

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Magenkarzinom bei Patienten mit Autoimmungastritis:  
Eine multizentrische Fall-Kontrollstudie aus den deutschen Zentren  
des staR (Gastric Cancer Research) Konsortiums

## **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

vorgelegt von: Friederike Weise  
aus: Saalfeld (Saale)  
Magdeburg: 2020

## Dokumentationsblatt

### Bibliographische Beschreibung:

Weise, Friederike:

Magenkarzinom bei Patienten mit Autoimmungastritis: Eine multizentrische Fall-Kontrollstudie aus den deutschen Zentren des staR (Gastric Cancer Research) Konsortiums. - 2020. - 116 Bl., 9 Abb., 11 Tab., 2 Anl.

### Kurzreferat:

In der vorliegenden Arbeit beabsichtigten wir, die Charakteristika und Krankheitsverläufe von Magenkarzinompatienten mit und ohne Autoimmungastritis (AIG) im Rahmen einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie zu vergleichen. Zwischen April 2013 und Mai 2017 wurden im Zuge des star-Projekts (Gastric Cancer Research) 759 Magenkarzinompatienten in verschiedenen deutschen Zentren rekrutiert. Magenkarzinompatienten mit histopathologischen Merkmalen einer AIG wurden identifiziert (N=28) und mit Magenkarzinompatienten ohne AIG (N=56) verglichen. Paraffineingebettete Proben der Magenschleimhaut von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG wurden einem Referenz-Pathologen zur zentralen Beurteilung vorgelegt. Gastrointestinale Symptome wurden mit Hilfe eines Fragebogens und telefonischen Interviews erfasst. Darüber hinaus wurden Überlebenszeitanalysen erstellt. In Zusammenschau der Ergebnisse konnten wir erstmalig belegen, dass sich Magenkarzinompatienten mit AIG in Bezug auf histopathologische, serologische und klinische Eigenschaften signifikant von Magenkarzinompatienten mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-induzierter Gastritis unterscheiden. Laut unserer Daten haben AIG-Patienten, die ein Magenkarzinom entwickeln, eine bessere Prognose als Magenkarzinompatienten ohne AIG. Hauptverantwortlich ist das Vorliegen einer perniziösen Anämie (PA), die zu einer früheren Diagnose eines Magenkarzinoms bei AIG-Patienten führt und mit einem längeren Überleben assoziiert ist. Ein stärkeres Bewusstsein für das Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit PA ist somit entscheidend für die Verbesserung ihres klinischen Krankheitsverlaufs.

### **Schlüsselwörter:**

Magenkarzinom, Autoimmungastritis, *Helicobacter pylori*, Überlebensrate, Symptome

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>v</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Das Adenokarzinom des Magens	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Definition und Einteilung	2
1.1.3 Ätiologie	6
1.1.4 Symptomatik und Diagnostik	8
1.1.5 Therapie	9
1.2 Die atrophische Gastritis: eine präkanzeröse Kondition des Magens	12
1.2.1 Einteilung und Diagnostik	12
1.2.2 <i>Helicobacter pylori</i> Gastritis	15
1.2.3 Autoimmungastritis	18
1.3 Ziel und Aufgabenstellung der Studie	21
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1 Patientenkollektiv	22
2.2 Studiendesign	22
2.3 Definition der Autoimmungastritis	23
2.4 Klinische Datenerhebung: Fragebögen und Telefoninterviews	25
2.5 <i>Helicobacter pylori</i> Status	25
2.6 CagA-Bestimmung	25
2.7 Bestimmung von APCA und AIFA	26
2.8 Bestimmung von Perniziöser Anämie und Eisenmangelanämie	26
2.9 Statistische Analyse	27
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1 Patientenspezifische Merkmale	28
3.2 Klinische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG	30
3.3 Tumorcharakteristika der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG	31
3.4 Serologische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG	32
3.5 Histopathologische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG	34
3.6 Gastrointestinale Symptome der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG	36

3.7	Überlebenszeitanalyse	39
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>44</b>
4.1	Histopathologische Merkmale	45
4.2	Serologische Merkmale	47
4.2.1	Bestimmung von anti- <i>H. pylori</i> -Antikörpern	47
4.2.2	Bestimmung von APCA und AIFA	48
4.2.3	Bestimmung weiterer Biomarker	49
4.3	Klinische und epidemiologische Merkmale	50
4.3.1	Alters- und Geschlechterverteilung	50
4.3.2	Hämatologische Manifestationen	51
4.3.3	Andere Autoimmunerkrankungen	52
4.3.4	Gastrointestinale Symptome	53
4.4	Prognose der Magenkarzinompatienten mit AIG	55
4.5	Diskussion der Methodik unter Berücksichtigung der Fehlerquellen	56
4.6	Fazit und Ausblick	57
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
<b>Danksagung</b>		<b>vii</b>
<b>Ehrenerklärung</b>		<b>viii</b>
<b>Darstellung des Bildungsweges</b>		<b>ix</b>
<b>Anhang</b>		<b>xi</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AIFA	Anti-Intrinsic-Faktor-Autoantikörper
AIG	Autoimmungastritis
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AMA	Antimitochondriale Antikörper
APCA	Anti-Parietalzellen-Autoantikörper
BabA	<i>blood group antigen-binding adhesin</i>
CA	<i>Carbohydrate-Antigen</i>
cagA	Cytotoxin assoziiertes Gen A
CDH-1	Cadherin-1
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
CIN	Chromosomal instabil
CLA	Clarithromycin
CT	Computertomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECL	<i>Endocrine-like</i>
ED	Erstdiagnose
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
G-17	Gastrin-17
GS	Genomisch stabil
HDGC	Hereditäres diffuses Magenkarzinom
HER-2	<i>Human epidermal growth factor-2</i>
HNPCC	Hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IgG	Immunglobulin G
IM	Intestinale Metaplasie
MALT	<i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue</i>
MEN	Multiple endokrine Neoplasie

MET	Metronidazol
MSI	Mikrosatelliteninstabil
NET	Neuroendokriner Tumor
NIL	Nodi lymphatici
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OLGA	<i>Operative link on gastritis assessment</i>
OLGIM	<i>Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PA	Perniziöse Anämie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PG	Pepsinogen
PPI	Protonenpumpenhemmer
SM	Anti-Glattmuskel-Antikörper
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas Research Network</i>
TG	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO	Schilddrüsenperoxidase-Antikörper
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Adenokarzinom des Magens

### 1.1.1 Epidemiologie

Weltweit gesehen steht das Adenokarzinom des Magens einschließlich des ösophagogastralen Übergangs immer noch an fünfter Stelle der häufigsten Karzinome und ist die dritthäufigste Todesursache bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen. Männer sind zweimal so oft betroffen wie Frauen. Dabei weist das Vorkommen des Magenkarzinoms erhebliche geografische Unterschiede auf. Am häufigsten tritt es in Ostasien, seltener dagegen in Nordamerika und Afrika auf. Als intermediär ist das Magenkarzinomrisiko in Deutschland einzustufen (Fitzmaurice *et al.* 2017, Bray *et al.* 2018).

Auch wenn die globalen Inzidenz- und Mortalitätsraten in den letzten Jahren stets rückläufig waren, ist das Magenkarzinom für über 1.000.000 neue Fälle im Jahr 2018 und geschätzte 783.000 Todesfälle verantwortlich (Bray *et al.* 2018). In Deutschland erkrankten im Jahr 2014 laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts ca. 9.340 Männer und ca. 6.090 Frauen an Magenkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 72 Jahren für Männer und bei 75 Jahren für Frauen. Dabei steigt das Erkrankungsrisiko bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter (Robert Koch Institut 2017).

Der stärkste Rückgang ist bei Tumoren des Magenausgangs (Antrum und Pylorus) zu verzeichnen (Robert Koch Institut 2017). Diese Tatsache lässt sich einerseits durch die Abnahme des Rauchens sowie Verbesserungen im Gesundheitssystem in Bezug auf die Diagnostik und Therapie einer chronischen *H. pylori*-Infektion erklären. Andererseits spielen veränderte Ernährungs- und Lebensgewohnheiten wie der sinkende Verbrauch von gesalzenen und konservierten Nahrungsmitteln und die steigende Verfügbarkeit von frischem Obst und Gemüse eine wichtige Rolle.

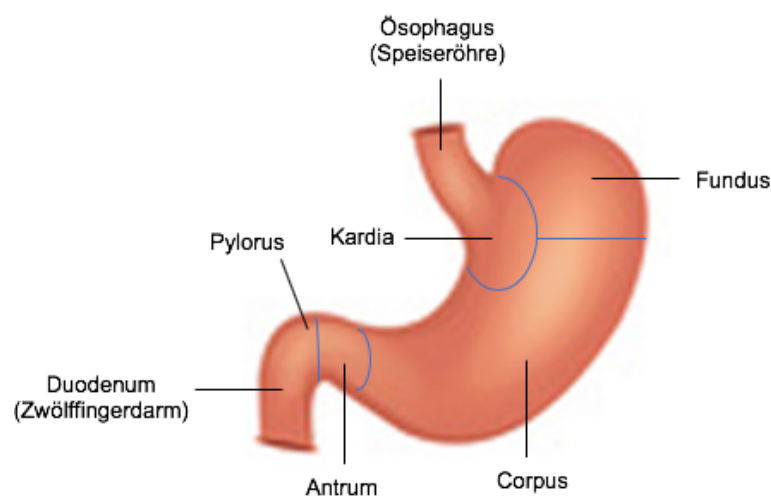
Es gilt jedoch auch zu beachten, dass in den USA und in einzelnen europäischen Ländern der Anteil der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) an der weltweit fallenden Gesamtzahl aller Magenkarzinome prozentual steigt. Als Erklärung wird die Zunahme gastroösophagealer Refluxerkrankungen angesehen, die mit einer erhöhten Fettleibigkeit in diesen Ländern einhergeht (Fock 2014).

Zusätzlich lassen aktuelle Trends einen erneuten Anstieg der Gesamtinzidenz und -prävalenz aufgrund der wachsenden Weltbevölkerung erwarten. Aber auch die Abnahme von Infektionskrankheiten und der Anstieg von Autoimmunerkrankungen sind dabei von Bedeutung. Darüber hinaus wird eine Zunahme der Erkrankung bei Frauen gegenüber des bisherigen Überwiegens bei Männern beobachtet (Coati *et al.* 2015, Anderson *et al.* 2018, Wang *et al.* 2018, Casamayor *et al.* 2018).

### 1.1.2 Definition und Einteilung

Als Magenkarzinom bezeichnet man eine bösartige Neubildung, die zwischen ösophago-gastralen Übergang und Pylorus entsteht.

In **Abbildung 1** wird die anatomische Einteilung des Magens veranschaulicht. Insgesamt befinden sich 27 % der Tumore im oberen Drittel (Kardia) und 73 % im mittleren (Fundus, Corpus) und unteren Drittel (Antrum, Pylorus) des Magens (Colquhoun *et al.* 2015).



**Abbildung 1.** Anatomische Einteilung des Magens.

Durch die anatomische Nähe zum ösophago-gastralen Übergang werden subkardial gelegene Karzinome des Magens auch als AEG Typ III Tumore (nach Siewert) bezeichnet. AEG Typ I und II Tumore (nach Siewert) werden nach aktuellen Leitlinien als Ösophaguskarzinome klassifiziert (Siewert und Stein 1998, Brierley *et al.* 2016).



Histologisch sind 95 % aller Magentumore epithelialen Ursprungs und werden als Adenokarzinome eingeordnet. Die am häufigsten verwendeten histopathologischen Klassifikationen sind die der *World Health Organization* (WHO) und die nach Laurén. Die WHO unterteilt in papillär, tubulär und muzinös wachsende Adenokarzinome, das Siegelringkarzinom sowie weitere seltene Varianten. Die Laurén-Klassifikation beschreibt neben der Histomorphologie auch das Ausbreitungsmuster der Magenkarzinome. Dabei wird der intestinale Typ vom diffusen Typ unterschieden. Der intestinale Typ nach Laurén ist gut differenziert und bildet drüsenartige Verbände, die häufig ulzerieren. Der diffuse Typ nach Laurén ist wenig differenziert und durch dissoziiert liegende Zellen mit häufigen Vorkommen von Siegelringzellen und der Infiltration ins Magengewebe charakterisiert. Als Mischtyp bezeichnet man nicht eindeutig zuzuordnende Tumore (Laurén 1965, Hamilton und Aaltonen 2000, Nagini 2012). **Tabelle 1** zeigt deren Zuordnung zu den Subtypen der WHO-Klassifikation.

**Tabelle 1.** Klassifikationssystem des Adenokarzinoms des Magens (adaptiert von Hu *et al.* 2012).

WHO (2010)	Laurén (1965)
Papilläres Adenokarzinom Tubuläres Adenokarzinom Muzinöses Adenokarzinom	<b>Intestinaler Typ</b>
Siegelringzellkarzinom und andere gering kohäsive Karzinome	<b>Diffuser Typ</b>
Gemischtes Karzinom	<b>Mischtyp</b>
Adenosquamöses Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Hepatoides Adenokarzinom, Karzinom mit lymphoidem Stroma, Chorionkarzinom, Karzinosarkom, Parietalzellkarzinom, Maligner rhabdoider Tumor, Mucoepidermoidkarzinom, Panethzellkarzinom, Undifferenziertes Karzinom, Gemischtes Adeno-Neuroendokrines Karzinom (MANEC), Endodermaler Sinustumor, Embryonalkarzinom, Dottersacktumor, Onkozytisches Adenokarzinom	

Eine weitere Rolle spielen Magenfrühkarzinome, die sich unabhängig vom Lymphknotenstatus nur auf die Mukosa bzw. Submukosa der Magenwand beschränken.

Die Stadieneinteilung der Tumorausbreitung erfolgt anhand der TNM-Klassifikation, welche die Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium), das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M-Stadium) berücksichtigt und damit der Bewertung von Therapie und Prognose des Magenkarzinoms dient. Derzeit ist die 8. Auflage der Stadieneinteilung nach dem *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) staging system* gültig (vgl. **Tabelle 2 und 3**).

Die Einteilung (Grading) in gut (G1), mäßig (G2), gering (G3) und undifferenzierte Magenkarzinome (G4) erfolgt anhand des Wachstumsmusters der Tumorzellen (Hamilton und Aaltonen 2000, Brierley *et al.* 2016).

**Tabelle 2.** UICC-TNM Klassifikation des Magenkarzinom (nach UICC-8. Auflage 2016, adaptiert von Lordick *et al.* 2018).

Klassifikation	Tumor
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
<b>T1</b>	Oberflächlich infiltrierender Tumor
<b>T1a</b>	Tumor infiltrierte Lamina propria und Muscularis Mucosae
<b>T1b</b>	Tumor infiltrierte Submucosa
<b>T2</b>	Tumor infiltrierte Muscularis propria
<b>T3</b>	Tumor infiltrierte Subserosa ohne Invasion des viszerale Peritoneums
<b>T4a</b>	Tumor perforiert Subserosa (viszerale Peritoneum)
<b>T4b</b>	Tumor infiltrierte benachbarte Strukturen
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase in 1-2 Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastase in 3-6 Lymphknoten
<b>N3a</b>	Metastasen in 7-15 Lymphknoten
<b>N3b</b>	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie

**Tabelle 3.** Klassifikation der Tumorstadien des Magenkarzinoms (nach UICC-8. Auflage 2016, adaptiert von Lordick *et al.* 2018).

UICC Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
<b>0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>IA</b>	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
<b>IIIA</b>	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
<b>IIIB</b>	T4b	N0/1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
<b>IIIC</b>	T4b	N2/3	M0
	T4a	N3	M0
<b>IV</b>	jedes T	jedes N	M1

Molekulargenetisch wird das Magenkarzinom nach dem *Cancer Genome Atlas Research Network* (TCGA) in vier Gruppen eingeteilt: das Epstein-Barr-Virus assoziierte (EBV), das mikrosatelliteninstabile (MSI), das chromosomal instabile (CIN) und das genomisch stabile (GS) Magenkarzinom. In der Literatur ist bisher allerdings noch nicht geklärt, ob die *H. pylori*-Infektion ebenfalls mit einem bestimmten molekularen Subtyp assoziiert ist (The Cancer Genome Atlas Research Network 2014).

### 1.1.3 Ätiologie

Die Karzinogenese des Magens ist multifaktoriell. Dabei ist die Bedeutung des gramnegativen, stäbchenförmigen Bakteriums *H. pylori* für die Entstehung des Magenkarzinoms vom intestinalen und diffusen Typ nach Laurén heute unumstritten. Eine *H. pylori*-Infektion liegt in fast 90 % der Fälle bei Patienten mit Magenkarzinom vor (Plummer *et al.* 2015).

Die Magenkarzinogenese vom **intestinalen Typ** nach Laurén wird erstmals 1975 in der sogenannten Correa-Kaskade beschrieben. So führt eine chronische Gastritis über Atrophie und intestinaler Metaplasie (IM) zur Dysplasie und letztlich zur Ausbildung eines Magenkarzinoms. Magenkarzinome dieser Art treten vornehmlich bei Männern und älteren Menschen auf und haben insgesamt eine bessere Prognose (Correa *et al.* 1975, Fox und Wang 2007, Corso 2012).

Der Zusammenhang einer *H. pylori*-Infektion mit dem Auftreten einer chronischen Gastritis und peptischen Ulzera wurde 1983 durch Marshall und Warren entdeckt (Marshall und Warren 1983). Bei ungefähr 80 % aller chronischen Gastritiden lässt sich eine Infektion mit *H. pylori* nachweisen (Stolte *et al.* 1990). Die pathologischen Schleimhautveränderungen können entsprechend der beschriebenen Entzündungskaskade zu Atrophie und IM führen, welche das Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms auf das Zwei- bzw. Sechsfache erhöhen (Forman *et al.* 1993, Eslick 2006). Auch Uemura *et al.* zeigten in einer prospektiven Studie mit 1526 japanischen Patienten, dass 2.9 % aller Infizierten ein Magenkarzinom entwickelten. Nicht infizierte Patienten prägten hingegen kein Magenkarzinom aus (Uemura *et al.* 2001). Die *International Agency for Research on Cancer* (IARC) erkannte *H. pylori* 1994 als Karzinogen erster Klasse an (IARC 1994).

Doch obwohl ein Großteil der Weltbevölkerung mit dem Bakterium infiziert ist, kommt es dennoch nur bei einem geringen Anteil der *H. pylori*-positiven Patienten zur Krankheitsausprägung. Erst die Wechselwirkung zwischen Erregereigenschaften, genetischen Eigenschaften des Wirts und entsprechenden Umweltbedingungen führt letztlich zur Entwicklung eines Magenkarzinoms. Insgesamt entstehen 90 % der Magenkarzinome sporadisch. Einerseits wird das Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms durch bakterielle Virulenzfaktoren wie das Cytotoxin assoziierte Gen A (*cagA*), das vakuolisierende Zytotoxin A (*VacA*) und das *blood group antigen-binding adhesin* (*BabA*) beeinflusst. Andererseits sind genetische Polymorphismen und proinflammatorische

Wirtsfaktoren, die durch eine übermäßige Produktion des Zytokins IL-1 $\beta$  die Ausbildung einer atrophischen Gastritis verstärken, mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert (Blaser *et al.* 1995, Tomb *et al.* 1997, Enroth *et al.* 2000, El-Omar *et al.* 2000, Nagini 2012).

Die erforderlichen Umwelt- und Lebensstilfaktoren, die mit der bakteriellen Kolonisation einhergehen und in der Magenkarzinogenese eine wichtige Rolle spielen, sind vielfältig. So können bestimmte Ernährungsgewohnheiten wie die vermehrte Aufnahme von Nitraten, welche im Magen in Nitrosamine umgewandelt werden, das Risiko der Magenkarzinogenese verstärken (La Vecchia *et al.* 1994, Hansson *et al.* 1994). Darüber hinaus können Schleimhautschäden der Magenwand infolge eines übermäßigen Salzkonsums zur Auslösung einer Gastritis führen und damit die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden *H. pylori*-Infektion erhöhen (Takahashi und Hasegawa 1985, Fox *et al.* 1999). Weitere Faktoren wie ein gesteigerter Verzehr an Kohlenhydraten und eine verminderte Zufuhr von Proteinen sowie Obst und Gemüse werden ebenfalls diskutiert (La Vecchia *et al.* 1987, IARC 2003, Tsugane und Sasazuki 2007). Zudem erhöhen Lebensstilfaktoren wie Alkohol und Rauchen, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie das Leben in einer Hochrisikopopulation wie z. B. Japan das Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms (Chao *et al.* 2002, Sjö Dahl *et al.* 2007, González und López-Carrillo 2010, Uthman *et al.* 2013, Bray *et al.* 2018). Eine vorangegangene Magenoperation und ein fortgeschrittenes Alter spielen ebenfalls eine wichtige Rolle (Karimi *et al.* 2014, Morgagni *et al.* 2015). In seltenen Fällen entsteht der intestinale Typ nach Laurén auch im Rahmen einer PA als Endstadium der AIG (Vannella *et al.* 2013).

Dagegen entwickelt sich der **diffuse Typ** nach Laurén weitgehend unabhängig von Atrophie und IM. Er tritt häufiger bei Frauen und jungen Patienten auf und hat aufgrund einer frühen Metastasierung eine ungünstige Prognose (Fox und Wang 2007, Corso 2012). Neben *H. pylori* scheinen vor allem genetische Ursachen für die Entwicklung eines Magenkarzinoms verantwortlich zu sein.

Etwa 10 % aller Magenkarzinome entstehen aufgrund einer erblichen Disposition (Zanghieri *et al.* 1990, La Vecchia *et al.* 1992). Vor allem bei Verwandten ersten Grades ist das Magenkarzinomrisiko auf das Zwei- bis Dreifache erhöht (Goldgar *et al.* 1994). Dies kann durch ähnliche Umwelt- und Lebensumstände, die unabhängig oder in Verbindung mit genetischen Faktoren wirken, bedingt sein. Verschiedene Gene, die allerdings noch nicht vollständig identifiziert worden sind, als auch erbliche Syndrome wie das

hereditäre nicht polypöse Kolonkarzinom (HNPCC), die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Peutz-Jeghers Syndrom und das Li-Fraumeni Syndrom spielen hierbei eine wichtige Rolle. Als eine Prädisposition für das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC) können bestimmte Keimbahnmutationen des E-Cadherin Gens (CDH-1) angesehen werden (Guilford *et al.* 1999, Hamilton und Aaltonen 2000).

Weitgehend unabhängig von *H. pylori* entwickeln sich hingegen AEG-Tumore, bei denen die gastroösophageale Refluxkrankheit als wahrscheinlicher Risikofaktor angesehen wird (Velanovich *et al.* 2002, Chak *et al.* 2006).

Auf die AIG als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms wird besonders im Hauptteil der vorliegenden Arbeit noch näher eingegangen.

#### 1.1.4 Symptomatik und Diagnostik

Da die meisten Patienten in frühen Stadien der Erkrankung keinerlei bzw. nur sehr unspezifische Symptome wie Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Völlegefühl und Leistungsschwäche aufweisen, erfolgt die Diagnosestellung des Magenkarzinoms häufig erst nach Invasion der Muscularis propria. Oftmals werden die Beschwerden über Monate ignoriert (Nagini 2012). Zudem kann die Diagnosestellung durch den verstärkten Einsatz von Protonenpumpenhemmern (PPI), die das Auftreten unspezifischer Symptome lindern sollen, herausgezögert werden (Wayman *et al.* 2000).

So werden in der westlichen Welt 80-90 % der Tumore erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt, was eine ungünstige Prognose des Magenkarzinoms zur Folge hat. Frühere Stadien werden häufig durch einen Zufallsbefund während einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) entdeckt. In Japan hingegen, wo die Inzidenz des Magenkarzinoms deutlich höher liegt, konnten durch staatlich geförderte Screeningprogramme in 80 % der Fälle Magenfrühkarzinome diagnostiziert werden, die eine 5-Jahres-Überlebensrate von > 90 % aufwiesen (Kampschoer *et al.* 1989, Oliveira *et al.* 1998, Hamilton und Aaltonen 2000).

Symptome in fortgeschrittenen Stadien werden vor allem durch starke, länger anhaltende Bauchschmerzen, eine Abneigung gegen den Verzehr von Fleischprodukten und Gewichtsverlust beschrieben. Dysphagie, Erbrechen und Regurgitation von Speisen können bei stenosierenden Tumoren auftreten. Gastrointestinale Blutungen und Hämatemesis, die häufig das Auftreten einer Anämie verursachen, können dagegen durch ulzerierte

Tumore verursacht werden (Hamilton und Aaltonen 2000, Crookes 2002, Witzig *et al.* 2006, Nagini 2012, Crisan 2016). Sobald eines oder mehrere dieser Alarmsymptome auftreten, sollte zum Ausschluss eines Magenkarzinoms eine endoskopische Untersuchung durchgeführt werden.

Die Endoskopie gilt als Mittel der Wahl für die Diagnostik eines Magenkarzinoms. So ist es möglich, während einer ÖGD kleinste Läsionen der Magenschleimhaut darzustellen und gleichzeitig Biopsien zu entnehmen. Eine Anzahl von mindestens 8 Biopsien wird dabei empfohlen (Möhler *et al.* 2019).

Nach Diagnosestellung erfolgt das sogenannte Staging. Dabei dient die Computertomographie (CT) der Bestimmung des Ausbreitungsgrades und der Infiltration des Tumors in Nachbarorgane (Leber, Pankreas, Milz und Kolon transversum), der Feststellung des Lymphknotenbefalls und der Detektion von Fernmetastasen. Begleitend wird die Endosonografie zur Beurteilung der Tumortiefe und der angrenzenden Lymphknotenstationen mit einer Genauigkeit von 80 % (T-Stadium) und 68.6 % (N-Stadium) genutzt. Die Oberbauchsonografie wird zur Detektion von Lebermetastasen oder zum Nachweis von Aszites als möglicher Hinweis für das Vorliegen einer Peritonealkarzinose eingesetzt (Xi *et al.* 2003, Möhler *et al.* 2019).

Die Laparoskopie dient als invasivste Methode des Stagings der weiteren Therapieplanung des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms (insbesondere cT3, cT4). Sie sollte vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden (Lehnert *et al.* 2002, Möhler *et al.* 2019).

Zur Verlaufskontrolle können Tumormarker wie das Carcinoembryonale Antigen (CEA), das *Carbohydrate-Antigen* (CA) 19-9 und CA 72-4 bestimmt werden, die allerdings nicht zur Früherkennung des Magenkarzinoms geeignet sind (Kim *et al.* 2011).

#### 1.1.5 Therapie

Die chirurgische Behandlung stellt die wichtigste und einzig kurative Therapiemethode des Magenkarzinoms dar (Doglietto *et al.* 2000), wobei eine vollständige Resektion des Tumors inklusive der perigastralen Lymphabflusswege sowie des großen und kleinen Netzes angestrebt wird (R0-Stadium). Die anatomische Lokalisation des Tumors, die Festlegung der Resektionsgrenzen (diffuser Typ: 8 cm, intestinaler Typ: 5 cm) sowie das

Ausmaß der Lymphknotendisektion bestimmt dabei die Wahl der operativen Behandlungsmethode (Meyer und Wilke 2011).

Eine Ausnahme bilden Magenfrühkarzinome, die durch endoskopische Therapieverfahren lokal entfernt werden können. Daneben kann jedoch auch eine laparoskopische subtotale distale Resektion oder Gastrektomie bei Magenfrühkarzinomen in Betracht gezogen werden, die gegenüber der offenen Resektion gleichwertig ist (Kim *et al.* 2013, Möhler *et al.* 2019).

Als genereller Standard der chirurgischen Therapie gilt heute die radikale Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie. Bei Magenkarzinomen des unteren Drittels sowie Karzinomen vom intestinalen Typ des mittleren Drittels kann die Durchführung einer subtotalen Gastrektomie (4/5-Resektion) mit Lymphadenektomie als Alternative angesehen werden (Möhler *et al.* 2019). Gouzi *et al.* zeigten im Vergleich des Verfahrens mit der totalen Gastrektomie, dass kein Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate und damit kein Überlebensvorteil nach totaler Gastrektomie besteht (Gouzi *et al.* 1989). Weiterhin konnten klinische Therapierfolge bezüglich der Minimierung epigastrischer Beschwerden nach subtotaler Resektion erzielt werden (Anderson und MacIntyre 1995). Für proximal lokalisierte AEG Typ III Tumore gilt die transhiatal erweiterte Gastrektomie als Mittel der Wahl (Möhler *et al.* 2019).

Das Ausmaß der Lymphadenektomie, die wesentlich die Prognose des Magenkarzinoms beeinflusst, wird bis heute kontrovers diskutiert. Nach der Japanese Research Society for Gastric Cancer werden die Lymphknoten des Magens in 16 Stationen eingeteilt und drei Kompartimenten zugeordnet: Das Kompartiment D1 (Nodi lymphatici 1-6) beinhaltet alle perigastrischen Lymphknoten. Die suprapankreatischen Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus, der Arteria hepatica propria und der Arteria splenica werden dem Kompartiment D2 (Nll. 7-11) zugeordnet. Weitere mesenteriale und paraaortale Lymphknoten sind im Kompartiment D3 (Nll. 12-16) eingeschlossen (Japanese Gastric Cancer Association 2011).

