

Genç Erişkinde Mide Kanseri: Yirmi İki Yaşında Bir Olgunun Bildirimi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Dr. Cafer POLAT¹, Dr. Adem DERVIŞOĞLU¹, Dr. Ekrem KAYA¹,
Dr. Zafer MALAZGİRT¹, Dr. Filiz KARAGÖZ², Dr. Kayhan ÖZKAN¹,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi¹ ve Patoloji² Anabilim
Dalları, SAMSUN

- ✓ Mide kanseri genellikle 50-70 yaşlarda ortaya çıkar. Otuzbeş ve daha genç yaşlarda mide kanseri görülme sıklığı %2-5'tir. Bu yaş grubunda görülen mide kanserinin etiopatogenezi ile ilgili olarak son yıllarda bazı genetik farklılıklar ve aile hikayesi suçlanmaktadır. Bu yazıda 22 yaşında mide kanseri nedeniyle opere ettiğimiz ve ailesinde mide ve meme kanseri hikayesi bulunan bir olguyu sunduk. Son yıllardaki yayınları tarayarak bu konudaki yeni bilgileri gözden geçirdik. Genç insanlarda mide kanseri tanısı konduğunda çevresel faktörlerden çok bazı genetik bozuklukların etkili olduğu kanısına vardık.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, genç hasta, aile hikayesi

- ✓ **Gastric Cancer in a Young Patient: A Case Report of Twenty Year-Old Patient, and Review of The Literature**

In general, gastric cancer is seen in patients at 50-70 years of age. Its incidence in those younger than 35 years of age is approximately 2-5%. In recent years some genetic deficiencies and family history have been primarily accused in the etiopathogenesis of gastric cancer seen in the younger group of patients. We, herewith, reported a 22 year-old male patient with gastric cancer, whose two family members have had gastric cancer and breast cancer. In review with the recent data, we think that genetic deficiencies rather than environmental factors play a major role in the etiology of gastric cancer in young patients.

Key words: Gastric cancer, young patients, family history

GİRİŞ

Mide kanseri genellikle 50-70 yaşları arasında görülen bir hastalıktır. Otuzbeş veya daha genç yaşta mide kanseri görülme sıklığı, tüm mide kanseri olgularının %2.2-5.2'si dolayındadır⁽¹⁻⁵⁾. Genç yaşta görülen mide kanserinin klinikopatolojik özellikleri ileri yaşta görülenlerden farklıdır. Kadınlarda daha sık gözlenir ve genellikle kötü diferansiye tümörlerdir. Prognoz hastanın yaşından çok, tümörün evresi ile ilişkilidir⁽³⁾. Bu yaş grubundaki mide kanserinin etiopatogeneziyle ilgili ola-

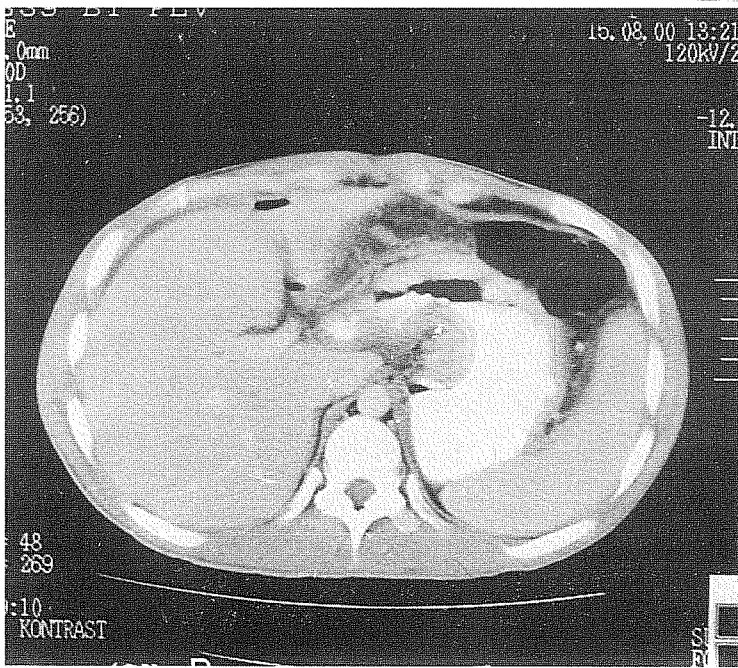
rak son yıllarda Helikobakter pilori seropozitifliği; 6, 11 ve 18. kromozomlardaki delesyonlar ve özellikle E-cadherin gen mutasyonunun etkili olduğu ileri sürülmüştür⁽⁶⁻¹⁰⁾. Son zamanlarda, mide kanserli hastaların yakınlarında; mide kanseri görülme oranının normal popülasyondan daha yüksek olduğunu gösteren yayınlar dikkat çekmektedir⁽¹¹⁻¹³⁾. Bu olgu bildiriminde, kliniğimizde mide kanseri tanısı ile ameliyat ettiğimiz ve ailesinde mide ve meme kanseri öyküsü bulunan 22 yaşındaki bir hastayı değerlendirdik.

