

PM - Ärftlig Ventrikelcancer

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

Granskat av: Mats Lindblad (gastrokirurg), Marie Stenmark Askmalm (klinisk genetiker), Erik Björck (klinisk genetiker), Annika Lindblom (klinisk genetiker), Jan Björk (gastroenterolog), Ann-Sofi Backman (gastroenterolog), Anna Forsberg (gastroenterolog), Hans Ehrencrona (klinisk genetiker), Kuchinskaya Ekaterina (klinisk genetiker), Svetlana Lagercrantz (klinisk genetiker), Lovisa Lovmar (klinisk genetiker)

Innehåll

Bakgrund till ärftlig ventrikelcancer	2
Hereditär diffus ventrikelcancer (HDGC).....	2
Bakgrund till HDGC.....	2
Definition av HDGC.....	3
Genetisk konsultation på onkogenetisk mottagning vid HDGC i familjen.....	3
Omhändertagande på gastromedicinskt expertcentrum av HDGC-familjer	4
För vem?.....	4
Hur?.....	4
Handläggning av Helicobacter pylori-infektion vid HDGC i familjen	4
Profylaktisk gastrektomi vid HDGC i familjen.....	4
Av vem?	4
Hur?.....	4
Patologi vid HDGC	5
Familjär intestinal ventrikelcancer (FICG) och ärftlig ventrikelpolypos (GAPPS).....	5
Bakgrund till FICG och GAPPS.....	5
Definition av FICG.....	5
Definition av GAPPS	5
Genetisk konsultation på onkogenetisk mottagning vid FICG och GAPPS i familjen	6
Omhändertagande på gastromedicinskt expertcentrum av FICG och GAPPS- familjer	6
Handläggning av Helicobacter pylori-infektion vid FICG och GAPPS i familjen	6
Differentialdiagnoser till ärftlig ventrikelcancer	6
Referenser	7

Bakgrund till ärftlig ventrikelcancer

Ventrikelcancer är den tredje dödligaste cancer globalt. Incidensen har i stora delar av världen sjunkit de senaste decennierna (1) och i Sverige insjuknar nu omkring 800 personer årligen (2). Det ses familjär anhopning i 10-20% av alla fall av ventrikelcancer. Denna proportion kan potentiellt skilja sig mellan olika populationer och det är endast 1-3% av alla fall som har en känd genetisk orsak (3).

Den klassiska uppdelningen av ventrikelcancer bygger på histologin. Intestinal typ är den allra vanligaste vid sporadiska fall och den diffusa typen, som innehåller signetringsceller, är vanlig vid den ärftliga formen (4). Ärftlig ventrikelcancer innefattar hereditär diffus ventrikelcancer (HDGC), hereditär intestinal ventrikelcancer (FIGC) och ärftlig ventrikelpolypos (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS). En ökad risk för ventrikelcancer kan även ses vid andra ärftliga cancersyndrom, såsom Lynch (mutation i mismatch repair-gener), Li-Fraumeni (*TP53*), familjär adenomatös polypos (*APC*), juvenil polypos (*SMAD4* och *BMPR1A*) och Peutz-Jegher (*STK11*) (5).

Helicobacter pylori är den största yttre riskfaktorn för både diffus och intestinal ventrikelcancer och i länder med hög incidens kan eradikering minska dödligheten (6).

Uppföljning av patienter med ärftlig ventrikelcancer bör ske på högspecialiserat centra med kompetens för handläggning av ärftliga gastrointestinala åkommor och nära kontakt med enhet för klinisk genetik.

Hereditär diffus ventrikelcancer (HDGC)

Bakgrund till HDGC

Mutationer i tumörsuppressorgenen *CDH1*, som kodar för genen E-cadherin, orsakar ärftlig diffus ventrikelcancer och identifieras hos 10-40% av de familjer som uppfyller de kliniska kriterierna för familjär ventrikelcancer (4)(7). Det är än så länge den enda genen man testar i klinisk praxis men generna *CTNNA1* och *MAP3K6* har också i enskilda familjer visats vara kopplade till HDGC (8)(9). Livstidsrisken för att utveckla diffus ventrikelcancer, det vill säga penetransen, hos anlagsbärare av muterad *CDH1*-gen i en familj med HDGC är hos kvinnor kring 60% och hos män kring 70%. Kvinnor med *CDH1*-mutation har även en livstidsrisk på uppskattningsvis 40% för lobulär bröstcancer (10). Patogena varianter i *CDH1*-genen har dock påvisats i familjer som saknar fall av ventrikelcancer vilket gör att det inte går att bedöma penetransen hos en individ utan familjehistoria för magcancer (11). Motsvarande penetranssiffror i familjer med HDGC utan patogen mutation är okända. HDGC orsakad av en *CDH1*-mutation nedärvs autosomt dominant. Risken att syskon, barn och föräldrar till en person med mutationen också har ärvt anlaget är 50%. HDGC utan *CDH1*-mutation har också definitionsmässigt en autosomt dominant nedärvning.