Die D2-Lymphadenektomie hat sich vor allem in Japan schnell als Standardverfahren etabliert. So weisen asiatische Studien darauf hin, dass die Dissektion von mindestens 15 Lymphknoten notwendig ist, um eine bessere Prognose für Patienten mit Magenkarzinom zu erzielen (Dhar *et al.* 2003, Jiao *et al.* 2014). Hingegen wurde in Studien aus Europa und den USA eine erhöhte perioperative Mortalität und damit lange Zeit kein Überlebensvorteil nach umfangreicher Lymphknotenresektion gezeigt (Bonenkamp *et al.*



1995, Cuschieri *et al.* 1999). In den meisten Leitlinien hat sich heute jedoch ebenfalls die D2-Lymphadenektomie als Standardprozedere durchgesetzt. Eine Neubewertung erfolgte auf Grundlage einer niederländischen Studie, die langfristige Ergebnisse wie die Verringerung der Rezidiv- und Mortalitätsrate nach D2-Lymphadenektomie aufwies. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird die Dissektion und histopathologische Untersuchung von mindestens 25 Lymphknoten empfohlen (Siewert *et al.* 1998, Hartgrink *et al.* 2004, Songun *et al.* 2010, Möhler *et al.* 2015, Möhler *et al.* 2019).

Dennoch weisen immer noch mehr als die Hälfte der Patienten eine hohe Rezidivrate auf oder erhalten ihre Diagnose erst, wenn der Tumor bereits gestreut hat. Die mediane Überlebenszeit übersteigt dann selten 12 Monate und weist ab dem Auftreten von Metastasen eine 5-Jahresüberlebensrate von < 10 % auf (Orditura *et al.* 2014). So wurde die operative Therapie nunmehr auch durch neoadjuvante und adjuvante Therapiekonzepte in weiter fortgeschrittenen Stadien ergänzt.

Eine entscheidende Wende des Therapiekonzepts brachte die von Cunningham *et al.* im Jahr 2006 veröffentlichte MAGIC-Studie, in der eine perioperative Chemotherapie mit ECF (Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluoruracil) mit der alleinigen operativen Therapie des Adenokarzinoms des Magens und ösophagogastralen Übergangs verglichen wurde. Durch eine ergänzende perioperative Chemotherapie konnte eine signifikante Verbesserung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens sowie der kurativen Resektionsrate erreicht werden (Cunningham *et al.* 2006). Diese Ergebnisse konnten durch die FNCLCC/FFCD-Studie im Jahr 2011 bestätigt werden, bei der die perioperative Therapie mit Cisplatin und 5-Fluoruracil ebenfalls zu einem Überlebensvorteil führte (Ychou *et al.* 2011). Die perioperative Chemotherapie gilt daher als Therapie der Wahl beim fortgeschrittenen Magenkarzinom (ab Stadium T3), kann aber auch in früheren Stadien (T2) interdisziplinär festgelegt werden (Möhler *et al.* 2019).

Darüber hinaus sollte erwähnt werden, dass in der aktualisierten S3-Leitlinie von 2019 das Standardregime mittels ECF durch die FLOT-Therapie abgelöst wurde. In der erst kürzlich erschienenen deutschen FLOT-4-Studie konnte eine nachweisliche Überlegenheit des FLOT-Regimes (5-Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Doxecatel) im Vergleich zum bisher verwendeten ECF/ECX-Schema (Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluoruracil/Capecitabine) gezeigt werden (Al-Batran *et al.* 2019, Möhler *et al.* 2019).

Zudem beschäftigen sich neuere Forschungen heute vermehrt mit dem Einsatz von Biologicals. Durch die Kombination einer Standardchemotherapie (Cisplatin und

Fluoropyrimidin) und Herceptin (Trastuzumab) konnte ein Vorteil im Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasierenden HER2-positiven Magenkarzinom gezeigt werden (Bang *et al.* 2010). Bei dem *Human epidermal growth factor-2* (HER2) handelt es sich um einen Wachstumsfaktor-Rezeptor, der eine wichtige Rolle in der Differenzierung, dem Überleben und der Proliferation von Tumorzellen spielt (Battaglin *et al.* 2018). Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind vielfältig und werden in klinischen Studien weiterhin auf ihren Nutzen hin untersucht.

## 1.2 Die atrophische Gastritis: eine präkanzeröse Kondition des Magens

### 1.2.1 Einteilung und Diagnostik

Die atrophische Gastritis ist eine Magenschleimhautentzündung, welche durch eine verminderte Dichte oder den Verlust der Magendrüsen mit vollständigen Ersatz durch interglanduläre extrazelluläre Matrix und/oder metaplastische Veränderung gekennzeichnet ist (Rugge *et al.* 2002, Venerito *et al.* 2016). Hauptverantwortlich für die Entstehung ist das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion oder einer AIG (Rugge *et al.* 2013). Je nach Befallsmuster unterscheidet man daher zwei Typen der atrophischen Gastritis. Sind ausschließlich die oxyntischen Magendrüsen betroffen, spricht man von einer „Corpus-prädominanten Gastritis“, die der AIG entspricht. Sind daneben auch die pylorischen Magendrüsen des Antrums betroffen, handelt es sich um eine „multifokale atrophische Gastritis“, die zumeist durch eine *H. pylori*-Infektion bedingt ist (Correa 1988, Correa und Yardley 1992).

Mit der Einführung der Sydney-Klassifikation im Jahr 1991 wurde erstmals eine ätiopathogenetische Einteilung der Gastritiden möglich: Typ A (autoimmune Gastritis), Typ B (bakteriell induzierte *H. pylori*-Gastritis), Typ C (chemisch reaktive Gastritis) und Typ D (Sonderformen). Dieses sogenannte ABCD-Schema wird vor allem in Deutschland heute noch vermehrt angewandt (Price 1991, Vieth und Stolte 2006). Lange Zeit herrschte hinsichtlich der Ätiologie, des Vorhandenseins und der Einstufung der Magenatrophie jedoch eine erhebliche Diskrepanz (Rugge *et al.* 2002). Erst im Zuge der *updated* Sydney-Klassifikation wurde die Verwendung einer Skala etabliert, anhand der die Gastritis nach verschiedenen morphologischen Variablen von 0-3 (nicht vorhanden, gering, mäßig, schwer) wie folgt graduiert wird: 1) chronische Entzündung: Dichte der Infiltration mit

Lymphozyten und Plasmazellen, 2) Aktivität der Entzündung: intraepitheliale Neutrophileninfiltration, 3) Atrophie des Drüsenkörpers, 4) IM und 5) *H. pylori*-Besiedlung (Dixon *et al.* 1996).

Die histologische Diagnose des Gastritisstatus beruht auf endoskopisch gewonnenen Gewebeentnahmen des Magens. Dabei wird die Anzahl der nötigen Biopsien für genaue Aussagen in Bezug auf topographische, morphologische und ätiologische Gesichtspunkte kontrovers diskutiert (Pimentel-Nunes *et al.* 2019). Ursprünglich wurde die Entnahme von jeweils zwei Biopsien aus Antrum und Corpus durch die Sydney-Klassifikation empfohlen (Price 1991), die jedoch mit einer zusätzlichen Biopsie aus der Angulusfalte ergänzt wurde (Dixon *et al.* 1996). Dies basierte auf der Annahme, dass atrophische bzw. metaplastische Veränderungen zuerst in der Angulusfalte auftreten (Pimentel-Nunes *et al.* 2019). Bisher konnte jedoch nur ein geringer Vorteil durch die Berücksichtigung der Angulusbiopsie gezeigt werden (Eriksson *et al.* 2005). In einer groß angelegten Studie von Lash und Genta stellte die ursprüngliche Empfehlung des Sydney-Systems (jeweils 2 Biopsien aus Antrum und Corpus) die sinnvollste Strategie für die Beurteilung des Gastritisstatus dar. Die Einbeziehung einer Angulusbiopsie ergab ebenfalls nur minimale zusätzliche diagnostische Informationen (Lash und Genta 2013). Nach der aktuellen europäischen MAPS II Richtlinie wird daher die Entnahme von jeweils mindestens 2 Biopsien aus Antrum und Corpus des Magens empfohlen. Die Beurteilung der Angulusbiopsie kann die Detektion von Patienten mit präkanzerösen Konditionen maximieren, sollte in Anbetracht der Kosten und des Arbeitsaufwands jedoch individuell abgewogen werden (Pimentel-Nunes *et al.* 2019).

Zudem konnte die Beurteilung der Gastritis durch ein *staging system* ergänzt werden (vgl. **Tabelle 4**). Anhand des *operative link on gastritis assessment* (OLGA) und *operative link on gastric intestinal metaplasia assessment* (OLGIM) wird die Ausprägung einer Atrophie bzw. IM der oxyntischen und pylorischen Drüsen in vier Stadien eingestuft. Dabei haben vor allem Patienten im Stadium III-IV ein deutlich erhöhtes Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln (Rugge *et al.* 2007, Capelle *et al.* 2010). Werden diese Klassifikationssysteme zur Stratifizierung von Patienten eingesetzt, kann eine zusätzliche Biopsie der Angulusfalte zur genaueren Evaluierung von Hochrisikostadien (OLGA III/IV oder OLGIM III/IV) in Betracht gezogen werden (Isajevs *et al.* 2014, Varbanova *et al.* 2016, Kim *et al.* 2017, Pimentel-Nunes *et al.* 2019).

**Tabelle 4. Stadieneinteilung der Gastritis nach OLGA.** Diese beruht auf den nach der Sydney-Klassifikation graduierten Veränderungen im Antrum und Corpus des Magens (0-3: nicht vorhanden, gering, mäßig, schwer) (adaptiert von Fischbach *et al.* 2016).

OLGA-Stadien	Corpus				
	<b>Schweregrad der Atrophie</b>	keine Atrophie	geringgradige Atrophie	mittelgradige Atrophie	hochgradige Atrophie
Antrum (inklusive Angulusfalte)	keine Atrophie	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium II
	geringgradige Atrophie	Stadium I	Stadium I	Stadium II	Stadium III
	mittelgradige Atrophie	Stadium II	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
	hochgradige Atrophie	Stadium III	Stadium III	Stadium IV	Stadium IV

Die Zuordnung von Patienten in die einzelnen Stadien der OLGA Klassifikation kann auch durch nicht-invasive Blutuntersuchungen erfolgen. Durch die Kombination serologischer Marker wie Pepsinogen (PG) I und II, Gastrin-17 (G-17) und *H. pylori*-Immunglobulin G (IgG)-Antikörper ist die Beurteilung des Schweregrads und der Lokalisation einer atrophischen Gastritis im Corpus und Antrum und damit eine umfassende OLGA Klassifikation mit der Identifikation von Hochrisikopatienten möglich (Agréus *et al.* 2012).

Durch die Entwicklung einer schweren Atrophie kommt es zum Verlust der PG I produzierenden Hauptzellen und der säuresezernierenden Parietalzellen der oxyntischen Magendrüsen. Folglich liegen erniedrigte PG I Serumkonzentrationen, sowie eine verminderte Produktion von Säure und Intrinsic Faktor vor. Dabei können die PG II Serumkonzentrationen normal oder auch erhöht sein, da PG II in der gesamten Magen- und proximalen Zwölffingerdarmschleimhaut produziert wird. Eine erniedrigte PG I/II *Ratio* sowie ein verminderter PG I-Wert stellen somit Prädiktoren für eine fortgeschrittene Drüsenkörperatrophie und der Entwicklung eines Magenkarzinoms dar (Nomura *et al.* 1980, Oishi *et al.* 2006).

Die alleinige Bestimmung von PG I und II zeigt jedoch nur das Vorliegen einer atrophischen Gastritis im Corpus (Di Mario und Cavallaro 2008), nicht aber im Antrum des Magens an, wo die atrophischen und metaplastischen Veränderungen jedoch meist zuerst auftreten.

Ergänzt werden kann dies durch die Ermittlung des G-17-Plasmaspiegels. Eine fortgeschrittene Atrophie im Antrum führt zum Verlust der G-Zellen und folglich zu einem niedrigen Plasmaspiegel des G-17. Dieser kann neben einer schweren atrophischen Gastritis im Antrum (OLGA III/IV) allerdings auch durch hohe intragastrische Säurespiegel hervorgerufen werden. Eine gesteigerte Sekretion von G-17 weist hingegen auf das Vorliegen einer Hypo- oder Achlorhydrie im Corpus und Fundus hin, die durch eine atrophische Gastritis in diesen Magenabschnitten hervorgerufen wird (Sipponen *et al.* 1985).

Die Bestimmung prädiktiver Biomarker dient somit vor allem der Früherkennung von Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines peptischen Ulkus (Hyperchlorhydrie / *H. pylori* Gastritis) oder eines Magenkarzinoms (atrophische Gastritis des Antrums und Corpus mit oder ohne *H. pylori*-Infektion).

### 1.2.2 *Helicobacter pylori* Gastritis

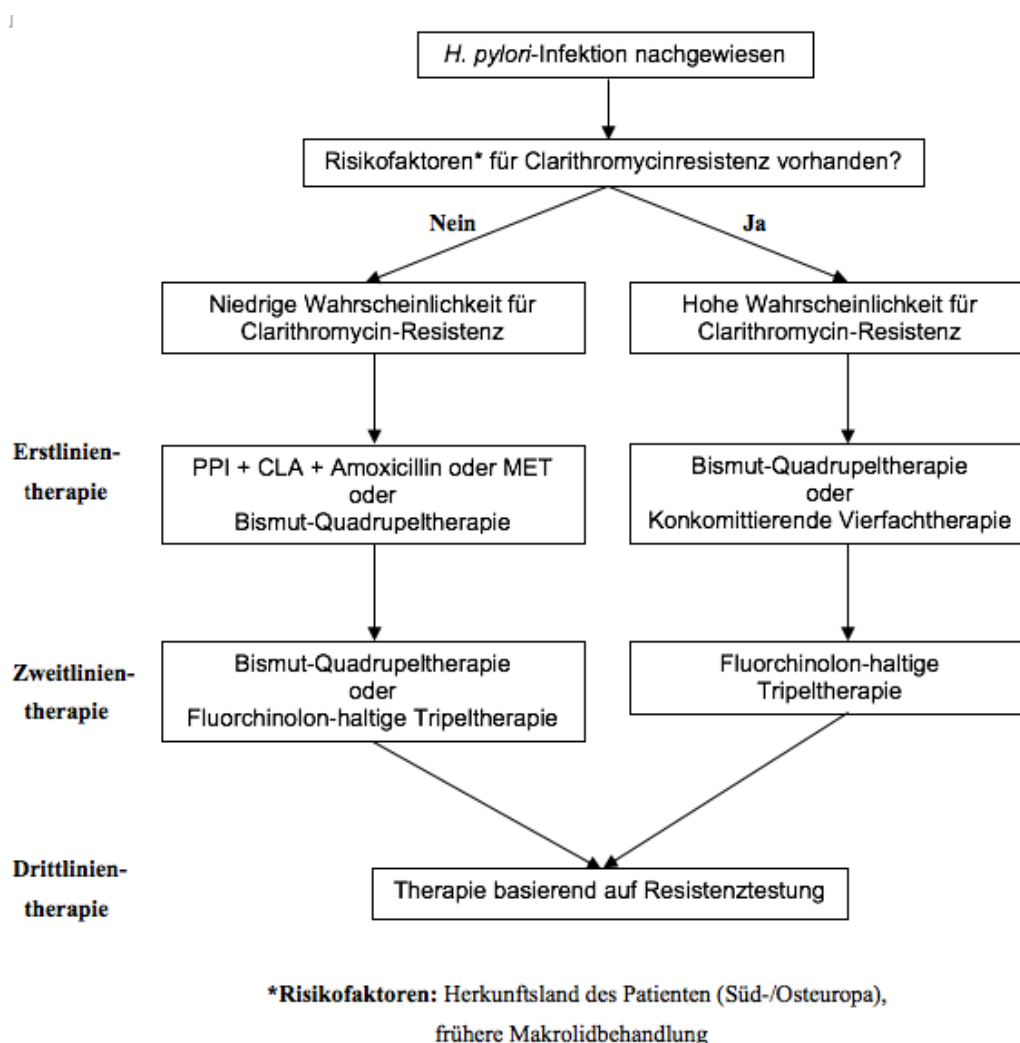
Wie bereits beschrieben führt eine *H. pylori*-Infektion der Antrum- und Corpusregion des Magens zu einer Gastritis, die in den meisten Fällen symptomlos verläuft. Etwa 15-20 % der Infizierten entwickeln jedoch eine chronisch aktive Gastritis (Nomura und Stemmermann 1993), die über eine Entzündungskaskade zur Ausprägung einer peptischen Ulkuserkrankung (Ulkus ventriculi und Ulkus duodeni), eines Magenkarzinoms oder *Mucosa Associated Lymphoid Tissue* (MALT)-Lymphoms des Magens führen kann. Die klinische Ausprägung wird dabei hauptsächlich durch die anatomische Lokalisation der Gastritis bestimmt. Da sich *H. pylori* bevorzugt im Antrum des Magens ansiedelt, entsteht zunächst das klinische Bild der nicht-atrophischen „Antrum-prädominanten Gastritis“. Aufgrund der entstehenden Entzündungsreaktion kommt es zu einer gesteigerten Säureproduktion, die vor allem mit der Entwicklung eines Ulkus duodeni in Zusammenhang steht. Die aufsteigende Ausbreitung der *H. pylori*-Infektion führt schließlich zur Verschiebung der Antrum/Corpus-Grenze, wodurch es zur Ausbildung einer atrophischen Gastritis im Corpus und Fundus des Magens kommen

kann. Die „multifokale atrophische Gastritis“ gilt als Risiko für das Auftreten eines Ulkus ventriculi und Magenkarzinoms (Wyatt *et al.* 1990, Ruiz *et al.* 1996).

So entsteht der größte Anteil aller Ulcera durch eine Infektion mit *H. pylori* (Hunt und Bazzoli 2004). Durch eine *H. pylori*-Eradikationstherapie kann die peptische Ulkuserkrankung in den meisten Fällen jedoch geheilt werden (Leodolter *et al.* 2001). Auch das Magenkarzinomrisiko kann durch eine frühzeitige Sanierung der *H. pylori*-Infektion besonders bei Patienten mit nicht-atrophischer Gastritis und frühen Stadien der atrophischen Gastritis verringert werden (Ford *et al.* 2014, Pimentel-Nunes *et al.* 2019).

Bei fast allen Patienten mit MALT-Lymphom lässt sich eine *H. pylori*-Infektion nachweisen, die zur Induktion von MALT-Gewebe im Magen führt. Eine erfolgreiche Eradikationstherapie kann jedoch auch hier zur vollständigen Remission der niedrig malignen MALT-Lymphome führen (Parsonnet *et al.* 1994, Wotherspoon 1998). Nach aktuellen Leitlinien besteht somit bei jeder Infektion mit *H. pylori* eine Indikation für die Durchführung einer Eradikationstherapie (Sugano *et al.* 2015, Malfertheiner *et al.* 2017). In **Abbildung 2** wird der empfohlene *H. pylori*-Eradikationsalgorithmus dargestellt (Fischbach *et al.* 2016).

Die einzelnen Therapieschemata unterlagen in den letzten Jahrzehnten einem zunehmenden Wandel. Im Jahr 1998 wurde das Konzept der Standard-Tripeltherapie eingeführt, welches eine Eradikationsrate von fast 94 % aufwies und aus der Kombination eines PPI mit Clarithromycin (CLA) und eines weiteren Antibiotikums (Metronidazol (MET) oder Amoxicillin) besteht (Bazzoli *et al.* 1998). Doch auch wenn mit dieser Therapieform über längere Zeit hohe Eradikationsraten erreicht werden konnten, traten in den letzten Jahren vermehrt Resistenzen gegen bestimmte Antibiotikagruppen auf. Da sich diese in erster Linie gegen CLA richten, wurden alternative Behandlungsschemata wie die Bismut-Quadrupeltherapie oder die „konkomittierende“ Bismut-freie Quadrupeltherapie aus einem PPI, CLA, Amoxicillin und MET entwickelt, die im Falle einer vorliegenden CLA-Resistenz angewendet werden können (Malfertheiner *et al.* 2011, Georgopoulos *et al.* 2013). Bei Therapieversagen kann eine Fluorochinolon-haltige Tripel- oder Quadrupeltherapie angeschlossen werden, die aufgrund steigender Resistenzen gegenüber Quinolonen allerdings kontrovers diskutiert wird (Wüppenhorst *et al.* 2013, Malfertheiner *et al.* 2017). Angesichts der steigenden Resistenzlage werden in laufenden Studien weitere Therapiemöglichkeiten untersucht, die auch die Entwicklung eines möglichen Impfstoffes gegen *H. pylori* einschließen (Zheng *et al.* 2015).



**Abbildung 2. Empfohlener *H. pylori*-Eradikationsalgorithmus.** PPI: Protonenpumpenhemmer; CLA: Clarithromycin; MET: Metronidazol (adaptiert von Fischbach *et al.* 2016).

Die Infektionsdiagnostik von *H. pylori* kann durch nicht-invasive Methoden anhand eines Harnstoff-Atemtests, eines Stuhl-Antigen-Tests und durch Nachweis von IgG-Antikörpern im Serum, oder durch invasive Methoden mittels eines direkten Erregernachweises durch Kultur, Histologie, Urease-Schnelltest und Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erfolgen (Cutler *et al.* 1995, Thijs *et al.* 1996, Gisbert *et al.* 2006). Für eine eindeutige Diagnosestellung empfehlen Fischbach *et al.* allerdings die Berücksichtigung eines Referenzwertes aus übereinstimmenden Ergebnissen mehrerer Tests, da sich diese oftmals in ihrer Genauigkeit voneinander unterscheiden (Fischbach *et al.* 2016).

### 1.2.3 Autoimmungastritis

Die AIG wird durch einen Autoimmunprozess verursacht, der die oxyntische Magenschleimhaut durch Autoantikörper gegen die Parietalzellen (APCA) und den Intrinsic Faktor (AIFA) zerstört. Die ausschließlich im Corpus und Fundus vorkommenden Parietalzellen produzieren Magensäure durch eine luminale Abgabe von Protonen über die  $H^+/K^+$ -ATPase, die als Zielantigen für autoreaktive CD4-positive T-Zellen in der Entstehung einer AIG eine wichtige Rolle spielt (Tho *et al.* 2000, D'Elios *et al.* 2001). Zudem sezernieren die Parietalzellen den Intrinsic Faktor, welcher die Resorption von Vitamin B12 im terminalen Ileum ermöglicht. In fortgeschrittenen Stadien der AIG führt die chronische Inflammation schließlich zur Entwicklung einer atrophischen Gastritis mit vollständigem Ersatz der oxyntischen Magenschleimhaut durch atrophisches und metaplastisches Epithel und einhergehendem Verlust der Parietalzellen (Park *et al.* 2013, Coati *et al.* 2015).

Weiterhin wird in mehreren Studien *H. pylori* als ein ätiologischer Faktor in der Entwicklung einer AIG diskutiert (Ma *et al.* 1994, Hershko *et al.* 2006, Bergman *et al.* 2010). Der mögliche Pathomechanismus stützt sich dabei vor allem auf eine von Negrini *et al.* formulierte Theorie, nach der es zur Ausprägung einer atrophischen Gastritis im Rahmen einer *molecular mimicry* von *H. pylori*-Antikörpern mit Parietalzellantigenen wie der  $H^+/K^+$ -ATPase kommen kann (Negrini *et al.* 1996). Doch es bleibt zu diskutieren, ob *H. pylori* die Ursache einer AIG oder nur die Rolle eines unschuldigen Zuschauers ("*innocent bystander*"-Theorie) einnimmt (Smyk *et al.* 2014).

Durch den vollständigen Verlust der Parietalzellen im Rahmen der atrophischen Gastritis kommt es letztlich zur Ausprägung einer Hypo- oder Achlorhydrie und verringerten Produktion von Intrinsic Faktor. Die verminderte Säureproduktion führt zu einer erhöhten Ausschüttung von Gastrin durch die G-Zellen des Antrums und geht mit einer Hyperplasie der *endocrine-like* (ECL) Zellen und der Entwicklung eines neuroendokrinen Tumors (NET) des Magens einher (Creutzfeldt 1988, Bordi *et al.* 1995). Diese sind mit weniger als 1 % aller Neoplasien des Magens jedoch relativ selten (Nikou und Angelopoulos 2012). Die mit einer AIG und folglich einer „Corpus-prädominanten Gastritis“ vergesellschafteten NETs werden als Typ I klassifiziert. Diese Mikrokarzinoide sind in der Regel asymptomatisch und werden daher oft nur als Zufallsbefund entdeckt. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 96.1 % weisen sie eine gute Prognose auf (Borch



*et al.* 2005). Der Typ II ist dagegen mit dem Zollinger-Ellison-Syndrom assoziiert und tritt im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1) auf. Der Typ III ist ein sporadischer Tumor, der eine hohe Metastasierungsrate und eine schlechtere Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 79 % aufweist (Rappel *et al.* 1995).

Die verringerte Produktion von Intrinsic Faktor führt in fortgeschrittenen Stadien zu einer Vitamin B12 Malabsorption. Mangelerscheinungen können aufgrund fehlender Synthese von Desoxyribonukleinsäure zur Entwicklung einer PA mit typischen hämatologischen Symptomen wie Blässe, Asthenie und verminderte geistige Konzentration führen. Darüber hinaus kann ein Vitamin B12-Mangel zu einer subakuten kombinierten Degeneration des Rückenmarks führen. Als Folgeerscheinungen werden neurologische Symptome wie Parästhesien in den Extremitäten, Gangunsicherheit und Spastizität beschrieben. Auch die Zunge kann im Rahmen einer atrophischen Glossitis eine trockene, gerötete und glatte Erscheinung mit epithelialer Atrophie, Papillendestruktion und Entzündung aufweisen (Lahner und Annibale 2009, Park *et al.* 2013, Zhu *et al.* 2013).

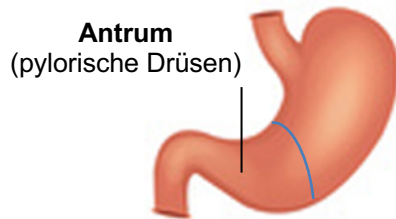
Vor allem in früheren Stadien und lange vor der Entwicklung einer PA kann bei Patienten mit AIG auch eine Eisenmangelanämie auftreten. Als Ursache für die verminderte Aufnahme von anorganischem Eisen gilt ein Mangel an Magensäure und reduzierte Mengen an Vitamin C (Ascorbinsäure), die aufgrund eines erhöhten pH-Wertes im Rahmen einer AIG entstehen (Hershko *et al.* 2006, Aditi und Graham 2012).

Die Therapiemöglichkeiten der AIG schließen daher vor allem die Behandlung einer Anämie durch die Substitution von Eisen, Folsäure und Cobalamin ein. Bei Vorliegen einer PA wird derzeit eine orale Vitamin-B12-Substitution empfohlen. Eine parenterale Verabreichung von Vitamin B12 wird hingegen bei Patienten mit zusätzlichen neurologischen Symptomen angewandt (Andrés *et al.* 2010). Im Rahmen einer Eisenmangelanämie kann eine zusätzliche Substitution von bereits 25 mg Vitamin C zu einer signifikanten Resorptionssteigerung führen. Zudem konnte durch eine vermehrte Aufnahme von Vitamin C auch ein protektiver Effekt bezüglich der Magenkarzinogenese gezeigt werden (Hamilton und Aaltonen 2000, Aditi und Graham 2012).

Zusammengefasst haben Patienten mit AIG ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Eisenmangelanämie, einer PA, einer ECL-Zell-Hyperplasie / NET (Typ 1) des Magens und eines Magenkarzinoms. Der Zusammenhang einer AIG mit der Entwicklung eines Magenkarzinoms wird im Hauptteil dieser Arbeit noch näher beleuchtet.

In dem unter **Abbildung 3** dargestellten ätiopathogenetischen Modell wird die *H. pylori* Gastritis der AIG gegenübergestellt.