OLGU

Bir sağlık merkezinden intraabdominal kitle, mide kanseri ön tanıları ile kliniğimize sevk edilen 22 yaşındaki erkek hastanın epikrizinden 3 gün önce akut karın tanısıyla ameliyat edildiği ve eksplorasyonda midenin hemen tamamını tutmuş ve transvers kolonu invaze etmiş bir tümör tespit edildiği anlaşıldı. Özgeçmişinden babasının 35 yaşında iken mide kanseri ve annesinin de 49 yaşındayken meme kanseri nedeniyle ameliyat edildiği; babasının ameliyattan sonra birkaç ay içinde öldüğü; annesinin ise 2. yılda halen hayatta olduğu öğrenildi. Hastamızın halalarından birinin mide kanseri nedeniyle ameliyat edilirken kaybedildiği; diğer bir halasının kalın barsak kanseri nedeniyle halen tedavi altında olduğu anlaşıldı. İlk fizik muayenesinde genel durumu iyi ve vital bulguları normaldi. Karında dikişleri henüz alınmamış median kesi mevcuttu. Laboratuvar bulguları normal sınırlarda olan hastada Helikobakter pilori EIA IgG ve IgM negatifti. Abdominal BT'de mide korpusunda daha belirgin olmak üzere midenin büyük bir bölümünde

konsantrik ve nodüler duvar kalınlaşması ve perigastrik yağ dokusunda düzensizlik ve dansite artışı ile seyreden infiltratif tümöral kitle vardı. Mide anteroinferiorunda ileokolik ligament ve kolon segmentleriyle sınırların net seçilemediği gözlemlendi. (Şekil 1). Yaptığımız üst gastrointestinal sistem endoskopisinde mide korpusunda büyük kurvatur tarafında infiltratif tarzda kitle dikkati çekti. Alınan biyopsinin patolojik incelemesi diffüz infiltratif tipte mide adenokarsinomu, olarak rapor edildi.

Eksplorasyonda mide fundus, korpus ve antrumu tutan; transvers kolona invaze tümöral kitle görüldü. Karaciğer metastazı yoktu. Kitle retroperitoneumdaki oluşumlara fikse değildi. Total gastrektomi + sağ hemikolektomi + splenektomi + total omektomi yapıldı (Şekil 2). Roux-Y özefagojejunostomi + ileokolik uç uca anastomoz gerçekleştirildi. Ameliyat sonrası yapılan patolojik incelemede mide mukozasından tüm mide duvarını infiltrate ederek serozaya kadar ulaşmış ve aşmış diffüz infiltratif tipte adeno karsinom görüldü. Tümör hücreleri yer yer taşlı yüzük tipinde olup, tek tek dağılım göstermekteydi.

