

PM – Ärftlig ventrikelcancer - Version 2020-12-25

Skriven av Karin Wallander (klinisk genetiker) och Emma Tham (klinisk genetiker)

Korrespondans: karin.wallander@ki.se

Granskat av: Mats Lindblad (gastrokirurg), Ann-Sofie Backman (gastroenterolog),

Svetlana Bajalica Lagercrantz (klinisk genetiker/onkolog), SFMG:s NAG ärftlig cancer.

Table of Contents

Bakgrund ärftlig ventrikelcancer	3
Ärftlig diffus ventrikelcancer	4
Remiss för onkogenetisk utredning	5
Onkogenetisk mottagning	5
Definition ärftlig diffus ventrikelcancer	5
Definition ärftlig lobulär bröstcancer	5
Histopatologi	5
Kriterier för genetiskt screeningtest av generna <i>CDHI</i> och <i>CTNNA1</i>	6
Genetiskt anlagstest av generna <i>CDHI</i> och <i>CTNNA1</i>	7
Genetiskt test	7
Penetrans	8
Total gastrektomi eller gastroskopi?	8
Patogen/troligen patogen variant, diffus ventrikelcancer i familjen	8
Patogen/troligen patogen variant, ingen diffus ventrikelcancer i familjen	8
Ingen patogen variant, diffus ventrikelcancer i familjen	8
Ingen patogen variant, uppfyller inte kliniska familjekriterier	9
Gastrektomi	9
Gastroskopi	9
Eradikering av <i>Helicobacter pylori</i>	10
Bröstkontroller	10
Patogen/troligen patogen variant, uppfyller kliniska kriterier	10
Patogen/troligen patogen variant, uppfyller inte kliniska kriterier	10
Patogen variant i <i>CTNNA1</i> eller variant av ärftlig diffus ventrikelcancer	10
Cancerbehandling	10
Ärftlig intestinal ventrikelcancer	11
Remiss för onkogenetisk utredning	11
Onkogenetisk mottagning	11
Definition ärftlig intestinal ventrikelcancer	12
Genetiskt test	12
Gastroskopi	12
Eradikering av <i>Helicobacter pylori</i>	12
Cancerbehandling	12

<i>Ärftlig ventrikelpolypos</i>	13
Remiss för onkogenetisk utredning	13
Onkogenetisk mottagning.....	13
Definition ärftlig ventrikelpolypos.....	14
Histopatologi	14
Genetiskt screeningtest av genen <i>APC</i>	14
Genetiskt anlagstest av genen <i>APC</i>	14
Gastroskopi	15
Eradikering av <i>Helicobacter pylori</i>	15
Cancerbehandling	15
<i>Differentialdiagnoser till ärftlig ventrikelcancer</i>	16
<i>Referenser</i>	17

Bakgrund ärftlig ventrikelcancer

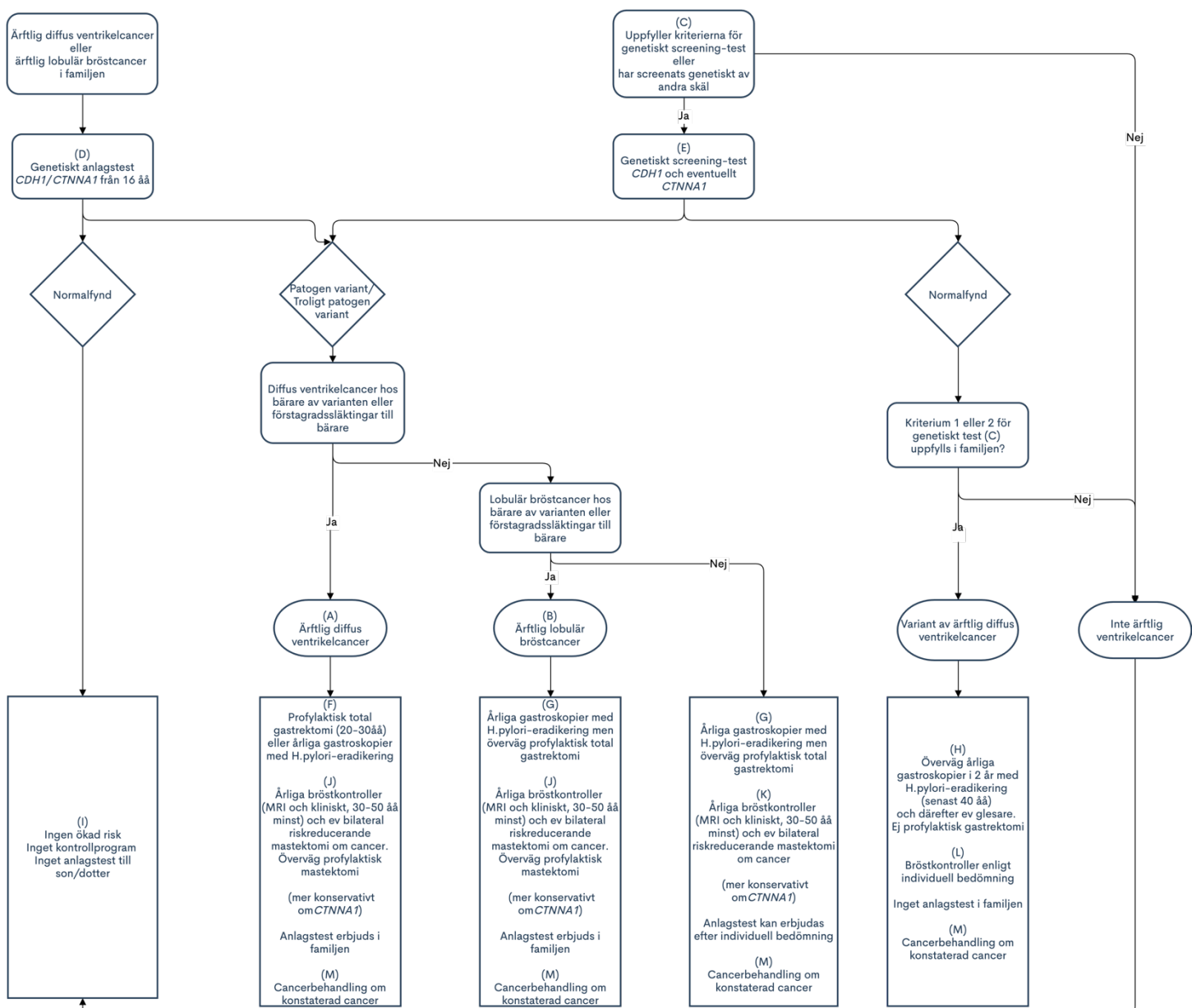
Ventrikelcancer är globalt sett den tredje vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken [1]. Incidensen har i stora delar av världen sjunkit de senaste decennierna [2] och i Sverige insjuknar nu knappt 800 personer årligen [3]. Det ses en familjär anhopning i 10-20% av alla fall av ventrikelcancer. Denna proportion skiljer sig mellan olika populationer och det är endast 1-3% av alla fall som har en känd genetisk orsak [4].