***H. pylori* Gastritis (Typ B)**



- nicht-atrophische „Antrum-prädominante Gastritis“ (pylorische Drüsen) *oder*
- „multifokale atrophische Gastritis“ (pylorische und oxyntische Drüsen)

- Antikörper gegen *H. pylori*

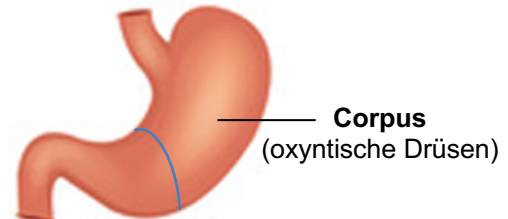
Gastrin 17: ↓  
 Pepsinogen I: normal  
 Pepsinogen II: ↓↑

- kein gleichzeitiges Auftreten anderer autoimmuner Erkrankungen

**Risiko für:**

- Ulkus ventriculi *et* duodeni
- MALT-Lymphom
- Magenkarzinom

**Autoimmungastritis (Typ A)**



- „Corpus-prädominante Gastritis“ (oxyntische Drüsen)

- Autoantikörper gegen Parietalzellen (APCA) und Intrinsic Faktor (AIFA)

Gastrin 17: ↑  
 Pepsinogen I: ↓  
 Pepsinogen II: normal

- gleichzeitiges Auftreten anderer autoimmuner Erkrankungen

**Risiko für:**

- Eisenmangelanämie
- Perniziöse Anämie
- Magenkarzinom
- ECL-Zell-Hyperplasie / NET (Typ 1)

**Abbildung 3.** *H. pylori* Gastritis vs. Autoimmungastritis (adaptiert von Coati *et al.* 2015).

### 1.3 Ziel und Aufgabenstellung der Studie

Auch wenn sich die Überlebenseaussichten in den letzten Jahren verbessert haben und die Inzidenz- und Mortalitätsraten rückläufig sind, bleibt das Magenkarzinom eine ernst zu nehmende Ursache tumorbedingter Sterbefälle. Die Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko ist daher für eine frühzeitige Diagnosestellung und Verringerung der Magenkrebssterblichkeit von erheblicher Relevanz.

Bis heute gilt eine Infektion durch *H. pylori* als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms. Durch die Abnahme von Infektionskrankheiten und den gleichzeitigen Anstieg von Autoimmunerkrankungen in der westlichen Welt erhält die AIG als präkanzeröse Kondition des Magens jedoch ebenfalls zunehmend an Bedeutung (Coati *et al.* 2015).

Das Ziel der vorliegenden multizentrischen Fall-Kontroll-Studie ist die Analyse klinischer, serologischer sowie histopathologischer Eigenschaften und Krankheitsverläufe von Magenkarzinompatienten mit AIG im Vergleich zu Magenkarzinompatienten ohne AIG.

Entsprechend wurden im Rahmen des star-Projekts (Gastric Cancer Research), einer europäischen Initiative zur Ursachenerforschung des Magenkarzinoms, Patienten mit aktueller oder früherer Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens einschließlich des ösophagogastralen Übergangs (AEG Typ II und III nach Siewert) in verschiedenen deutschen Zentren rekrutiert. Davon wurden alle Patienten mit dem typischen histopathologischen Bild einer AIG identifiziert. Magenkarzinompatienten ohne AIG dienten als Kontrollgruppe. Mittels eines Fragebogens und telefonischen Interviews wurden gastrointestinale Symptome erfasst, die innerhalb von 12 Monaten vor Erstdiagnose (ED) des Magenkarzinoms auftraten. Darüber hinaus wurden Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier erstellt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Das staR-Projekt (Gastric Cancer Research) ist eine wissenschaftliche Initiative bestehend aus Ärzten und Naturwissenschaftlern verschiedener europäischer Länder. Das Ziel ist die Erforschung und Aufklärung der Ursachen des Magenkarzinoms.

Zwischen April 2013 und Mai 2017 wurde im Rahmen dieses Projekts eine Kohorte von 759 Patienten mit aktueller oder früherer Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens einschließlich des ösophagogastralen Übergangs (AEG Typ II und III nach Siewert) in verschiedenen deutschen Zentren rekrutiert (Siewert und Stein 1998). Patienten mit anderen Magenepithelneoplasien (Gastrointestinaler Stromatumor, NET und MALT-Lymphom) wurden ausgeschlossen. Neben der Epikrise, dem Ergebnis der ÖGD und dem histologischen Befund wurden von den behandelnden Kliniken bzw. Hausärzten auch Blutproben (Vollblut für genetische Analysen und Blutserum) jedes Studienteilnehmers eingeholt (Heinrichs *et al.* 2018). Die Patientendaten wurden in der Datenbank REDCap® (Version 4.8.13) verwaltet. Die Serumproben wurden bei -80°C zur Weiterverarbeitung im Otto-von-Guericke Universitätsklinikum Magdeburg gelagert.

### 2.2 Studiendesign

Unter den Studienteilnehmern der deutschen staR-Zentren wurden alle Magenkarzinompatienten mit vollständiger histopathologischer Beurteilung der nicht-neoplastischen Magenschleimhaut ausgewählt. Anhand der histologischen Befunde wurden anschließend alle Patienten mit dem typischen histopathologischen Bild einer AIG identifiziert. Magenkarzinompatienten ohne AIG dienten als Kontrollgruppe. Diese wurden nach Geschlecht und Alter ( $\pm 5$  Jahre) bei ED des Magenkarzinoms den Patienten mit AIG im Verhältnis von 1:2 zugeordnet.

Für eine erneute zentrale histopathologische Beurteilung, wurden die Pathologischen Institute aller Kliniken kontaktiert, deren Patienten in der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen wurden. Die angeforderten Paraffinschnitte der Magenschleimhaut wurden an das Institut für Pathologie in Bayreuth geschickt und durch einen Referenz-Pathologen (Prof. Dr. med. Michael Vieth) ausgewertet.

Gastrointestinale Symptome, die innerhalb von 12 Monaten vor ED des Magenkarzinoms auftraten, wurden mittels eines Fragebogens und telefonischen Interviews erfasst. Um die 5-Jahres-Überlebensrate von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG zu bestimmen, wurden alle Studienteilnehmer oder deren Familienangehörige jährlich erneut kontaktiert. Sterbedaten von Patienten, die dem jährlichen Follow-up verloren gingen, wurden von den jeweiligen Einwohnermeldeämtern angefordert.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Otto-von-Guericke Universitätsklinikums Magdeburg (Nummer 170/12) genehmigt und stimmt mit der überarbeiteten Fassung der Helsinki-Erklärung von 1983 überein. Eine schriftliche Einwilligungserklärung aller Patienten lag vor.

### **2.3 Definition der Autoimmungastritis**

Um das Krankheitsbild einer AIG zu bestimmen, ist eine genaue Diagnosestellung erforderlich (Venerito *et al.* 2016). Dafür sollte die Histologie der Magenschleimhaut, das Vorhandensein einer *H. pylori*-Infektion und der Nachweis von Auto-Antikörpern berücksichtigt werden.

#### Histologie

Als Goldstandard der Diagnostik wird die histopathologische Beschreibung der Magenschleimhautbiopsien angesehen, die während einer ÖGD entnommen wurden. Wichtig ist die Beurteilung von jeweils mindestens zwei Biopsien aus Corpus und Antrum des Magens (Toh 2014, Minalyan *et al.* 2017, Massironi *et al.* 2019). In Deutschland als auch in anderen Ländern wird dafür die *updated* Sydney-Klassifikation genutzt (siehe Kapitel 1.2.1).

Auch wenn zur ätiologischen Abgrenzung anderer Gastritisformen weitere Untersuchungsmethoden ergänzt werden sollten, weisen bestimmte histopathologische Befunde eindeutig auf das Vorliegen einer AIG hin (Coati *et al.* 2015). Nach der Sydney-Klassifikation wird die AIG als eine *H. pylori*-negative Entzündung definiert, die auf die oxyntische Mukosa beschränkt und mit einer diffusen Drüsenkörperatrophie und IM im Corpus assoziiert ist (Price 1991, Dixon *et al.* 1996, Stolte und Meining 2001). Weist die Antrumschleimhaut des Magens im Gegensatz dazu keine oder nur leichte

Veränderungen auf, sollte das Vorhandensein einer AIG immer in Betracht gezogen werden (Coati *et al.* 2015).

#### AIG bei Patienten mit *H. pylori* Gastritis

Allerdings kann eine AIG auch bei *H. pylori*-positiven Patienten auftreten (Minalyan *et al.* 2017, Veijola *et al.* 2010). Tatsächlich haben frühere Studien gezeigt, dass *H. pylori*-Antikörper mit bestimmten Parietalzellenantigenen wie der H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase assoziiert sind (Ma *et al.* 1994, Negrini *et al.* 1996, Faller *et al.* 1996).

Da sich die AIG assoziierte atrophische Gastritis nach der Sydney-Klassifikation jedoch deutlich von der *H. pylori*-induzierten atrophischen Gastritis unterscheidet, schloss das gleichzeitige Vorhandensein von *H. pylori* die Diagnose einer AIG nicht aus (Dixon *et al.* 1996).

#### Auto-Antikörper

Neben der histopathologischen Beurteilung unterstützen positive Auto-Antikörper gegen Parietalzellen (APCA) und/oder Intrinsic Faktor (AIFA) die Definition einer AIG. Jedoch kann ein Teil der AIG-Patienten auch eine negative APCA und/oder AIFA Serologie aufweisen (Ottesen *et al.* 1992, Rusak *et al.* 2016), da aufgrund der Zerstörung der oxyntischen Mukosa und des Zielantigens (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase) die Autoantikörper-Spiegel mit fortschreitender Erkrankung sinken (Tozzoli *et al.* 2010, Chiovato *et al.* 2003). Darüber hinaus ist eine Serokonversion von APCA und/oder AIFA nach Gastrektomie plausibel (Bizzaro *et al.* 2018).

In der vorliegenden Arbeit wurden alle AIG-Patienten basierend auf der histopathologischen Diagnosestellung ausgewählt. Dies erfolgte in Anbetracht der Tatsache, dass die meisten Patienten erst Jahre nach der Diagnosestellung eines Magenkarzinoms rekrutiert worden sind und ein Teil von ihnen eine Gastrektomie erhalten hat. Eine mögliche Serokonversion der APCA und/oder AIFA konnte daher nicht ausgeschlossen werden.

## 2.4 Klinische Datenerhebung: Fragebögen und Telefoninterviews

Alle Studienteilnehmer haben einen strukturierten Fragebogen ausgefüllt, der Informationen zu demografischen Daten, Ernährungsgewohnheiten, der Persönlichkeit und Erkrankungen/Auffälligkeiten der Patienten und ihrer Familienangehörigen enthielt (siehe Anhang, **Anlage 1**). Studienteilnehmer mit AIG wurden später erneut per Telefoninterview kontaktiert. Im Speziellen wurden eine bereits durchgemachte *H. pylori*-Infektion mit anschließender Eradikationstherapie sowie gastrointestinale Symptome, die innerhalb von 12 Monaten vor ED des Magenkarzinoms auftraten, erfragt. Diese wurden in (1) Alarmsymptome (Erbrechen, Meläna, Dysphagie und Gewichtsverlust), (2) dyspeptische Beschwerden (Übelkeit, verstärktes Völlegefühl, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Sodbrennen), (3) Antriebslosigkeit, Ermüdung, Schwäche und (4) Rückenschmerzen unterteilt.

## 2.5 *Helicobacter pylori* Status

Magenkarzinompatienten mit mindestens einem positiven Nachweis von *H. pylori* in der Histologie (klinischer Befund), anti-*H. pylori*-IgG-Serologie (klinischer Befund), CagA-IgG-Serologie (durchgeführt bei allen rekrutierten Magenkarzinompatienten) oder einer dokumentierten Eradikationstherapie in der Vergangenheit (klinischer Befund, Fragebogen oder Interview) wurden als *H. pylori*-positiv klassifiziert. Magenkarzinompatienten mit negativen Ergebnissen in allen Tests wurden als *H. pylori*-negativ eingestuft.

## 2.6 CagA-Bestimmung

CagA wurde unter Verwendung eines CagA-IgG-Kits (GD33; Genesis Diagnostics, London, UK) gemäß den Anweisungen des Herstellers bei allen Studienteilnehmern (Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG) bestimmt. Magenkarzinompatienten mit Anti-CagA-IgG  $\geq 6.25$  U/ml wurden als *H. pylori*-positiv klassifiziert. Alle serologischen Untersuchungen wurden verblindet in demselben Labor durchgeführt.

## 2.7 Bestimmung von APCA und AIFA

APCA und AIFA wurden in den Serumproben der 28 Patienten bestimmt, bei denen eine AIG nach der Sydney-Klassifikation (Typ A) diagnostiziert wurde. 56 Patienten ohne AIG, die nach Geschlecht und Alter ( $\pm 5$  Jahre) bei ED des Magenkarzinoms den Patienten der Studiengruppe zugeordnet wurden, dienten dabei als Kontrollgruppe.

APCAs gegen das H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Antigen wurden durch einen Immunfluoreszenztest unter Verwendung von Rattenleber, -niere und -magen als Substrat nachgewiesen (Generic Assays GmbH, Dahlewitz/Berlin, Deutschland). Gebundenes IgG wurde unter Verwendung von Antihuman-IgG-Fluoresceinisothiocyanat bei einer Screening-Verdünnung von 1 zu 20 nachgewiesen. APCA wurde als negativ oder positiv angezeigt, wenn es zu einer zytoplasmatischen Färbung von Parietalzellen kam. Das Vorhandensein von AIFA wurde unter Verwendung einer quantitativen ELISA-Methode (Alegria System, ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Deutschland) untersucht. Der verwendete Grenzwert betrug 6 U/ml. Die Testergebnisse wurden gemäß den Anweisungen des Herstellers interpretiert. Alle serologischen Untersuchungen wurden verblindet in demselben Labor durchgeführt.

## 2.8 Bestimmung von Perniziöser Anämie und Eisenmangelanämie

Nach den Kriterien der WHO wurde das Vorhandensein einer PA und Eisenmangelanämie basierend auf den Laborbefunden und histologischen Befunden bei ED des Magenkarzinoms festgelegt (Lahner *et al.* 2009, Goddard *et al.* 2011, De Franceschi *et al.* 2017). Demnach wurde das Vorliegen einer Anämie durch eine Hämoglobinkonzentration  $< 13$  g/dL bei Männern und  $< 12$  g/dL bei Frauen definiert. PA wurde als makrozytäre Anämie (MCV  $> 100$  fL) mit einem Serum-Vitamin-B12-Spiegel  $< 200$  pg/ml definiert. Das Vorliegen einer atrophischen Corpusgastritis wurde anhand des histologischen Befunds bestätigt. Eisenmangelanämie wurde als mikrozytäre Anämie (MCV  $< 80$  fl) mit einer Transferrinsättigung  $< 15$  % und einem Serumferritinspiegel  $< 15$   $\mu$ g/L definiert. War das Bestehen einer PA bereits vor der Diagnose eines Magenkarzinoms bekannt, wurden entsprechende Daten übernommen.



## 2.9 Statistische Analyse

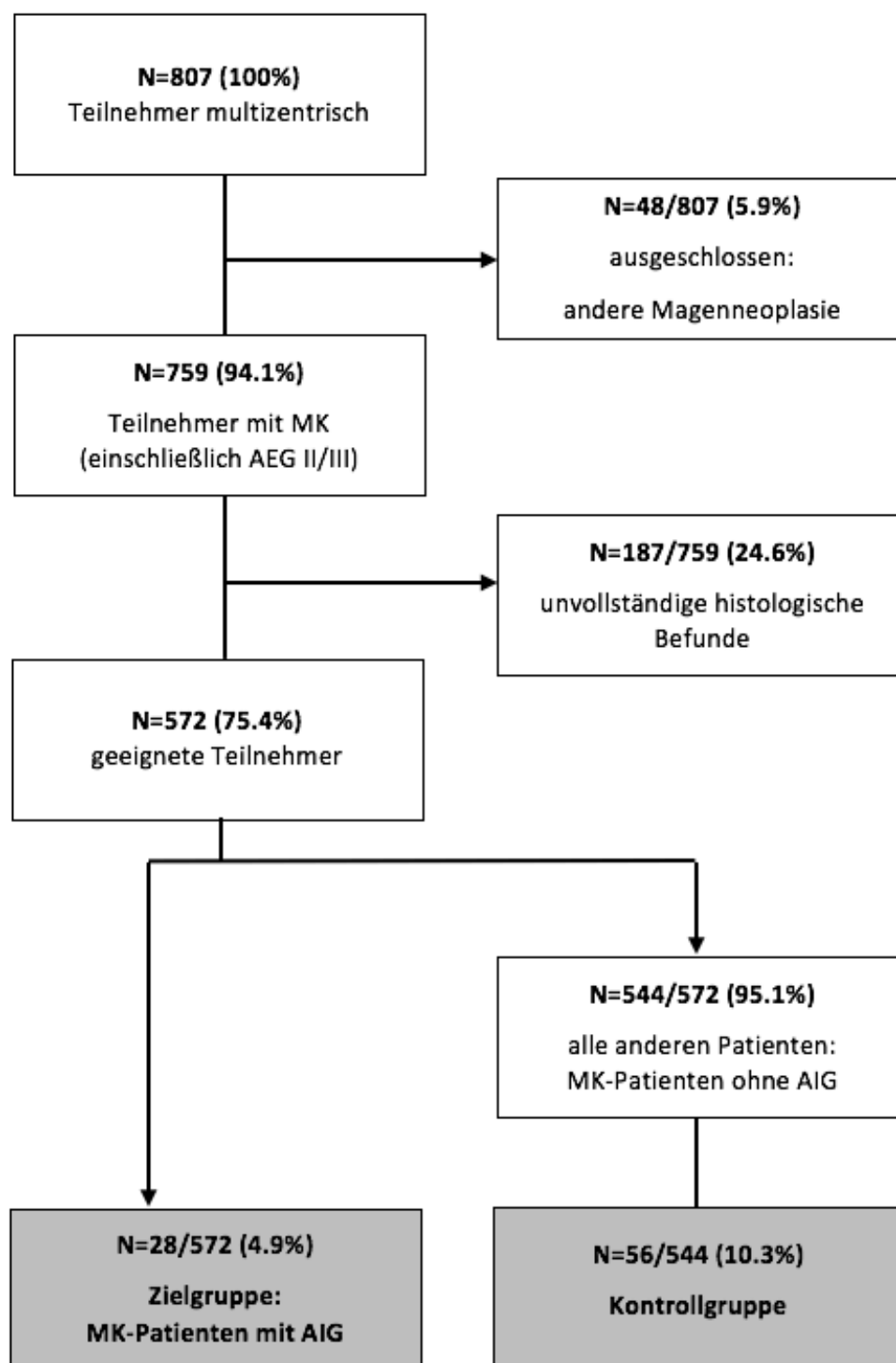
Die Daten von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG wurden durch Anwendung des Chi-Quadrat-Tests und *Odds Ratios* (OR) mit den entsprechenden 95 % Konfidenzintervallen (CI) verglichen. Bei allen Vergleichen wurde ein statistischer p-Wert  $< 0.05$  (zweiseitig) als signifikant angesehen. Diese Tests wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS® (Version 23.0) und Online-Rechnern (<http://www.hutchon.net/ConfidOR.htm> und <http://www.socscistatistics.com/tests/>) durchgeführt. Die Gesamt- und 5-Jahres-Überlebensrate von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG wurden durch Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in Microsoft® Excel (Version 16.20) und SPSS® (Version 23.0) bestimmt und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Die Gesamtüberlebenszeit wurde ab dem Zeitpunkt der ED des Magenkarzinoms bis zum Sterbedatum oder der letzten Verlaufskontrolle (14. November 2016) erhoben.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenspezifische Merkmale

Im Rahmen des staR-Projekts wurden insgesamt 807 Patienten rekrutiert. Davon wurden 48 Patienten ausgeschlossen, da sie eine andere Magen-neoplasie als das Adenokarzinom aufwiesen. Bei 572 von 759 Studienteilnehmern (75.4 %) lagen alle vollständigen histologischen Befunde vor. Davon konnten 28 Patienten (4.9 %) mit dem typischen histopathologischen Bild einer AIG (Typ A-Gastritis gemäß der Sydney-Klassifikation) identifiziert werden. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 1.3:1 und das Durchschnittsalter bei ED des Magenkarzinoms lag bei  $67 \pm 9$  Jahren. Als Kontrollgruppe dienten 56 Magenkarzinompatienten ohne AIG, die nach Geschlecht und Alter ( $\pm 5$  Jahre) bei ED des Magenkarzinoms im Verhältnis von 1:2 den 28 Patienten mit AIG zugeordnet wurden. Eine Darstellung des Patientenkollektivs wird in **Abbildung 4** ersichtlich.

Eine vollständige histopathologische Beurteilung gemäß der Sydney-Klassifikation war bei 26 von 28 (93 %) Magenkarzinompatienten mit AIG möglich. Bei 2 von 28 (7 %) der Magenkarzinompatienten mit AIG konnte die Sydney-Klassifikation nicht eindeutig angewendet werden. Bei einem Patienten wurden die Diagnosen der AIG und PA nur in der Epikrise beschrieben. Es lagen keine anderen klinischen Befunde vor, welche die Diagnose stützten. Der Patient unterzog sich jedoch keiner Gastrektomie, wodurch eine positive APCA-Serologie bestimmt werden konnte, die wiederum die Diagnose der AIG bestätigte. In dem anderen Fall ist im histologischen Befund des gesamten Magens nach Gastrektomie keine detaillierte Einstufung der Gastritis nach den Kriterien der Sydney-Klassifikation angewendet worden. Die Diagnose der AIG wurde lediglich beschrieben. Bei 6 von 28 Magenkarzinompatienten mit AIG konnte keine zentrale histopathologische Beurteilung durchgeführt werden, da die Paraffinschnitte bereits über 10 Jahre alt und nicht mehr verfügbar waren. Für diese 6 Patienten wurden die originalen histologischen Befunde zur statistischen Auswertung herangezogen.



**Abbildung 4: Flussdiagramm, Patientenkollektiv.** MK: Magenkarzinom; AEG: Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs; AIG: Autoimmungastritis.

### 3.2 Klinische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG

Lokalisiert waren die Karzinome der Patienten mit AIG eher im proximalen Bereich (AEG, Fundus oder Corpus) des Magens (OR 2.7, 95 % CI 1.0-7.1). Kein Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich hinsichtlich der Laurén-Klassifikation. Insgesamt wiesen Magenkarzinompatienten mit AIG häufiger ein gleichzeitiges Vorliegen einer ECL-Zell Hyperplasie bzw. eines NET des Magens auf (OR 20.8, 95 % CI 1.1-401.2).

Zum Zeitpunkt der ED des Magenkarzinoms konnte bei Patienten mit AIG ein häufigeres Vorliegen einer PA als bei Patienten ohne AIG beobachtet werden (OR 22.0, 95 % CI 2.6-187.2). Allerdings zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Prävalenz einer Eisenmangelanämie. Kein Patient war bereits unter Eisen- oder Vitamin-B12-Substitution zu diesem Zeitpunkt.

Magenkarzinompatienten mit AIG wiesen häufiger eine weitere Autoimmunerkrankung auf (OR 9.0, 95 % CI 1.7-46.9), insbesondere eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung (OR 22.5, 95 % CI 2.7-186.8). In Hinblick auf rheumatoide Erkrankungen wurden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet. (vgl. **Tabelle 5**).

**Tabelle 5. Klinische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG.** # lokalisiert in AEG, Fundus oder Corpus. ED: Erstdiagnose. SA: Standardabweichung. w: weiblich. w: männlich. CI: Konfidenzintervall. OR: *Odds Ratio*. p Werte  $\leq 0.05$  (fett) sind statistisch signifikant ( $X^2$  Test).

Parameter	AIG	Keine AIG	p Wert	OR (95 % CI)
N	28	56	-	-
Alter bei ED $\pm$ SA (Bereich)	67 $\pm$ 9 (58-76)	67 $\pm$ 9 (58-76)	-	-
Geschlecht w:m (%)	1.3 : 1	1.3 : 1	-	-
Lokalisation: proximal (%) <sup>#</sup>	20 (71)	27 (48)	<b>0.043</b>	<b>2.7 (1.0-7.1)</b>
Laurén-Klassifikation: intestinal (%)	15 (54)	28 (50)	0.758	1.2 (0.5-2.9)
NET / ECL-Zell Hyperplasie	2 (7)	0 (0)	-	<b>20.8 (1.1-401.2)</b>
Perniziöse Anämie (%)	8 (29)	1 (2)	<b>0.0002</b>	<b>22.0 (2.6-187.2)</b>
Eisenmangelanämie (%)	9 (32)	10 (18)	0.140	0.5 (0.2-1.3)
Autoimmune Erkrankungen: jede Erkrankung (%)	7 (25)	2 (4)	<b>0.003</b>	<b>9.0 (1.7-46.9)</b>
• Autoimmun-Thyreoiditis (%)	4 (14)	0 (0)	-	<b>22.5 (2.7-186.8)</b>
• Rheumatoide Erkrankung (%)	3 (11)	2 (4)	0.192	3.2 (0.5-20.6)

### 3.3 Tumorcharakteristika der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG

In **Tabelle 6** werden tumorcharakteristische Daten bezüglich des Stagings und Gradings der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG veranschaulicht. Verglichen mit Magenkarzinompatienten ohne AIG wiesen Patienten mit AIG seltener Fernmetastasen auf (UICC-Stadium  $\leq$  III; OR 6.2, 95 % CI 1.3-28.8). Außerdem konnten diese öfter als Magenfrühkarzinome eingestuft (OR 7.4, 95 % CI 2.7-20.3) und mit kurativer Absicht

behandelt werden (OR 3.0, 95 % CI 1.0-9.0). Kein Unterschied zeigte sich hinsichtlich des Gradings der Magenkarzinome.

**Tabelle 6. Tumorcharakteristika der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG.** CI: Konfidenzintervall. OR: *Odds Ratio*. p Werte  $\leq 0.05$  (fett) sind statistisch signifikant ( $X^2$  Test).

Parameter	AIG	Keine AIG	p Wert	OR (95 % CI)
N	28	56	-	-
Magenfrühkarzinom (%)	18 (64)	11 (20)	<b>0.00005</b>	<b>7.4 (2.7-20.3)</b>
UICC-Stadium: I-II (%)	22 (79)	22 (39)	<b>0.0007</b>	<b>5.7 (2.0-16.2)</b>
UICC-Stadium: I-III (%)	26 (93)	38 (68)	<b>0.011</b>	<b>6.2 (1.3-28.8)</b>
Grading: G1-G2 (%)	13 (46)	21 (38)	0.432	1.4 (0.6-3.6)
Therapie: kurative Intention (%)	23 (82)	34 (61)	<b>0.047</b>	<b>3.0 (1.0-9.0)</b>

### 3.4 Serologische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG

Von den insgesamt 28 Patienten mit AIG wurden 14 (50 %) als *H. pylori*-negativ und 14 (50 %) als *H. pylori*-positiv eingestuft. Im Vergleich zu Magenkarzinompatienten mit AIG wiesen die Patienten ohne AIG häufiger einen *H. pylori*-positiven Status auf (OR 3.3, 95 % CI 1.3-8.7).

Eine positive APCA- und AIFA-Serologie lag bei 8 von 28 (28 %) Magenkarzinompatienten mit AIG und bei keinem Magenkarzinompatienten ohne AIG vor (OR 26.5, 95 % CI 5.7-123.0). Bei 15 von 28 (54 %) Magenkarzinompatienten mit AIG wurde eine Gastrektomie durchgeführt, wodurch eine Serokonversion der APCA und/oder der AIFA aufgetreten sein könnte. Insgesamt wiesen 5 von 28 (18 %) Magenkarzinompatienten mit AIG eine negative APCA- und AIFA-Serologie auf. (vgl. **Tabelle 7**).

**Tabelle 7. Serologische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG.** \*N=15/28 Patienten erhielten eine Gastrektomie mit möglicher Serokonversion, N=5/28 Patienten mit negativer Serologie für APCA und AIFA. §Subgruppenanalyse: N=8/8 Patienten mit positiver Serologie für APCA und AIFA. CI: Konfidenzintervall. OR: *Odds Ratio*. p Werte  $\leq 0.05$  (fett) sind statistisch signifikant (X<sup>2</sup> Test).

Parameter	AIG	Keine AIG	p Wert	OR (95 % CI)
N	28	56	-	-
<b><i>H. pylori</i> positiv (%)</b> (Histologie und/oder Anamnese)	10 (35)	43 (77)	<b>0.0002</b>	<b>6.0 (2.2-16.0)</b>
• Aktive <i>H. pylori</i> Gastritis (%)	4 (14)	18 (32)	0.079	2.8 (0.86-9.4)
• Erfolgreiche <i>H. pylori</i> Eradikation (%)	6 (21)	25 (45)	<b>0.038</b>	<b>3.1 (1.1-9.7)</b>
CagA positiv (%)	6 (21)	9 (17)	0.546	1.42 (0.5-4.5)
<b><i>H. pylori</i> positiv: gesamt (%)</b> (CagA und/oder Histologie und/oder Anamnese)	14 (50)	43 (77)	<b>0.013</b>	<b>3.3 (1.3-8.7)</b>
<b>positive Serologie: Auto-AK (%)*</b>	8/28 (28)	0/56 (0)	-	<b>26.5 (5.7-123.0)</b>
• APCA (%)	6 (21)	0 (0)	-	<b>24.3 (4.2-140.2)</b>
• AIFA (%)	2 (7)	0 (0)	-	<b>21.0 (1.1-401.2)</b>
<b>positive Serologie: Auto-AK (%)§</b>	8/8 (100)	0/16 (0)	-	<b>74.6 (12.8-434.8)</b>
• APCA (%)	6 (75)	0 (0)	-	<b>46.2 (6.8-314.8)</b>
• AIFA (%)	2 (25)	0 (0)	-	<b>23.0 (1.1-465.2)</b>

### 3.5 Histopathologische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG

Eine Atrophie des Magencorpus Grad 1 bis 3 wurde bei 26 von 26 (100 %) der Magenkarzinompatienten mit AIG und bei 15 von 52 (27 %) der Magenkarzinompatienten ohne AIG (OR 16.7, 95 % CI 6.6-42.7) beschrieben. Auch eine IM des Magencorpus lag häufiger bei Magenkarzinompatienten mit AIG als bei denen ohne AIG vor (OR 27.0, 95 % CI 7.2-100.8). Keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden in Bezug auf das Vorliegen von Atrophie und IM im Antrum des Magens beobachtet. Die histopathologischen Parameter von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG sind in **Tabelle 8 (Korpus) und 9 (Antrum)** dargestellt.