Histologiskt utgörs HDGC av multipla små foci med signetringsceller som omger en diffust växande pleomorf cancerinfiltrat. Tumören har låg eller ingen infärgning av e-cadherin. Precancerösa lesioner kan vara in situ signetringscell-cancer inom en körtel eller pagetoid spridning av signetringsceller under körtelepitelet samt inom basalmembranet. Dessa lesioner förekommer sannolikt i 100% av alla preparat från profylaktisk operation (7).

Definition av HDGC

En patient med diffus ventrikelcancer och minst en av följande:

- diffus ventrikelcancer/in situ signetringstumör hos första- eller andragsradssläkting till patienten.
- diagnos före 40 års ålder hos patienten.
- lobulär bröstcancer hos patienten, där en av tumörerna diagnosticerades före 50 års ålder.
- lobulär bröstcancer hos första- eller andragsradssläktingar till patienten, minst en före 50 års ålder.
- läpp-käk-gomspalt hos patienten eller förstagsradssläktingar.

Remiss kan övervägas om det i en familj finns bilateral lobulär bröstcancer före 50 års ålder eller två första- eller andragsradssläktingar med lobulär bröstcancer och en av de insjuknade var före 50 års ålder (7).

Genetisk konsultation på onkogenetisk mottagning vid HDGC i familjen

- Upprätta ett släktträd med särskilt fokus på cancer och medfödda sjukdomar inklusive läpp-käk-gomspalt.
- Bekräfta cancerdiagnoser histopatologiskt. Vid behov kan eftergranskning av histopatologin av ventrikelcancer behövas för att fastställa om diffus typ föreligger eller inte.
- Informera patienten om diagnostiska kriterier, risk för ventrikelcancer och lobulär bröstcancer (inklusive penetransbegrepp/risk), uppföljning och behandling inklusive profylaktisk gastrektomi.
- Informera patienten om risker vid profylaktisk gastrektomi: perioperativ mortalitet <1% för patient i gott skick, komplikationsrisk ca 10%, initialt sänkt livskvalitet (7).
- Utför genetisk screening för mutationer i *CDH1*-genen som omfattar DNA-sekvensen samt deletioner och duplikationer. Ålder för testning bör diskuteras individuellt. Riktvärde 18 års ålder eller vid samma tidpunkt som rekommenderade gastrokopikontroller startar (7).
- Om mutation hittas:

Erbjud genetisk anlagstestning i familjen.

Remiss för kontroller till:

- Gastromedicinskt expertcentrum (för alla anlagsbärare).
- Bröstmottagning (för anlagsbärande kvinnor). Bröstkontroller rekommenderas omfatta årlig MR-bröst och ultraljud-bröst med sex månaders förskjutning (dvs en kontroll var sjätte månad) från 30 års ålder (eller 5 år före åldern för tidigast insjuknad i familjen om det infaller tidigare). Årliga mammografikontroller kan ske i samband med ultraljud av bröstet, dock endast i undantagsfall före 30 års ålder (7).
- I familjer där kolorektalcancer förekommer hos mutationsbärare gäller riktlinjerna för ärftlig kolorektalcancer (finns på www.sfm.org.se).
- Om mutation inte hittas:
 - Remiss för kontroller till Gastromedicinskt expertcentrum (för de med ventrikelcancer och deras förstagsradssläktingar).
 - Andra kontroller enligt bedömning av familjehistorien.

Omhändertagande på gastromedicinskt expertcentrum av HDGC-familjer

För vem?

