



Tidsskriftet  
DEN NORSKE LEGEFORENING

# Gastrisk adenokarsinom og proksimal ventrikkelpolypose – en sjelden form for arvelig magesekkreft

---

## KLINISK OVERSIKT

### TOM MALA

E-post: [tommenmala@gmail.com](mailto:tommenmala@gmail.com)  
Avdeling for barne- og gastrokirurgi  
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus  
Tom Mala er dr.med., spesialist i gastroenterologisk kirurgi og overlege.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### DAG TIDEMAND FØRLAND

Avdeling for barne- og gastrokirurgi  
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus  
Dag Tidemand Førland er ph.d., spesialist i gastroenterologisk kirurgi og overlege.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### HILDEGUNN HØBERG VETTI

Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft  
Haukeland universitetssykehus  
Hildegunn Høberg Vetti er spesialist i medisinsk genetikk og overlege.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### CAROLINE URSIN SKAGEMO

Avdeling for barne- og gastrokirurgi  
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus  
Caroline Ursin Skagemo er spesialist i gastroenterologisk kirurgi og overlege.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### HANS OLAF JOHANNESSEN

Avdeling for barne- og gastrokirurgi  
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus  
Hans Olaf Johannessen er dr.med., spesialist i gastroenterologisk kirurgi, overlege og fagansvarlig.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### EGIL JOHNSON

Avdeling for barne- og gastrokirurgi  
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus  
og  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Oslo  
Egil Johnson er dr.med., spesialist i gastroenterologisk kirurgi, overlege og professor.  
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

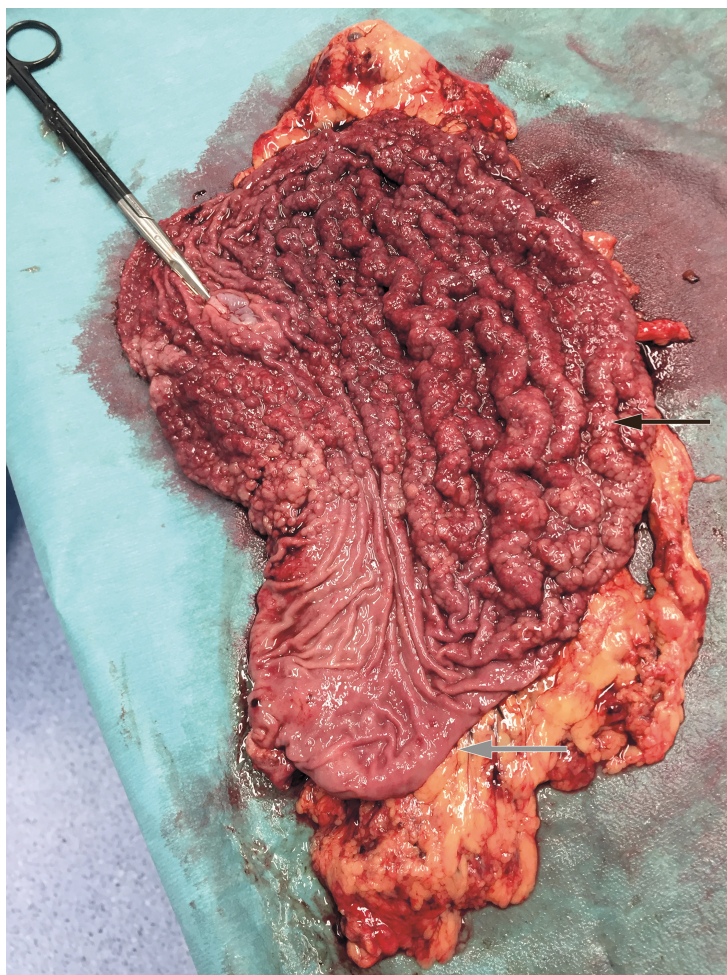
Arvelig ventrikkelpolypose i form av gastrisk adenokarsinom og proksimal ventrikkelpolypose (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS) er en sjelden tilstand karakterisert av typisk fordeling av polypper i magesekken og risiko for magesekkreft i ung alder. Profylaktisk gastrektomi kan være indisert. Tilstanden synes ikke assosiert med øket risiko for tykktarmskreft, men kunnskapsgrunnlaget er begrenset.