Den klassiska uppdelningen av ventrikelcancer utgår ifrån histologin. *Intestinal* typ är den allra vanligaste vid sporadiska fall och den *diffusa* typen, som ofta uppvisar signetringsceller, är vanlig vid den ärftliga formen [5]. Ärftlig ventrikelcancer omfattar ärftlig diffus ventrikelcancer (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC), ärftlig intestinal ventrikelcancer (familial intestinal gastric cancer, FIGC) och ärftlig ventrikelpolypos (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS). En ökad risk för ventrikelcancer kan även ses vid andra ärftliga cancerrisksyndrom, såsom Lynchs syndrom (mutation i mismatch repair-gener), ärftligt *TP53*-associerat cancersyndrom, familjär adenomatös polypos (*APC*), juvenil polypos (*SMAD4*, *BMPR1A*), Peutz-Jeghers syndrom (*STK11*) och möjligen även vid ärftligt bröst- och ovarialcancersyndrom (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*) [6].

Helicobacter pylori (*H. pylori*) är den största yttre riskfaktorn för både diffus och intestinal ventrikelcancer och i länder med hög incidens kan eradikering minska dödligheten [7].

Ärftlig diffus ventrikelcancer

Ärftlig diffus ventrikelcancer är associerad med inaktiverande, sjukdomsorsakande (patogena) varianter i tumörsuppressorgenen *CDH1*, som kodar för E-cadherin. I ett fåtal familjer har även patogena varianter i *CTNNA1*-genen visat sig kunna ge upphov till ärftlig diffus ventrikelcancer [8]. Rekommenderad ärftlighetsutredning vid förekomst av diffus ventrikelcancer i en familj ses i Figur 1, som bygger på de nya internationella riktlinjerna publicerade 2020 av International Gastric Cancer Linkage Consortium [9]. Nedan följer fördjupad information, med hänvisning till flödesschemat i Figur 1 genom bokstavsangivelser (A)-(M).



Figur 1: Flödesschema vid diffus ventrikelcancer

Remiss för onkogenetisk utredning

Vid misstanke om ärftlig diffus ventrikelcancer, eller om ett redan genomfört genetiskt test av *CDH1*-genen visat misstanke om patogen förändring, bör remiss till onkogenetisk mottagning övervägas.

Om patienten med ventrikelcancer har palliativ behandling kan behandlande onkolog skriva remiss för biobankning av DNA inför eventuell framtida analys och blodprov skickas till laboratorium för klinisk genetisk. Familjen kan när det passar remitteras för genetisk vägledning.

Onkogenetisk mottagning

På onkogenetisk mottagning upprättas ett släkträd med särskilt fokus på cancer och medfödda sjukdomar inklusive läpp-käk-gomspalt. Cancerdiagnoser bekräftas histopatologiskt och kan vid behov eftergranskas för att fastställa om diffus typ föreligger eller inte. Patienten informeras om diagnostiska kriterier, sannolikhet för uppkomst av ventrikelcancer och lobulär bröstcancer, uppföljning och behandling (inklusive profylaktisk gastrektomi).

Definition ärftlig diffus ventrikelcancer

Ärftlig diffus ventrikelcancer förekommer definitionsmässigt hos en person med påvisad patogen/troligt patogen variant i *CDH1/CTNNA1* och med diffus ventrikelcancer, eller med förstagradssläkting med diffus ventrikelcancer **(A)**.

Definition ärftlig lobulär bröstcancer

Ärftlig lobulär bröstcancer förekommer definitionsmässigt hos person med patogen/troligt patogen variant i *CDH1/CTNNA1* och med lobulär bröstcancer, eller med förstagradssläkting med lobulär bröstcancer, samt avsaknad av släktingar med diffus ventrikelcancer **(B)**.

Histopatologi

Histologiskt karaktäriseras ärftlig diffus ventrikelcancer av multipla små foci med signetringsceller, som omger ett diffust växande pleomorft cancerinfiltrat. Tumören har låg eller ingen infärgning av E-cadherin. In situ signetringscells-carcinom och pagetoid spridning av signetringsceller precis under epitelet och inom basalmembranet ses bara hos individer med patogen variant i *CDH1*-genen och kan därför hjälpa diagnostiken. Den histopatologiska undersökningen efter gastrektomi bör följa internationella rekommendationerna från 2020 [9].

Lobulär bröstcancer kopplad till patogen variant i *CDH1*-genen har inga unika histologiska fynd [9].