- *CDH1*-mutationsbärare bör erbjudas profylaktisk gastrektomi. Gastroskopi bör utföras preoperativt för att utesluta makroskopisk cancer.
Om avsaknad av mikrofoci vid gastroskopi bör *CDH1*-mutationsbärare erbjudas gastrektomi efter 18-20 års ålder.
Om fynd av mikrofoci vid gastroskopi bör patienten erbjudas gastrektomi, sällan före 16 års ålder (på grund av tillväxt och avslut av pubertet).
- *CDH1*-mutationsbärare som inte genomgår profylaktisk gastrektomi bör erbjudas årlig gastroskopi från 18 års ålder.
- Familjer som uppfyller kriterierna för HDGC utan mutation i *CDH1*-genen rekommenderas årlig gastroskopi hos förstegradssläktingar till dem som haft cancer med åldersstart 5-10 år före den yngst insjuknande i familjen.
- I familjer med *CDH1*-mutation utan förekomst av ventrikelcancer får individuell bedömning göras.

Hur?

- Undersökning med "white light high definition"-endoskop.
- Minst 30 minuter krävs för noggrann inspektion av slemhinnan under in- och exsufflation. Riktade biopsier mot lesioner, minst 30 stycken totalt. Mikrofoci med signetringcellscancer är vanligt. Minst 6 slumpvisa biopsier från varje lokalisation: antrum, övergångszonen mellan corpus och antrum, corpus, fundus och kardia.

Handläggning av *Helicobacter pylori*-infektion vid HDGC i familjen

- Utför *Helicobacter pylori*-diagnostik på alla som genomgår gastroskopisk screening eller surveillance, lämpligen i samband med indexendoskopi.
- Vid *Helicobacter pylori*-infektion: eradikationsbehandling och behandlingskontroll efteråt med till exempel urea utandningstest (7).

Profylaktisk gastrektomi vid HDGC i familjen

Av vem?

Ett multidisciplinärt förhållningssätt är nödvändig före en gastrektomi, med preoperativ bedömning av ett multidisciplinärt team: gastroenterologi, kirurgi, endoskopi, klinisk genetik, dietist och specialistsjuksköterska. Slutlig behandlingsrekommendation bör fattas vid multidisciplinär terapikonferens (12).

Hur?

- En preoperativ datortomografi över thorax och buk bör göras främst för kartläggning av kärl och gastrointestinal anatomi.
- Grunden för ingreppet, som ska vara en beprövad metod, 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 vagussparande ingrepp bör övervägas. Om man är van vid att rekonstruera med pouch finns det i mindre studier beskrivet funktionella fördelar. Likaså kan laparoskopisk kirurgi övervägas om den är

etablerad och säker metod. (Se även Nationellt vårdprogram för esofagus- och ventrikelcancer).

- Sedvanlig uppföljning bör ske som efter gastrektomi: klinisk kontroll, dietistkontakt, B12-substitution livslångt, kontroll av järnvärden och osteoporosprofylax till yngre kvinnor (12).

Patologi vid HDGC

Histopatologisk undersökning bör ske hos 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 repetera punkt 4 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".

Familjär intestinal ventrikelcancer (FICG) och ärftlig ventrikelpolypos (GAPPS)

Bakgrund till FICG och GAPPS

FIGC och GAPPS nedärvs autosomt dominant och det är 50% risk att barn till en diagnosticerad individ ärver anlaget. Penetransen är okänd (4). Man har nyligen sett att GAPPS kan bero på mutationer i exon 1B i APC-genen och därför skulle GAPPS kunna vara en variant av familjär adenomatös polypos, FAP (13). Den genetiska bakgrunden till FIGC är okänd.

Definition av FICG

En person med intestinal ventrikelcancer och minst en av följande:

- intestinal ventrikelcancer hos en förstegradssläkting, minst en med diagnos före 50 års ålder.
- två fall av intestinal ventrikelcancer i första- eller andragradssläktingar oberoende av insjuknandeålder (4).

Definition av GAPPS

Samtliga kriterier krävs:

- >100 polyper i ventrikeln (framför allt i fundus men ej i tunn- eller tjocktarm).
- Diagnos före 40 års ålder eller minst två med GAPPS som är förstegradssläktingar till varandra. (4).

Genetisk konsultation på onkogenetisk mottagning vid FICG och GAPPS i familjen

- Upprätta ett släktträd med särskilt fokus på cancer och medfödda sjukdomar.
- Bekräfta histopatologiska diagnoser.
- Om ett genetiskt syndrom misstänks (se differentialdiagnoser nedan), erbjud genetisk testning. Överväg genetisk testning av exon 1B i APC-genen om GAPPS.
- Informera om diagnostiska kriterier, risk för ventrikelcancer (inklusive osäker penetrans) och uppföljning.
- Om FICG eller GAPPS bekräftas i familjen, skriv remiss till högspecialiserat centra med kompetens för handläggning av ärftliga gastrointestinala åkommor för patienter med ventrikelcancer och deras förstegradssläktingar.