Forekomsten av magesekkreft er relativt lav i Norge. Ifølge data fra Krefregisteret fikk totalt 470 pasienter denne diagnosen i 2017. Globalt er imidlertid kreft i magesekken den femte hyppigste kreftformen og den tredje hyppigste dødsårsaken blant personer som dør av kreft (1). Etiologien inkluderer kronisk inflammasjon, som ofte er forårsaket av infeksjon med *Helicobacter pylori*. Kreft i magesekken oppstår vanligvis sporadisk, men familiær opphopning angis å forkomme hos omkring 10 % av pasientene (2–4). Globalt antas arvelige genetiske tilfeller å utgjøre omkring 1–3 % av tilfellene (2–4).

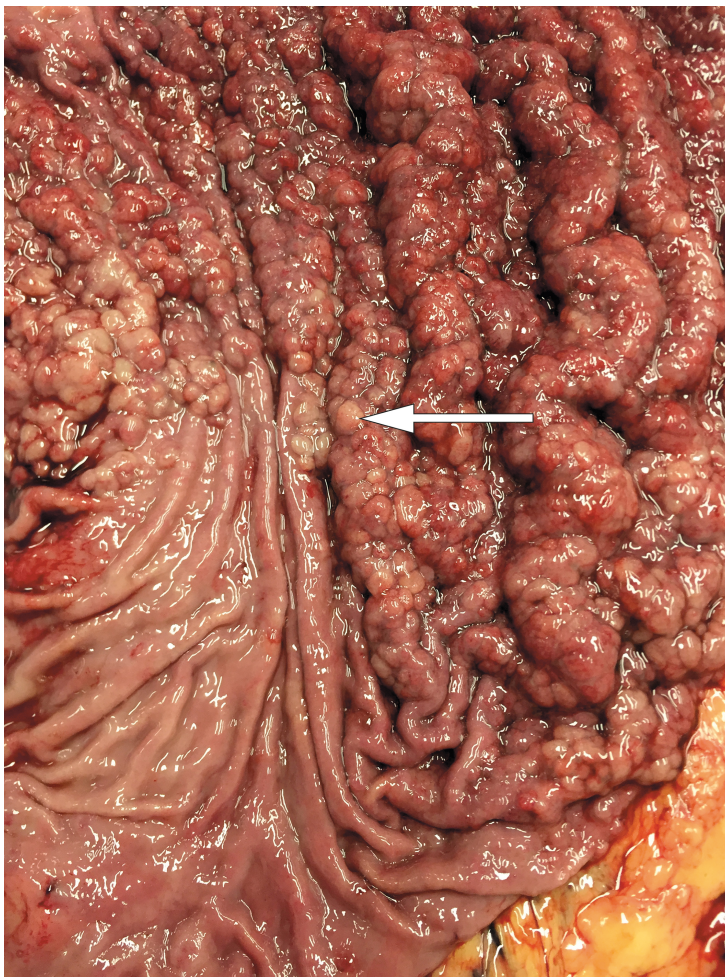
Gastrisk adenokarsinom og proksimal ventrikkelpolypose (*gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS*) er en sjelden, arvelig variant av magesekkreft, først beskrevet i 2012 blant familier fra Australia, Canada og USA med opphopning av magesekkreft (5). Vi gir her en kort beskrivelse av sykdommen basert på skjønnsmessig utvalg av litteratur og egen erfaring med gastrektomi hos fem pasienter med tilstanden ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus.

## Kliniske aspekter

GAPPS-sykdommen karakteriseres vanligvis av opptil 100 eller flere polypper i fundus- og korpudelen av magesekken. Polyppene har øket risiko for utvikling av dysplasi og adenokarsinom av typisk intestinal type (4, 6). Antrumdelen av magesekken er uten polypper (figur 1 og 2). Polyppene er vanligvis mindre enn 10 mm, men størrelsen varierer noe (4). Karakteristiske endoskopiske funn kan være til stede allerede fra ti års alder. De tidligste mikroskopiske tegn på utvikling av slike polypper synes å være hyperproliferative ansamlinger av spesialiserte oksyntiske (syreproduserende) kjertler i slimhinner (7). I en studie fant man at pasientene med dysplasi hadde gastrisk fenotype (7).