Den histopatologiska undersökningen bör utföras av en erfaren patolog och alla patologiska fynd bör konfirmeras av annan expert. Minimum för undersökning av makroskopiskt normal ventrikel:

- Proximal och distal resektionsrand för att säkerställa att all ventrikelslemhinna avlägsnats
- Alla lymfkörtlar skall undersökas
- Fotografi
- Kartlagd provtagning från alla zoner. Antrum, övergångszonen (angulus), corpus, fundus och kardia
- Om inga cancerfoci identifierats tas nya prover från preparatet och repetition av punkten ovan i mån av tid och resurser
- Om inga cancerfoci identifieras bör det inte rapporteras som "negativ för cancer" utan "ingen cancer funnen i xx% av undersökt mukosa"

Kriterier för genetiskt screeningstest av generna *CDH1* och *CTNNA1*

Någon av följande punkter ska uppfyllas för att genetisk screening bör erbjudas (C) [9]:

A) Familjekriterier

- 1) En person med diffus ventrikelcancer och en första/andragradssläkting med diffus ventrikelcancer
- 2) En person med diffus ventrikelcancer och en första/andragradssläkting med lobulär bröstcancer före 70 års ålder
- 3) En person med lobulär bröstcancer före 50 års ålder och en första/andragradssläkting med lobulär bröstcancer före 50 års ålder

B) Individuella kriterier

- 4) En person med diffus ventrikelcancer före 50 års ålder
- 5) En person med både diffus ventrikelcancer och lobulär bröstcancer före 70 års ålder
- 6) En person med bilateral lobulär bröstcancer före 70 års ålder
- 7) En person med *in situ* signetringsceller eller pagetoid spridning i ventrikeln före 50 års ålder
- 8) En person med diffus ventrikelcancer oavsett ålder och egen, eller förstegradssläkting med, läpp-käk-gomspalt
- 9) Diffus ventrikelcancer oavsett ålder hos person av Maoriskt ursprung

En histologiskt bekräftad intestinal ventrikelcancer eller icke-duktal bröstcancer bedöms inte utgöra en del av ärftlig diffus ventrikelcancer och kan därför inte användas för att uppfylla kriterierna.

Med ökat användande av massiv parallell-sekvensering och omfattande genpaneler kan varianter i *CDH1*-genen påvisas även hos individer som inte har diffus ventrikelcancer eller

lobulär bröstcancer. Handläggningen av dessa är densamma som efter att test skett baserat på kliniska kriterier, med åtgärder enligt familjehistorien enligt Figur 1.

Genetiskt anlagstest av generna *CDH1* och *CTNNA1*

I en familj med känd ärftlig diffus ventrikelcancer eller ärftlig lobulär bröstcancer kan genetiskt anlagstest erbjudas familjemedlemmar från 16-18 års ålder (D). Vid förekomst av cancerfall vid lägre åldrar i familjen kan testet erbjudas tidigare.

Om den testade personen inte är bärare av familjens patogena variant är sannolikheten för diffus ventrikelcancer och lobulär bröstcancer inte förhöjd och eventuella barn kan inte heller ha ärvt eller ärva den patogena varianten.

Genetisk vägledning bör erbjudas före och efter genetiskt anlagstest samt om så önskas inför familjebildning.

Genetiskt test

DNA extraherat från blodprov från en individ med diffus ventrikelcancer bör vid genetisk screening i första hand användas. Om det inte finns någon levande person med diffus ventrikelcancer eller lobulär bröstcancer, och inget DNA finns biobankat, kan man försöka analysera DNA från vävnad, helst från färskfrusen vävnad och i andra hand från FFPE-vävnad. Normalvävnad lämpar sig bäst, men även tumörmaterial kan användas. Känsligheten hos en genetisk analys i vävnad är lägre, dels på grund av att DNA kan vara kraftigt degraderat och dels eftersom deletioner och mer komplexa genetiska förändringar ofta kan inte detekteras. I undantagsfall kan det vara möjligt att genomföra genetisk screening hos nära släktingar till personer med diffus ventrikelcancer eller lobulär bröstcancer.

De flesta patogena varianter i *CDH1*-genen är basparsutbyten, som ger ett trunkerat protein, men även icke-trunkerande basparsutbyten och större deletioner finns beskrivna [10] (E). Internationella rekommendationer för tolkning av varianter i *CDH1*-genen rekommenderar inte användandet av prediktionsprogram för att bedöma hur patogent ett basparsutbyte är [11]. Definitionen av en patogen/troligt patogen variant följer ACMG:s (American College of Medical Genetics) kriterier för genetiska varianter, som rutinmässigt används på samtliga genetiska laboratorier i Sverige [12].

En liten andel av individer med diffus ventrikelcancer har patogena varianter i *CTNNA1*-genen och därför bör en analys av denna göras samtidigt som *CDH1*-analysen (genetisk cancerpanel av diffus ventrikelcancer). Om familjehistorien uppfyller kriterierna för annat ärftligt cancersyndrom (se "Differentialdiagnoser till ärftlig ventrikelcancer") bör även analys av dessa gener läggas till [9].

Penetrans

Andel bärare av en patogen variant i *CDH1*-genen som utvecklar ventrikelcancer har tidigare angivits till 70% för män och 56% för kvinnor (kumulativ risk vid 80 års ålder) [13]. Men en senare studie, som inkluderade även bärare som inte uppfyllt kriterierna för ärftlig diffus ventrikelcancer, visar på lägre siffror; 42% för män och 33% för kvinnor (extrapolerad kumulativ risk vid 80 års ålder) [14]. Livstidsrisken för lobulär bröstcancer hos kvinnor med en patogen *CDH1*-variant brukar anges till 39-55% [9]. Olika patogena varianter i olika familjer (genotyper) kan vara kopplade till familje-specifika sannolikheter för canceruppkomst (fenotyper)[15]. Det är dock i dagsläget inte aktuellt att begränsa kontrollerna i dessa familjer till att omfatta enbart ventrikel eller bröst.

Risken för kolorektalcancer i familjer med patogen variant i *CDH1*-genen bedöms inte så hög att speciellt kontrollprogram är motiverat för alla bärare [16] men individuella bedömningar bör göras i de familjer där kolorektalcancer förekommer.

Penetransen av cancer vid *CTNNA1*-varianter är inte känd och därför bör individuell bedömning av varje familj göras [9].

