
Ärftlig magcancer

TUULA KIVILUOTO

Även om incidensen minskar, är magcancer den näst vanligaste cancerformen i världen. Magcancer förekommer familjärt samtidigt med flera andra ärftliga cancerformer. Tillsammans med familjär nonpolypotisk koloncancer, familjär polypossjukdom, Li-Fraumens syndrom, Peutz-Jeghers syndrom och familjär prostatacancer är dess frekvens större än hos normalbefolkningen. Magcancer kan dock även förekomma utan dessa familjära sjukdomar. Vid hereditär diffus magcancer har beskrivits släkter, där en autosomt dominant ärftlig E-cadher (CDH1) genmutation med rätt hög penetrans förekommer. Denna genavvikelse förklarar dock inte allt om magcancers ärftlighet. Det finns rapporter om släkter där både diffus och intestinal typ av magcancer förekommer familjärt utan CDH1-genavvikelse. Även i Finland letar man efter familjära magcancersläkter. Någon systematisk förekomst av E-cadher genavvikelse har än så länge inte påträffats i Finland.

Även om magcancers incidens minskar är denna cancerform fortfarande den näst allmännaste i världen. I Europa är incidensen 22–30/100 000, medan den i Japan är 70/100 000. I Finland var magcancer på 1980-talet den tredje allmännaste cancer hos män efter lung- och prostatacancer, och hos kvinnor den näst allmännaste efter bröstcancer. Förekomsten av magcancer har en topp i åldern 50–70 år, men sjukdomen kan förekomma hos yngre antingen sporadiskt eller ärftligt.

Bland miljöriskerna som predisponerar för magcancer torde dietära faktorer vara de viktigaste, såsom uppkomsten av nitrosaminer ur nitrater, låg konsumtion av färska vegetabilier och grönsaker, samt infektion med *H. pylori*. Magcancer har dock även ärftliga drag. Den äldsta magcancersläkten av den typen torde Bonaparte vara. Man förmodar att Napoleon själv, hans far och farfar, bror och tre systrar dog av magcancer. Sedan

gammalt vet man att risken att insjukna i magcancer hos dem som har blodgrupp A är 1,2-faldig jämfört med dem som har blodgrupp O. Enligt en hypotes kunde denna skillnad bero på avvikande struktur hos mukopolysackariderna, vilket i sin tur skulle göra magslemhinnan känslig för olika karcinogener hos dem som hör till A-gruppen.

Magcancer är till morfologin en mycket heterogen grupp. I Lauréns klassificering indelas cancerformerna i intestinal, diffus och s.k. oklassificerad typ. Den intestinala typen förekommer i allmänhet i anslutning

FÖRFATTAREN

Tuula Kiviluoto är docent i kirurgi och avdelningsöverläkare på Mejlans sjukhus vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

till atrofisk gastrit hos äldre personer, medan den sällsyntare diffusa typen även förekommer i yngre åldersgrupper. Magcancer är ändå ofta så heterogen till morfologin att tumören inte kan placeras i någondera gruppen.

FAMILJÄR MAGCANCER

Minimikriterierna enligt definitionen uppfylls när det i en släkt finns minst tre insjuknade, av vilka en är första gradens släkting till de två övriga insjuknade. Dessutom skall sjukdomen förekomma i minst två successiva generationer, och en skall vara under 50 år vid tiden för diagnosen. Förr trodde man att bara diffus magcancer kunde vara ärftlig på detta sätt. På senare tid har dock även en familjär ärftlig cancerform beskrivits, men dess genavvikelse är inte känd.