Omhändertagande på gastromedicinskt expertcentrum av FICG och GAPPS-familjer

- Vid FICG rekommenderas multidisciplinärt omhändertagande med årliga gastrokopier hos förstegradssläktingar från 5-10 år före insjuknandeåldern i familjen (14).
- Vid GAPPS i familjen rekommenderas alla förstegradssläktingar till patienter med ventrikelcancer att genomgå en gastro- och koloskopi (4)(5) och därefter individanpassad bedömning av uppföljning.

Handläggning av *Helicobacter pylori*-infektion vid FICG och GAPPS i familjen

- Utför *Helicobacter pylori*-diagnostik på alla som genomgår gastrokopisk undersökning, lämpligen i samband med indexendoskopin.
- Vid *Helicobacter pylori*-infektion eradikationsbehandling och behandlingskontroll efter avslutad dito med till exempel urea utandningstest (14).

Differentialdiagnoser till ärftlig ventrikelcancer

Utöver de ärftliga ventrikelcancersyndrom som diskuterats ovan finns flera syndrom som kan innebära en ökad risk för ventrikelcancer. Handläggningen av dessa styrs av deras respektive vårdprogram/riktlinjer.

- Vid Lynch 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% (15).
- 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 FAP-patienter är risken för ventrikelcancer av intestinal typ ökad 3-4 gånger, sannolikt delvis beroende på ökad förekomst av *Helicobacter pylori* (16)(17).
- Vid juvenil polypos uppskattas livstidsrisken för malignitet i övre gastrointestinkanalen till 21%. Det finns även uppgifter om en betydligt lägre riskökning (5).

- Peutz-Jegher (associerat med benigna hamartomösa polyper i tarmen) innebär en 2-30% livstidsrisk för ventrikelcancer (5)(16).
- Risken för ventrikelcancer vid Li-Fraumeni syndrom (som kännetecknas av bland annat ökad risk för sarkom, hjärntumörer och bröstcancer) bedöms vara 5% (5).
- Cowden syndrom (definierat av hamartom i magtarmkanalen och ökad risk för till exempel njurcancer) kan eventuellt medföra en ökad risk även för ventrikelcancer (16).

Referenser

1. Globocan 2012 - Home [Internet]. [cited 2016 Oct 12]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Statistikdatabas för cancer [Internet]. [cited 2015 Dec 2]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>
3. 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. *Adv Exp Med Biol.* 2016;908:371–91.
4. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):e60-70.
5. Colvin H, Yamamoto K, Wada N, Mori M. Hereditary Gastric Cancer Syndromes. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015 Oct;24(4):765–77.
6. Venerito M, Vasapolli R, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Timing and Impact of Preventive Measures. *Adv Exp Med Biol.* 2016;908:409–18.
7. 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. *J Med Genet.* 2015 Jun;52(6):361–74.
8. Majewski IJ, Kluijdt I, Cats A, Scerri TS, de Jong D, Kluin RJC, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol.* 2013 Mar;229(4):621–9.
9. Gaston D, Hansford S, Oliveira C, Nightingale M, Pinheiro H, Macgillivray C, et al. Germline Mutations in MAP3K6 Are Associated with Familial Gastric Cancer. *PLoS Genet.* 2014 Oktober;10(10):e1004669.
10. 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 Oncol.* 2015 Apr;1(1):23–32.
11. Huynh JM, Laukaitis CM. Panel testing reveals nonsense and missense CDH1 mutations in families without hereditary diffuse gastric cancer. *Mol Genet Genomic Med.* 2016 Mar;4(2):232–6.
12. RCC. Nationellt vårdprogram matstrups- och magsäckscancer [Internet]. [cited 2017 Oct 18]. Available from: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/matstrupe-och-magsack/vardprogram/>
13. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, 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. *Am J Hum Genet.* 2016 May 5;98(5):830–42.

14. 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 Res Int*. 2013;2013:385132.
15. 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). *J Med Genet*. 2014 May;51(5):283–93.
16. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223–262; quiz 263.
17. Brosens LAA, Wood LD, Offerhaus GJ, Arnold CA, Lam-Himlin D, Giardiello FM, et al. Pathology and Genetics of Syndromic Gastric Polyps. *Int J Surg Pathol*. 2016 May;24(3):185–99.