**Tabelle 8. Histopathologische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG (Korpus des Magens).** \*: 26/28 (93 %) mit adäquater Klassifikation nach den Kriterien des Sydney-Systems. CI: Konfidenzintervall. OR: *Odds Ratio*. p Werte  $\leq 0.05$  (fett) sind statistisch signifikant ( $X^2$  Test).

Parameter	AIG	Keine AIG	p Wert	OR (95 % CI)
N*	26	52		
<b>Atrophie Korpus Grad 1–3 (%)</b>	26 (100)	15 (27)	<b>0.000</b>	<b>16.7 (6.6-42.7)</b>
• <b>Keine Atrophie (%)</b>	0 (0)	38 (73)	-	-
• <b>Grad 1 (%)</b>	0 (0)	8 (15)	-	-
• <b>Grad 2 (%)</b>	7 (27)	5 (10)	-	-
• <b>Grad 3 (%)</b>	19 (73)	1 (2)	<b>0.000</b>	<b>138.4 (15.6-1201.0)</b>
<b>IM Korpus Grad 1–3 (%)</b>	18 (69)	4 (8)	<b>0.000</b>	<b>27.0 (7.2-100.8)</b>
• <b>Keine IM (%)</b>	8 (31)	48 (92)	-	-
• <b>Grad 1 (%)</b>	4 (15)	2 (4)	-	-
• <b>Grad 2 (%)</b>	7 (27)	1 (2)	-	-
• <b>Grad 3 (%)</b>	7 (27)	1 (2)	<b>0.0006</b>	<b>18.8 (2.2-163.0)</b>



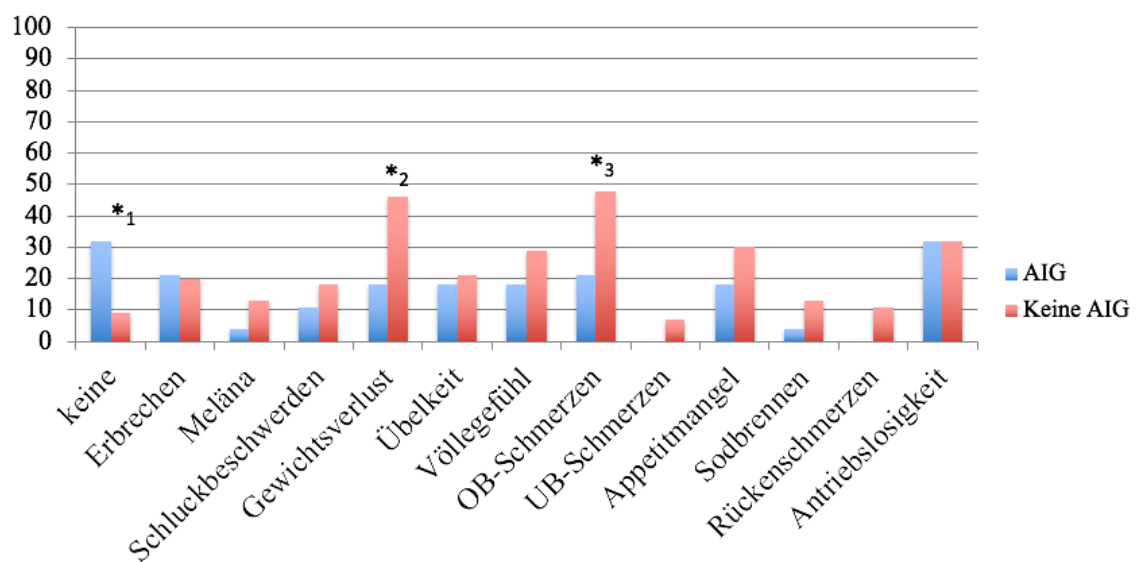
**Tabelle 9. Histopathologische Daten der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG (Antrum des Magens).** \*: 26/28 (93 %) mit adäquater Klassifikation nach den Kriterien des Sydney-Systems. CI: Konfidenzintervall. OR: *Odds Ratio*. p Werte  $\leq 0.05$  (fett) sind statistisch signifikant ( $X^2$  Test).

Parameter	AIG	Keine AIG	p Wert	OR (95 % CI)
<b>N*</b>	<b>26</b>	<b>52</b>		
<b>Atrophie Antrum Grad 1–3 (%)</b>	9 (34)	23 (44)	0.416	1.5 (0.6-4.0)
• <b>Keine Atrophie (%)</b>	17 (66)	29 (56)	-	-
• <b>Grad 1 (%)</b>	7 (27)	13 (25)	-	-
• <b>Grad 2 (%)</b>	2 (7)	6 (11)	-	-
• <b>Grad 3 (%)</b>	0 (0)	4 (8)	-	-
<b>IM Antrum Grad 1–3 (%)</b>	12 (46)	13 (25)	0.059	2.6 (0.9-6.9)
• <b>Keine IM (%)</b>	14 (54)	39 (75)	-	-
• <b>Grad 1 (%)</b>	6 (24)	4 (8)	-	-
• <b>Grad 2 (%)</b>	5 (19)	9 (17)	-	-
• <b>Grad 3 (%)</b>	1 (3)	0 (0)	-	-

### 3.6 Gastrointestinale Symptome der Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG

In **Abbildung 5** und **Tabelle 10** werden gastrointestinale Symptome veranschaulicht, die innerhalb eines Jahres vor ED des Magenkarzinoms auftraten. Magenkarzinompatienten mit AIG zeigten sich öfter beschwerdefrei (OR 5.6, 95 % CI 1.7-19.0) und die häufigste Indikation zur Durchführung einer ÖGD war das Vorliegen einer PA (36 %, OR 29.0, 95 % CI 7.2-116.4), wie in **Tabelle 11** ersichtlich. Im Gegensatz dazu waren Oberbauchschmerzen die häufigste Indikation für die Durchführung einer ÖGD, die zur Diagnose eines Magenkarzinoms bei Patienten ohne AIG führte (43 %, OR 3.5, 95 % CI 1.1-10.4). Dyspeptische Beschwerden und Alarmsymptome traten ebenfalls häufiger bei Magenkarzinompatienten ohne AIG auf (OR 2.6, 95 % CI 1.0-6.7 und OR 2.8, 95 % CI 1.1-7.1). Keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich in Bezug auf das Vorhandensein von Antriebslosigkeit, Ermüdung und Schwäche (OR 1.0, 95 % CI 0.4-2.6) sowie Rückenschmerzen (OR 0.2, 95 % CI 0.0-1.2).

**Abbildung 5. Gastrointestinale Symptome (< 1 Jahr).** OB: Oberbauch. UB: Unterbauch. \*1:  $p = 0.003$ ; OR (95% CI): 5.6 (1.7-19.0). \*2:  $p = 0.007$ ; OR (95% CI): 3.4 (1.1-10.3). \*3:  $p = 0.042$ ; OR (95% CI): 2.9 (1.0-8.3)



**Tabelle 10. Gastrointestinale Symptome (< 1 Jahr).** CI: Konfidenzintervall. OR: *Odds Ratio*. p Werte  $\leq$  0.05 (fett) sind statistisch signifikant ( $X^2$  Test).

Parameter	AIG	Keine AIG	p Wert	OR (95 % CI)
<b>N</b>	<b>28</b>	<b>56</b>		
<b>Keine Symptome (%)</b>	9 (32)	5 (9)	<b>0.003</b>	<b>5.6 (1.7-19.0)</b>
<b>Alarmsymptome (%)</b>	11 (39)	36 (64)	<b>0.029</b>	<b>2.8 (1.1-7.1)</b>
• Erbrechen (%)	6 (21)	11 (20)	0.848	1.2 (0.4-3.4)
• Meläna (%)	1 (4)	7 (13)	0.189	0.3 (0.0-2.2)
• Schluckbeschwerden (%)	3 (11)	10 (18)	0.394	0.6 (0.1-2.2)
• Gewichtsverlust (%)	5 (18)	26 (46)	<b>0.007</b>	<b>3.4 (1.1-10.3)</b>
<b>dyspeptische Beschwerden (%)</b>	13 (46)	39 (70)	<b>0.039</b>	<b>2.6 (1.0-6.7)</b>
• Übelkeit, Unwohlsein (%)	5 (18)	12 (21)	0.701	0.8 (0.3-2.5)
• vermehrtes Völlegefühl (%)	5 (18)	16 (29)	0.285	0.5 (0.2-1.7)
• Oberbauchschmerzen (%)	6 (21)	27 (48)	<b>0.042</b>	<b>2.9 (1.0-8.3)</b>
• Unterbauchschmerzen (%)	0 (0)	4 (7)	-	0.2 (0.0-1.8)
• Appetitlosigkeit (%)	5 (18)	17 (30)	0.219	0.5 (0.2-1.5)
• Sodbrennen (%)	1 (4)	7 (13)	0.189	0.3 (0.0-2.2)
<b>Rückenschmerzen (%)</b>	0 (0)	6 (11)	-	0.2 (0.0-1.2)
<b>Antriebslosigkeit, Ermüdung, Schwäche (%)</b>	9 (32)	18 (32)	1.000	1.0 (0.4-2.6)

**Tabelle 11. Indikation zur Durchführung einer ÖGD, welche zur ED des Magenkarzinoms führte.**  
 CI: Konfidenzintervall. OR: *Odds Ratio*. p Werte  $\leq 0.05$  (fett) sind statistisch signifikant ( $X^2$  Test).

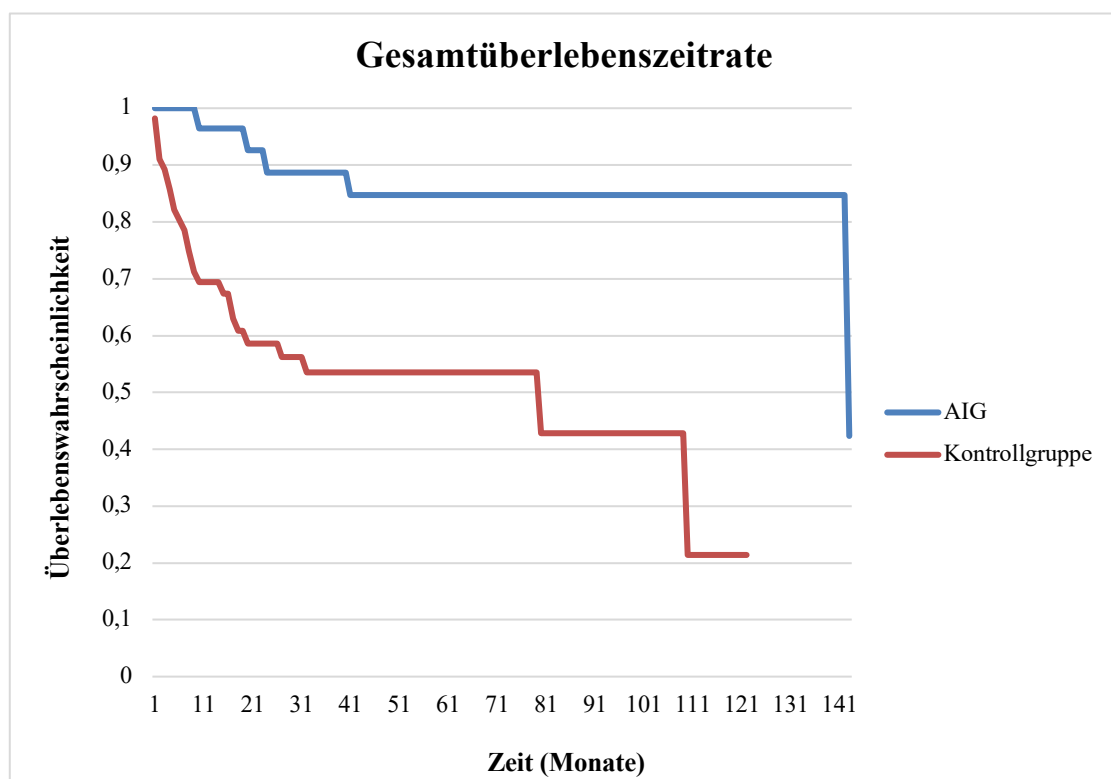
Parameter	AIG	Keine AIG	p Wert	OR (95 % CI)
N	28	56		
Perniziöse Anämie (%)	10 (36)	0 (0)	-	<b>29.0 (7.2-116.4)</b>
Oberbauchschmerzen (%)	5 (18)	24 (43)	<b>0.023</b>	<b>3.5 (1.1-10.4)</b>
Antriebslosigkeit, Ermüdung, Schwäche (%)	5 (18)	16 (29)	0.285	1.8 (0.6-5.7)
vermehrtes Völlegefühl (%)	5 (18)	14 (25)	0.461	1.5 (0.5-4.8)
Übelkeit, Unwohlsein (%)	5 (18)	8 (14)	0.670	1.3 (0.4-4.4)
Gewichtsverlust (%)	4 (14)	20 (36)	<b>0.040</b>	<b>3.3 (1.0-11.0)</b>
Appetitlosigkeit (%)	4 (14)	14 (25)	0.259	0.5 (0.1-1.7)
Erbrechen (%)	4 (14)	8 (14)	1.000	1.0 (0.3-3.7)
Schluckbeschwerden (%)	3 (11)	7 (13)	0.812	0.8 (0.2-3.5)
Zufallsbefund/Routineuntersuchung (%)	2 (7)	6 (11)	0.599	0.6 (0.1-3.4)
Meläna (%)	2 (7)	6 (11)	0.599	0.6 (0.1-3.4)
Sodbrennen (%)	2 (7)	4 (7)	1.000	0.8 (0.1-4.4)
Rückenschmerzen (%)	0 (0)	5 (9)	-	0.2 (0.0-1.4)
Unterbauchschmerzen (%)	0 (0)	4 (7)	-	0.2 (0.0-1.8)

### 3.7 Überlebenszeitanalyse

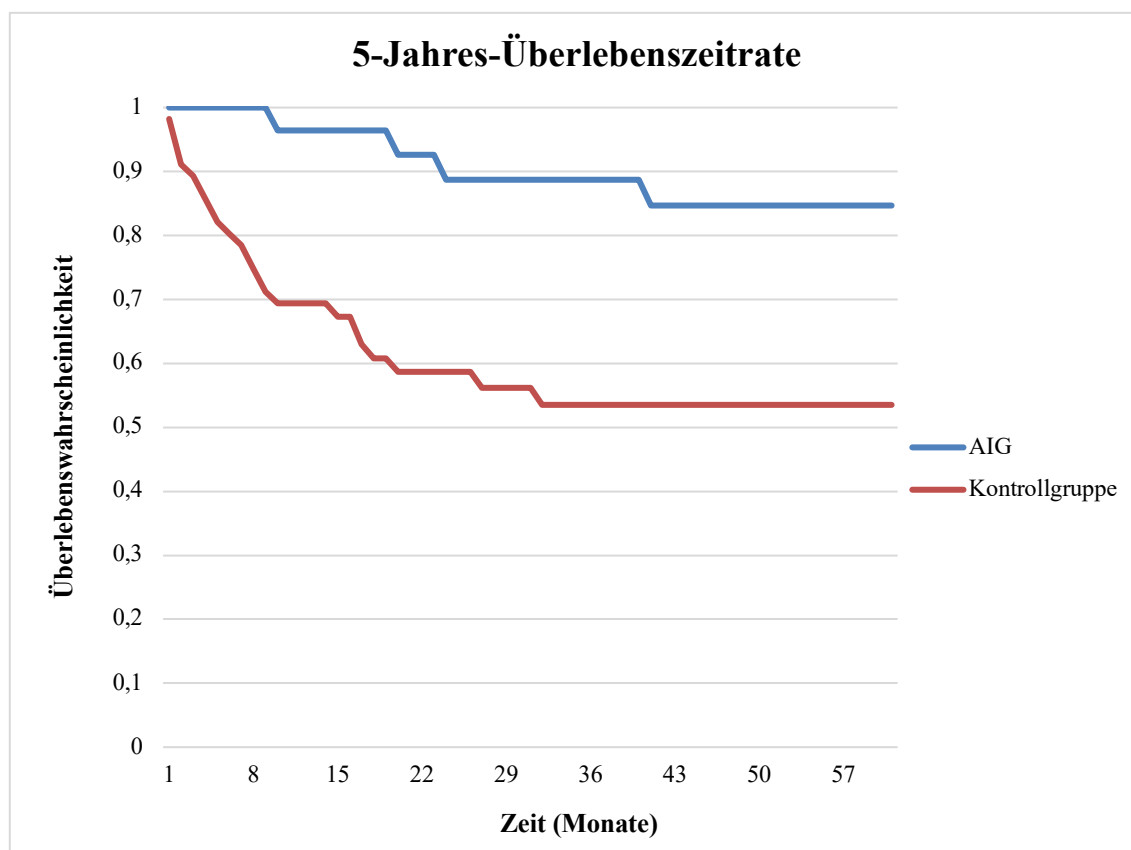
Der mediane Beobachtungszeitraum für alle Patienten betrug 30 Monate und lag zwischen 0 und 142 Monaten (11 Jahre und 8 Monate). Es gab 5 (17.9%) Fälle von Magenkarzinompatienten mit AIG und 26 (46.4%) Fälle von Magenkarzinompatienten ohne AIG, die bei der letzten Verlaufskontrolle (14. November 2016) als tot bestätigt wurden.

Die Gesamt- und 5-Jahres-Überlebenszeitraten von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG sind in **Abbildung 6 und 7** dargestellt. Beide zeigen eine Überlebensrate von 84.7 % (95 % CI 83.8-85.6) bei Magenkarzinompatienten mit AIG und 53.5 % (95 %, CI 50.9-56.1) bei denen ohne AIG ( $p=0.001$ ).

**Abbildung 6. Kaplan-Meier Gesamtüberlebenszeitkurven von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG.** Gesamtüberlebenszeitrate: ( $p=0.001$ ). AIG: 84.7 % (95 % CI 83.8-85.6). Keine AIG: 53.5 % (95 % CI 50.9-56.1)



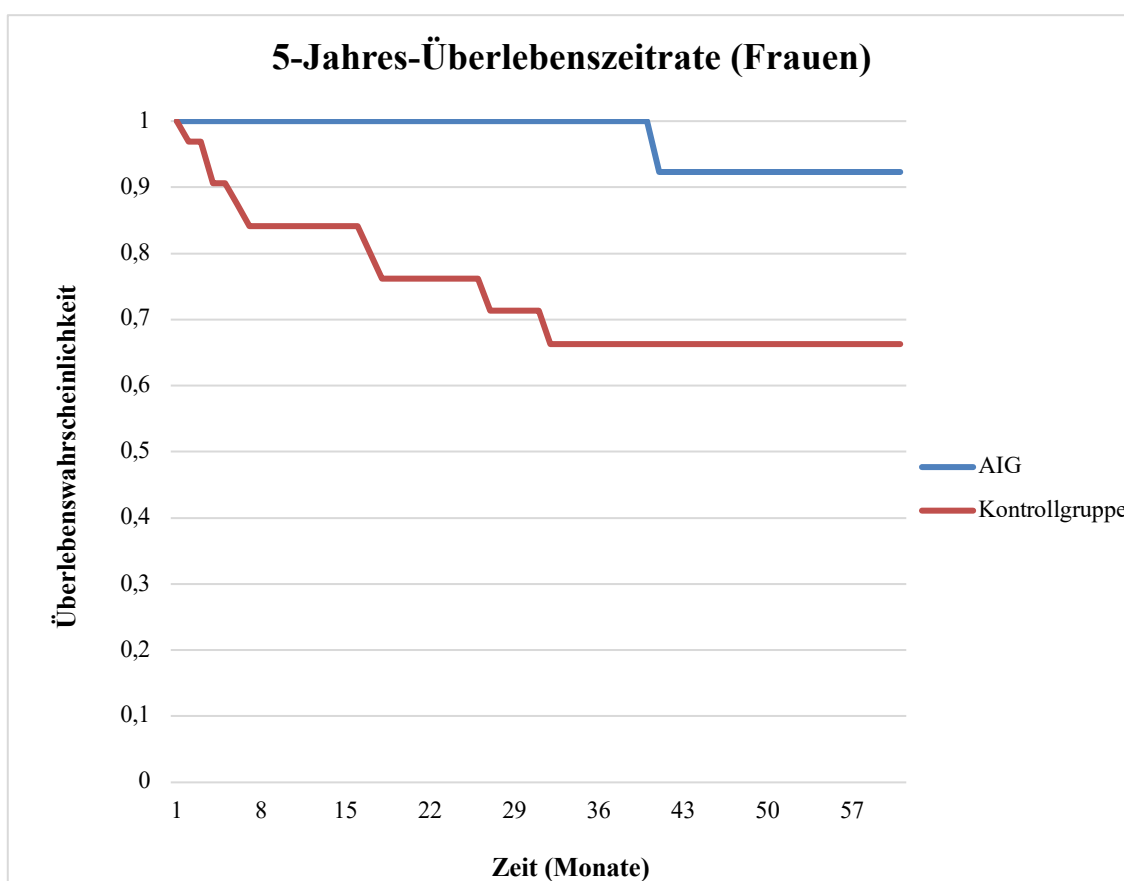
**Abbildung 7. Kaplan-Meier 5-Jahres-Überlebenszeitkurven von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG. 5-Jahres-Überlebenszeitrate: (p=0.001). AIG: 84.7 % (95 % CI 83.8-85.6). Keine AIG: 53.5 % (95 % CI 50.9-56.1)**



Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen nach Geschlecht der Patienten durchgeführt. Der mediane Beobachtungszeitraum für Frauen betrug 34 Monate und reichte von 0 bis 122 Monate (10 Jahre und 2 Monate). Es gab 1 (6.3 %) Fall von Magenkarzinompatienten mit AIG und 10 (31.3 %) Fälle von Magenkarzinompatienten ohne AIG, die bei der letzten Verlaufskontrolle (14. November 2016) bereits verstorben waren.

Für Frauen betrug die 5-Jahres-Überlebenszeitrate bei Magenkarzinompatienten mit AIG 92.3 % (95 % CI 87.6-97.0) und 66.3 % (95 % CI 63.6-69.0) bei Patienten ohne AIG ( $p=0.025$ , **Abbildung 8**).

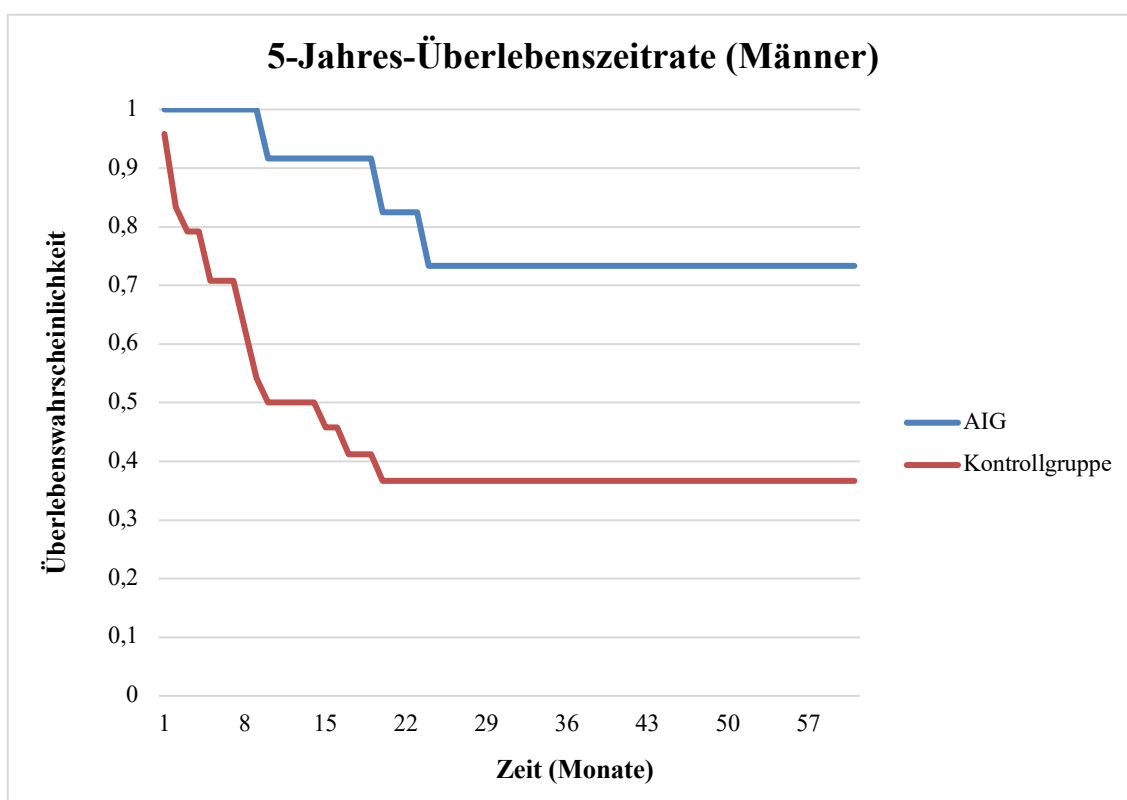
**Abbildung 8. Kaplan-Meier 5-Jahres-Überlebenszeitkurven von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG (Frauen).** 5-Jahres-Überlebenszeitrate: ( $p=0.025$ ). AIG: 92.3 % (95 % CI 87.6-97.0) Keine AIG: 66.3 % (95 % CI 63.6-69.0).



Der mediane Beobachtungszeitraum für Männer betrug 19 Monate und reichte von 0 bis 142 Monate (11 Jahre und 8 Monate). Es gab 4 (33.3 %) Fälle von Magenkarzinompatienten mit AIG und 16 (66.7 %) Fälle von Magenkarzinompatienten ohne AIG, die bei der letzten Verlaufskontrolle (14. November 2016) bereits verstorben waren.

Für Männer betrug die 5-Jahres-Überlebenszeitrate bei Magenkarzinompatienten mit AIG 73.3 % (95 % CI 71.8-74.8) und bei Patienten ohne AIG 36.7 % (95 % CI 33.8-39.5) ( $p=0.010$ , **Abbildung 9**).

**Abbildung 9. Kaplan-Meier 5-Jahres-Überlebenszeitkurven von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG (Männer).** 5-Jahres-Überlebenszeitrate: ( $p=0.010$ ). AIG: 73.3 % (95 % CI 71.8-74.8). Keine AIG: 36.7 % (95 % CI 33.8-39.5).





Darüber hinaus wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, in der Patienten mit negativer Serologie für APCA und AIFA (N=5) und Patienten, die eine Gastrektomie mit möglicher Serokonversion (N=15) erhielten, ausgeschlossen wurden.

Alle vorliegenden Ergebnisse wurden dabei nochmals bestätigt (Daten nicht dargestellt). Dies betrifft den Vergleich von klinischen, serologischen und Tumordaten sowie histopathologischen Parametern und gastrointestinalen Symptomen (< 1 Jahr) zwischen Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG, als auch die Analyse der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für alle Patienten sowie für Frauen und Männer.

## 4 Diskussion

Magenpräkanzerosen wie die atrophische Gastritis kommen häufig in der Allgemeinbevölkerung vor (Pimentel-Nunes *et al.* 2019). Generell wird für das Fortschreiten einer atrophischen Gastritis bis hin zur Entwicklung eines Magenkarzinoms das Vorliegen von Atrophie und IM, die PA sowie ein Alter über 50 Jahre hauptverantwortlich gemacht (Schafer *et al.* 1985, Vannella *et al.* 2010). Dabei ist die Ätiologie der atrophischen Gastritis der oxyntischen Magenschleimhaut auf zwei Faktoren beschränkt: eine Infektion durch *H. pylori* oder eine Autoimmunerkrankung (Rugge *et al.* 2013). Trotz vieler Überschneidungen im Krankheitsverlauf und der Diskussion von *H. pylori* als möglichen Einflussfaktor auf die Entwicklung einer AIG (Negrini *et al.* 1996), ist die AIG assoziierte atrophische Gastritis von der *H. pylori*-induzierten atrophischen Gastritis abzugrenzen (Strickland und Mackay 1973, Minalyan *et al.* 2017).

