

# Aspects of gastric carcinoma

- Inuit ethnicity, Epstein-Barr virus, and pernicious anemia

Trine Boysen, MD

Department of Epidemiology Research

Statens Serum Institut

Copenhagen

PhD thesis, University of Copenhagen, 2010

## Supervisors

Jeppe Friborg, MD, PhD and Mads Melbye, MD, DMSc, Professor

Department of Epidemiology Research

Statens Serum Institut

The thesis "Aspects of gastric carcinoma - Inuit ethnicity, Epstein-Barr virus, and pernicious anemia" was handed in March 1, 2010, for evaluation at the University of Copenhagen, and accepted July 8, 2010 for public defense of the PhD degree.

The evaluators are:

- Peter Skinhøj (chairman), Professor, MD, DMSc, Department of Infectious Diseases, National University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
- Peter Bjerregaard, Professor, MD, DMSc, Research Programme on Public Health in Greenland, National Institute of Public Health, Copenhagen, Denmark
- Joakim Dillner, Professor, MD, PhD, Infectious Disease Epidemiology, Department of Laboratory Medicine and Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

The defense will take place September 24, 2010 in the lecture room at Statens Serum Institut, Artillerivej 5, Copenhagen.

The thesis can be obtained upon request to the author [tbo@ssi.dk](mailto:tbo@ssi.dk)

## Summary

### **Aspects of gastric carcinoma - Inuit ethnicity, Epstein-Barr virus, and pernicious anemia.**

The Inuit have a remarkable cancer pattern with high frequencies of Epstein-Barr virus (EBV)-associated cancers, such as carcinoma of the nasopharynx and salivary glands, and low frequencies of tumors common in Western populations, such as carcinoma of the prostate gland, testis, and breast. Moreover the incidence of gastric carcinomas among Inuit is high and, in contrast to the rest of the world, not decreasing; the reasons for this are unknown. Whether the characteristic Inuit cancer pattern is due to genetic factors, environmental factors or both, remains to be clarified. Hoping to elucidate genetic and environmental influences on the Inuit cancer pattern we performed a migration study to determine whether the cancer pattern changed by migration to Denmark (study I). We found that Inuit retain their high risk of traditional cancers, as EBV-associated nasopharyngeal carcinoma and salivary gland carcinoma, after migration to Denmark. This observation suggests that pre-migration factors, such as genetic factors and environmental factors acting early in life, influences on the risk of EBV-associated cancers among Inuit. In addition, the migrating Inuit had an increased risk of cancers common in Western populations, e.g. breast- and prostate cancer. This finding could be a result of different bias- and confounding mechanisms, but it probably also reflect a real change in lifestyle and environmental factors among Inuit in the new environment. This suggests that Inuit, despite their general low risk of cancer in e.g. breast, bladder, and skin, are not 'genetically protected' against lifestyle-associated cancers.

Despite the high frequency of EBV-associated carcinomas in Greenland, it is unknown whether EBV is associated with the high risk of stomach cancer among Inuit. Globally EBV is estimated to be associated with approximately 9% of all gastric carcinomas, making it the most frequent EBV-associated malignancy, with around 80,000 new cases pr year. In contrast to this, Denmark has a low prevalence of EBV-associated nasopharyngeal carcinoma and salivary gland carcinoma, and as in rest of the world, the incidence of stomach cancer is decreasing. This led us to perform a case-control study, comparing the prevalence of EBV-associated gastric carcinoma between Inuit and Danes with gastric carcinoma (study II). Surprisingly, we found the exact same prevalence of EBV-associated gastric carcinoma among Inuit and Danes. Thus, exactly 8.5% of the gastric carcinomas were EBV-positive in both populations. This rules out EBV as a significant factor in the high gastric carcinoma risk seen among Inuit, and argues against a general increased susceptibility of EBV-associated cancers among Inuit.

In order to explore the etiology of EBV-associated gastric carcinoma further, we looked at patients with pernicious anemia, which is an autoimmune disease occurring all over the world. Due to autoantibodies patients with pernicious anemia develop achlorhydria and vitamin B<sub>12</sub> deficiency, which leads to megaloblastic anemia and a variety of gastrointestinal and neurological symptoms, and in addition a 2-3 times elevated risk of adenocarcinoma of the stomach. We speculated whether the acid content in the lower part of the stomach may hinder EBV-infection of the epithelium, if so a larger proportion of EBV-positive gastric carcinoma would be expected in patients with pernicious anemia; we investigated this hypothesis in a case-control study (study III). In line with our a priori hypothesis we found that EBV-associated gastric carcinomas were almost 3 times more common among gastric carcinoma patients with pernicious anemia compared with those without. Whether this might be due to an increased rate of EBV infection in the gastric epithelium caused by removal of the normal anti-viral effect of gastric acidity is unknown. It is the first time an association between gastric carcinoma among patients with pernicious anemia and EBV-associated gastric carcinoma has been reported.