**Şekil 1.**

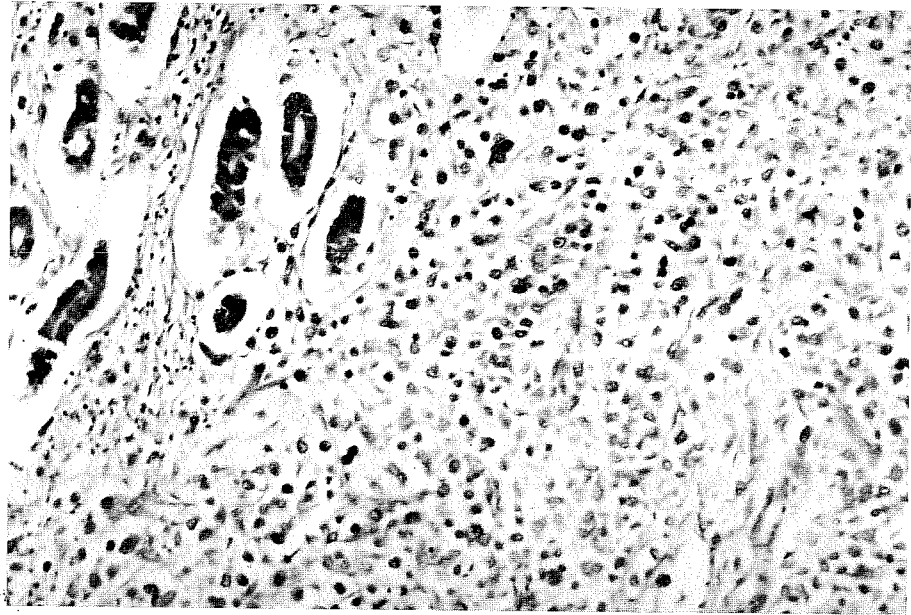
Üst batin tomografisi. Mide korpusunda daha belirgin olmak üzere midenin büyük bir bölümünde konsantrik nodüler kalınlaşma ve perigastrik yağ dokusunda düzensizlik ve dansite artışı

Cerrahi uçlarda tümör yoktu (Şekil 3). Postoperatif dönemde komplikasyon gelişmedi.

Hasta postoperatif 10. günde Medikal Onkoloji kliniğine baş vurmak üzere taburcu edildi.



Şekil 2. Total gastrektomi + sağ hemikolektomi + splenektomi + total omentektomi materyali.



Şekil 3. Diffüz infiltratif tip adenokarsinom. Residüel glandların yanısıra infiltrasyon alanı (1X200 büyütme. Hematoksilen Eozin boya).

TARTIŞMA

Mide kanseri genç erişkinlerde oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Mide kanseri nedeni ile ameliyat edilen hastaların ancak küçük bir yüzdesini 35 yaş altındaki olgular oluşturmaktadır. Lai ve ekibi⁽³⁾, mide kanseri nedeniyle ameliyat olmuş 997 hastanın ancak 52'sinin (%5.2) 35 yaş ve altında olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada yer alan en genç hasta 19 yaşındadır. Matley ve ark.⁽⁴⁾ ise 720 mide kanserli hastanın 37'sinde (%5) yaşın 35, 14'ünde (%2) ise 30'un altında olduğunu rapor etmişlerdir. Matley'nin serisinde mide kanserli en genç hasta 21 yaşındadır. TSO⁽⁵⁾'nun 1710 vakalık serisinde ise 35 yaşından genç olguların oranı %2.2'dir ve en genci 20 yaşındadır. Yirmiiki yaşındaki hastamızın bu yaşta mide kanseri tanısı almış nadir vakalardan biri olduğu kanatindeyiz.

Mide kanseri etiyolojisinde bir çok faktör suçlanmıştır. Sigara ve alkol kullanımı, A ve C vitamininden yetersiz beslenme, konserve edilmiş balık ve et tüketimi, A kan grubuna sahip olma, parsiyel gastrektomi geçirmiş olma, pernisyöz anemi, helikobakter pilori enfeksiyonu ve genetik yatkınlık risk faktörleri arasında sayılmaktadır^(2,14).

Helikobakter pilori enfeksiyonu ve mide kanseri arasındaki ilişki bir çok çalışmaya konu olmuştur. Özellikle genç hastalarda H.pilori enfeksiyonu ile veya H.pilori'ye karşı oluşmuş IgG antikorunun varlığı ile mide kanseri oluşumu arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki genç mide kanserlilerde, kadınlarda, erken mide karsinomunda ve difüz infiltratif tipte çok daha belirgindir^(2,6,15). Buna karşın bir genç erkek olan hastamızda anti-Helikobakter pilori IgG ve IgM değerleri negatiftir.