Neben einer Vielzahl von anderen Studien der vergangenen Jahre konnte insbesondere durch die Forschungsgruppe um Venerito *et al.* gezeigt werden, dass sich die *H. pylori*-negative AIG in Bezug auf histopathologische, serologische und klinische Eigenschaften signifikant von der *H. pylori*-induzierten oxyntisch atrophischen Gastritis unterscheidet (Venerito *et al.* 2016). Bisher existiert jedoch nur wenig Erfahrung hinsichtlich einer genauen Charakterisierung von Magenkarzinompatienten mit AIG im Vergleich zu Magenkarzinompatienten ohne AIG. Anhand unserer Daten können wir die von Venerito *et al.* beschriebenen Unterscheidungsmerkmale nun auch für Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG präzisieren.

Darüber hinaus lassen sich in der Literatur bislang nahezu keine Angaben über die unterschiedlichen Krankheitsverläufe von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG finden. In der vorliegenden Studie konnten wir die Überlebensdaten von Magenkarzinompatienten mit AIG im Vergleich zu Magenkarzinompatienten ohne AIG nun erstmals klar definieren. Dabei kann die PA bei entsprechender diagnostischer Beachtung als Grund für ein längeres Überleben der Magenkarzinompatienten mit AIG in unserem Studienkollektiv herausgestellt werden.

#### 4.1 Histopathologische Merkmale

Übereinstimmend mit den von Venerito *et al.* beschriebenen histopathologischen Merkmalen bei AIG-Patienten ohne Magenkarzinom können wir bestätigen, dass auch Magenkarzinompatienten mit AIG ebenfalls häufiger eine schwere (Grad 3 nach der Sydney-Klassifikation) Atrophie und IM des Corpus als Magenkarzinompatienten ohne AIG aufweisen (Venerito *et al.* 2016). Während sich die atrophischen Veränderungen bei einer *H. pylori* Gastritis von der antralen bis zur oxyntischen Magenschleimhaut ausbreiten, verursacht die AIG eine Atrophie lediglich im Corpus des Magens (Correa 1988, Ruiz *et al.* 1996).

Wie eingangs bereits erwähnt, gelten Atrophie und IM als präkanzeröse Konditionen (Filipe *et al.* 1994, Whiting *et al.* 2002) und erhöhen das Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit atrophischer Gastritis (Vannella *et al.* 2010). Nach amerikanischen und europäischen Richtlinien wird ein endoskopisches Follow-up für Patienten mit atrophischer Gastritis (schwere Atrophie und IM in Antrum und Corpus des Magens) im 3-Jahresabstand empfohlen (ASGE 2015, Pimentel-Nunes *et al.* 2019). Anhand unserer Daten können wir das verstärkte Magenkarzinomrisiko nun auch speziell für Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis konkretisieren. So entwickelten AIG-Patienten unseres Studienkollektivs, der eingangs beschriebenen Correa-Kaskade folgend (Correa 1988), ein Magenkarzinom eher im proximalen Teil des Magens (AEG, Fundus oder Corpus) innerhalb eines dort vorherrschenden Milieus von Atrophie (100 %) und IM (69 %).

Zu beachten ist jedoch, dass die Correa-Kaskade nicht immer bis zur Entstehung eines Magenkarzinoms fortschreitet und letztlich nur ca. 5 % der Patienten mit Atrophie und IM ein Magenkarzinom entwickeln. Die IM wird somit nicht mehr zwangsläufig als direkte Vorstufe sondern vielmehr als Biomarker eines Magenkarzinoms angesehen. So wird die Magenkarzinogenese bei Patienten mit metaplastischer Atrophie des Magencorpus auch als Folge von Hypochlorämie mit bakterieller Überwucherung der Magenschleimhaut und erhöhter Produktion von krebserregenden Nitriten und Nitrosaminverbindungen diskutiert (Venerito und Malfertheiner 2015).

Ein weiteres histopathologisches Merkmal, welches wir auch für Magenkarzinompatienten mit AIG bestätigen können, ist die höhere Prävalenz einer ECL-Zell-Hyperplasie (Venerito *et al.* 2016). Neben der Entwicklung eines Adenokarzinoms kann es bei

Patienten mit schwerer Atrophie der oxyntischen Magenschleimhaut auch zur Entstehung einer ECL-Zell-Hyperplasie mit Folge eines NET des Magens kommen (Creutzfeldt 1988, Bordi *et al.* 1995). Das begrenzte Vorkommen dieser Entitäten in unserer Studie (7 %) könnte darauf zurückgeführt werden, dass NETs des Magens aufgrund ihrer geringen Größe und prognostisch unerheblichen Einflusses bei gleichzeitigem Vorliegen eines Adenokarzinoms häufig nicht näher berücksichtigt werden und oftmals unterdiagnostiziert sind (Ooi *et al.* 1988, Lee *et al.* 2005, Scherübl *et al.* 2010, Adler *et al.* 2011, Sun-Mi *et al.* 2012).

Auf Grundlage der in unserer Studie verwendeten Sydney-Klassifikation zur histopathologischen Diagnosestellung einer AIG, hat sich hinsichtlich der Risikostratifizierung und sekundären Prävention eines Magenkarzinoms die Anwendung eines *staging systems* etabliert. Wie einleitend bereits beschrieben, kann anhand des OLGA *staging systems* das Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit atrophischer Gastritis bestimmt werden. In einer Studie von Rugge *et al.* aus dem Jahr 2012 wurde die prognostische Aussagekraft des OLGA *staging systems* explizit für 562 Patienten mit serologisch diagnostizierter AIG untersucht. Ähnlich der beschriebenen Ergebnisse bei Patienten mit *H. pylori*-induzierter atrophischer Gastritis in vergleichbaren Studien (Rugge *et al.* 2007), hatten Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis im Stadium III-IV ein deutlich erhöhtes Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln. Dabei wiesen drei von vier der AIG-Patienten im Stadium III/IV eine gleichzeitige *H. pylori*-Infektion auf, was die Abhängigkeit der Magenkarzinogenese von *H. pylori* in dieser speziellen Patientenkohorte nahelegt. Doch auch wenn begleitende Faktoren wie das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei AIG-Patienten scheinbar erhöhen können (Rugge *et al.* 2012), suggerieren die in unserer Arbeit ermittelten Ergebnisse ein verstärktes Magenkarzinomrisiko auch bei *H. pylori*-negativen AIG-Patienten. Somit bedarf es der Durchführung weiterer Studien, die die Zuordnung der Magenkarzinompatienten mit AIG in die einzelnen Stadien des OLGA *staging systems* auch anhand histopathologischer und nicht-invasiver Blutuntersuchungen vornimmt und damit bereits bestehende Forschungsergebnisse zusätzlich untermauert.

Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass neben OLGA ein weiteres Gastritis *staging system* etabliert wurde, das jedoch nur das Vorliegen von IM und nicht die AIG-spezifischen Atrophie-Phänotypen erfasst. Damit ist die Anwendung von OLGIM, im Gegensatz zu OLGA, für die Beurteilung des Magenkarzinomrisikos speziell bei Patienten mit AIG

---

assoziierter atrophischer Gastritis eher zu vernachlässigen (Rugge *et al.* 2012, Coati *et al.* 2015).

## 4.2 Serologische Merkmale

Mit Blick auf die serologische Diagnosestellung und eindeutige Differenzierung einer AIG assoziierten atrophischen Gastritis von der *H. pylori*-induzierten atrophischen Gastritis hat sich der Nachweis von APCA, AIFA und anti-*H. pylori*-Antikörpern etabliert (Minalyan *et al.* 2017). Zur Risikostratifizierung eines Magenkarzinoms bei Patienten mit AIG kann darüber hinaus die Bestimmung spezifischer Biomarker hilfreich sein.

### 4.2.1 Bestimmung von anti-*H. pylori*-Antikörpern

Die serologische Bestimmung von anti-*H. pylori*-Antikörpern beruht auf der zum Teil überlappenden Ätiologie der oxyntisch atrophischen Gastritis durch eine Autoimmunerkrankung und dem gleichzeitigem Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion. So wurde unlängst die Magenkarzinomentwicklung nach der Correa-Kaskade in Abwesenheit von *H. pylori* in Frage gestellt (Minalyan *et al.* 2017, Graham und Zou 2018). Entgegen dieser Meinung weisen unsere Daten auch ohne das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion auf ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit AIG hin. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine frühere *H. pylori*-Infektion eine AIG ausgelöst haben könnte, wurden in der vorliegenden Arbeit zusätzlich auch Antikörper gegen CagA IgG bestimmt. Diese sind länger nachweisbar als die im konventionellen IgG-ELISA ermittelten Antikörper gegen *H. pylori* (Ekström *et al.* 2001). Tatsächlich wiesen Magenkarzinompatienten mit AIG auch nach Durchführung dieses diagnostischen Tests immer noch häufiger einen *H. pylori*-negativen Status als Magenkarzinompatienten ohne AIG auf, was auf eine eigenständige Ätiologie der AIG assoziierten atrophischen Gastritis, unabhängig von *H. pylori*, hindeutet. Damit untermauert unsere Beobachtung, dass Patienten mit *H. pylori*-negativer AIG ebenfalls ein Magenkarzinom entwickeln können, die europäische MAPS II Richtlinie 2019 zur "Behandlung von epithelialen Präkanzerosen und Läsionen im Magen", die eine endoskopische Überwachung im Abstand von 3 bis 5 Jahren nun auch speziell für Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis empfiehlt (Pimentel-

Nunes *et al.* 2019) und damit das erhöhte Magenkarzinomrisiko für diese Patienten unterstreicht.

#### 4.2.2 Bestimmung von APCA und AIFA

Analog zu den von Venerito *et al.* beschriebenen serologischen Merkmalen bei AIG-Patienten ohne Magenkarzinom, können wir das Vorliegen einer höheren APCA-Prävalenz auch für Magenkarzinompatienten mit *H. pylori*-negativer AIG bestätigen (Venerito *et al.* 2016). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Forschungsgruppe um Zhang *et al.* mit fast 9700 Patienten im Alter von 50-74 Jahren (53 % *H. pylori*-positiv) beobachtet. In dieser Studie war die APCA-Prävalenz mit dem Vorhandensein einer atrophischen Gastritis assoziiert und nahm mit der Schwere der Erkrankung zu. Dabei war die Assoziation zwischen APCA-Antikörpern und einer atrophischen Gastritis stärker bei *H. pylori*-negativen (OR 11.3, 95 % CI 7.5-17.1) als bei *H. pylori*-positiven (OR 2.6, 95 % CI 2.1-3.3) Patienten ausgeprägt (Zhang *et al.* 2013). In einer Langzeitstudie von Strickland und Mackay wurden 70 Patienten mit atrophischer Gastritis über 24 Jahre lang beobachtet. Im Vergleich der Patienten mit AIG assoziierter- und *H. pylori*-induzierter atrophischer Gastritis, wiesen ausschließlich AIG-Patienten eine positive APCA Serologie auf (Strickland und Mackay 1973).

Die Seropositivität für APCA bei *H. pylori*-negativen Patienten spricht damit ebenfalls für eine eigenständige autoimmune Ätiologie der atrophischen Gastritis. Weitere Unterstützung für diese These ergibt sich durch den zusätzlichen Nachweis anderer Antikörper (z. B. Thyreoglobulin-Antikörper (TG), Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO), Anti-Glattmuskel-Antikörper (SM) und Antimitochondriale Antikörper (AMA), Daten nicht dargestellt) bei Magenkarzinompatienten mit AIG in unserer Studie.

Da APCA auch bei anderen Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden kann (Lahner *et al.* 2008), kann die Identifikation von AIFA die Spezifität für das Vorliegen einer AIG erhöhen. In der Forschungsgruppe um Lahner *et al.* wurden APCA und AIFA bei 165 Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis und bei 113 Kontrollpatienten ohne Nachweis einer oxyntisch atrophischen Gastritis bestimmt. APCA wurden bei 134 von 165 AIG-Patienten (81 % Sensitivität) und bei 11 von 113 Kontrollpatienten (90 % Spezifität) beschrieben. AIFA wurden bei 44 von 165 AIG-Patienten (27 % Sensitivität)

und bei 0 von 113 Kontrollpatienten (100 % Spezifität) nachgewiesen. Durch die kombinierte Detektion beider Auto-Antikörper stieg die Sensitivität auf 61 % und die Spezifität auf 100 % (Lahner *et al.* 2009). In unserem Studienkollektiv war das Vorliegen beider Auto-Antikörper mit dem größten Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei Patienten mit AIG assoziiert (OR 26.5, 95 % CI 5.7-123.0).

#### 4.2.3 Bestimmung weiterer Biomarker

Wie einleitend bereits beschrieben, können neben APCA, AIFA und anti-*H. pylori*-Antikörpern auch andere Biomarker für die Diagnosestellung und Differenzierung einer AIG assoziierten atrophischen Gastritis herangezogen werden. Zur Komplementierung der sogenannten „serologischen Biopsie“ dient dabei die zusätzliche Bestimmung des Serumgastrinspiegels (G-17). In der Forschungsgruppe um Antico *et al.* erwiesen sich die vier genannten serologischen Marker als äußerst effektiv bei der Diagnosestellung einer AIG und korrelierten stark mit dem histologischen Profil (Antico *et al.* 2012). In der bereits erwähnten Langzeitstudie von Strickland und Mackay zeigte sich darüber hinaus eine starke Korrelation zwischen hohen Serumgastrinwerten und einer Seropositivität für APCA bei Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis. Patienten mit *H. pylori*-induzierter atrophischer Gastritis wiesen hingegen niedrige Serumgastrinwerte und eine negative APCA Serologie auf, was die Differenzierung dieser beiden Entitäten zusätzlich unterstreicht (Strickland und Mackay 1973).

Daneben kann die Bestimmung von PG I und PG II sowie das PGI/PGII-Verhältnis zur Risikostratifizierung und sekundären Prävention eines Magenkarzinoms bei Patienten mit atrophischer Gastritis hinzugezogen werden. In einer asiatischen Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 zeigte die Bestimmung des Serumpepsinogenspiegels eine starke Korrelation hinsichtlich des Screenings einer atrophischen Gastritis (OR 16.50, 95 % CI 8.18-33.28) bzw. eines Magenkarzinoms (OR 6.01, 95 % CI 3.69-9.79), wobei die Kombination aus der Konzentration von PG I und dem Verhältnis von PGI/PGII die größte diagnostische Genauigkeit für das Vorliegen einer atrophischen Gastritis (OR 24.64, CI 95 % 6.95-87.37) bzw. eines Magenkarzinoms (OR 6.88, CI 95 % 2.30-20.60) aufwies (Huang *et al.* 2015). In der Studie von Venerito *et al.* war die diagnostische Leistung von G17, PG I und PGI/II besonders aussagekräftig bei Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis, jedoch begrenzt bei *H. pylori*-positiven Patienten mit fortgeschrittener

oxyntisch atrophischer Gastritis (Venerito *et al.* 2016). Da das AIG-Screening in unserer Studie hauptsächlich auf histopathologischer Grundlage erfolgte, und die Bestimmung dieser Biomarker noch keine Routinediagnostik in Deutschland darstellt (Möhler *et al.* 2019), wurde auf deren Nachweis verzichtet. In weiteren Studien könnte die serologische Charakterisierung von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG dadurch jedoch noch präzisiert werden.

### 4.3 Klinische und epidemiologische Merkmale

Klinisch gesehen bleiben AIG-Patienten ohne Magenkarzinom lange asymptomatisch oder weisen lediglich unspezifische Symptome auf (Miceli *et al.* 2012, Kalkan und Soykan 2017, Massironi *et al.* 2019). Dies wurde auch bei Magenkarzinompatienten mit AIG unseres Studienkollektivs beobachtet. Einige klinische Manifestationen sind für AIG-Patienten ohne Magenkarzinom in der Literatur jedoch beschrieben worden und können auch für Magenkarzinompatienten mit AIG unseres Studienkollektivs bestätigt werden. Dies betrifft das gleichzeitige Auftreten anderer Autoimmunerkrankungen sowie bestimmte hämatologische Anomalien und gastrointestinale Symptome.

Darüber hinaus weisen unsere Daten ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die beschriebene Alters- und Geschlechterverteilung in vergleichbaren Studien auf (Nagini 2012, Coati *et al.* 2015, Venerito *et al.* 2016, Marqués-Lespier *et al.* 2016, Robert Koch Institut 2017).

#### 4.3.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das durchschnittliche Alter von  $67 \pm 9$  Jahren bei Magenkarzinompatienten mit AIG in unserer Studie steht im Einklang mit der allgemeinen Epidemiologie des Magenkarzinoms. So steigt die Inzidenzrate des Magenkarzinoms mit zunehmenden Alter, wobei die Zahl der Neuerkrankungen am häufigsten zwischen 60 und 80 Jahren beobachtet werden kann (Nagini 2012, Marqués-Lespier *et al.* 2016, Robert Koch Institut 2017).

Weltweit gesehen erkrankt einer von 27 Männern und eine von 68 Frauen an einem Magenkarzinom, bevor er oder sie 79 Jahre alt wird (Fitzmaurice *et al.* 2017). Im Gegensatz zur globalen Epidemiologie des Magenkarzinoms mit männlicher Überlegenheit (Bray *et al.* 2018) konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass das Magenkarzinom bei Patienten mit AIG häufiger bei Frauen als bei Männern (Verhältnis von Frau zu Mann = 1.3:1)



auftritt. Die in unserer Kohorte aufgezeigte Geschlechterpräferenz bei Magenkarzinompatienten mit AIG wird durch den ebenfalls höheren Anteil von Frauen in vergleichbaren Studien bei AIG-Patienten ohne Magenkarzinom bestätigt (Coati *et al.* 2015, Venerito *et al.* 2016).

#### 4.3.2 Hämatologische Manifestationen

Die am häufigsten beschriebenen klinischen Kennzeichen einer AIG sind hämatologische Befunde. So konnte in der vorliegenden Arbeit eine PA ebenfalls häufiger bei Magenkarzinompatienten mit AIG als bei denen ohne AIG nachgewiesen werden (29 % vs. 2 %), was die PA als typisches Kennzeichen einer AIG bestätigt (Strickland und Mackay 1973, Miceli *et al.* 2012, Kalkan und Soykan 2017, Massironi *et al.* 2019).

Darüber hinaus gilt die PA als präkanzeröse Kondition (Morson *et al.* 1980), welche mit einem erhöhten Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit atrophischer Gastritis assoziiert ist (Schafer *et al.* 1985). In einer groß angelegten Studie von Vannella *et al.* war die PA mit einem etwa siebenfach erhöhten Magenkarzinomrisiko mit einer Inzidenzrate von 0.27 % pro Personenjahr verbunden (Vannella *et al.* 2013). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer schwedischen Studie beobachtet, die ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei Patienten mit PA feststellte (Hsing *et al.* 1993). Zu beachten ist jedoch, dass die PA als Spätmanifestation einer atrophischen Gastritis angesehen wird und neben einer AIG auch durch eine *H. pylori*-Infektion verursacht werden kann (Rugge *et al.* 2013, Kulnigg-Dabsch 2016). Unabhängig vom PA-Status und ohne begleitende *H. pylori*-Infektion wurde die Prävalenz eines Magenkarzinoms in einer aktuelleren Studie von 2019 bei 150 Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis bestimmt. Diese lag bei 5.3 % (8 Magenkarzinompatienten unter 150 AIG-Patienten) (Mahmud *et al.* 2019). Hingegen ist die Prävalenz einer AIG bei Magenkarzinompatienten bis dato allerdings noch nicht untersucht worden.

Nach unserem aktuellen Wissensstand ist die vorliegende Arbeit die erste Studie, welche erstmals die Prävalenz der fortgeschrittenen AIG, die durch verringerte Produktion von Intrinsic Faktor zur Entwicklung einer PA führen kann (Hershko *et al.* 2006, Kulnigg-Dabsch 2016), bei Magenkarzinompatienten basierend auf histopathologischer Diagnostik untersucht hat. Diese lag in unserem Studienkollektiv bei 4.9 % (28 AIG-Patienten unter 572 Magenkarzinompatienten). Eine Studie mit prospektiver Auswertung

von Magenschleimhautbiopsien könnte noch genauere Schätzungen der AIG-Prävalenz bei Magenkarzinompatienten liefern.

Wie einleitend bereits beschrieben, kann neben der PA auch eine Eisenmangelanämie vor allem in früheren Stadien und lange vor der Entwicklung einer PA bei Patienten mit AIG auftreten. Der klinische Beginn und spätere Verlauf einer AIG kann dementsprechend also unterschiedliche Merkmale aufweisen. In einer Studie von Hershko *et al.* waren die Patienten mit Eisenmangelanämie 21 Jahre jünger und überwiegend Frauen im Vergleich zu Patienten mit PA ( $41 \pm 15$  Jahre vs.  $62 \pm 15$  Jahre) (Hershko *et al.* 2006). Klinische Unterschiede in Bezug auf das Alter von Patienten mit AIG wurden darüber hinaus auch in einer aktuelleren Studie von 2016 beschrieben, bei der das Vorliegen einer PA ebenfalls für Patienten eines höheren Alters ( $69 \pm 5$  Jahre) charakteristisch war (Kalkan und Soykan 2016). In unserer Kohorte lag eine Eisenmangelanämie nicht signifikant häufiger bei Magenkarzinompatienten mit AIG im Vergleich zu Magenkarzinompatienten ohne AIG vor (32 % vs. 18 %). Einerseits kann dies auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass die Patienten unserer Studie bereits im fortgeschrittenem Stadium einer AIG im durchschnittlichen Alter von  $67 \pm 9$  Jahre charakterisiert wurden. Andererseits kann das Auftreten einer oberen gastrointestinalen Blutung als ein möglicher Grund einer Eisenmangelanämie angesehen werden, die nach Beobachtungen von Strickland und Mackay häufiger mit einer *H. pylori*-induzierten atrophischen Gastritis assoziiert werden kann. Auch in dieser Arbeitsgruppe war das Vorliegen einer Eisenmangelanämie mit beiden ätiologischen Typen der atrophischen Gastritis verbunden. Hingegen sprach die PA eindeutig für das Vorliegen einer AIG assoziierten atrophischen Gastritis (Strickland und Mackay 1973). In der klinischen Praxis ist es darüber hinaus schwierig zu unterscheiden, ob die Ursache für das Vorliegen einer Eisenmangelanämie in unserer spezifischen Population eher krebsbedingt, AIG-bezogen oder beides ist.

Anhand der Altersverteilung unserer Studie kann allerdings bestätigt werden, dass die PA im Unterschied zur Eisenmangelanämie als klinische Hauptmanifestation eines höheren Alters angesehen werden kann (Hershko *et al.* 2006, Kalkan und Soykan 2016).

#### 4.3.3 Andere Autoimmunerkrankungen

Ähnlich den Beobachtungen in unserer Studie ist das Auftreten anderer Autoimmunerkrankungen eher mit dem Vorliegen einer AIG als mit einer *H. pylori*-induzierten

atrophischen Gastritis assoziiert (Strickland und Mackay 1973). So wurde in der Literatur bereits eine Vielzahl an weiteren Autoimmunerkrankungen bei AIG-Patienten ohne Magenkarzinom beschrieben, insbesondere eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung (40 %) und Diabetes mellitus Typ 1 (10 %) (Lahner *et al.* 2008, De Block *et al.* 2008, Venerito *et al.* 2015, Venerito *et al.* 2016). Aber auch Vitiligo, Morbus Addison oder Myasthenia gravis können mit der AIG in Verbindung gebracht werden (Zelissen *et al.* 1995, Amerio *et al.* 2006, Chang *et al.* 2006). Analog den Ergebnissen von Venerito *et al.* bei AIG-Patienten ohne Magenkarzinom (Venerito *et al.* 2016), war die Autoimmun-Thyreoiditis in unserer Kohorte ebenfalls die am häufigsten (14 %) assoziierte autoimmune Erkrankung bei Magenkarzinompatienten mit AIG („thyreogastrische Autoimmunität“) (Cellini *et al.* 2017).

In einer Studie von Lahner *et al.* waren das weibliche Geschlecht, der Nachweis von APCA und das Vorhandensein einer metaplastischen Atrophie Risikofaktoren für das gleichzeitige Auftreten einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung bei Patienten mit oxyntisch atrophischer Gastritis (Lahner *et al.* 2008). Darüber hinaus konnte in der Forschungsgruppe um Centanni *et al.* eine PA bzw. Eisenmangelanämie bei 82 % der Patienten mit oxyntisch atrophischer Gastritis und gleichzeitigem Vorliegen einer autoimmunen Thyreoiditis beobachtet werden, aber nur bei 22 % der Patienten ohne oxyntisch atrophische Gastritis (Centanni *et al.* 1999). So ist das Vorhandensein einer ungeklärten Anämie bei Patienten mit autoimmuner Schilddrüsenerkrankung ebenfalls suggestiv für das Vorliegen einer nicht diagnostizierten AIG.

Dennoch bleibt es unklar, welcher Pathomechanismus die Verbindung zwischen einer AIG und anderen Autoimmunerkrankungen herstellt. Die ursächlichen Zusammenhänge stellen sich als sehr komplex dar und bedürfen der Klärung in weiteren Studien.

#### 4.3.4 Gastrointestinale Symptome

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen bei Magenkarzinompatienten mit AIG, verursacht die AIG bei Patienten ohne Magenkarzinom seltener gastrointestinale Symptome (Miceli *et al.* 2012, Kalkan und Soykan 2017, Massironi *et al.* 2019). Auch in der Forschungsgruppe um Strickland und Mackay traten Magen-Darm-Symptome häufiger bei Patienten mit *H. pylori*-induzierter atrophischer Gastritis als bei Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis auf (Strickland und Mackay 1973). So entstehen die

meisten gastrointestinalen Symptome durch einen erhöhten Magensäuregehalt, welcher bspw. durch eine *H. pylori*-Infektion hervorgerufen werden kann. Im Gegensatz dazu kommt es bei einer AIG zur Entwicklung von Hypo- oder Achlorhydrien, die zum Teil jedoch auch zu einer Beeinträchtigung der Magenentleerung führen und dyspeptische Beschwerden verursachen können (Lahner und Annibale 2009).

Auch in unserer Kohorte traten dyspeptische Beschwerden bei 46 % der Magenkarzinompatienten mit AIG auf und waren damit die am häufigsten beobachteten gastrointestinalen Symptome. In einer italienischen Studie von 99 Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis wurden dyspeptische Beschwerden wie epigastrische Schmerzen und Sodbrennen bei 35 % bzw. 24 % der Patienten beschrieben, Übelkeit und Unwohlsein dagegen bei 22 % und vermehrtes Völlegefühl bei 17 % der Patienten (Miceli *et al.* 2012). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch bei Magenkarzinompatienten mit AIG unserer Kohorte. Allerdings gaben nur 2 % der AIG-Patienten unseres Studienkollektivs das Auftreten von Sodbrennen an, das der Entwicklung von Hypo- oder Achlorhydrien bei fortgeschrittener AIG geschuldet sein könnte (Lahner und Annibale 2009). Gastrointestinale Symptome konnten darüber hinaus auch in einer aktuelleren Studie von Carabotti *et al.* bei über 50 % der Patienten mit AIG beobachtet werden. Dabei wurden dyspeptische Beschwerden ebenfalls am häufigsten beschrieben (Carabotti *et al.* 2017).

Doch auch wenn bestimmte gastrointestinale Symptome bei Magenkarzinompatienten mit AIG in unserer Kohorte beobachtet werden konnten, blieben diese im Vergleich zu Magenkarzinompatienten ohne AIG jedoch häufiger asymptomatisch. In unserem Studienkollektiv wurden dyspeptische Beschwerden und Alarmsymptome häufiger bei Magenkarzinompatienten ohne AIG als bei denen mit AIG beobachtet und stellten damit kein charakteristisches Merkmal für Magenkarzinompatienten mit AIG dar. Einige Alarmsymptome wie Erbrechen und Gewichtsverlust (21 % bzw. 18 %), sowie Dysphagie (11 %) und Meläna (4 %) konnten neben dem Auftreten hauptsächlich dyspeptischer Beschwerden allerdings auch bei Magenkarzinompatienten mit AIG beobachtet werden. Als mögliche Erklärung könnte die bereits fortgeschrittene Entwicklung der AIG in ein Magenkarzinom angesehen werden (Hamilton und Aaltonen 2000, Crookes 2002, Nagini 2012, Crisan 2016).

Das Auftreten unspezifischer gastrointestinaler Symptome bei Magenkarzinompatienten mit AIG entspricht der Tatsache, dass durch diese Beschwerden selten der klinische

Verdacht auf das Vorliegen einer AIG entsteht. Bei der Mehrzahl der Patienten sind es hämatologische Befunde, die auf die Diagnose einer AIG hinweisen (Soykan *et al.* 2012, Miceli *et al.* 2012, Carabotti *et al.* 2017). In unserem Kollektiv stellte die PA die häufigste Indikation zur Durchführung einer ÖGD dar (36 %) und war damit nicht nur der entscheidende Grund für die Diagnosestellung einer AIG, sondern ebenfalls für eine frühere ED eines Magenkarzinoms mit einem besserem Krankheitsverlauf der Patienten mit AIG. Die Indikationsstellung einer ÖGD kann daher auch ohne das Vorliegen gastrointestinaler Symptome bei Patienten mit PA empfohlen werden (Lahner und Annibale 2009, Annibale und Lahner 2016, Mahmud *et al.* 2019).

