarak Simon G. C. 61 yaşındaki gastrik ülserli bir erkek hastasında daha sonra malignansi göstermiştir.¹⁸ Vakalarımız gerek ülserin kansere dönme ihtimali gerekse bu ailede malignansi riskinin yüksek olması nedeniyle bu yönden takip edilecektir.

Gastrointestinal ve uterus kanserlerinin bazı kan grupları bilhassa A grubu ile beraber bulunduğu bilinmektedir.^{15,17,19} Bu yönden vakalarımızda da kan gruplarına bakılmış ve şimdilik kesin bir şey söylene-

mezse de O grubun ekseriyeti teşkil ettiği görülmüştür. Yine bilindiği gibi O kan grubu olanlarda gastrik ülserle daha sık rastlanılır.¹⁷ Kluge,²⁰ in bildirmiş olduğu kolon kanserli bir ailede 4 jenerasyonda 7 kolon kanserini tesbit edilmiş olup, kan grupları O grubuydu.²⁰

Kanserli aile sendromlu vakalarda genel olarak otozomal dominant kalıtım üzerinde durulmaktadır. Bu yönden vakalarımızda akraba evlilikleri çok olmasına rağmen otozomal dominant kalıtıma uymaktadır.

Sonuç olarak takdim ettiğimiz aile Li ve Fraumenin bildirmiş oldukları³ yumuşak doku tümörü, meme kanseri ve diğer malignansilerin görüldüğü ailevi kanser sendromuna uymaktadır. Fakat ülserli şahıslar, ailelerinde kanser riski fazla olması nedeniyle, kansere predispose olduklarından bu yönden takip edilecektir.

Teşekkür

Bu vakaların takibinde bize büyük yardımı olan Sayın Prof. Dr. Şükran Karacadaga teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Lynch, H. T., Krush, A. J., Lemon, H. M., Kaplan, A. R., Condit, P. T. and Bottomley, R. H.: Tumor variation in Families with Breast Cancer. JAMA 222: 1631, 1972.
2. Lynch H. T.: Hereditary factors in carcinoma, in Recent Results in Cancer Research. New York, Springer-Verlag, 1967, p. 186.
3. Li, FP., Fraumeni, JF Jr: Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: A familial syndrome? Ann Intern Med. 71: 747,1969.
4. Lynch H. T., Krush AJ: Carcinoma of the breast and ovary in three families. Surg. Gynecol. Obstet 133: 644, 1971.
5. Turcot, J., J. P. Despres, and F. St. Pierre.: Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. Dis. Colon Rectum 2: 456- 1959.
6. Lynch, H. T., Krush, A. J.: Hereditary and adenocarcinoma of the colon. Gastroenterology 53: 517, 1967.
7. Lynch, H. T., Krush, A. J. and Guirgis, H.: Genetic Factors in Families with combined gastrointestinal and Breast Cancer. Amer. J. Gastroenterology 59: 31, 1973.
8. Lynch, H. T., Krush AJ: The cancer family syndrome and Cancer control. Surg. Gynec. obstet. 132: 247,1971.
9. Savage, D.: A Family History of uterine and gastrointestinal cancer: Brit. Med. J. II: 341, 1956.
10. Papadrianos, E., Haagensen, C. D., Cooley, E.: Cancer of the Breast as a Familial Disease. Ann. Surgery. 165: 10, 1967.
11. Lynch, H. T., Krush, A. J., and Larsen, A. L.: Heredity and multiple primary malignant neoplasms: Six cancer families. Amer. J. Med. Sci. 254: 322, 1967.

12. Moore, DH, Channey, J, Kramarsky. B., et al.: Search for a man breast cancer virus. *Nature* 229: 611,1971.
13. Hellwig, F. C.: Cytoplasmic inclusion bodies in chronic ulcerative colitis: Their relationship to polyps and cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 1: 270, 1958.
14. Fisher, E. R. ,Sharkey, D. A.: The ultra structure of colonic polyps and cancer with special reference to the epithilial inclusion bodies of Leuchtenberger. *Gastroenterology* 43: 3, 1962.
15. Lynch, H. T., Shaw M. M.: Hereditary Factors in Cancer. *Arch Intern. Med.* 117: 206, 1966.
16. Ballard, H. S., Frame, B., Hartsock, R. T.: Familial multipl endocrine adenoma peptic ulcer complex. *Medicine* 43: 481, 1964.
17. Robbins, S. T.: Pathology 3rd Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia 1967 p. 837.
18. Simon, G. C.: Ul cere cancerise du corps de l'estomac (Malignant transformation of a gastric ulcer) *Sem. Hosp. Paris*. 48: 1249, 1972.
19. Fadhli, A., Dominquez, R.: ABO blood groups and multiple cancers. *JAMA* 185: 757, 1963.
20. Kluge, T.: Familial Cancer of the colon. *Acta Chir Scand*. 127: 392, 1964.