## Dansk resumé

### **Mavekræft - betydningen af Inuit etnicitet, Epstein-Barr virus and pernicious anæmi.**

Inuitterne har et unikt kræftmønster med en høj forekomst af kræftformer der er associerede til Epstein-Barr virus (EBV) (kysesygevirus), såsom næsesvælg- og spytkirtelkræft, og en lav forekomst af kræfttyper der er hyppige i vestlige lande, såsom blærehalskirtel-, testikel- og brystkræft. Herudover har Inuitterne en høj forekomst af mavekræft, og i modsætning til resten af verden falder forekomsten af mavekræft ikke i Inuit befolkningerne - årsagen hertil er ukendt. Hvorvidt Inuitternes karakteristiske kræftmønster skyldes genetiske faktorer, miljøfaktorer eller begge dele er uvist. I håb om at belyse betydningen af genetiske og miljømæssige faktoreres indflydelse på kræftmønsteret blandt Inuitter udførte vi et migrationsstudie for at belyse om kræftmønsteret ændrede sig ved migration til Danmark (studie 1). Vi fandt at migrerende Inuitter beholder deres meget høje risiko for de særlige Inuit kræftformer såsom næsesvælg- og spytkirtelkræft. Dette fund indikerer at præ-migrations faktorer, så som miljøfaktorer i barndommen og genetiske faktorer, spiller en afgørende rolle for Inuitters risiko for EBV-associerede kræftformer. Vi fandt desuden en stigning i 'vestlige' kræftformer, såsom bryst-, blærehalskirtel- og hudkræft, i den migrerende gruppe Inuitter. Baggrunden for denne observation kan være forskellige bias- og confoundings-mekanismer, men afspejler formentlig også en reel ændring i livsstil og miljøfaktorer i forbindelse med migration. Således finder vi at til trods for at Inuitter traditionelt har en lav forekomst af kræft i fx bryst, blære og hud sammenlignet med danskere, så er de ikke 'genetisk beskyttet' mod livsstilsassocierede kræftformer.

Til trods for den høje forekomst af EBV-associerede kræftformer i Grønland, er det uvist om EBV også er af betydning for den høje forekomst af mavekræft blandt Inuitter. På verdensplan er EBV skønnet til at være associeret med ca. 9 % af alle mavekræft-tilfælde, hvilket gør den til den hyppigste EBV-associerede kræftform, med ca. 80.000 nye tilfælde årligt. Danskere har, i modsætning til dette, en lav forekomst af EBV-associeret næsesvælg- og spytkirtelkræft, og forekomsten af mavekræft falder også i Danmark, sådan som det ses i resten af verden. Disse forskelle i EBV-associeret kræftformer, gav os inspiration til at udføre et case-kontrol studie for at sammenligne forekomsten af EBV-associeret mavekræft blandt mavekræftpatienter fra Danmark og Grønland (studie 2). Noget overraskende fandt vi at forekomsten af EBV-associeret mavekræft var helt ens blandt Inuitter og danskere. Således var 8,5 % af mavekræfttilfældene EBV-positive i begge populationer. Dette fund taler imod at EBV spiller en betydelig rolle ift. den høje forekomst af mavekræft

der ses blandt Inuitter, og taler ligeledes imod at Inuitter generelt skulle være særligt disponerede overfor EBV-associeret kræftformer.

Med ønsket om at udforske ætiologien bag de EBV-associerede mavekræfttilfælde yderligere, så vi nærmere på patienter med pernicios anæmi. Pernicios anæmi er en autoimmun sygdom der kendes over hele verden. Patienter med pernicios anæmi har blodmangel pga. defekt vitamin B<sub>12</sub> optagelse, nedsat produktion af mavesyre, en række gastroenterologiske og neurologiske symptomer samt en 2-3 gange forhøjet risiko for at udvikle mavekræft. Vi overvejede om syreindholdet i maven er med til at mindske EBV-infektion af cellerne i mavens slimhinde, i givet fald ville en større andel af mavekræfttilfælde hos patienter med pernicios anæmi, og deraf ingen mavesyre, forventes at være EBV-positive - vi undersøgte denne hypotese i et case-kontrol studie (studie 3). Vi fandt, i overensstemmelse med vores a priori hypotese, at forekomsten af EBV-associeret mavekræft er næsten 3 gange hyppigere hos mavekræftpatienter med pernicios anæmi sammenlignet med mavekræftpatienter uden pernicios anæmi. Det åbner op for den mulighed at EBV i højere grad kan inficere en maveslimhinde der mangler mavesyre til forsvar imod fx vira, men andre muligheder kan også tænkes at ligge bag denne observation. Studiet er unikt, da det er første gang der beskrevet en sammenhæng mellem mavekræft hos patienter med pernicios anæmi og EBV-associeret mavekræft.

Således har vi i denne Ph.d.-afhandling undersøgt indflydelsen af migration på det karakteristiske kræftmønster der findes hos Inuitter, undersøgt prævalensen af EBV-associeret mavekræft i Danmark og Grønland, og endelig undersøgt om EBV bidrager til den høje risiko for mavekræft, der findes hos patienter med pernicios anæmi.