Total gastrektomi eller gastroskopi?

Patogen/troligen patogen variant, diffus ventrikelcancer i familjen

(F) Vid patogen variant i *CDH1*-genen hos person tillhörande familj med fall av diffus ventrikelcancer rekommenderas profylaktisk total gastrektomi vid 20-30 års ålder (och inte efter 70 års ålder) men individuella bedömningar bör göras [9]. Om kirurgi inte sker är årliga gastroskopier med biopsier samt eradikering av *H.pylori* motiverad [17]. Vid patogen variant i *CTNNA1*-genen hos person tillhörande familj med ärftlig diffus ventrikelcancer, men utan egna fynd tydande på ventrikelcancer, rekommenderas i första hand årlig gastroskopi med biopsier och *H.pylori*-eradikering. Vid biopsi-fynd eller familjehistoria med många fall av ventrikelcancer kan profylaktisk gastrektomi övervägas [9].

Patogen/troligen patogen variant, ingen diffus ventrikelcancer i familjen

(G) Vid patogen variant i *CDH1*- eller *CTNNA1*-genen hos person tillhörande familj utan fall av diffus ventrikelcancer rekommenderas i första hand årlig gastroskopi med biopsier och *H.pylori*-eradikering [9]. Profylaktisk gastrektomi kan utföras om biopsierna visar förstadier till cancer.

Ingen patogen variant, diffus ventrikelcancer i familjen

(H) I familj som uppfyller familjekriterierna för genetisk testning för ärftlig diffus ventrikelcancer (kriterium 1 eller 2 i listan **(C)** ovan) men där genetisk utredning inte har påvisat en genetisk orsak (dvs normalfynd) rekommenderas årliga gastroskopier med biopsier i minst 2 år från 40 års ålder eller 10 år före den yngst insjuknade i familjen (men inte före 18

års ålder). Vid normala resultat kan kontrollerna glesas ut. Gastrektomi är motiverad vid fynd i biopsier [9].

Ingen patogen variant, uppfyller inte kliniska familjekriterier

(I) Vid fall av diffus ventrikelcancer hos individ som inte uppfyller något familjekriterium för genetisk testning (dvs saknar kriterier 1 eller 2 i listan **(C)** ovan) och där ingen patogen variant i *CDH1*- eller *CTNNA1*-generna har påvisats är kontroller hos nära släktingar inte motiverat.

Gastrektomi

Rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för matstrups- och magsäckscancer bör följas [18]. Ett multidisciplinärt förhållningssätt är nödvändigt före en gastrektomi, med preoperativ bedömning av ett multidisciplinärt team: gastroenterolog, kirurg, endoskopist, klinisk genetiker, anestesilog, dietist och specialistsjuksköterska. Före profylaktisk gastrektomi skall gastroskopi ske, inte minst för att utesluta redan utvecklad cancer. En preoperativ datortomografi över thorax och buk bör göras främst för kartläggning av kärl och gastrointestinal anatomi.

Perioperativ mortalitet vid ingreppet är <1% för patient med gott allmäntillstånd och komplikationsrisken är ca 10%. Initialt uppges sänkt livskvalitet [16] men de flesta som genomgått profylaktisk gastrektomi är nöjda med sitt beslut [19] [20]. Grunden för ingreppet är total gastrektomi med Roux-en-Y-rekonstruktion med entero-enteroanastomos minst 50 cm nedom esofagojejunostomin. Någon radikal utrymning av lymfkörtelstationer är inte nödvändig, varför sparande av vissa vagusgrenar kan övervägas. Om man är van vid att rekonstruera med pouch finns det i mindre studier beskrivet funktionella fördelar i det tidiga postoperativa förloppet. Minimalinvasiv kirurgi via laparoskopi eller robotassisterad kirurgi är säkra metoder i vana händer och kan övervägas om metoden är etablerad och dokumenterat säker vid det opererande centrat. Utförandet av profylaktisk gastrektomi bör följa de rekommendationer om regional- och nationell nivåstrukturering som finns för ventrikelcancerkirurgi [21].

Sedvanlig uppföljning bör ske som efter gastrektomi: klinisk kontroll, dietistkontakt, B12-substitution livslångt, kontroll av järnvärden och osteoporosprofylax till yngre kvinnor.

Gastroskopi

Gastroskopi bör ske vid centra med vana att hantera ärftlig diffus ventrikelcancer. Undersökningen sker med "white light high definition"-endoskop. Minst 30 minuter krävs för noggrann inspektion av slemhinnan under in- och exsufflation. Riktade biopsier ska ske mot lesioner och minst 6 slumpvisa biopsier ska tas från varje lokalisering: antrum, övergångszonen mellan corpus och antrum, corpus, fundus och kardia; således minst 30 stycken totalt.

Biopsier med ytliga signetringscellscarcinom är vanliga hos individer med patogen *CDH1*-variant. Det är inte klarlagt hur naturalförloppet av dessa ser ut och de behöver inte föranleda gastrektomi [22] [23]. Fynd av signetringscells-förändringar som är erosiva, ”disturbed vascular and pit patterns”, eller vid invasion i muskellagret bör föranleda ställningstagande till åtgärd av ett multidisciplinärt team. Gastrektomi eller kortare intervall av gastrokopikontroller bör övervägas [9].

Eradikering av *Helicobacter pylori*

H. pylori -diagnostik bör erbjudas alla som genomgår gastrokopiska kontroller, lämpligen i samband med indexendoskopin. Vid *H. pylori*-infektion rekommenderas eradikering och behandlingskontroll efteråt med till exempel urea utandningstest [16].