#### 4.4 Prognose der Magenkarzinompatienten mit AIG

In Ländern mit niedrigen bis intermediären Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms ist die Prognose eher schlecht. Da Magenkarzinome häufiger erst in einem fortgeschrittenen Stadium (T3-T4) entdeckt werden, liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland bei ca. 33 % für Frauen und bei ca. 30 % für Männer (Robert Koch Institut 2017). Wird ein Magenkarzinom hingegen in früheren Stadien erkannt, liegen die Überlebensraten im Allgemeinen höher. Bspw. weist Japan 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 50 % und 70 % auf (Matsuda und Saika 2013), da Massenscreening-Programme in Ländern mit hoher Inzidenz des Magenkarzinoms weit verbreitet sind und eine vermehrte Anwendung finden (siehe Kapitel 1.1.4).

Bei Magenkarzinompatienten unserer Kohorte wurden im Vergleich zu oben genannten Daten des Robert Koch Instituts viel höhere 5-Jahres-Überlebensraten beobachtet (84.7 % bei Magenkarzinompatienten mit AIG vs. 53.5 % bei Magenkarzinompatienten ohne AIG). Einerseits konnten durch die häufigere Indikationsstellung einer ÖGD bei ungeklärter PA in den meisten Fällen Magenfrühkarzinome bei Patienten mit AIG diagnostiziert werden. Andererseits könnte die Tatsache, dass Magenkarzinompatienten ohne AIG ebenfalls höhere Überlebensraten aufwiesen, auch durch die Rekrutierung von überwiegend chirurgischen Patienten mit einer besseren Überlebensprognose erklärt werden.

#### 4.5 Diskussion der Methodik unter Berücksichtigung der Fehlerquellen

Im Rahmen der Ergebnisdiskussion wurden bereits einige methodische Einschränkungen der vorliegenden Arbeit beleuchtet.

Aufgrund der deutschlandweiten Rekrutierung von Magenkarzinompatienten durch unterschiedliche Zentren war nicht für alle Patienten eine vollständige Datenerfassung möglich. Häufig waren histologische Befunde unvollständig, weshalb die Datenanalyse nur für 75.4 % aller Studienteilnehmer durchgeführt werden konnte. Durch die weit größere Reichweite der Patientenrekrutierung im Rahmen des star-Projekts wird die Aussagekraft unserer Ergebnisse im Vergleich zur Datenerhebung eines einzelnen Klinikums jedoch deutlich verstärkt und kann auf ganz Deutschland übertragen werden.

Darüber hinaus wurden in die vorliegende Studie Patienten mit der Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens einschließlich des ösophagogastralen Übergangs (AEG Typ II und III nach Siewert) eingeschlossen. Da die Patientenrekrutierung bereits im Jahr 2013 begann, gelten die Ergebnisse unserer Arbeit für die 7. Auflage der TNM-Klassifikation (Wittekind *et al.* 2010). Es ist jedoch zu beachten, dass seit Januar 2017 AEG Typ II Tumore wie AEG Typ I Tumore nach der aktuell 8. Auflage der TNM-Klassifikation als Ösophaguskarzinome klassifiziert werden (Siewert und Stein 1998, Brierley *et al.* 2016).

Eine weitere Limitation unserer Studie ist, dass das AIG-Screening hauptsächlich auf histologischen Befunden basierte. In Deutschland wird bei jeder Endoskopie die Entnahme von Biopsien empfohlen. Bei V. a. auf ein Malignom des Magens sollte ein Minimum von 8 Biopsien aus allen suspekten Arealen entnommen werden. Da Biopsien aus normaler Schleimhaut dabei nicht generell empfohlen werden (Möhler *et al.* 2019), könnte die Diagnose einer AIG bei Magenkarzinompatienten unterschätzt worden sein.

Als weiterer Kritikpunkt könnte die limitierte Patientenzahl von 28 Magenkarzinompatienten mit AIG in der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie angebracht werden. Aufgrund der geringen Stichprobenanzahl konnte keine multivariate Analyse durchgeführt werden, so dass häufig OR mit breiten CI resultierten. Unsere Patienten wurden jedoch auf Geschlecht und Alter abgestimmt und alle Ergebnisse wurden in einer Subgruppenanalyse bestätigt.

Und auch wenn die Anzahl der Magenkarzinompatienten mit AIG unseres Studienkollektivs relativ gering erscheint, entspricht sie der Prävalenz der AIG von 2 % bis 5 % in

der Allgemeinbevölkerung (Coati *et al.* 2015). Im Vergleich zu einer dänischen Studie, welche bei 877 Magenkarzinompatienten eine PA bei 19 (2.2 %) Patienten diagnostizierte (Elsborg und Mosbech 1979), lag die Prävalenz bei Magenkarzinompatienten in unserer Studie etwas höher (4.9 %). Wie bereits beschrieben, ist jedoch zu beachten, dass die PA eine späte Manifestation der AIG darstellt und nicht die tatsächliche Prävalenz einer AIG bei Magenkarzinompatienten repräsentiert. Darüber hinaus wird in der Allgemeinbevölkerung eine gleichermaßen geringere Prävalenz einer PA im Vergleich zur Prävalenz einer AIG beobachtet (0.15 %-1 % vs. 2 %-5 %) (Massironi *et al.* 2019).

Wie einleitend bereits erwähnt, entspricht die relativ hohe Prävalenz der AIG in unserer Studie als auch das Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei Magenkarzinompatienten mit AIG aktuellen Beobachtungen, die eine mögliche Umkehrung der bisher sinkenden Inzidenz des Magenkarzinoms und der Dominanz des männlichen Geschlechts bei Magenkarzinompatienten in der westlichen Welt prognostizieren. In diesen Studien wird die Abnahme von Infektionskrankheiten wie eine Infektion durch *H. pylori* und die Zunahme von Autoimmunerkrankungen wie eine AIG als eine der möglichen Ursachen diesbezüglich diskutiert (Coati *et al.* 2015, Anderson *et al.* 2018, Wang *et al.* 2018). Damit untermauern die Ergebnisse unserer Studie die zunehmende Bedeutung der AIG als präkanzeröse Kondition.

#### 4.6 Fazit und Ausblick

Weltweit gesehen stellt das Magenkarzinom immer noch eine ernst zu nehmende Ursache tumorbedingter Sterbefälle dar. Auch wenn *H. pylori* als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms gilt und es bei gleichzeitigem Vorliegen einer AIG zu gewissen Überschneidungen im Krankheitsverlauf kommen kann, unterstreichen die in unserer Studie erzielten Ergebnisse die Bedeutung der AIG als unabhängigen Risikofaktor der Magenkarzinogenese. Dabei wird die steigende Relevanz der AIG als präkanzeröse Kondition insbesondere durch die hohe Prävalenz von 4.9 % und der Dominanz des weiblichen Geschlechts in unserem Studienkollektiv verdeutlicht.

Vor dem Hintergrund der diskutierten Fachliteratur konnten wir erstmalig belegen, dass sich Magenkarzinompatienten mit AIG in Bezug auf histopathologische, serologische und klinische Eigenschaften signifikant von Magenkarzinompatienten mit *H. pylori*-induzierter Gastritis unterscheiden. Laut unserer Daten haben AIG-Patienten, die ein

Magenkarzinom entwickeln, eine bessere Prognose als Magenkarzinompatienten ohne AIG. Hauptverantwortlich ist das Vorliegen einer PA. Auch wenn in der klinischen Praxis eine PA nicht unbedingt suggestiv für die Präsenz eines nicht diagnostizierten Magenkarzinoms ist, stellte der Befund in unserem Studienkollektiv dennoch eine häufige Indikation zur Durchführung einer ÖGD dar. Damit war die PA in den meisten Fällen der Grund für eine frühere ED eines Magenkarzinoms und führte zu einem längeren Überleben der Patienten mit AIG im Vergleich zu denen ohne AIG. Ein stärkeres Bewusstsein für das Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit PA ist somit entscheidend für die Verbesserung ihres klinischen Krankheitsverlaufs. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie von 2019 wird die Indikationsstellung einer ÖGD zur Primärdiagnostik eines Magenkarzinoms bei Patienten mit ungeklärter PA noch nicht erwähnt, kann anhand der in unserer Studie erzielten Ergebnisse allerdings empfohlen werden.

Darüber hinaus kann neben der PA als klinische Hauptmanifestation einer AIG auch das gleichzeitige Vorliegen einer anderen Autoimmunerkrankung auf ein nicht-diagnostiziertes Magenkarzinom bei Patienten mit AIG hindeuten. Gastrointestinale Symptome sind laut unserer Daten hingegen unspezifisch für das Vorliegen eines Magenkarzinoms bei Patienten mit AIG.

Generell stellen die frühzeitige Diagnosestellung und damit verbundene Verringerung der Magenkrebssterblichkeit bei Patienten mit AIG eine wichtige Herausforderung für die Erstellung zukünftiger Algorithmen dar. Analog der Diagnostik einer AIG bei Patienten ohne Magenkarzinom können neben den beschriebenen klinischen Merkmalen auch die Bestimmung spezifischer Antikörper (APCA, AIFA, anti-*H. pylori* CagA-Antikörper) für Magenkarzinompatienten mit AIG anhand unserer Daten bestätigt werden.

Daneben konnten in anderen Forschungsgruppen weitere serologische Marker identifiziert werden, die hinsichtlich der Risikostratifizierung und sekundären Prävention eines Magenkarzinoms bei Patienten mit AIG eine wichtige Rolle spielen. So stellt die Bestimmung nicht-invasiver Biomarker wie PG I und II, G-17 und anti-*H. pylori*-Antikörper eine sinnvolle Screening-Methode für das Vorliegen einer Atrophie im Rahmen einer AIG dar (Huang *et al.* 2015, Venerito *et al.* 2016, Syrjänen 2016, Zagari *et al.* 2017). In Deutschland wird ein serologisches Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung zur Früherkennung eines Magenkarzinoms derzeit nicht empfohlen. Bisher konnte die Kosteneffektivität nur für Länder mit hoher Magenkarzinominzidenz wie Japan oder Südkorea nachgewiesen werden (Yeh *et al.* 2016, Möhler *et al.* 2019).



Hingegen wird in der aktuellen europäischen MAPS II Richtlinie eine endoskopische/histologische Abklärung nunmehr bereits für Patienten mit erniedrigter PG I/II *Ratio* sowie verminderten PG I-Wert empfohlen, da die Pepsinogen-Serumspiegel die aktuell am besten untersuchten Biomarker darstellen (Pimentel-Nunes *et al.* 2019).

Neben diesen nicht-invasiven Biomarkern kann die Implementierung der sogenannten „serologischen Biopsie“ zur Differenzierung einer AIG assoziierten atrophischen Gastritis von der *H. pylori*-induzierten atrophischen Gastritis und zur Überwachung des Krankheitsverlaufs hilfreich sein (Antico *et al.* 2012).

Die Beurteilung des Magenkarzinomrisikos kann aber auch durch die histopathologische Charakterisierung der AIG assoziierten atrophischen Gastritis anhand der Sydney-Klassifikation erfolgen. So hängt das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, sowohl mit dem Ausmaß als auch mit der Schwere der Atrophie zusammen. Mittels unserer Daten konnten wir das Vorliegen einer schweren Atrophie (Grad 3 nach der Sydney-Klassifikation) und IM der Corpusschleimhaut auch für Magenkarzinompatienten mit AIG bestätigen. Darüber hinaus hat sich auf Grundlage der Sydney-Klassifikation die Anwendung des OLGA *staging systems* etabliert, das neben dem serologischen Screening zur Risikostratifizierung und sekundären Prävention eines Magenkarzinoms bei Patienten mit AIG hilfreich sein kann (Rugge *et al.* 2012). Auch wenn ein generelles bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening zum Nachweis eines Magenkarzinoms in Ländern mit intermediären Magenkarzinomrisiko wie Deutschland derzeit nicht unterstützt wird (Möhler *et al.* 2019), wird nach der aktualisierten europäischen MAPS II Richtlinie von 2019 eine endoskopische Überwachung im Abstand von 3 bis 5 Jahren nun jedoch auch speziell für Patienten mit AIG assoziierter atrophischer Gastritis empfohlen (Pimentel-Nunes *et al.* 2019).

Hinsichtlich der Differenzierung einer AIG assoziierten atrophischen Gastritis von einer *H. pylori*-induzierten atrophischen Gastritis fehlen in den internationalen Empfehlungen einheitliche Diagnosestandards jedoch immer noch deutlich. Darüber hinaus bedarf es der Durchführung weiterer Studien und Kosteneffizienzanalysen, die das Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit AIG zusätzlich untermauern und Strategien der sekundären Prävention präzisieren (Coati *et al.* 2015).

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die AIG ist mit der Entwicklung eines Magenkarzinoms assoziiert. Die Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko ist für eine frühzeitige Diagnosestellung und Verringerung der Magenkrebssterblichkeit von erheblicher Relevanz.

**Ziel:** Die vorliegende Arbeit setzte sich zum Ziel, die Charakteristika und Krankheitsverläufe von Magenkarzinompatienten mit und ohne AIG im Rahmen einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie zu vergleichen.

**Methoden:** Zwischen April 2013 und Mai 2017 wurde im Zuge des star-Projekts (Gastric Cancer Research) eine Kohorte von 759 Patienten mit aktueller oder früherer Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens einschließlich des ösophagogastralen Übergangs (AEG Typ II und III nach Siewert) in verschiedenen deutschen Zentren rekrutiert. Magenkarzinompatienten mit histopathologischen Merkmalen einer AIG wurden identifiziert und im Verhältnis von 1:2 nach Geschlecht und Alter ( $\pm 5$  Jahre) bei ED den Magenkarzinompatienten ohne AIG zugeordnet. Mittels eines Fragebogens und telefonischen Interviews wurden gastrointestinale Symptome erfasst, die innerhalb von 12 Monaten vor ED des Magenkarzinoms auftraten. Darüber hinaus wurden Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier erstellt.

**Ergebnisse:** Bei 572 von 759 Studienteilnehmern (75.4 %) lagen alle vollständigen histologischen Befunde vor. Insgesamt hatten 28 (4.9 %) der Magenkarzinompatienten eine AIG (67 $\pm$ 9 Jahre, Verhältnis Frau zu Mann 1.3:1). Lokalisiert waren die Karzinome der Patienten mit AIG eher im proximalen Bereich (AEG, Fundus oder Corpus) des Magens (OR 2.7, 95 % CI 1.0-7.1). Die PA stellte die klinische Hauptmanifestation der Magenkarzinompatienten mit AIG dar (OR 22.0, 95 % CI 2.6-187.2) und war die häufigste Indikation für die Durchführung einer ÖGD in dieser Kohorte (OR 29.0, 95 % CI 7.2-116.4). Magenkarzinompatienten mit AIG wiesen seltener Fernmetastasen auf (OR 6.2, 95 % CI 1.3-28.8) und wurden mit kurativer Absicht behandelt (OR 3.0, 95 % CI 1.0-9.0). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 84.7 % (95 % CI 83.8-85.6) bei Magenkarzinompatienten mit AIG und 53.5 % (95 % CI 50.9-56.1) bei denen ohne AIG (p=0.001).

**Schlussfolgerung:** Die PA führt zu einer früheren Diagnose eines Magenkarzinoms bei Patienten mit AIG und trägt wesentlich zu einem längeren Überleben bei.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aditi A, Graham DY: Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci.* 57. 2504-15 (2012)
2. Adler AC, Cestero C, Lewis EH, et al.: Composite Adenocarcinoma and Carcinoid Gastric Tumor in Chronic Atrophic Gastritis and Pernicious Anemia. *Case Rep Gastroenterol.* 5. 232-238 (2011)
3. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskis L, et al.: Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol.* 47. 136-147 (2012)
4. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al.: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 393. 1948-1957 (2019)
5. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, et al.: Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin Exp Dermatol.* 31. 746-9 (2006)
6. Anderson ID, MacIntyre IM: Symptomatic outcome following resection of gastric cancer. *Surg Oncol.* 4. 35-40 (1995)
7. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, et al.: The Changing Face of Noncardia Gastric Cancer Incidence Among US Non-Hispanic Whites. *J Natl Cancer Inst.* 110. 608-615 (2018)
8. Andrès E, Fothergill H, Mecili M: Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 11. 249-56 (2010)
9. Annibale B, Lahner E: Letter: gastric cancer and pernicious anaemia - only a minority of UK pernicious anaemia patients have had a gastroscopy-authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 10. 1107-8 (2016)
10. Antico A, Tampoia M, Villalta D, et al.: Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol.* 520970 (2012)
11. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Chandrasekhara V, et al.: The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc.* 82. 1-8 (2015)
12. Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 376. 687-697 (2010)
13. Battaglin F, Naseem M, Puccini A, et al.: Molecular biomarkers in gastro-esophageal cancer: recent developments, current trends and future directions. *Cancer Cell Int.* 18. 99 (2018)

14. Bazzoli F, Zagari M, Pozzato P, et al.: Evaluation of short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* by factorial design in a randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 12. 439-45 (1998)
15. Bergman MP, D'Elia MM: Cytotoxic T cells in *H. pylori*-related gastric autoimmunity and gastric lymphoma. *J Biomed Biotechnol.* 2010. 104918 (2010)
16. Bizzaro N, Antico A, Villalta D: Autoimmunity and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* 19. E377 (2018)
17. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al.: Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 55. 2111-2115 (1995)
18. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al.: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 345. 745-748 (1995)
19. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, et al.: Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg.* 242. 64-73 (2005)
20. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, et al.: Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol.* 19. S8-19 (1995)
21. 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.* 68. 394-424 (2018)
22. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.). *Union for International Cancer Control: TNM Classification of Malignant Tumors.* 8<sup>th</sup> Edition. pp.1-336. Wiley-Blackwell. USA 2016.
23. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al.: The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 71. 1150-1158 (2010)
24. Carabotti M, Lahner E, Esposito G, et al.: Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 96. e5784 (2017)
25. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, et al.: Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *Ecancermedicalscience.* 12. 883 (2018)
26. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, et al.: Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 8. 92 (2017)
27. Centanni M, Marignani M, Gargano L, et al.: Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med.* 159. 1726-30 (1999)
28. Chak A, Faulx A, Eng C, et al.: Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer.* 107. 2160-6 (2006)
29. Chang KH, Lyu RK, Ro LS, et al.: Coexistence of pernicious anemia and myasthenia gravis – a rare combination of autoimmune diseases in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 105. 946-9 (2006)

30. Chao A, Thun MJ, Henley SJ, et al.: Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study II. *Int J Cancer*. 101. 380-389 (2002)
31. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al.: Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 139. 346-51 (2003)
32. Coati I, Fassan M, Farinati F, et al.: Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol*. 21. 12179-89 (2015)
33. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al.: Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 64. 1881-1888 (2015)
34. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al.: A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 2. 58-60 (1975)
35. Correa P: Chronic gastritis: a clinico-pathologic classification. *Am J Gastroenterol*. 83. 504-509 (1988)
36. Correa P, Yardley JH: Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. *Gastroenterology*. 102. 355-9 (1992)
37. Corso G, Seruca R, Roviello F: Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression. *Ann Ital Chir*. 83. 172-176 (2012)
38. Creutzfeldt W: The achlorhydria-carcinoid sequence: role of gastrin. *Digestion*. 39. 61-79 (1988)
39. Crisan A, Badulescu F, Badulescu A, et al.: Clinical, Histological and Prognosis Correlations in Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer. *Curr Health Sci J*. 42. 238-256 (2016)
40. Crookes PF: Gastric cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 45. 892-903 (2002)
41. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 355. 11-20 (2006)
42. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al.: Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group*. *Br J Cancer*. 79. 1522-1530 (1999)
43. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, et al.: Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 109. 136-141 (1995)
44. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF: Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*. 93. 363-371 (2008)
45. De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, et al.: Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. 42. 16-23 (2017)
46. D'Elis MM, Bergman MP, Azzurri A, et al.: H(+),K(+)-atpase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology*. 120. 377-86 (2001)

47. Dhar DK, Kubota H, Kinukawa N, et al.: Prognostic significance of metastatic lymph node size in patients with gastric cancer. *Br J Surg.* 90. 1522-1530 (2003)
48. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al.: Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 241. 27-39 (2005)
49. Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH, et al.: Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg.* 100. 83-94 (2013)
50. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al.; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Helicobacter Study Group. European Society of Pathology. Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva: Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 44. 74-94 (2012)
51. Di Mario F, Cavallaro LG: Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis.* 40. 523-30 (2008)
52. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al.: Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 20. 1161-81 (1996)
53. Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, et al.: Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer. *World J Surg.* 24. 459-63 (2000)
54. Ekström AM, Held M, Hansson LE, et al.: Helicobacter pylori in gastric cancer establishes by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology.* 121. 784-91 (2001)
55. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al.: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 404. 398-402 (2000)
56. Elsborg L, Mosbech J: Pernicious anaemia as a risk factor in gastric cancer. *Acta Med Scand.* 206. 315-8 (1979)
57. Enroth H, Kraaz W, Engstrand L, et al.: Helicobacter pylori strain types and risk of gastric cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9. 981-985 (2000)
58. Eriksson NK, Färkkilä MA, Voutilainen ME, et al.: The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy.* 37. 532-536 (2005)
59. Eslick GD: Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol.* 12. 2991-2999 (2006)
60. Faller G, Steininger H, Eck M, et al.: Antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori gastritis: prevalence, in-situ binding sites and clues for clinical relevance. *Virchows Arch.* 427. 483-6 (1996)
61. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al.: Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer.* 57. 324-9 (1994)
62. Fischbach W, Malfetheriner P, Lynen Jansen P, et al. für das DGVS-Leitlinien-Komitee: S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankheit. *Z Gastroenterol.* 54. 327-63 (2016)

63. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al.: Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 3. 524-548 (2017)
64. Fock KM: Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 40. 250-260 (2014)
65. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al.: Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 348. g3174 (2014)
66. Forman D and The EUROGAST Study Group: An international association between Helicobacter pylori-infection and gastric cancer. *Lancet.* 341. 1359-62 (1993)
67. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al.: High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res.* 5. 4823-4828 (1999)
68. Fox JG, Wang TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Investigation.* 117. 60-9 (2007)
69. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al.: Nonbismuth quadruple “concomitant” therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line H. pylori eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol.* 47. 228-232 (2013)
70. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V: Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 101. 1921-1930 (2006)
71. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al.; British Society of Gastroenterology: Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 60. 1309-16 (2011)
72. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, et al.: Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Nat Cancer Inst.* 86. 1600-1608 (1994)
73. González CA, López-Carrillo L: Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol.* 45. 6-14 (2010)
74. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al.: Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg.* 209. 162-6 (1989)
75. Graham DY, Zou WY: Guilt by association: intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 34. 458-464 (2018)
76. Guilford P, Hopkins J, Grady W, et al.: E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat.* 14. 249-255. (1999)
77. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.* 3<sup>rd</sup> Edition. Vol. 2. pp. 1-31. IARC Press. Lyon, France 2000.

78. Hansson LE, Nyrén O, Bergström R, et al.: Nutrients and gastric cancer risk. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*. 57. 638-644 (1994)
79. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al.: Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 22. 2069-77 (2004)
80. Heinrichs SKM, Hess T, Becker J, et al.: Evidence for PTGER4, PSCA, and MBOAT7 as risk genes for gastric cancer on the genome and transcriptome level. *Cancer Med*. 7. 5057-5065 (2018)
81. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al.: Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 107. 1673-9 (2006)
82. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al.: Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*. 71. 745-50 (1993)
83. Huang YK, Yu JC, Kang WM, et al.: Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 10. e0142080 (2015)
84. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al.: Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 3. 251-61 (2012)
85. Hunt RH, Bazzoli F: Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther*. 19. 9-16 (2004)
86. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 61. pp. 1-241. IARC Press. Lyon, France 1994.
87. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization: Fruit and vegetables. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 8. pp. 1-384. IARC Press. Lyon, France 2003.
88. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al.: The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 26. 510-513 (2014)
89. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma. 3<sup>rd</sup> English edition. *Gastric Cancer*. 14. 101-112 (2011)
90. Jiao XG, Deng JY, Zhang RP, et al.: Prognostic value of number of examined lymphnodes in patients with node-gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 20. 3640-8 (2014)
91. Kalkan Ç, Soykan I: Differences between older and young patients with autoimmune gastritis. *Geriatr Gerontol Int*. 17. 1090-1095 (2017)
92. Kampschoer GH, Fujii A, Masuda Y: Gastric cancer detected by mass survey. Comparison between mass survey and outpatient detection. *Scand J Gastroenterol*. 24. 813-17 (1989)



93. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al.: Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23. 700-713 (2014)
94. Kim DH, Oh SJ, Oh CA, et al.: The relationships between perioperative CEA, CA 19-9, and CA 72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy. *J Surg Oncol.* 104. 585-91. (2011)
95. Kim YI, Kook MC, Cho SJ, et al.: Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter.* 22. 6 (2017)
96. Kim YW, Yoon HM, Yun YH, et al.: Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: result of a randomized controlled trial (COACT 0301). *Surg Endosc.* 27. 4267-76 (2013)
97. Kulnigg-Dabsch S: Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* 166. 424-430 (2016)
98. Lahner E, Centanni M, Agnello G, et al.: Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med.* 121. 136-41 (2008)
99. Lahner E, Annibale B: Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol.* 15. 5121-8 (2009)
100. Lahner E, Norman GL, Severi C, et al.: Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol.* 104. 2071-9 (2009)
101. Lahner E, Esposito G, Galli G, et al.: Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions. *Transl. Gastrointest. Cancer.* 4. 272-281 (2015)
102. Lash JG, Genta RM: Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther.* 38. 424-431 (2013)
103. Laurén P: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 64. 31-49 (1965)
104. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al.: A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. *Int J Cancer.* 40. 484-9 (1987)
105. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al.: Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer.* 70. 50-55 (1992)
106. La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, et al.: Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 3. 393-398 (1994)
107. Lee EJ, Park SM, Maeng L, et al.: Composite glandular-endocrine cell carcinomas of the stomach: clinicopathologic and methylation study. *APMIS.* 113. 569-576 (2005)
108. Lehnert T, Rudek B, Kienle P, et al.: Impact of diagnostic laparoscopy on the management of gastric cancer: prospective study of 120 consecutive patients with primary gastric adenocarcinoma. *Br J Surg.* 89. 471-5 (2002)

109. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, et al.: A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 15. 1949-58 (2001)
110. Lordick F., et. al.; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.: Leitlinie Magenkarzinom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin 2018. [Internet] Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@view/pdf/index.pdf>
111. Ma JY, Borch K, Sjöstrand SE, et al.: Positive correlation between H,K-Adenosine Triphosphatase autoantibodies and *Helicobacter pylori* antibodies in patients with pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol.* 29. 961-5 (1994)
112. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 345. 725-730 (2001)
113. Mahmud N, Stashek K, Katona BW, et al.: The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol.* 32. 67-72 (2019)
114. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al.; Pylera Study Group: *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 377. 905-913 (2011)
115. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al.; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel: Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 66. 6-30 (2017)
116. Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M: Current Perspectives on Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 45. 413-28 (2016)
117. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, et al.: The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev.* S1568-9972. 30010-2 (2019)
118. Matsuda T, Saika K: The 5-year relative survival rate of stomach cancer in the USA, Europe and Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 43. 1157-8 (2013)
119. McLoughlin JM: Adenocarcinoma of the stomach: a review. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 17. 391-399 (2004)
120. Meyer HJ, Wilke H: Treatment strategies in gastric cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 108. 698-705; quiz 706 (2011)
121. Miceli E, Lenti MV, Padula D, et al.: Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 10. 812-814 (2012)
122. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, et al.: Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 10. 19-27 (2017)

123. Moehler M, et al.; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer 032/009OL. [Internet] Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>
124. Moehler M, Baltin CT, Ebert M, et al.: International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer*. 18. 550-63 (2015)
125. Morgagni P, Gardini A, Marrelli D, et al.: Gastric stump carcinoma after distal subtotal gastrectomy for early gastric cancer: experience of 541 patients with long-term follow-up. *Am J Surg*. 2015. 209. 1063- 8 (2015)
126. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, et al.: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol*. 33. 711-721 (1980)
127. Mrabet S, Ellouze F, Ellini S, et al.: Neuropsychiatric manifestations ushering pernicious anemia. *Encephale*. 41. 550-5 (2015)
128. Nagini S: Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*. 4. 156-69 (2012)
129. Negrini R, Savio A, Poiesi C, et al.: Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology*. 111. 655-65 (1996)
130. Nikou GC, Angelopoulos TP: Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol Res Pract*. 2012. 287825 (2012)
131. Nomura AM, Stemmermann GN, Samloff IM: Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. *Ann Intern Med*. 93. 537-40 (1980)
132. Nomura AM, Stemmermann GN: *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 8. 294-303 (1993)
133. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al.: The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol*. 163. 629-637 (2006)
134. Oliveira FJ, Ferrao H, Furtado E, et al.: Early gastric cancer: report of 58 cases. *Gastric Cancer*. 1. 51-56 (1998)
135. Ooi A, Mai M, Ogino T, et al.: Endocrine differentiation of gastric adenocarcinoma. The prevalence as evaluated by immunoreactive chromogranin A and its biologic significance. *Cancer*. 62. 1096-104 (1988)
136. Oditura M, Galizia G, Sforza V, et al.: Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 20. 1635-49 (2014)
137. Ottesen M, Feldt-Rasmussen UF, Andersen J, et al.: Pernicious anemia. A study of initial forms of the disease and diagnostic significance of determination of the intrinsic factor antibody and parietal cell antibody. *Ugeskr Laeger*. 154. 3758-62 (1992)

138. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R: Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 77. 284-92 (2013)
139. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 330. 1267-1271 (1994)
140. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al.: Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 51. 365-388 (2019)
141. Plummer M, Franceschi S, Vignat J: Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer.* 36. 487-490 (2015)
142. Price AB: The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol.* 6. 209-22 (1991)
143. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M: Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion.* 56. 455-62 (1995)
144. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al.: Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther.* 16. 1249-59 (2002)
145. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al.: Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut.* 56. 631-636 (2007)
146. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al.: Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther.* 35. 1460-1466 (2012)
147. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al.: Letter: gastric cancer and pernicious anaemia-often *Helicobacter pylori* in disguise. *Aliment Pharmacol Ther.* 37. 764-5 (2013)
148. Ruiz B, Correa P, Fonham ET, et al.: Antral atrophy, *Helicobacter pylori* colonization, and gastric pH. *Am J Clin Pathol.* 105. 96-101 (1996)
149. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, et al.: Anti-parietal cell antibodies - diagnostic significance. *Adv Med Sci.* 61. 175-179 (2016)
150. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ 3rd, et al.: Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 60. 444-8 (1985)
151. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, et al.: Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy.* 42. 664-71 (2010)
152. Siewert JR, Stein HJ: Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 85. 1457-9 (1998)
153. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, et al.: Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 228. 449-61 (1998)

154. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, et al.: Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*. 35. 173-7 (1985)
155. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, et al.: Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 120. 128-132 (2007)
156. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, et al.: *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol*. 20. 613-29 (2014)
157. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al.: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 11. 439-49 (2010)
158. Soykan I, Yakut M, Keskin O, et al.: Clinical profiles, endoscopic and laboratory features and associated factors in patients with autoimmune gastritis. *Digestion*. 86. 20-6 (2012)
159. Stolte M, Bethge B, Ritter M, et al.: Praxis der Gastritis-Klassifikation. *Endoskopie Heute*. 4. 228-230 (1990)
160. Stolte M, Meining A: The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 15. 591-8 (2001)
161. Strickland RG, Mackay IR: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis*. 18. 426-440 (1973)
162. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference: Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 64. 1353-67 (2015)
163. Sun-Mi L, Soomin A, Yun Kyung L, et al.: Neuroendocrine tumor in gastric adenoma: a diagnostic pitfall mimicking invasive adenocarcinoma. *Diagn Pathol*. 7. 102 (2012)
164. Syrjänen K: A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. 36. 5133-5144 (2016)
165. Takahashi M, Hasegawa R: Enhancing effects of dietary salt on both initiation and promotion stages of rat gastric carcinogenesis. *Princess Takamatsu Symp*. 16. 169-182 (1985)
166. The Cancer Genome Atlas Research Network: The Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 513. 202-9 (2014)
167. Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, et al.: Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol*. 91. 2125-2129 (1996)
168. Toh BH, SENTRY JW, Alderuccio F: The causative H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today*. 21. 348-54 (2000)
169. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 388. 539-42 (1997)
170. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, et al.: Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev*. 10. 80-3 (2010)

171. Tsugane S, Sasazuki S: Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 10. 75-83 (2007)
172. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al.: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 345. 784-9 (2001)
173. Uthman OA, Jadidi E, Moradi T: Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 67. 854-60 (2013)
174. Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al.: Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 31. 1042-50 (2010)
175. Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al.: Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 37. 375-82 (2013)
176. Varbanova M, Wex T, Jechorek D, et al.: Impact of the angulus biopsy for the detection of gastric preneoplastic conditions and gastric cancer risk assessment. *J Clin Pathol*. 69. 19-25 (2016)
177. Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, et al.: Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 16. 83-8 (2010)
178. Velanovich V, Hollingsworth J, Suresh P, et al.: Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Dig Surg*. 19. 349-53 (2002)
179. Venerito M, Malfertheiner P: Preneoplastic conditions in the stomach: always a point of no return? *Dig Dis*. 33. 5-10 (2015)
180. Venerito M, Radünz M, Reschke K, et al.: Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 41. 686-93 (2015)
181. Venerito M, Link A, Rokkas T, et al: Gastric cancer - clinical and epidemiological aspects. *Helicobacter*. 21. 39-44 (2016)
182. Venerito M, Varbanova M, Röhl FW, et al.: Oxyntic gastric atrophy in *Helicobacter pylori* gastritis is distinct from autoimmune gastritis. *J Clin Pathol*. 69. 677-85 (2016)
183. Vieth M, Stolte M: Gastritis from a histological point of view. *Internist (Berl)*. 47. 580-7 (2006)
184. Wang Z, Graham DY, Khan A, et al.: Incidence of gastric cancer in the USA during 1999 to 2013: a 50-state analysis. *Int J Epidemiol*. 47. 966-975 (2018)
185. Warren JR, Marshall B: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1. 1273-5 (1983)
186. Wayman J, Hayes N, Raimes SA, et al.: Prescription of proton pump inhibitors before endoscopy. A potential cause of missed diagnosis of early gastric cancers. *Arch Fam Med*. 9. 385-388 (2000)
187. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al.: The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut*. 50. 378-381 (2002)
188. Wittekind C, Meyer HJ (eds.). *Union for International Cancer Control: TNM Classification of Malignant Tumors*. 7<sup>th</sup> Edition. pp. 1-315. Wiley-Blackwell. USA 2010.

189. Witzig R, Schönberger B, Fink U, et al.: Delays in diagnosis and therapy of gastric cancer and esophageal adenocarcinoma. *Endoscopy*. 38. 1122-1126 (2006)
190. Wotherspoon AC: Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *Br Med Bull*. 54. 79-85 (1998)
191. Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M, et al.: High Secondary Resistance to Quinolones in German Helicobacter Pylori Clinical Isolates. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 68. 1562-66 (2013)
192. Wyatt JI, Rathbone BJ, Sobala GM, et al.: Gastric epithelium in the duodenum: its association with Helicobacter pylori and inflammation. *J Clin Pathol*. 43. 981-986 (1990)
193. Xi WD, Zhao C, Ren GS: Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability. *World J Gastroenterol*. 9. 254-7 (2003)
194. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al.: Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 29. 1715-21 (2011)
195. Yeh JM, Hur C, Ward Z, et al.: Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis. *Gut*. 65. 563-74 (2016)
196. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al.: Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 46. 657-667 (2017)
197. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, et al.: Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer*. 66. 2047-2051 (1990)
198. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ: Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun*. 8. 121-30 (1995)
199. Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID): Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. pp. 32-35. Robert Koch Institut. Berlin, Germany 2017.
200. Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, et al.: Gastric parietal cell antibodies, Helicobacter pylori infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 22. 821-6 (2013)
201. Zheng M, Mao XH, Li JX, et al.: Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 386. 1457-64 (2015)
202. Zhu JC, Wang YF, Sheng J, et al.: Atrophic glossitis is attributed to cobalamin deficiency. *Shanghai J Stomatol*. 22. 58-62 (2013)

## **Danksagung**

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten



## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**„Magenkarzinom bei Patienten mit Autoimmungastritis:  
Eine multizentrische Fall-Kontrollstudie aus den deutschen Zentren des staR  
(Gastric Cancer Research) Konsortiums“**

in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie mit Unterstützung durch PD Dr. med. Marino Venerito und Prof. Dr. Drs. h.c. Peter Malfertheiner

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 10.01.2020

Friederike Weise

## **Darstellung des Bildungsweges**

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten



## Anhang

### Anlage 1: Fragebogen

Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

---

## Fragebogen für Patienten

Vom Patienten selbst auszufüllen  
und  
an die Studienzentrale nach Magdeburg im beiliegenden  
vorfrankierten und adressierten Umschlag zurückzuschicken

staR  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg

Leipzigerstr. 44

39120, Magdeburg

Magdeburg 2017

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

## I. Basisdaten zur Person

1. Nachname: \_\_\_\_\_
2. Vorname: \_\_\_\_\_
3. Adresse: \_\_\_\_\_
4. Telefon: \_\_\_\_\_
5. Geschlecht: Mann  Frau
6. Geburtsdatum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_
7. Körpergröße \_\_\_\_ cm
8. ungefähres Körpergewicht bei Diagnose Magenkarzinom (Mehrfachnennung möglich)
  - \_\_\_\_ kg (+/-5kg)
  - Körpergewicht zum Diagnosezeitpunkt nicht bekannt
  - das angegebene Gewicht war 10 Jahre vor der Diagnosestellung eher gleichbleibend
  - ich habe im Zeitraum von 10 Jahren vor der Diagnosestellung eher zugenommen
  - ich habe im Zeitraum von 10 Jahren vor der Diagnosestellung eher abgenommen
  - innerhalb von 6 Monaten vor der Diagnosestellung habe ich über 5kg abgenommen
9. Welche Symptome bewegten Sie dazu vor der Diagnosestellung einen Arzt aufzusuchen?  
(Mehrfachnennungen möglich)
  - Übelkeit, Unwohlsein
  - Erbrechen:  blutig  nicht blutig
  - Teerstühle (Schwarz-/Dunkelverfärbung des Stuhls)
  - Antriebslosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Leistungsfähigkeit
  - vermehrtes Völlegefühl
  - Schmerzen:  Rücken  Oberbauch  andere: \_\_\_\_\_
  - Appetitmangel
  - Schluckbeschwerden: \_\_\_\_\_
  - sonstige Angaben: \_\_\_\_\_

---

**Fragebogen zum Thema Magenkarzinom**

---

**II. Angaben zur Ausbildung/Berufstätigkeit****10. Ausbildung**

- Kein Schulabschluss
- Haupt- oder Realschule
- Abitur ohne Hochschulabschluss
- Abitur mit Hochschulabschluss
- anderer Schulabschluss/Berufsausbildung: \_\_\_\_\_

**11. Mehrheitlich ausgeübte Berufstätigkeit 5 Jahre vor der Diagnose Magenkarzinom**

- \_\_\_\_\_  vollbeschäftigt  nicht vollbeschäftigt
- arbeitslos
- im Ruhestand
- keine Angaben

**12. Wie viele Stunden pro Woche haben Sie bei der angegebenen Berufstätigkeit gearbeitet?**

- unter 30 Stunden pro Woche
- zwischen 30-40 Stunden pro Woche
- zwischen 40-50 Stunden pro Woche
- über 50 Stunden pro Woche
- keine Angaben

**13. Ist/war der angegebene Berufsalltag körperlich bewegungsintensiv?**

- nein, ich muss/musste mich kaum körperlich bewegen (<20% der Arbeitszeit)
- etwas, ich muss/musste mich regelmäßig körperlich bewegen (20%-50% der Arbeitszeit)
- ja, ich muss/musste mich viel körperlich bewegen (>50% der Arbeitszeit)
- keine Angaben

**14. Sind/waren Sie in dem angegebenen Berufsalltag gesundheitlichen Risikofaktoren ausgesetzt?**

- ja  (Strahlung, chemische Karzinogene (z. B. Asbest, Benzpyren)): \_\_\_\_\_
- nein, mein Arbeitsplatz war frei von gesundheitsschädigenden Faktoren
- keine Angaben

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

## III. Angaben zu den Lebensgewohnheiten/Lebensumständen

15. Haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom regelmäßig Kaffee getrunken?

- nein
- ja  , wie viel Kaffee pro Tag haben Sie durchschnittlich getrunken? (1 Tasse = 0.2 l)
  - 1-2 Tasse/en am Tag
  - 3-4 Tassen am Tag
  - 5-6 Tassen am Tag
  - > 6 Tassen am Tag

16. Haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom regelmäßig *Soft Drinks* (Cola, Limonaden) getrunken?

- nein  ja  , ca. \_\_\_\_\_ L pro Woche (bitte Menge angeben)
- 

17. Haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom regelmäßig Alkohol getrunken?

- nein
- ja  , wie viele Gläser pro Tag haben Sie durchschnittlich getrunken? (**Mehrfachnennung möglich**)
  - Bier: durchschnittlich \_\_\_\_\_ Gläser pro Tag (Glas = 0,2 l)
  - Weißwein: durchschnittlich \_\_\_\_\_ Gläser pro Tag (Glas = 0,2 l)
  - Rotwein: durchschnittlich \_\_\_\_\_ Gläser pro Tag (Glas = 0,2 l)
  - Sekt: durchschnittlich \_\_\_\_\_ Gläser pro Tag (Glas = 0,2 l)
  - Hochprozentiges durchschnittlich \_\_\_\_\_ Gläschen pro Tag (Gläschen=0,4cl)
  - Longdrinks/Cocktails durchschnittlich \_\_\_\_\_ Gläser pro Tag (Glas = 0,2 l)
  - Andere: \_\_\_\_\_ durchschnittlich \_\_\_\_\_ Gläser pro Tag (Glas = 0,2 l)

18. Haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom  Zigaretten/  Zigarren/  Pfeife geraucht?

- nein, noch nie
- nicht mehr, seit \_\_\_\_\_ Jahren  
zu Raucherzeiten durchschnittlich etwa \_\_\_\_\_ Stück/Tag über \_\_\_\_\_ Jahre
- ja durchschnittlich etwa \_\_\_\_\_ Stück/Tag, seit \_\_\_\_\_ Jahren

19. Wie war Ihr aktueller Beziehungsstand vor der Diagnose Magenkarzinom?

- verheiratet/liiert, seit \_\_\_\_\_
- verwitwet, seit \_\_\_\_\_
- ledig/geschieden, seit \_\_\_\_\_

---

**Fragebogen zum Thema Magenkarzinom**

---

- keine Angaben

**20. Haben Sie sich vor der Diagnose Magenkarzinom regelmäßig körperlich betätigt?**

(Mehrfachbenennung möglich)

- nein, ich habe keinen Sport betrieben
- ja, ich habe Herzkreislauf- (z. B. Joggen, Walken) oder Ausdauertraining (z. B. Fußball, Tennis etc.) \_\_\_\_\_h pro Woche betrieben
- ja, ich habe Krafttraining \_\_\_\_\_h pro Woche betrieben
- keine Angaben

**21. Bevölkerungsgröße der Ortschaften, in denen ich überwiegend 10 Jahre vor der Diagnose**

**Magenkarzinom gelebt habe**

- kleiner als Stadt (< 10.000 Einwohner)
- Stadt (> 10.000 Einwohner)
- Großstadt (> 100.000 Einwohner)
- Millionenstadt (> 1.000.000 Einwohner)

<b>IV. Angaben zur Ernährung</b>
----------------------------------

**22. Kostform vor der Diagnose Magenkarzinom**

- Mischkost mit hohem Anteil an pflanzlichen Lebensmitteln
- Fleischreiche Kost (d. h. > 2 - 3 Portionen Fleisch (z. B. Schnitzel, Steak etc.) pro Woche)
- Vegetarische Kost, einschließlich Milchprodukte und/oder Eier
- Vegane Kost (rein pflanzliche Kost)

**23. Wie häufig haben Sie Joghurt, Milch und Käse vor der Diagnose Magenkarzinom zu sich genommen?**

- **Milch :**
- 1. Täglich
- 2. 5 x die Woche
- 3. 3x pro Woche
- 4. Manchmal (max 1/ Woche)
- **Joghurt:**
- 1. Täglich
- 2. 5 x die Woche



---

**Fragebogen zum Thema Magenkarzinom**

---

- 3. 3x pro Woche
- 4. Manchmal (max 1/ Woche)
- **Käse:**
- 1. Täglich
- 2. 5 x die Woche
- 3. 3x pro Woche
- 4. Manchmal (max 1/ Woche)

**24. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom rotes Fleisch (z. B. Rind, Schwein) verzehrt?**

- Rotes Fleisch    täglich 
  - ca. 5x pro Woche
  - ca. 3x pro Woche
  - nur gelegentlich (maximal 1x/Woche)

**25. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom weißes bzw. Geflügelfleisch (z. B. Hühnchen, Pute) verzehrt?**

- Geflügelfleisch    täglich 
  - ca. 5x pro Woche
  - ca. 3x pro Woche
  - nur gelegentlich (maximal 1x/Woche)

**26. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom Speck, Schinken und Wurst verzehrt?**

- Speck    täglich 
  - ca. 5x pro Woche
  - ca. 3x pro Woche
  - nur gelegentlich (maximal 1x/Woche)
- Schinken    täglich 
  - ca. 5x pro Woche
  - ca. 3x pro Woche
  - nur gelegentlich (maximal 1x/Woche)
- Wurst    täglich 
  - ca. 5x pro Woche

---

**Fragebogen zum Thema Magenkarzinom**

---

ca. 3x pro Woche

nur gelegentlich (maximal 1x/Woche)

**27. Handelt es sich bei den in 25. genannten Wurst- und Fleischwaren überwiegend um geräucherte oder gepökelte Lebensmittel?**

- geräuchert oder gepökelt
- weder geräuchert noch gepökelt

**28. Wie wurde das Fleisch vor der Diagnose Magenkarzinom überwiegend zubereitet?**

- gebraten oder gegrillt
- weder gebraten noch gegrillt

**29. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom Fisch konsumiert?**

- nie
- seltener als 1 x pro Woche
- 1-3 x pro Woche
- mehr als 3 x pro Woche

**30. Handelte es sich bei dem Fisch überwiegend um gesalzenen oder geräucherten Fisch?**

- geräuchert
- gesalzen
- weder geräuchert noch gesalzen

**31. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom Obst (einschl. Fruchtsäfte) verzehrt?**

- täglich
- 1-3x pro Woche
- höchstens 1x pro Woche

**32. Falls Sie täglich Obst verzehrt haben, wie viele Portionen waren es? (bitte Anzahl angeben, wobei 1 Portion z. B. 1 Apfel, 1 Banane, 2 Hände voll Erdbeeren, 1 Glas Fruchtsaft)**

\_\_\_ Portionen pro Tag

**33. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom Zitrusfrüchte verzehrt (einschließlich Säfte)?**

- täglich
- 1-3x pro Woche
- höchstens 1x pro Woche

**34. Falls Sie täglich Zitrusfrüchte verzehrt haben (einschließlich Säfte), in welchen Mengen? Bitte geben Sie die Anzahl der verzehrten Portionen (1 Portion = 1 Orange, 200 ml Orangensaft).**

\_\_\_ Portionen

---

**Fragebogen zum Thema Magenkarzinom**

---

35. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom *gekochtes Gemüse* verzehrt?
- täglich
  - 1-3x pro Woche
  - höchstens 1x pro Woche
36. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom *rohes Gemüse/Salate* verzehrt?
- täglich
  - 1-3x pro Woche
  - höchstens 1x pro Woche
37. Falls Sie täglich Gemüse verzehrt haben, wie viele Portionen waren es (1 Portion z. B. 1 Paprika, 3 Tomaten, 2 Hände voll Spinat/Salat/Sauerkraut, 1 Glas Tomatensaft)?  
\_\_\_ Portionen
38. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom *Zwiebelgemüse* (Zwiebeln, Porree, Knoblauch) verzehrt?
- täglich
  - 1-3x in der Woche
  - höchstens 1x in der Woche
39. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom *gelbes/oranges/rotes Gemüse* (z. B. Karotten, Mais, Kürbis, Tomaten) verzehrt?
- täglich
  - 1-3x pro Woche
  - höchstens 1x pro Woche
40. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom *Blattgemüse* (z.B. Blattsalat, Spinat, Mangold) verzehrt?
- täglich
  - 1-3x pro Woche
  - höchstens 1x pro Woche
41. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom *Kohlgemüse* (z.B. Weißkohl, Rotkohl, Kohlrabi, Blumenkohl, Brokkoli, Rosenkohl) verzehrt?
- täglich
  - 1-3x pro Woche
  - höchstens 1x pro Woche

---

**Fragebogen zum Thema Magenkarzinom**

---

42. Wie häufig haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom *nitratreiches Gemüse* (z.B. Spinat, Kopfsalat, Rote Bete, Kopfsalat, Zucchini, Kohl verschiedenster Art) verzehrt?
- $\geq 6$  x pro Woche
  - 2 – 5 x pro Woche
  - 2 x pro Woche
  - $< 2$  x pro Woche
43. Haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom überwiegend stark gesalzene, gesalzene oder salzarme Gerichte eingenommen?
- stark gesalzene Gerichte
  - gesalzen Gerichte
  - salzarme Gerichte
44. Haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom Speisen am Tisch gesalzen?
- Ja, ich habe in der Regel Salz hinzugefügt, ohne vorher zu probieren
  - Ja, ich habe in der Regel Salz hinzugefügt, nachdem ich die Speise probiert habe
  - Nein, ich habe in der Regel nicht nachgesalzen
45. Haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom *gesalzene Snacks* (z. B. Chips, Cracker) verzehrt?  
1Portion = 100g
- Nie
  - $< 2$  Portionen pro Woche
  - $\geq 3$  Portionen pro Woche
46. Haben Sie vor der Diagnose Magenkarzinom Nahrungsergänzungsmittel (z.B. *Vitamine* oder *Mineralstoffe*) eingenommen?
- Ja, täglich
  - Ja, gelegentlich . Wenn ja, wie häufig war die Einnahme? \_\_\_\_\_
  - Nein, ich habe keine Nahrungsergänzungsmittel eingenommen.
47. Falls Sie vor der Diagnose Magenkarzinom Nahrungsergänzungsmittel eingenommen, handelte es sich um
- Multivitaminpräparat
  - Eiweißpräparate
  - Monopräparate , und zwar \_\_\_\_\_ (bitte Inhaltsstoffe nennen, z. B. Vitamin C, Jod, Selen; auch Mehrfachnennungen möglich)

---

Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

---

**V. Persönlichkeit**

Inwieweit treffen die folgenden Aussagen auf Sie zu?

**48. Ich bin eher zurückhaltend, reserviert**

- trifft überhaupt nicht zu
- trifft eher nicht zu
- weder noch
- eher zutreffend
- trifft voll und ganz zu

**49. Ich schenke anderen leicht Vertrauen, glaube an das Gute im Menschen.**

- trifft überhaupt nicht zu
- trifft eher nicht zu
- weder noch
- eher zutreffend
- trifft voll und ganz zu

**50. Ich bin bequem, neige zur Faulheit.**

- trifft überhaupt nicht zu
- trifft eher nicht zu
- weder noch
- eher zutreffend
- trifft voll und ganz zu

**51. Ich bin entspannt, lasse mich durch Stress nicht aus der Ruhe bringen.**

- trifft überhaupt nicht zu
- trifft eher nicht zu
- weder noch
- eher zutreffend
- trifft voll und ganz zu

**52. Ich habe nur wenig künstlerisches Interesse.**

- trifft überhaupt nicht zu
- trifft eher nicht zu
- weder noch

---

Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

---

- eher zutreffend
  - trifft voll und ganz zu
- 53. Ich gehe aus mir heraus, bin gesellig.**
- trifft überhaupt nicht zu
  - trifft eher nicht zu
  - weder noch
  - eher zutreffend
  - trifft voll und ganz zu
- 54. Ich neige dazu, andere zu kritisieren.**
- trifft überhaupt nicht zu
  - trifft eher nicht zu
  - weder noch
  - eher zutreffend
  - trifft voll und ganz zu
- 55. Ich erledige Aufgaben gründlich.**
- trifft überhaupt nicht zu
  - trifft eher nicht zu
  - weder noch
  - eher zutreffend
  - trifft voll und ganz zu
- 56. Ich werde leicht nervös und unsicher.**
- trifft überhaupt nicht zu
  - trifft eher nicht zu
  - weder noch
  - eher zutreffend
  - trifft voll und ganz zu
- 57. Ich habe eine aktive Vorstellungskraft, bin phantasievoll.**
- trifft überhaupt nicht zu
  - trifft eher nicht zu
  - weder noch
  - eher zutreffend
  - trifft voll und ganz zu

---

Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

---

**58. Ich erkunde gerne fremde Orte.**

- trifft überhaupt nicht zu
- trifft eher nicht zu
- weder noch
- eher zutreffend
- trifft voll und ganz zu

**59. Ich unternehme gerne Dinge, vor denen Andere Angst haben.**

- trifft überhaupt nicht zu
- trifft eher nicht zu
- weder noch
- eher zutreffend
- trifft voll und ganz zu

**60. Ich mache gerne neue und aufregende Erfahrungen, auch wenn ich hierfür Regeln brechen muss.**

- trifft überhaupt nicht zu
  
- trifft eher nicht zu
- weder noch
- eher zutreffend
- trifft voll und ganz zu

**61. Ich bevorzuge Freunde, die extrovertiert und schwer berechenbar sind.**

- trifft überhaupt nicht zu
- trifft eher nicht zu
- weder noch
- eher zutreffend
- trifft voll und ganz zu

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

## VI. Familienstammbaum

## 62. Liste der eigenen Kinder nach aufsteigendem Alter

ich habe keine Kinder

Bitte verwende Sie "K-1" für das älteste Kind und "K-2" für das zweitälteste Kind usw.. Bitte schreiben Sie hinter das jeweilige Kästchen das Geburtsjahr Ihres Kindes. Sollten Sie z. B. zwei Kinder haben, kreuzen Sie bitte die Kästchen "K-3", "K-4" usw. nicht an.

Bitte behalten Sie die Zuordnung "K-1" für das älteste, "K-2" für das zweitälteste Kind usw. beim Ausfüllen des gesamten Fragebogens bei.

- |                               |       |   |                                  |                                |
|-------------------------------|-------|---|----------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> K-1  | ..... | (Geburtsjahr des ältesten Kindes)       | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |
| <input type="checkbox"/> K-2  | ..... | (Geburtsjahr des zweitältesten Kindes)  | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |
| <input type="checkbox"/> K-3  | ..... | (Geburtsjahr des drittältesten Kindes)  | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |
| <input type="checkbox"/> K-4  | ..... | (Geburtsjahr des viertältesten Kindes)  | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |
| <input type="checkbox"/> K-5  | ..... | (Geburtsjahr des fünftältesten Kindes)  | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |
| <input type="checkbox"/> K-6  | ..... | (Geburtsjahr des sechstältesten Kindes) | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |
| <input type="checkbox"/> K-7  | ..... | (Geburtsjahr des siebtältesten Kindes)  | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |
| <input type="checkbox"/> K-8  | ..... | (Geburtsjahr des achtältesten Kindes)   | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |
| <input type="checkbox"/> K-9  | ..... | (Geburtsjahr des neuntältesten Kindes)  | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |
| <input type="checkbox"/> K-10 | ..... | (Geburtsjahr des zehntältesten Kindes)  | <input type="checkbox"/> Mädchen | <input type="checkbox"/> Junge |

ich habe Kinder, die **eineiige Zwillinge** sind. Bitte geben Sie die Nummer der Zwillinge an (z. B. K-3 und K-4): .....



## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

## 63. Liste der Voll- und Halbgeschwister nach aufsteigendem Alter

ich habe keine Geschwister

Bitte gehen Sie nach dem gleichen Schema vor, wie bei der Nummerierung der Kinder (s. oben), d. h. verwenden Sie "G-1" für Ihr ältestes Geschwister und "G-2" für Ihr zweitältestes Geschwister usw.. **Fügen Sie handschriftlich ein "H" vor das "G", sollte es sich um ein Halbgeschwister handeln.** Sollte z. B. Ihr ältestes und drittältestes Geschwister ein Halbgeschwister sein, markieren Sie ein handschriftliches "H" vor "G-1" und "G-3". Bei der weiteren Bearbeitung des Fragebogens müssen Sie die "H-Markierung" nicht mehr fortführen, sie reicht an dieser Stelle aus.

Bitte behalten Sie die Zuordnung "G-1" für das älteste, "G-2" für das zweitälteste Geschwister usw. beim Ausfüllen des gesamten Fragebogens bei.

- G-1** (Geburtsjahr des ältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- G-2** (Geburtsjahr des zweitältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- G-3** (Geburtsjahr des drittältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- G-4** (Geburtsjahr des viertältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- G-5** (Geburtsjahr des fünftältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- G-6** (Geburtsjahr des sechstältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- G-7** (Geburtsjahr des siebtältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- G-8** (Geburtsjahr des achttältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- G-9** (Geburtsjahr des neuntältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- G-10** (Geburtsjahr des zehntältesten Geschwisters)  weiblich  männlich
- ich habe eine/n eineiige/n **Zwillingschwester/bruder**. Bitte geben Sie die Nummer Ihres Zwillingsgeschwisters an (z. B. G-3):

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

## VII. Eigene Erkrankungen/Auffälligkeiten &amp; Erkrankungen in Ihrer Familie/Auffälligkeiten

Lassen Sie sich durch die Fach- bzw. Krankheitsbegriffe nicht irritieren. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass Sie den Fachbegriff kennen, sollten Sie oder ein Familienmitglied von der entsprechenden Krankheit betroffen sein.