**Figur 1** Oppklippet magesekk med normal slimhinne i antrum (grå pil) og multiple små polypper i korpus- og fundusdelene av magesekken (sort pil) hos en pasient med gastrisk adenokarsinom og proksimal ventrikkelpolypose. Saksen peker på den gastroøsofageale overgangen.



**Figur 2** Nærbilde av overgangen mellom affisert og normal slimhinne. Bildet viser de multiple små polyppene (pil) i slimhinnen.

Pasientene som utvikler adenokarsinom fra GAPPS-sykdom, er ofte unge, og individer med kreft i magesekken i 20–30-årene er rapportert (2, 8). Livstidsrisikoen for utvikling av kreft i magesekken hos pasienter med tilstanden er imidlertid ukjent. Den første europeiske familien med GAPPS-sykdom ble beskrevet i 2016. I denne familien over tre generasjoner døde bestemor av magesekkreft i en alder av 49 år, hennes sønn i en alder av 56 år og sønnens tre døtre utviklet magesekkreft henholdsvis 23, 30 og 31 år gamle. Den ene døde av metastaserende kreft etter å ha blitt fulgt med endoskopiske kontroller i fem år (9). Det første tilfellet av GAPPS-sykdom fra Asia ble rapportert i 2018 (10). Eventuell risiko for utvikling av kreft i andre organer, f.eks. tykktarmskreft, er ikke avklart hos pasienter med tilstanden.

Følgende kriterier har vært benyttet for å stille diagnosen klinisk: mer enn 100 polypper i fundus- og korpudelen av magesekken, eller mer enn 30 tilsvarende polypper hos førstegradsslektinger, uten funn av ledsagende polypper i tolvfinger-, tykk- eller endetarm. Ved histologisk undersøkelse finner man i hovedsak funduspolypper hvor det også kan påvises dysplasi eller adenokarsinom. Videre ekskluderes andre polyposesyndromer og bruk av protonpumpehemmere, som er assosiert med øket risiko for utvikling av polypper i fundusdelen av magesekken (3, 8). Ved bruk av protonpumpehemmere kan man også se polypper i antrumdelen.

## Genetikk

I 2016 ble den genetiske årsaken til tilstanden identifisert: punktmutasjoner i ikke-kodende del av APC-genet (adenomatøs polyposis coli), promotor 1B (11). Flere mutasjoner som c.-191T>C, c.-192A>G, og c.-195A>C er identifisert. Disse hemmer APC-genets transkripsjon, spesielt i magesekkens slimhinne (8, 11). Arvegangen er autosomt dominant, med trolig ufullstendig penetrans – der noen bærere av genet kan ha normale endoskopifunn gjennom



hele livet (5, 11).

## Utredning og oppfølging

Ved klinisk mistanke henvises pasienten til genetisk avdeling for gentesting og kartlegging av familien. Mistanken kan baseres på forekomst av multiple polypper i magesekken, gjerne med typisk fordeling, og familiehistorie med magesekkreft. En spesifikk molekylærgenetisk analyse som inkluderer promotorregionen til *APC*-genet, vil kunne bekrefte diagnosen. Pasientene utredes med gastroduodenoskopi, multiple biopsier fra polyppene, koloskopi og CT av brystkassen, buken og bekkenet samt CT-ventrikulografi ved behov. Oppfølging i form av regelmessige gastroskopier og multiple biopsier balanseres mot risiko for utvikling av kreft og behov for gastrektomi. Det synes å foreligge konsensus om at profylaktisk gastrektomi skal vurderes hos disse pasientene. Endoskopisk oppfølging har begrensninger, da tidlige stadier kan utvikles uten å påvises, og det er beskrevet tilfeller med utvikling av metastaserende sykdom under slik oppfølging. Det finnes imidlertid ingen konsensus om hvordan disse pasientene bør følges, eller når man eventuelt skal tilby gastrektomi (8).