Bröstkontroller

Patogen/troligen patogen variant, uppfyller kliniska kriterier

(J) Vid patogen variant i *CDH1*-genen hos kvinna tillhörande familj med fall av diffus ventrikelcancer eller lobulär bröstcancer rekommenderas årliga MRI (magnetisk resonanstomografi) med kontrast, eventuellt med kompletterande mammografi och ultraljud, från 30 års ålder upp till 10 år efter den äldst insjuknande. Tydliggör på remissen att det rör sig om ärftlighet för lobulär bröstcancer, som generellt är svår diagnostiserad med bildiagnostik. Riskreducerande bilateral mastektomi kan övervägas. Vid fynd av lobulär bröstcancer kan bilateral mastektomi övervägas [9].

Patogen/troligen patogen variant, uppfyller inte kliniska kriterier

(K) Vid patogen sjukdomsassocierad variant i *CDH1*-genen utan fall av diffus ventrikelcancer eller lobulär bröstcancer i familjen rekommenderas i första hand årliga bröstkontroller enligt ovan (se punkt **(J)**). Bärarskap av patogen variant i *CDH1*-genen, utan familjeanamnes på bröstcancer, motiverar inte omedelbart till mastektomi. Vid fynd av lobulär bröstcancer eller cancer in situ kan bilateral mastektomi övervägas [9].

Patogen variant i *CTNNA1* eller variant av ärftlig diffus ventrikelcancer

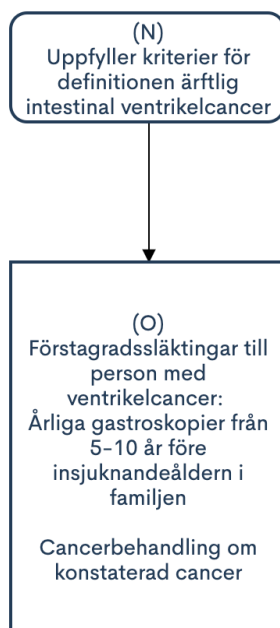
(L) Vid patogena varianter i *CTNNA1*-genen eller en normal genetisk utredning hos familjer som uppfyller familjekriterierna för ärftlig diffus ventrikelcancer (kriterium 1 eller 2 i listan **(C)** ovan) bör individuella ställningstaganden till bröstkontroller ske, till exempel med hjälp av empirisk riskbedömning [9] [24].

Cancerbehandling

Ventrikelcancer-behandlingen vid ärftligt syndrom ska följa nationella riktlinjer för ventrikelcancer **(M)**. Lobulär bröstcancer-behandlingen vid ärftligt syndrom ska följa nationella riktlinjer, med tillägg att riskreducerande bilateral mastektomi kan övervägas vid lobulär bröstcancer eller cancer in situ i ena bröstet [9].

Ärftlig intestinal ventrikelcancer

Ärftlig intestinal ventrikelcancer nedärvs troligen autosomt dominant, med 50% sannolikhet att barn till en diagnosticerad individ ärver cancer-benägenheten. Penetransen och den genetiska bakgrunden är okänd [5]. Rekommendationer för handläggning ses i Figur 2, men det finns inga aktuella, internationella riktlinjer för handläggning i familjer med ärftlig intestinal ventrikelcancer och därför måste den individanpassade bedömningen vara central [25]. Nedan följer fördjupad information, med hänvisning till flödesschemat i Figur 2 genom bokstavsangivelser (N) och (O).



Figur 2: Flödesschema intestinal ventrikelcancer

Remiss för onkogenetisk utredning

Remiss till onkogenetisk mottagning bör övervägas vid misstanke om ärftlig ventrikelcancer.

Onkogenetisk mottagning

På onkogenetisk mottagning upprättas ett släkträd med särskilt fokus på cancer och medfödda sjukdomar. Cancerdiagnoser bekräftas histopatologiskt. Om ett genetiskt syndrom misstänks (se "Differentialdiagnoser till ärftlig ventrikelcancer" nedan), erbjuds eventuellt genetisk testning för detta. Information ges om diagnostiska kriterier, risk för ventrikelcancer (osäker penetrans) och uppföljning. Vid bekräftad ärftlig intestinal ventrikelcancer skrivs remiss till högspecialiserat centra med kompetens för handläggning av ärftliga gastrointestinala åkommor för patienter med ventrikelcancer och deras förstegradssläktingar.

Definition ärftlig intestinal ventrikelcancer

Något av följande ska uppfyllas **(N)** [5] [26]:

- 1) En person med intestinal ventrikelcancer och en förstagradssläkting med intestinal ventrikelcancer (minst en före 50 års ålder)
- 2) En person med intestinal ventrikelcancer och två första/andragradssläktingar med intestinal ventrikelcancer (minst en före 60 års ålder)

Lynchs syndrom bör ha uteslutits.

I länder med högre förekomst av ventrikelcancer, såsom i östra Asien, krävs fler eller yngre fall i familjen för att ärftlighet ska misstänkas [27].

Genetiskt test

Den genetiska bakgrunden till ärftlig intestinal ventrikelcancer är inte känd och det är troligt att det finns flera olika gener som bidrar till en ökad risk [28]. Ingen genetisk testning sker kliniskt, utan enbart som del i forskningsprojekt. Andra ärftliga cancersyndrom som inkluderar risk för ventrikelcancer bör uteslutas kliniskt (se differentialdiagnoser nedan).

Gastroskopi

Vid ärftlig intestinal ventrikelcancer är multidisciplinärt omhändertagande via gastromedicinskt expertcentrum motiverat, med årliga gastroskopier hos förstagradssläktingar från 5-10 år före insjuknandeåldern i familjen **(O)** [29].

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Utför *H. pylori* -diagnostik på alla som genomgår gastroskopisk undersökning, lämpligen i samband med indexendoskopin. Vid *H. pylori*-infektion rekommenderas eradikering och behandlingskontroll efteråt med till exempel urea utandningstest [16].