Kolorektal kanserde olduğu gibi, mide kanserinin de bazı ailelerde yoğunlaştığı uzun zamandır bilinmektedir. Mide kan-

serinde aile hikayesi denilince her zaman Napolyon ve ailesinin örnek verildiğini biliyoruz. Bu ailede herediter bir faktörün mide kanserine neden olduğu ve nesilden nesile taşındığı öne sürülmüştür⁽¹⁶⁾. Hanusch⁽¹¹⁾ ve arkadaşları, kolorektal kansere ait birinci dereceden aile hikayesi olanlarda kolorektal kanser görülme riskinin 4-6 kat; aynı aile bireyleri arasında mide kanseri riskinin de en az 4 kat arttığını ortaya koymuşlardır. Hastamızın özgeçmişinden babasının ve halasının genç yaşta mide kanseri; annesinin meme ve bir diğer halasının da kolon kanseri tanısı almış olması, ailede, başta mide kanseri olmak üzere bazı kanserlerin yoğunlaştığını ortaya koymaktadır.

Mide kanserli olgularda bazı kromozom delesyonlarının sık görüldüğü son yıllarda pek çok çalışmaya konu olmaktadır. Qucimada⁽¹⁷⁾ ve Carvalho⁽⁷⁾ bu olgularda 6. kromozomun q kolunda; Moskaluk⁽⁸⁾ ise 11. kromozomun p kolunda allelik delesyona sık rastlanıldığını ileri sürmektedir. Dellavecchia⁽⁹⁾, 14 yaşında mide karsinomu tanısı konan bir olguda 18. kromozomun kısa kolunda bir delesyon olduğunu ortaya koymuştur. Bu hastanın fenotipinde microsefali, pitozis, mikrognati, Fallo tetrolajisi ve mental retardasyon tariflenmiştir. Hastamızın klinik değerlendirmesinde dikkat çekici bir anomaliye rastlanmamıştır.

Son birkaç yıl içinde, mide kanserli ailelerde ebeveynlerden çocuklara mide kanserinin genetik geçişinde germline E-cadherin geni mutasyonunun sorumlu olduğu ortaya konmuştur⁽¹⁸⁾. Guilford, bu ailelerde E-cadherin proteininin kodlamasını taşıyan CDH1 genindeki heterozigot inaktive edici mutasyonun; genç yaşta ve difüz tipte mide kanserinin gelişmesinde doğrudan etkili olduğu kanısındadır. E-cadherin geni mutasyonları, bu ailelerde kolon ve meme kanserlerinin sık görülmesini de açıklamaktadır^(18,10).

Keller⁽¹⁹⁾ diffüz tipte mide kanseri tanısı konmuş 45 yaşından genç 7 hastada CDH1 geni mutasyonu araştırmış; bunlardan birinde ve o hastanın annesinde bu mutasyona rastlamıştır. İmmunohistokimyasal boyamada bu tümörlerin, hücre adezyon moleküllerinin tamamen kaybına bağlı olarak, anormal boyanma biçimleri gösterdiği tanımlanmıştır. E-cadherinle ilgili hastamızda bir genetik veya immünohistokimyasal çalışma yapmadık. Hastamızın genç yaşta diffüz tipte kanser geliştirmiş olması; ailesinde ikiden çok bireyde mide kanseri bulunması ve bu faktörlere ek olarak meme ve kolon kanserlerinin de aile bireylerinde gözlemesi, E-cadherin geni mutasyonuna bağlı bir genetik geçişi akla yakın kılmaktadır. Ancak mide kanseri yoğunluğu gösteren her ailede p53 ve E-cadherin mutasyonu veya diğer gen delesyonlarına rastlamak mümkün olmamaktadır⁽²⁰⁾.

Genç yaşta mide kanseri tesbit edilen hastamızın ebeveyn ve akrabalarındaki yüksek kanser insidansını genetik faktörlerin dışında açıklayacak bir diğer görüş ise; evli çiftlerde bazı kanserlerin, topluma göre daha sık görülmesi gerçeğine dayanmaktadır. Wallach⁽²¹⁾, içinde mide, kolon ve meme kanserinin bulunduğu toplam yedi kanser tipinin evli çiftler arasında, toplumdan çok daha yüksek bir insidanda olduğunu ortaya koymuştur. Bu ailelerdeki artmış kanser insidansının, paylaşılan risk faktörlerinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Bu ailelerde artmış risk yönünden yapılacak dikkatli değerlendirmeler, bu artışın bir bölümünün aydınlatılmasını sağlayabilir. Etiyopatogenez ne olursa olsun, kırk yaşından genç mide kanserli olgularda pozitif aile hikayesi insidansı %19'dur⁽¹²⁾.