## Profylaktisk gastrektomi

Å ta avgjørelse om gastrektomi uten påvist kreft kan være vanskelig. Den endelige beslutningen tas av pasienten, etter grundig informasjon om konsekvenser av inngrepet veid opp mot risikoen ved å vente. Når i livsforløpet gastrektomi bør anbefales, er uklart. Tidlig utvikling av kreft kan overses ved tilstedeværelse av mange og små polypper. Anbefalinger om hvorvidt det bør ha vært gjort funn av dysplasi eller ikke for å utføre gastrektomi, er ikke etablert. Ut fra eksisterende litteratur bør tidlig profylaktisk gastrektomi vurderes ved kliniske manifestasjoner som multiple funduspolypper hos personer med påvist mutasjon idet det er påvist metastaserende sykdom under regelmessig overvåkning med gastroskopi og biopsitaking (8).

Vi har hos våre pasienter valgt å utføre profylaktisk gastrektomi som laparoskopisk total gastrektomi med D2-lymfeknutedisseksjon der vi tar med lokoregionale lymfeknuter hvor det kan foreligge potensiell metastasering (figur 1 og 2). Rekonstruksjonen gjøres i form av en Roux-en-y-øsofagojejunostomi (12). Dette tilsvarer en standard formell ventrikkelseksjon som ved etablert kreft. Det er viktig å få med alt ventrikkelvev ved gastroøsofageal overgang. Ved funn av adenokarsinom gjøres samme operasjon, men da som terapeutisk gastrektomi ved ikke-metastaserende sykdom.

## Differensialdiagnoser ved arvelig magesekkreft

I tillegg til GAPPs-sykdommen forekommer arvelig diffus magesekkreft (*hereditary diffuse gastric cancer*, HDGC), som er langt hyppigere på verdensbasis, men så langt vi kjenner til, ennå ikke påvist hos noen norske familier. Sistnevnte skyldes mutasjoner i *CDH1*-genet, som koder for proteinet E-kadherin. Individuer med slike mutasjoner har opptil 70 % risiko for utvikling av diffus magesekkreft innen 80 års alder. Kvinner har i tillegg øket risiko for utvikling av lobulær brystkreft (2). Profylaktisk gastrektomi anbefales ofte (2). Det er angitt at i mer enn 95 % av 174 slike gastrektomipreparat fant man utvikling av signetringcellekarsinom (13).

En tredje variant av arvelig magesekkreft er arvelig intestinal magesekkreft (*familial intestinal-type gastric cancer*, FIGC), hvor man fremdeles ikke kjenner til noe spesifikt gen assosiert med tilstanden. Kriterier for diagnosen inkluderer minst to første- eller andregradslektninger med magesekkreft av intestinal type, hvorav én skal være diagnostisert før 50 års alder, eller tre eller flere første- eller andregrads lektninger med intestinal type kreft, uavhengig av alder på diagnosetidspunktet (2).

Andre sjeldne polyposesyndromer med betydelig øket risiko for utvikling av kreft i magesekken er Peutz-Jeghers syndrom, juvenil polypose-syndrom og Cowdens syndrom (6,

8). Ved disse tilstandene ses hamartomatøse polypper som kan være vanskelige å skille fra sporadiske hyperplastiske polypper.

## Diskusjon

GAPPS-sykdommen er en sjelden og nylig beskrevet form for arvelig magesekkreft. Spesielt for tilstanden er at den er assosiert med utvikling av kreft i ung alder og har et karakteristisk endoskopisk uttrykk med omfattende polyppdannelse. Polypper i magesekken ses imidlertid også ved en rekke andre tilstander med og uten øket risiko for kreft i magesekken. Det dominante arvemønsteret vil kunne styrke mistanken om at en GAPPS-diagnose foreligger ved typisk endoskopisk bilde. Dette bør rette oppmerksomheten mot forekomst av arvelig magesekkreft og eventuell mulighet for GAPPS-sykdom. Redusert penetrans kan imidlertid gjøre arvemønsteret mindre åpenbart.