Utom som en rent ärftlig familjär form förekommer magcancer även i anslutning till andra ärftliga cancerformer. Incidensen är sålunda högre vid hereditär nonpolypotisk koloncancer (HNPCC). Först beskrevs detta av Vasen m.fl. 1966 [1]. Även i Finland har motsvarande fenomen beskrivits hos HNPCC-familjer med hMSH2- eller hMLH1-mutation [2]. Patienternas ålder vid insjuknandet i magcancer var i medeltal 58 år och sjukdomsrisk i medeltal 11 procent (intervall 0–40 procent). Enligt undersökningen var största delen av magcanceren av intestinal typ, men även den sällsynta diffusa typen har påträffats. Replikationsfel (RER) fanns hos mer än hälften av dessa patienter.

Magcancerens incidens är stegrad även i anslutning till familjär adenomatotisk polypos, Li-Fraumens syndrom och Peutz-Jeghers syndrom [1–4]. Prostatacancer är ärftlig hos 5–10 procent av fallen, och släktingarna till dessa patienter har en ökad risk att insjukna även i magcancer [5].

Vid hereditär diffus magcancer har släkter beskrivits där en autosomt dominant nedärvd E-cadhers (CDH1) genmutation förekommer. Den första rapporten om en sådan genmutation gällde tre medlemmar av en maorifamilj, vilka insjuknade i magcancer vid unga år [6]. Kort därefter rapporterades en likadan mutation hos några europeiska familjer (tre mutationer hos 10 familjer) [7, 8]. Samtidigt konstaterades att mutationen inte förekom hos åtta undersökta familjer, där intestinal magcancer hade förekommit. E-cadhers/CDH1-mutationen har sedermera konstaterats i ytterligare några familjer med

diffus magcancer. Mutationens verkliga patogenetiska betydelse har dock inte klarlagts.

MAGCANCERNS ÄRFTLIGHET HOS SLÄKTENS ÖVRIGA MEDLEMMAR

Det är oklart hur magcancersläkternas friska medlemmar borde följas upp för att man skall kunna konstatera sjukdomen i ett tidigt skede. Som bekant är det svårt att diagnostisera begynnande diffus magcancer. Patientens symtom börjar typiskt först när sjukdomen gått långt. Fortfarande diagnostiseras 75 procent av patienterna i Finland först i avancerat stadium av sjukdomen (stadium III–IV). Å andra sidan utförs en mängd sållningsundersökningar på magcancerens endemiska områden (t.ex. Japan), och sjukdomsdiagnosen ställs ofta i ett tidigt skede. Gastroskopi är överlägset i diagnostiken av magcancer. Diagnostiken i begynnelsestadiet förbättras med s.k. kromoendoskopi, där magslemhinnan först färgas t.ex. med metylenblått eller indigokarmint. Ändå kan inte de här metoderna garantera att diffust karcinom konstateras på ett tidigt stadium. Diffus cancer förekommer i begynnelsestadiet i slemhinnans lamina propria som enstaka signetringsceller eller som cellöar under en mm i diameter under det friska epitelet [9].

Nyligen har det publicerats en multinationell undersökning om friska unga medlemmar av magcancersläkter vilka är bärare av E-cadhers genmutation. I dessa familjer har CDH1-mutationen en mycket hög penetrans: nästan alla medlemmar med mutationen insjuknar i magcancer under uppföljningen. Forskarna rapporterar att total gastrektomi gjordes profylaktiskt på fem s.k. friska bärare av genavvikelsen i två familjer. I noggranna undersökningar fann man hos alla neoplastiska lesioner, som man inte hade hittat preoperativt eller till en början i preparatet. I histologiska undersökningar såg man signetringsceller antingen som enstaka celler eller små cellöar under en frisk slemhinna eller i lamina propria. I tre fall var cellöarna mindre än en centimeter i diameter [9].