Hastamızın soy ağacında birinci ve ikinci dereceden akrabalarında kanserli olguların bulunması ve özellikle mide kanserine ai-

lesinde sık rastlanması; bu hastalıkta aile hikayesinin bildiğimizden daha önemli olduğunu göstermektedir. Hastamıza benzer şekilde, epigastrik ağrı, dispepsi, şişkinlik ve halsizlik gibi üst gastrointestinal sisteme ait müphem yakınmaları olan ve ailesinde mide kanseri öyküsü bulunan genç hastalarda, gecikmeden endoskopi ve biyopsi yapılması, doku örneklerinde genetik ve immünohistokimyasal çalışmaların planlanmasının uygun olacağı kanatindeyiz.

SONUÇ

Mide kanseri yirmili yaşlarda oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Bu olguda olduğu gibi genç erişkinlerde görülen mide kanserinde, etiyolojide çevresel etkenlerden daha çok genetik bir eksikliğin rol oynayabileceği akla gelmektedir. Ailesinde mide kanseri öyküsü olan kişilerin dispeptik yakınmalarında daha dikkatli olunması, zaman kaybedilmeden radyolojik ve endoskopik tetkiklere baş vurulmasının erken tanı için önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Geliş tarihi : 10.04.2001

Yayına kabul tarihi : 21.02.2001

Yazışma adresi:

Dr. Cafer POLAT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Dupont JB, Lee JR, Burton GR, et al. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 1978; 41:941-947.
2. Ashley WS, Evoy D, Daly JM. Stomach. In: Schwartz et al (Ed.) Principles of Surgery (7th ed.) Vol. 1. New York, Mc. Graw - Hill com. 1999; 1181-1215.
3. Lai IR, Lee WJ, Chen CN, et al. Gastric cancer in the young. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44: 1641-1645.

4. Matley PJ, Dent DM, Madden MV, et al. Gastric carcinoma in young adults. *Ann Surg* 1988; 208: 593-596.
5. TSO PL, Bringaze WL, Dauterine AH, et al. Gastric carcinoma in the young. *Cancer* 1987; 59: 1362-1365.
6. Kikuchi S, Wada O, Nakojima J, et al. Serum anti-helikobacter pylori antibody and gastric carcinoma among young adults. *Cancer* 1995, 15; 75: 2789-2793.
7. Carvalho B, Seruca R, Carneiro F, et al. Substantial reduction of the gastric carcinoma critical region at 6q 16.3-q23.1. *Genes Chromosom Cancer* 1999; 26: 29-34.
8. Moskaluk CA, Rumpel CA. Allelic deletion in 11p15 is a common occurrence in esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1998; 83: 232-239.
9. Dellavecchia C, Guala A, Olivieri C, et al. Early onset of gastric carcinoma and constitutional deletion of 18p. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 113: 96-99.
10. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 607-610.
11. Hanusch JK, Mittlböck M, Fillipitsch T, et al. Family history as a marker of risk for colorectal Cancer. *World Surg* 1997; 21: 205-209.
12. Koea JB, Karpch MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 346-351.
13. Kikuchi S, Nakajima T, Nishi T, et al. Association between family history and gastric carcinoma among young adults. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87: 332-336.
14. Rosin RD. Tumors of the stomach. In: Zinner MJ et al (Ed.) *Maingot's Abdominal Operations*. (10th ed.) Vol. 1. London, Prentice Hall International Inc. 1997; 999-1028.
15. Loffeld RJF, Willems I, Flendrig J, et al. Helikobacter pylori and gastrik carcinoma. *Histopathology* 1990; 17: 537-541.
16. Gökşen Y. Mide ve Duedonum Hastalıkları. Değerli Ü ve ark. (Ed.) "Cerrahi Gastroentoroloji" den. 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1997; 109-121.
17. Qucimado L, Seruca R, Costra-Pereira A, et al. Identification of two distinct regions of deletion of 6 q in gastric carcinoma. *Genes Chromosom Cancer* 1995; 14: 28-34.
18. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, et al. E-catherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999; 14: 249-255.
19. Keller G, Vogelsang H, Becker I, et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-catherin germline mutation. *Am J Pathol* 1999; 155: 337-342.
20. Shinmura K, Kohno T, Takahashi M, et al. Familial gastric cancer: clinicopathological charecteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherin mutations. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1127-1131.
21. Walach N, Novikov I, Milievskaia I, et al. Cancer among spouses: Reviev of 195 couples. *Cancer* 1998; 1: 180-185.