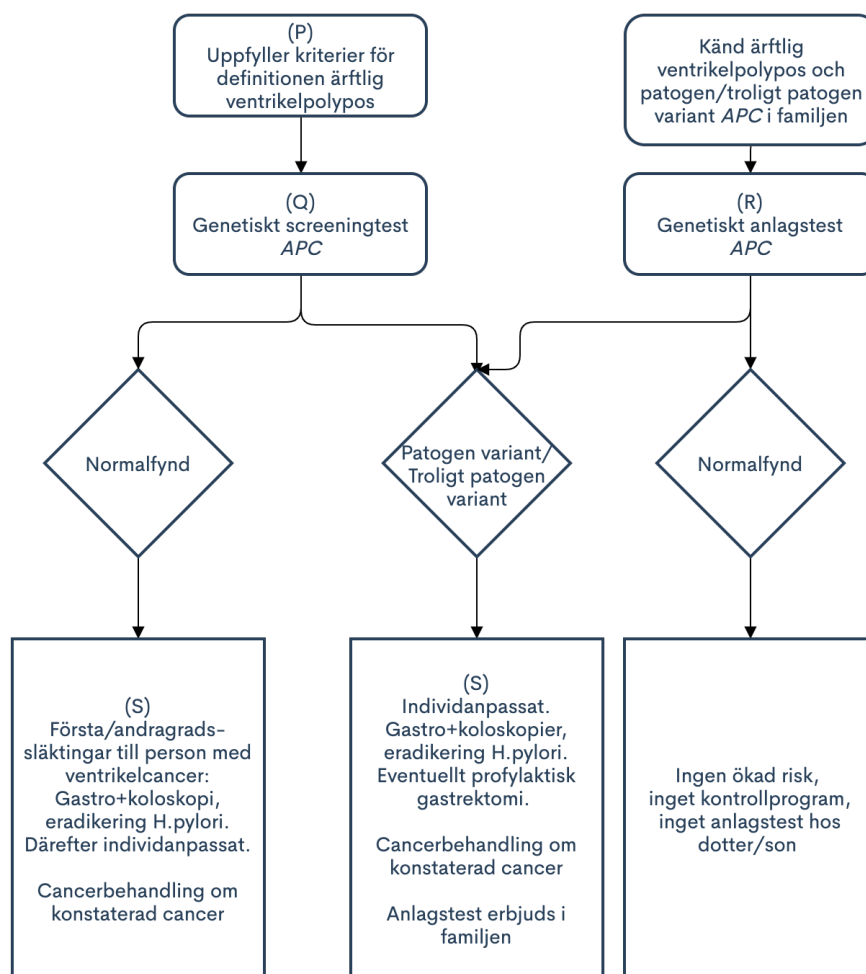
Cancerbehandling

Cancerbehandlingen följer nationella riktlinjer [18].

Ärftlig ventrikelpolypos

Ärftlig ventrikelpolypos nedärvs autosomt dominant och då är det 50% sannolikhet att barn till en diagnosticerad individ ärver cancer-benägenheten. Penetransen är okänd, men tros vara hög [5] [25]. Ärftlig ventrikelpolypos kan bero på mutationer i exon 1B i *APC*-genen och därför skulle det kunna vara en variant av familjär adenomatös polypos, FAP [30].

Rekommendationer för handläggning ses i Figur 2, men det finns inga aktuella, internationella riktlinjer för handläggning i familjer med ärftlig ventrikelpolypos och därför måste den individanpassade bedömningen vara central [25]. Nedan följer fördjupad information, med hänvisning till flödesschemat i Figur 3 genom bokstavsangivelser (P)-(T).



Figur 3: Flödesschema ventrikelpolypos

Remiss för onkogenetisk utredning

Remiss till onkogenetisk mottagning bör övervägas vid misstanke om ärftlig ventrikelpolypos.

Onkogenetisk mottagning

På onkogenetisk mottagning upprättas ett släkträd med särskilt fokus på cancer och medfödda sjukdomar. Cancerdiagnoser bekräftas histopatologiskt. Genetisk testning av exon 1B i *APC*-genen kan övervägas. Om ett genetiskt syndrom misstänks (se "Differentialdiagnoser

till ärftlig ventrikelcancer” nedan), erbjuds eventuellt genetisk testning för detta. Information ges om diagnostiska kriterier, risk för ventrikelcancer (osäker penetrans) och uppföljning. Vid bekräftad ärftlig ventrikelpolypos skrivs remiss till högspecialiserat centra med kompetens för handläggning av ärftliga gastrointestinala åkommor för patienter med ventrikelcancer och deras förstagrads släktingar.

Definition ärftlig ventrikelpolypos

>100 polyper i ventrikeln (framför allt i fundus men ej i tunn- eller tjocktarm) [5] [26] **(P)**.

Histopatologi

Vid ärftlig ventrikelpolypos är den tidigaste lesionen ofta ” hyperproliferative aberrant pits (HPAPs)”. Ofta finns samtidigt hundratals funduspolyper med multifokal ”platt” dysplasi och/eller adenomatösa polyper. De uppkommer från tonåren till 30 års ålder och medför en ökad risk för cancer. Notera att dessa bör särskiljas från sporadiska funduspolyper, som ofta förekommer i begränsat antal, mindre storlek (< 5mm) och framför allt uppstår hos individer äldre än 40 år. Långvarig behandling med protonpumpshämmare är en riskfaktor och dessa polyper medför inte en ökad risk för cancer [25].

Genetiskt screeningstest av genen APC

Screening av hela APC-genen rekommenderas, inklusive promotor 1B **(Q)**. Basparsutbyten i promotor 1B (t.ex. c.-195A>C, c.-192A>C, c.-191T>C, c.-190G>A, c.-125delA) kan ge upphov till ärftlig ventrikelpolypos [30]. Även patogena tronkerande varianter i den C-terminala delen (kodon 2052 – 2843) av APC-genen har föreslagits kunna ge en bild med framför allt ventrikelpolyper och desmoida tumörer [31].

I första hand bör en person med ventrikelpolypos screenas, i undantagsfall kan släktingar screenas.

Genetiskt anlagstest av genen APC

I familj med känd ärftlig ventrikelpolypos och patogen/troligt patogen variant i APC-genen kan genetiskt anlagstest erbjudas familjemedlemmar från 16-18 års ålder **(R)**. Vid cancerfall i yngre ålder i familjen kan testet erbjudas tidigare.