Mutasjoner i kodende del av APC-genet er forbundet med familiær adenomatøs polypose (FAP), der det forekommer utbredt polypose i tykktarmen, og det er høy risiko for utvikling av tykktarmskreft i ung alder. Funduspolypper er en vanlig manifestasjon i magesekken hos pasienter med familiær adenomatøs polypose, men malignitetsutvikling i disse synes sjelden. I vestlige populasjoner rapporteres livstidsrisiko for magesekkreft hos slike pasienter til mindre enn 1 % (14). Dette kan skyldes at mutasjoner hos familier med denne tilstanden sjelden involverer promotor-1B-delen av APC-genet, som virker å være assosiert med risiko for utvikling av kreft i magesekken (9). For de fleste pasienter synes det derimot ikke å være noen klar sammenheng med tykktarmskreft, selv om en studie antyder øket forekomst av tykktarmspolypper hos individer med tilstanden (15).

Kunnskapsgrunnlaget om oppfølging og behandling av pasienter med GAPPS-sykdom er sparsomt. Det pågår et prosjekt i regi av Haukeland universitetssjukehus og Oslo universitetssykehus kalt «GAPPS – Arvelig ventrikkelpolypose i Norge», som vil kunne bidra til mer kunnskap om tilstanden.

Vi har ved vår avdeling det siste året operert fem pasienter med GAPPS-sykdom, fra to familier tilhørende flere helseregioner. Alle disse hadde påvist mutasjoner forenlig med GAPPS-sykdom. Ingen av pasientene hadde høygradig dysplasi eller kreft i operasjonspreparatene, men alle hadde lavgradig dysplasi i disse. Tre av pasientene var under 50 år; den yngste var under 20 år på tidspunktet for gastrektomi og hadde høygradig dysplasi i preoperative biopsier. Diagnosen hos denne yngste pasienten ble stilt ved utredning for hypoalbuminemi, ødemer og jernmangel, og tilstanden var ukjent i familien fra før. Hvorvidt pasientene uten påvist kreft bør opereres med gastrektomi med eller uten lymfeknutereseksjon, kan diskuteres, men vi har funnet det riktig å gjøre dette som en formell kreftreseksjon idet områder med risiko for infiltrerende vekst kan overses ved biopsitakning.

---

### LITTERATUR:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424. [PubMed][CrossRef]
2. van der Post RS, Oliveira C, Guilford P et al. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013-2018. *Fam Cancer* 2019; 18: 363-7. [PubMed][CrossRef]
3. Colvin H, Yamamoto K, Wada N et al. Hereditary gastric cancer syndromes. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 765-77. [PubMed][CrossRef]
4. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16: e60-70. [PubMed][CrossRef]
5. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61: 774-9. [PubMed][CrossRef]

6. van der Post RS, Carneiro F. Emerging concepts in gastric neoplasia: Heritable gastric cancers and polyposis disorders. *Surg Pathol Clin* 2017; 10: 931–45. [PubMed][CrossRef]
7. de Boer WB, Ee H, Kumarasinghe MP. Neoplastic lesions of Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis Syndrome (GAPPS) are gastric phenotype. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 1–8. [PubMed]
8. Rudloff U. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 447–59. [PubMed][CrossRef]
9. Repak R, Kohoutova D, Podhola M et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 718–25. [PubMed][CrossRef]
10. Mitsui Y, Yokoyama R, Fujimoto S et al. First report of an Asian family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) revealed with the germline mutation of the APC exon 1B promoter region. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1058–63. [PubMed][CrossRef]
11. Li J, Woods SL, Healey S 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; 98: 830–42. [PubMed][CrossRef]
12. Mala T, Johannessen HO, Førland D et al. Laparoscopic resection for gastric cancer at Oslo University Hospital, Ullevål 2015–18. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0404. [PubMed][CrossRef]
13. Rocha JP, Gullo I, Wen X et al. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology* 2018; 73: 878–86. [PubMed][CrossRef]
14. Boland CR, Yurgelun MB. Historical perspective on familial gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 192–200. [PubMed][CrossRef]
15. McDuffie LA, Sabesan A, Allgäuer M et al.  $\beta$ -Catenin activation in fundic gland polyps, gastric cancer and colonic polyps in families afflicted by 'gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach' (GAPPS). *J Clin Pathol* 2016; 69: 826–33. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 4. mai 2020. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0480

Mottatt 23.7.2019, første revisjon innsendt 23.10.2019, godkjent 28.11.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no