Profylaktisk kirurgi används ofta som behandling av flera familjära cancertyper. Profylaktisk mastektomi minskar risken för familjär bröstcancer. Profylaktisk ooforektomi förbättrar prognosen för familjemedlemmar som är bärare av mutationerna BRCA1 och BRCA2 [10, 11]. Profylaktisk tyreoidektomi förhindrar medullärt tyreoidkarcinom att

uppstå hos friska familjemedlemmar som är bärare av RET-proteoonkogen av MEN typ 2 eller som orsakar familjär medullär sköldkörtelcancer [12]. Vid familjär adenomatisk polypos i kolon är kolektomi den enda åtgärden som kan förhindra kolorektalt karcinom [13, 14]. Efter kolektomi löper dessa familjemedlemmar ännu ökad risk att senare insjukna i karcinom i duodenum, ventrikel eller gallgångarna [14, 15]. Total gastrektomi eliminerar givetvis magcancerrisken vid familjär magcancer, men fortfarande har dessa familjemedlemmar en ökad risk att insjukna i andra cancerformer, såsom kvinnor i lobulärt mammarkarcinom [16] och män i prostatakarcinom [5].

EGNA RESULTAT

Vi har tillsammans med Genetiska institutionen vid Helsingfors universitet utrett finländarnas ärftliga disposition för magcancer. Hittills har vi klarlagt 28 släkter som fyller kriterierna för familjär cancer och 30 s.k. suspekta släkter. Vi har även undersökt 11 av 13 insjuknade medlemmar av en sådan släkt och fann att ingen av dem hade E-cadhers mutation [17]. I ljuset av detta fynd förklarar E-cadhers mutation bara en del av ärftligheten i magcancersläkterna och har åtminstone än så länge inte visats ha betydelse för ärftligheten av familjär magcancer i finländska släkter.

Hittills har vi utrett släktkartan hos sammanlagt 28 släkter som fyller kriterierna för familjär magcancer. Till en annan större grupp har vi hänfört s.k. suspekta släkter. Hittills har vi erbjudit släkternas friska medlemmar endoskopisk uppföljning om de önskat det. Än så länge torde vi inte i Finland ha orsak att gå till profylaktisk gastrektomi, eftersom genavvikelsen och dess penetrans ännu inte har klarlagts. Undersökningen har försvårats av att magcancer sällan förekommer i ärftlig form. I Finland har den kirurgiska behandlingen av magcancer hittills heller inte koncentrerats regionalt, utan de sällsynta fallen sprids på många enheter. Skribenten vore mycket tacksam om läsarna kunde medverka till att hitta släkter och meddela om misstänkta fall.

DOCENT TUULA KIVILUOTO
HELSINGFORS UNIVERSITETS CENTRALSJUKHUS
II KIRURGISKA KLINIKEN
PB 340
00029 HUS
tuula.kiviluoto@hus.fi

REFERENSER

1. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-7.
2. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Järvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74: 551-5.
3. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. *May Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1039-71.
4. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Tricker KJ, Teare MD, Santibanez-Koref MF et al. An extended Li-Faumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation of TP53. *J Med Genet* 1995; 32: 942-5.
5. Matikainen MP, Pukkala E, Schleutker J, Tammela TL, Koivisto P, Sankila R et al. Relatives of prostate cancer patients have an increased risk of prostate and stomach cancers: a population-based, cancer register study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 223-30.
6. Geilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-5.
7. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N et al. Identification of germline E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58: 4086-9.
8. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, Cole, TR, Evans DG, Jankowski JA et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 607-10.
9. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG et al. Early Gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001; 344: 1904-9.
10. Hartman LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84.
11. Grann, VR, Jacobson JS, Whang W, Hershman D, Heitjan DF, Antman KH et al. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: a decision analysis. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: 13-20.
12. Lallier M, St-Vil D, Giroux M, Huot C, Gaboury L, Oligny L et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 846-8.
13. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-52.
14. King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 57-67.
15. Kashiwagi H, Spigelman AD. Gastrointestinal lesions in familial adenomatous polyposis. *Surg Today* 2000; 30: 675-82.
16. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
17. Avizienyte E, Launonen V, Salovaara R, Kiviluoto T, Aaltonen L. E-cadherin is not frequently mutated in hereditary gastric cancer. *J Med Genet* 2001; 38: 49-52.