Om den testade personen inte är bärare av familjens patogena variant är sannolikheten för ventrikelpolypos inte förhöjd och eventuella barn kan inte ha ärvt/ärva den patogena varianten.

Genetisk vägledning bör erbjudas före och efter genetiskt anlagstest samt om så önskas inför familjebildning.

Gastroskopi

Vid ärftlig ventrikelpolypos utan påvisad genetisk orsak i familjen rekommenderas alla förstegradssläktingar till patienter med ventrikeltumor eller polyper att genomgå minst en engångsgastro- och koloskopi [5] [6] och därefter individanpassad bedömning av uppföljning **(S)**.

Vid ärftlig ventrikelpolypos och fynd av patogen variant i *APC*-genen rekommenderas regelbundna gastroskopier från 16-18 års ålder. Om gastroskopi visar omfattande polypos eller om biopsi visar dysplasi bör profylaktisk gastrektomi övervägas. Minst en koloskopi bör utföras med individanpassad uppföljning. [25] **(T)**.

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Utför *H. pylori* -diagnostik på alla som genomgår gastroskopisk undersökning, lämpligen i samband med indexendoskopin. Vid *H. pylori*-infektion rekommenderas eradikering och behandlingskontroll efteråt med till exempel urea utandningstest [16].

Cancerbehandling

Cancerbehandlingen följer nationella riktlinjer [18].

Differentialdiagnoser till ärftlig ventrikelcancer

Utöver de ärftliga ventrikelcancersyndrom som diskuterats ovan finns flera syndrom som kan innebära en ökad risk för ventrikelcancer. Följande syndrom/gener kan läggas till den genetiska utredningen om familjehistoria inger misstanke. Handläggningen av dessa styrs av deras respektive vårdprogram/riktlinjer.

- Vid Lynchs syndrom (associerat med ökad risk för bland annat kolorektalcancer och livmodercancer) är risken för ventrikelcancer, framför allt intestinal, förhöjd och har rapporterats vara upp till 13% [32].
- Familjär adenomatös polypos (FAP) och MUTYH-associerad polypos (MAP) medför en ca 60% respektive 10-33% risk att utveckla multipla polyper i ventrikeln i vissa studier. Hos kaukasier är dock risken för ventrikelcancer inte ökad jämfört med den allmänna populationen. Däremot rekommenderas gastrokopikontroller på grund av en ökad risk för duodenalcancer, se riktlinjer för FAP och MAP. Hos asiatiska patienter med FAP är risken för intestinal ventrikelcancer ökad 3-4 gånger, sannolikt delvis beroende på ökad förekomst av *H. pylori* [33] [34].
- Vid juvenil polypos uppskattas livstidsrisken för malignitet i övre gastrointestinalkanalen till 21%. Det finns även uppgifter om en betydligt lägre riskökning [6].
- Peutz-Jeghers syndrom (associerat med benigna hamartomösa polyper i tarmen) innebär en 2-30% livstidsrisk för ventrikelcancer [6] [33].
- Vid ärftligt *TP53* cancersyndrom (som kännetecknas av bland annat ökad risk för sarkom, hjärntumörer och bröstcancer) bedöms livstidsrisken för ventrikelcancer vara 5%. Individuell bedömning av familjen bör ske [6] [35].
- Cowden syndrom (definierat av hamartom i magtarmkanalen och ökad risk för till exempel bröst- och njurcancer) kan eventuellt medföra en ökad risk även för ventrikelcancer [33].
- Vid hereditärt bröst- och ovarialcancersyndrom (på grund av patogena varianter i generna *BRCA1*, *BRCA2* och *PALB2*) har i enstaka familjer individer insjuknat i ventrikelcancer [36] och den relativa risken har uppskattats till 1,7-4 [37].

Referenser

1. Cancer today, Global cancer observatory, International Agency for Cancer Research, World Health Organization Available at https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=. Accessed on 09-30-2020.
2. Cancer stat facts: Stomach Cancer; Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; National Cancer Institute <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>, accessed on 09-29-2020.
3. Statistikdatabas för cancer, Socialstyrelsen https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/val.aspx, accessed on 09-29-2020.
4. van der Post RS, Gullo I, Oliveira C, Tang LH, Grabsch HI, O'Donovan M, et al. Histopathological, Molecular, and Genetic Profile of Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Current Knowledge and Challenges for the Future. *Stem Cells, Pre-Neoplasia, and Early Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*. 2016;908:371-91. doi: 10.1007/978-3-319-41388-4_18. PubMed PMID: WOS:000399045000018.
5. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncology*. 2015;16(2):E60-E70. doi: 10.1016/s1470-2045(14)71016-2. PubMed PMID: WOS:000348841700013.
6. Colvin H, Yamamoto K, Wada N, Mori M. Hereditary Gastric Cancer Syndromes. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2015;24(4):765-+. doi: 10.1016/j.soc.2015.06.002. PubMed PMID: WOS:000362694000010.
7. Venerito M, Vasapolli R, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Timing and Impact of Preventive Measures. *Stem Cells, Pre-Neoplasia, and Early Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*. 2016;908:409-18. doi: 10.1007/978-3-319-41388-4_20. PubMed PMID: WOS:000399045000020.
8. Clark DF, Michalski ST, Tondon R, Nehoray B, Ebrahimzadeh J, Hughes SK, et al. Loss-of-function variants in CTNNA1 detected on multigene panel testing in individuals with gastric or breast cancer. *Genetics in Medicine*. 2020;22(5):840-6. doi: 10.1038/s41436-020-0753-1. PubMed PMID: WOS:000513107600001.
9. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncology*. 2020;21(8):E386-E97. PubMed PMID: WOS:000555457500006.
10. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Human Molecular Genetics*. 2009;18(9):1545-55. doi: 10.1093/hmg/ddp046. PubMed PMID: WOS:000265096100001.
11. Lee K, Krempely K, Roberts ME, Anderson MJ, Carneiro F, Chao E, et al. Specifications of the ACMG/AMP variant curation guidelines for the analysis of germline CDH1 sequence variants. *Human Mutation*. 2018;39(11):1553-68. doi: 10.1002/humu.23650. PubMed PMID: WOS:000447138900010.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular

- Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. Epub 2015/03/06. doi: 10.1038/gim.2015.30. PubMed PMID: 25741868; PubMed Central PMCID: PMC4544753.
13. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome CDH1 Mutations and Beyond. *Jama Oncology.* 2015;1(1):23-32. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.168. PubMed PMID: WOS:000383349900006.
 14. Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML, Susswein LR, Graceffo S, Bohnert K, et al. Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers. *Jama Oncology.* 2019;5(9):1325-31. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1208. PubMed PMID: WOS:000486897100014.
 15. Figueiredo J, Melo S, Carneiro P, Moreira AM, Fernandes MS, Ribeiro AS, et al. Clinical spectrum and pleiotropic nature of CDH1 germline mutations. *Journal of Medical Genetics.* 2019;56(4):199-208. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105807. PubMed PMID: WOS:000467761000001.
 16. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics.* 2015;52(6):361-74. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103094. PubMed PMID: WOS:000354952300001.
 17. Rodriguez GM, Hernandez MC, Lin AY. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(22):2170-1. PubMed PMID: WOS:000541960400037.
 18. Cancercentrum. Swedish National Treatment Guidelines for oesophagus and gastric cancer. 2020.
 19. Kaurah P, Talhouk A, MacMillan A, Lewis I, Chelcun-Schreiber K, Yoon SS, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: cancer risk and the personal cost of preventive surgery. *Familial Cancer.* 2019;18(4):429-38. doi: 10.1007/s10689-019-00133-9. PubMed PMID: WOS:000514132000006.
 20. Muir J, Aronson M, Esplen MJ, Pollett A, Swallow CJ. Prophylactic Total Gastrectomy: a Prospective Cohort Study of Long-Term Impact on Quality of Life. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2016;20(12):1950-8. doi: 10.1007/s11605-016-3287-8. PubMed PMID: WOS:000387869300004.
 21. Rekommendation rörande nationell och regional nivåstrukturerings för sex åtgärder inom cancerområdet. https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/nivastrukturering/remisser-och-beslutsunderlag/omgang-2/rekommendation_2016-02-09_nivastrukturering_cancer.pdf. Accessed on 11-16-2020.
 22. Rocha JP, Gullo I, Wen XG, Devezas V, Baptista M, Oliveira C, et al. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology.* 2018;73(6):878-86. doi: 10.1111/his.13715. PubMed PMID: WOS:000450676600002.
 23. Humar B, Fukuzawa R, Blair V, Dunbier A, More H, Charlton A, et al. Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer. *Cancer Research.* 2007;67(6):2480-9. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-3021. PubMed PMID: WOS:000245019100014.
 24. CanRISK, BOADICEA, <https://canrisk.org/>.
 25. Rudloff U. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2018;11:447-59. doi: 10.2147/ceg.s163227. PubMed PMID: WOS:000452233800001.

26. van der Post RS, Oliveira C, Guilford P, Carneiro F. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013-2018. *Fam Cancer*. 2019;18(3):363-7. Epub 2019/04/17. doi: 10.1007/s10689-019-00127-7. PubMed PMID: 30989426.
27. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management*. *Journal of Medical Genetics*. 1999;36(12):873-80. doi: 10.1136/jmg.36.12.873.
28. Carvalho J, Oliveira P, Senz J, São José C, Hansford S, Teles SP, et al. Redefinition of familial intestinal gastric cancer: clinical and genetic perspectives. *Journal of Medical Genetics*. 2020;jmedgenet-2019-106346. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106346.
29. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, Carneiro F, Roviello F. History, Pathogenesis, and Management of Familial Gastric Cancer: Original Study of John XXIII's Family. *Biomed Research International*. 2013;2013. doi: 10.1155/2013/385132. PubMed PMID: WOS:000314417100001.
30. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen XQ, Lee JS, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *American Journal of Human Genetics*. 2016;98(5):830-42. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.001. PubMed PMID: WOS:000375869300003.
31. Disciglio V, Fasano C, Cariola F, Forte G, Grossi V, Sanese P, et al. Gastric polyposis and desmoid tumours as a new familial adenomatous polyposis clinical variant associated with *APC* mutation at the extreme 3'-end. *Journal of Medical Genetics*. 2020;57(5):356-60. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106299.
32. Vasen HFA, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F, Cabaret O, Caron O, Duval A, et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium "Care for CMMR-D" (C4CMMR-D). *Journal of Medical Genetics*. 2014;51(5):283-93. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102238. PubMed PMID: WOS:000334615500001.
33. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(2):223-62. doi: 10.1038/ajg.2014.435. PubMed PMID: WOS:000351915900004.
34. Brosens LAA, Wood LD, Offerhaus GJ, Arnold CA, Lam-Himlin D, Giardiello FM, et al. Pathology and Genetics of Syndromic Gastric Polyps. *International Journal of Surgical Pathology*. 2016;24(3):185-99. doi: 10.1177/1066896915620013. PubMed PMID: WOS:000375574300001.
35. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lauwers GY, Zheng H, Achatz MI, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genetics in Medicine*. 2011;13(7):651-7. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821628b6. PubMed PMID: WOS:000292538200008.
36. Sahasrabudhe R, Lott P, Bohorquez M, Toal T, Estrada AP, Suarez JJ, et al. Germline Mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, Which Regulate DNA Recombination Repair, in Patients With Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(5):983-+. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.010. PubMed PMID: WOS:000397297700025.
37. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed*. 2005;7(2):60. Epub 2005/12/22. PubMed PMID: 16369438; PubMed Central PMCID: PMC1681605.