- Falls Sie selbst von einer der Krankheiten betroffen sind, kreuzen Sie das Kästchen in der Spalte "ich selbst" an.
- Falls ein erstgradig-verwandter Familienangehöriger von Ihnen von einer der Krankheiten betroffen ist, notieren Sie hinter einem Kästchen um welche Person es sich handelt; zum Beispiel "K-3", sollte Ihr drittältestes Kind von der Krankheit betroffen sein, oder "G-4", sollte ihr viertältestes Geschwister von der Krankheit betroffen sein. **Sollte Ihre Mutter betroffen sein, notieren Sie ein "M", sollte Ihr Vater betroffen sein, notieren Sie ein "V".**
- Bitte geben Sie hinter dem Kasten bzw. Kürzel Ihrer Familienangehörigen auch das ungefähre Alter bei Erstmanifestation oder Erstdiagnose an (speziell die Angabe Ihres Erstmanifestationsalters ist wichtig, um einen möglichen Zusammenhang mit dem Magenkarzinom zu erkennen).

## I. IMMUNOLOGISCHE KRANKHEITEN

	ich selbst	Familienangehöriger	
64. Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
65. Morbus Crohn	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
66. Gluten-Unverträglichkeit (Sprue/Zöliakie)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
67. Diabetes mellitus Typ 1	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
68. Hashimoto-Thyreoiditis	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
69. Morbus Basedow	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
70. Rheumatoide Arthritis (Gelenkrheuma)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
71. Psoriasis (Schuppenflechte)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
72. Multiple Sklerose	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

II. ALLERGIEN

	ich selbst	Familienangehöriger
73. Hausstaub (z. B. Hausstaubmilbe)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
74. Haare und Hautschuppen (z. B. Katzen)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
75. Insektengift (z. B. Bienen)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
76. Pollen (z. B. Gräser, Bäume, Blüten)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
77. Schimmelpilze (z. B. Sporen auf Brot, Käse)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
78. Stäube (z. B. Baumwolle, Getreide, Mehl)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
79. Latex oder Gummi	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
80. Nahrung (z. B. Milch, Hülsenfrüchte, Obst)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
81. Arzneimittel (z. B. Antibiotika, Anästhetika)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
82. Kosmetika, Putz- u. Reinigungsmittel	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
83. Metalle (z. B. Nickel, Chrom, Kupfer)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre

III. INTERNISTISCHE KRANKHEITEN

	ich selbst	Familienangehöriger
84. Asthma bronchiale	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
85. Bluthochdruck (Hypertonie)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
86. Herzgefäßerkrankung (u. a. Herzinfarkt)	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
87. Schlaganfall	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre
88. Thrombose	<input type="checkbox"/> ..... Jahre	<input type="checkbox"/> ..... Jahre

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

89. Diabetes mellitus Typ 2 (Altersdiabetes)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
90. Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
91. Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
92. Gefäßaneurysma (z. B. Bauch, Gehirn)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre

IV. NEUROLOGISCH/PSYCHIATRISCHE KRANKHEITEN

ich selbst

93. Epilepsie (Anfallsleiden)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
94. Morbus Alzheimer (Alzheimer Demenz)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
95. Morbus Parkinson (Parkinson-Erkrankung)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
96. Schizophrene Störung  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
97. Depression mit Krankenhausaufenthalt  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
98. Manisch-depressive Krankheit  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre

Familienangehöriger

- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre

V. ONKOLOGISCHE KRANKHEITEN

ich selbst

99. Bösartiger Tumor Gehirn (Hirntumor)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
100. Bösartiger Tumor Schilddrüse  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
101. Bösartiger Tumor Magen (Magenkrebs)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
102. Bösartiger Tumor Lunge (Lungenkrebs)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
103. Bösartiger Tumor Brustdrüse (Brustkrebs)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
104. Bösartiger Tumor Darmtrakt (Darmkrebs)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre

Familienangehöriger

- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre

Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

105. Bösartiger Tumor Gallewege  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
106. Bösartiger Tumor Bauchspeicheldrüse  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
107. Eierstockkrebs  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
108. Gebärmutterkrebs  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
109. Gebärmutterhalskrebs  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
110. Hautkrebs  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
111. Prostatakrebs  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
112. Bösartige Erkrankung des Blutsystems  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
113. Peutz-Jeghers-Syndrom  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
114. Familiäres Magenkarzinom Syndrom  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
115. Diagnose von HNPCC\*  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
116. Diagnose von FAP\*  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
117. Andere oder unklare onkologische Krankheiten
- .....  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- .....  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- .....  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- .....  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre

\*HNPCC: hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom

\*FAP: Familiäre adenomatöse Polyposis

VI. SPEZIELL MAGEN

ich selbst

Familienangehöriger

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

118. Autoimmungastritis mit Vitamin B12 Mangel  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
119. Autoimmungastritis ohne Vitamin B12 Mangel  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
120. Magenpolypen  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
121. Refluxkrankheit/regelmäßiges Sodbrennen  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
122. Barrett-Ösophagus (Speiseröhre)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
123. Hiatushernie (Zwerchfellbruch)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
124. Helicobacter pylori-Infektion  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
125. Ulcus ventriculi (Magengeschwür)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
126. Ulcus duodeni (Magengeschwür)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
127. Ulcus (unbekannt, ob Ulcus ventriculi/duodeni)  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre  ..... Jahre
- VII. SPEZIELLE AUFFÄLLIGKEITEN IN DER EIGENANAMNESE**
128. bei Helicobacter pylori-Infektion: Eradikationstherapie:  ja  nein  unbekannt falls ja, Anzahl: \_\_\_\_ Final erfolgreich?:  ja  nein
129. bei Ulcus, Ulcuskomplikation: :  ja  nein  unbekannt falls ja, welche?  Pylorusstenose  Perforation  Penetration  andere: \_\_\_\_\_
130. chirurgische/operative/invasive Eingriffe vor der Diagnose Magen-Karzinom  
 Anti-Reflux-Operation (z. B. Fundoplikatio) Alter: \_\_\_\_\_  
 andere Magen-Operation (inklusive endoskopische Eingriffe) Art des Eingriffs: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_  
 Art des Eingriffs: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_  
 Art des Eingriffs: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_
131. Wie oft mussten sie sich vor der Diagnose Magenkarzinom einer Röntgen- oder CT-Aufnahme des Bauches unterziehen?  
 noch nie

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

- 1-5 Mal
- 6-10 Mal
- 11-15 Mal
- 16-20 Mal
- > 20 Mal

## 132. Medikamentenanamnese vor der Diagnose Magenkarzinom:

- Antacida (z. B. Maalox®, Riopan®, Talcid®) Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- Histamin-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Ranitic®) Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- Protonenpumpenhemmer (PPI) Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- (z.B. Omeprazol (AntraMUPS®), Esomeprazol (NexiumMUPS®), Pantoprazol (Pantozol®), Lansoprazol (Agoptan®), Rabeprazol (Pariet®))
- Antiemetika/Prokinetika (z. B. MCP/Domperidon) Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- ASS Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- Ibuprofen Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- Diclofenac Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- ACE-Hemmer Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- Cortison Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- Hormonpräparate Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- Insulintherapie Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_
- Nur Frauen: Kontrazeptiva Anzahl /Tag\_\_\_ Zeitraum:\_\_\_\_\_

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

**133. Ich habe vor der Diagnose Magenkarzinom eine Chemotherapie erhalten**

- nein  
 ja aufgrund welcher Erkrankung: \_\_\_\_\_

**134. Ich habe vor der Diagnose Magenkarzinom eine Strahlentherapie erhalten**

- nein  
 ja aufgrund welcher Erkrankung: \_\_\_\_\_  
 Welche Körperregion wurde bestrahlt: \_\_\_\_\_

**135. Nur bei Männern: Androgenetischer Haarausfall im gegenwärtigem Lebensalter**

- Typ I  
 Typ II  
 Typ III  
 Typ III vertex  
 Typ IV  
 Typ V  
 Typ VI  
 Typ VII  
 unbekannt



**136. Natürliche Haarfarbe als Jugendlicher**

- weiß  
 blond/dunkelblond  
 rot/rotbraun  
 hellbraun/braun  
 dunkelbraun  
 schwarz  
 unbekannt/weder noch

**137. Natürliche Haarfarbe gegenwärtig**

- weiß  
 blond/dunkelblond  
 rot/rotbraun  
 hellbraun/braun  
 dunkelbraun  
 schwarz  
 unbekannt/weder noch



---

**Fragebogen zum Thema Magenkarzinom**

---

**138. Natürliche Augenfarbe**

- eher blau/blau-grau
- eher braun
- eher grün-braun
- eher grün
- eher schwarz
- unbekannt/weder noch

**139. Hautfarbe an nicht lichtexponierter Stelle (z. B. Oberschenkel)**

- sehr hell/oft Sonnenbrand
- weder noch
- eher dunkel/selten Sonnenbrand

**139. Wieviele Magenspiegelungen hatten Sie bisher und wann wurden diese durchgeführt?**

- 1 Datum: \_\_\_\_\_
- 2 Datum: \_\_\_\_\_
- 3 Datum: \_\_\_\_\_
- 4 Datum: \_\_\_\_\_
- 5 Datum: \_\_\_\_\_
- Mehr als 5:

**140. Welche Magenspiegelung führte letztlich zur Diagnose Magenkarzinom?**

Nummer:

**141. Wenn mehrere Magenspiegelungen: Was war der Grund für die erste Magenspiegelung?**

- Übelkeit, Unwohlsein
- Erbrechen: blutig/nicht-blutig
- Teerstühle (schwarz/dunkelgefärbter Stuhl)
- Schluckbeschwerden
- Schmerzen
- Sodbrennen
- Appetitmangel
- vermehrtes Völlegefühl
- Sonstige Angaben

---

## Fragebogen zum Thema Magenkarzinom

---

### 142. Welche Gründe gab es für die weiteren Magenspiegelungen?

- Übelkeit, Unwohlsein
  - Erbrechen: blutig/nicht-blutig
  - Teerstühle (schwarz/dunkelgefärbter Stuhl)
  - Schluckbeschwerden
  - Schmerzen
  - Sodbrennen
  - Appetitmangel
  - vermehrtes Völlegefühl
  - Sonstige Angaben
- 
- Gallenblasenentfernung:

Alter:

## Anlage 2: Publikation



Original Article

## Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research

Friederike Weise<sup>1</sup>, Michael Vieth<sup>2</sup>, Dirk Reinhold<sup>3</sup>, Johannes Haybaeck<sup>4,5,6</sup>, Elisabetta Goni<sup>7</sup>, Hans Lippert<sup>8</sup>, Karsten Ridwelski<sup>9</sup>, Philipp Lingohr<sup>10</sup>, Claus Schildberg<sup>11</sup>, Nikolaos Vassos<sup>12</sup>, Martin Kruschewski<sup>13</sup>, Iurii Krasniuk<sup>14</sup>, Peter P Grimminger<sup>15</sup>, Oliver Waidmann<sup>16</sup>, Ulrich Peitz<sup>17</sup>, Lothar Veits<sup>2</sup>, Nicole Kreuser<sup>18</sup>, Hauke Lang<sup>19</sup>, Christiane Bruns<sup>20</sup>, Markus Moehler<sup>21</sup>, Florian Lordick<sup>22</sup>, Ines Gockel<sup>18</sup>, Johannes Schumacher<sup>23</sup>, Peter Malfertheiner<sup>1,7</sup> and Marino Venerito<sup>1</sup> ●

United European Gastroenterology Journal

0(0) 1–10

© Author(s) 2019



Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/2050640619891580

journals.sagepub.com/home/ueg

**Abstract**

**Objectives:** Patients with autoimmune gastritis (AIG) are reported to have an increased risk of developing gastric cancer (GC). In this study, we assess the characteristics and outcomes of GC patients with AIG in a multicenter case-control study. **Methods:** Between April 2013 and May 2017, patients with GC, including cancers of the esophagogastric junction (EGJ) Siewert type II and III, were recruited. Patients with histological characteristics of AIG were identified and matched in a 1:2 fashion for age and gender to GC patients with no AIG. Presenting symptoms were documented using a self-administered questionnaire. **Results:** Histological assessment of gastric mucosa was available for 572/759 GC patients. Overall, 28 (4.9%) of GC patients had AIG (67 ± 9 years, female-to-male ratio 1.3:1). In patients with AIG, GC was more likely to be localized in the proximal (i.e. EGJ, fundus, corpus) stomach (odds ratio (OR) 2.7, 95% confidence interval (CI) 1.0–7.1). In GC patients with AIG, pernicious anemia was the leading clinical sign (OR 22.0, 95% CI 2.6–187.2), and the most common indication for esophagogastroduodenoscopy (OR 29.0, 95% CI 7.2–116.4). GC patients with AIG were more likely to present without distant metastases (OR 6.2, 95% CI 1.3–28.8) and to be treated with curative intention (OR 3.0, 95% CI 1.0–9.0). The five-year

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Otto-von-Guericke University Hospital, Magdeburg, Germany

<sup>2</sup>Institute of Pathology, Klinikum Bayreuth, Bayreuth, Germany

<sup>3</sup>Institute of Molecular and Clinical Immunology, Otto-von-Guericke University Hospital, Magdeburg, Germany

<sup>4</sup>Department of Pathology, Otto-von-Guericke University Hospital, Magdeburg, Germany

<sup>5</sup>Institute of Pathology, Medical University of Graz, Graz, Austria

<sup>6</sup>Department of Pathology, Neuropathology and Molecular Pathology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

<sup>7</sup>Department of Internal Medicine II, Hospital of the Ludwig Maximilians University of Munich, Munich, Germany

<sup>8</sup>Institute of Quality Assurance in Operative Medicine, Otto-von-Guericke University Hospital, Magdeburg, Germany

<sup>9</sup>Department of General and Visceral Surgery, Klinikum Magdeburg GmbH, Magdeburg, Germany

<sup>10</sup>Department of General, Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

<sup>11</sup>Department of General and Visceral Surgery, Pius Klinikum, University Hospital of Visceral Surgery, Oldenburg, Germany

<sup>12</sup>Division of Surgical Oncology and Thoracic Surgery, Department of Surgery, University Medical Center Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

<sup>13</sup>Department of General and Visceral Surgery, Klinikum Frankfurt (Oder), Germany

<sup>14</sup>Department of General, Visceral and Thoracic Surgery, Städtisches Klinikum Solingen GmbH, Solingen, Germany

<sup>15</sup>Department of General, Visceral and Transplant Surgery, Johannes Gutenberg-University of Mainz, Mainz, Germany

<sup>16</sup>Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

<sup>17</sup>Department of Gastroenterology, Raphaelsklinik, Münster, Germany

<sup>18</sup>Department of Visceral, Transplant, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

<sup>19</sup>Department of General, Visceral and Transplant Surgery, University Medical Center, University of Mainz, Mainz, Germany

<sup>20</sup>Department of General, Visceral and Tumor Surgery, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

<sup>21</sup>Department of Internal Medicine I, Johannes Gutenberg-University of Mainz, Mainz, Germany

<sup>22</sup>University Cancer Center Leipzig, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

<sup>23</sup>Human Genetics Center, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

Friederike Weise, Michael Vieth, Johannes Schumacher, Peter Malfertheiner and Marino Venerito are equal contributors

**Corresponding author:**

Marino Venerito, Otto-von-Guericke University Hospital, Leipziger Street 44, 39120 Magdeburg, Germany.

Email: m.venerito@med.ovgu.de

survival rates with 95% CI in GC patients with and with no AIG were 84.7% (83.8–85.6) and 53.5% (50.9–56.1), respectively (OR 0.25, 95% CI 0.08–0.75,  $p=0.001$ ).

**Conclusions:** Pernicious anemia leads to earlier diagnosis of GC in AIG patients and contributes significantly to a better clinical outcome.

### Keywords

Gastric cancer, autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori*, survival, symptoms

Received: 2 September 2019; accepted: 5 November 2019

### Introduction

Gastric cancer (GC) is responsible for over 1,000,000 new cases in 2018 and an estimated 783,000 deaths, making it the fifth most frequently diagnosed cancer and the third leading cause of cancer deaths worldwide.<sup>1</sup> *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gastritis is the main risk factor for GC,<sup>2</sup> whereas the risk for GC development in patients with autoimmune gastritis (AIG) has not been precisely defined.<sup>3–5</sup>

AIG accounts for less than 5% of all cases of chronic gastritis.<sup>6</sup> AIG is caused by an autoimmune T-cell-driven process that destroys the oxyntic mucosa of the proximal stomach via autoantibodies against parietal cells (APCA) and intrinsic factor (AIFA).<sup>7</sup> Autoreactive T cells directed against the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (proton pump) may also play a role in the development of AIG.<sup>8,9</sup> AIG presents with atrophy of the oxyntic gastric mucosa accompanied by hypo- or achlorhydria. Long-term sequelae of AIG include iron-deficiency anemia and decreased production of intrinsic factor, with vitamin B12 malabsorption and pernicious anemia (PA).<sup>2,5</sup> Furthermore, the impaired acid production leads to hypergastrinemia and enterochromaffin-like cell hyperplasia, which may progress to a neuroendocrine tumor.<sup>10</sup> Involvement of *H. pylori* infection in the pathogenesis of AIG has been proposed,<sup>5</sup> but at present it is not clear whether *H. pylori* is the cause of AIG or rather an “innocent bystander”.<sup>11</sup>

PA, which may eventually develop in patients with atrophy of the oxyntic gastric mucosa due to either *H. pylori* or AIG, is associated with a roughly sevenfold increased GC risk.<sup>12</sup> On the other hand, 5% of patients with AIG and no concomitant *H. pylori* infection may develop GC irrespective of PA status.<sup>13</sup> However, the prevalence of AIG in patients with GC has not been investigated so far.

Current epidemiological trends suggest a possible reversal of both declining incidence and male predominance among patients with GC. The decline in *H. pylori* infections and the increase in the incidence of autoimmune diseases, such as AIG reported in the

western world,<sup>2</sup> may contribute to explaining the observed trends.<sup>14</sup> Thus, the characterization and early identification of patients with increased risk of GC, particularly those resulting from AIG, is of considerable relevance for early diagnosis and reduction of GC mortality.

The aim of our study is to assess the characteristics and outcomes of GC patients with and without AIG in a multicenter case-control study.

### Materials and methods

#### Study population

The staR (Gastric Cancer Research) consortium consists of physicians and scientists from different European countries, who recruit patients with GC, including cancers of the esophagogastric junction (EGJ) Siewert type II and III.<sup>15,16</sup>

Within the staR project, a cohort of 759 patients treated in different German centers, with current or past diagnosis of GC, was recruited between April 2013 and May 2017. Patients with gastric neoplasia other than adenocarcinoma were excluded. Discharge letters and medical reports of esophagogastroduodenoscopy (EGD) with histology were obtained from the respective treatment centers for each study participant. Serum samples of all patients were collected by their primary care physician or treating centers and stored at  $-80^{\circ}$ . Patient data were managed in the database REDCap<sup>®</sup> (version 4.8.13).

#### Study design

GC patients from the German staR centers with complete histological assessment of non-neoplastic gastric mucosa were selected. Histology records were reviewed by FW and MV to identify typical histological findings of AIG. Controls were GC patients with no AIG, matched for age and sex in a 1:2 fashion. Paraffin-embedded specimens of gastric mucosa from GC patients with and with no AIG were submitted to a reference GI pathologist (MiV) for central assessment.

Gastrointestinal symptoms occurring within 12 months prior to GC diagnosis were documented using a self-administered questionnaire and telephone interview. Survival data of GC patients were obtained from family members or registration offices. The study was approved by the Ethics Committee of the Otto-von-Guericke University Hospital of Magdeburg on 29 January 2013 (approval number 170/12) and was in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. All patients provided written informed consent.

### Histology

Histology is considered the most reliable method for assessing the presence of AIG.<sup>17</sup> The Sydney System classification of gastritis defines AIG as inflammation restricted to the oxyntic mucosa associated with diffuse complete glandular atrophy in the corpus, in an *H. pylori*-negative subject.<sup>18</sup> If biopsies of the gastric antrum and body are available, the presence of chronic gastritis, atrophy and intestinal metaplasia (IM) in the corpus, with a relatively normal antral mucosa in the absence of *H. pylori* infection, should raise suspicion of AIG.<sup>2</sup>

Histopathological assessment of gastric mucosa (biopsies or stomach after gastrectomy) is scored by default according to the Sydney System classification in Germany and in other countries. Briefly, different morphological variables, including *H. pylori* density, neutrophil activity, chronic inflammation (density of mononuclear cells), atrophy of the antrum and corpus and IM, are scored based on a visual analog scale (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe).<sup>18</sup>

AIG can also appear in *H. pylori*-positive patients.<sup>19</sup> Indeed, previous studies have shown that *H. pylori* antibodies are associated with parietal cell antigens, such as H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase.<sup>20</sup> As AIG-associated atrophy of the gastric body is markedly different from *H. pylori*-associated atrophic gastritis, the two diagnoses are not mutually exclusive and may coexist.<sup>18</sup>

### Autoantibodies

Positivity for antibodies against APCA and/or AIFA helps to define AIG, although a subset of AIG patients may have negative APCA and/or AIFA serology.<sup>21</sup> Due to destruction of the oxyntic mucosa and target autoantigen (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase), the autoantibody levels fall as the disease progresses.<sup>22</sup> Furthermore, a seroconversion of APCA and/or AIFA after gastrectomy is plausible.<sup>23</sup>

Considering the fact that most patients were recruited several years after GC diagnosis, that a proportion of them had received gastrectomy and that

seroconversion of the APCA and/or AIFA may have occurred, the diagnosis of AIG was made on a pathological basis.

### Self-administered questionnaires and telephone interviews

All study participants were interviewed using a structured questionnaire providing information on demographics and medical conditions/clinical abnormalities. Patients with AIG were later contacted again for a telephone interview and specifically asked about previous *H. pylori* infection and eradication therapy, as well as gastrointestinal symptoms occurring within 12 months prior to GC diagnosis. These were categorized into (1) alarm symptoms (vomiting, melena, dysphagia, loss of weight); (2) dyspeptic symptoms (nausea, feeling of increased abdominal fullness, upper abdominal pain, lower abdominal pain, lack of appetite, heartburn); (3) asthenia, fatigue, weakness; and (4) back pain.

### *Helicobacter pylori* status

GC patients with at least one positive test among histology (from records), *H. pylori* serology (from records), cytotoxin-associated gene A protein (CagA) IgG serology (performed on all recruited GC patients) or an eradication therapy documented in the past (records, questionnaire or interview) were considered *H. pylori*-positive. Patients with negative results in all tests were classified as *H. pylori*-negative.

### CagA determination

CagA was determined in all study participants (GC patients both with AIG and with no AIG) using a CagA IgG kit (GD33, Genesis Diagnostics, London, UK), according to the manufacturers' instructions. Patients who had anti-CagA IgG  $\geq 6.25$  U/mL were classified as *H. pylori*-positive. All serological examinations were carried out in a blinded fashion in the same laboratory.

### Determination of APCA and AIFA

APCAs against H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase antigen were detected by immunofluorescence tests using rat liver, kidney and stomach as a substrate (Generic Assays GmbH, Dahlewitz/Berlin, Germany). Bound IgG was detected using anti-human IgG fluorescein isothiocyanate at a screening dilution of 1 in 20. APCAs were reported as negative or positive if there was cytoplasmic staining of parietal cells. Presence of AIFA was assayed using a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay

(ELISA) method (Alegria System, ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Germany). The cut-off used was 6 U/mL. Test results were interpreted according to the manufacturer's instructions. All serological examinations were carried out in a blinded fashion in the same laboratory.

### Evaluation of PA and iron-deficiency anemia

The presence of PA and iron-deficiency anemia was assessed according to WHO criteria,<sup>24,25</sup> based on histology records and laboratory findings at initial diagnosis of GC. Anemia was defined by hemoglobin concentration <13 g/dL in men and <12 g/dL in women. PA was defined as macrocytic anemia (mean corpuscular volume >100 fL) with a serum vitamin B12 level <200 pg/ml. Iron-deficiency anemia was defined as microcytic anemia (mean corpuscular volume <80 fL) with a transferrin saturation <15% and a serum ferritin level <15 µg/L. In cases in which the diagnosis of PA was known prior to the GC diagnosis, the data were transferred.

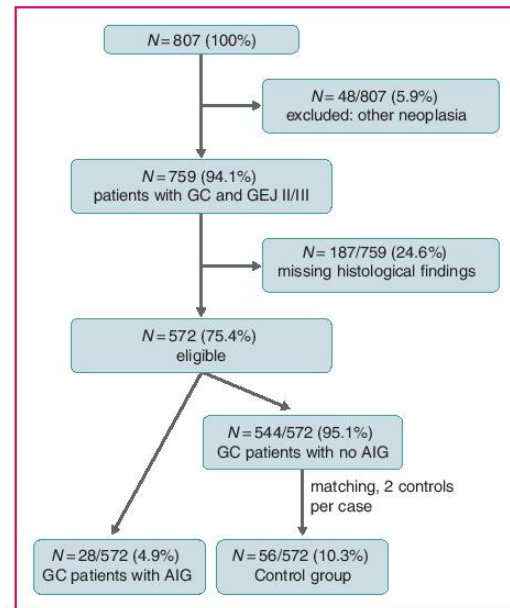
### Statistical analysis

Data of GC patients with and with no AIG were compared by the chi-squared test and odds ratios (ORs) with corresponding 95% confidence intervals (CIs). For all comparisons, a statistical *p*-value < 0.05 (two-sided) was considered significant. These tests were estimated using SPSS<sup>®</sup> (version 23.0) and online calculators (<https://www.socscistatistics.com/tests/> and <http://www.hutchon.net/ConfidOR.htm>). The overall and five-year survival rates of GC patients with and with no AIG were determined by Kaplan–Meier survival analysis using Microsoft<sup>®</sup> Excel (version 16.20) and compared by the log-rank test using SPSS<sup>®</sup> (version 23.0). Overall survival time was the time from the date of GC diagnosis to the date of death or last follow-up (14 November 2016).

## Results

### Study population characteristics

Figure 1 shows the recruitment of study patients. Complete histological assessment according to the Sydney classification was possible in 26/28 GC patients with AIG (93%). In 2/28 (7%) of GC patients with AIG, the Sydney classification could not be applied unambiguously. In one patient in particular, the diagnoses of AIG and PA were only mentioned in a discharge letter. In this case, no other clinical findings could be retrieved to support the diagnosis. However, the patient had not undergone gastrectomy, and



**Figure 1.** Flow diagram of the enrollment of study patients. GC: gastric cancer; GEJ: adenocarcinoma of the gastroesophageal junction; AIG: autoimmune gastritis.

a positive APCA serology confirming the diagnosis was obtained. In the other case, a histology report on the entire stomach was available after gastrectomy. The diagnosis of AIG was described but a detailed grading according to the Sydney classification was not reported in the original histology report.

For six out of 28 GC patients with AIG, central assessment was impossible as the paraffin sections were already older than 10 years and no longer available. For these six patients, the original histological findings were used for statistical evaluation.

### Clinical, serological and histopathological characteristics

The clinical and serological characteristics of GC patients with and without AIG are shown in Table 1. The histopathological parameters are shown in Table 2. Staging of GC patients with and with no AIG is shown in Table 3.

### Comparison of gastrointestinal symptoms for GC patients with and with no AIG

Table 4 shows the gastrointestinal symptoms occurring within one year prior to GC diagnosis. GC patients with AIG were more often symptom-free (OR 5.6,

**Table 1.** Comparison of clinical and serological characteristics for gastric cancer (GC) patients with and with no autoimmune gastritis (AIG).

Parameter	AIG	No AIG	<i>p</i> -value	OR (95% CI)
<i>N</i>	<b>28</b>	<b>56</b>	–	–
Age at GC diagnosis ±SD (range)	67 ± 9 (58–76)	67 ± 9 (58–76)	–	–
Sex w:m (%)	1.3:1	1.3:1	–	–
<i>Helicobacter pylori</i> -positive (%) (from histology and/or from patient history)	10 (35)	43 (77)	<b>0.0002</b>	<b>6.0 (2.2–16.0)</b>
Active <i>H. pylori</i> gastritis (%)	4 (14)	18 (32)	0.079	2.8 (0.86–9.4)
Successful <i>H. pylori</i> eradication (%)	6 (21)	25 (45)	<b>0.038</b>	<b>3.1 (1.1–9.7)</b>
CagA-positive (%)	6 (21)	9 (17)	0.546	1.42 (0.5–4.5)
<i>H. pylori</i> -positive: total (%) (CagA and/or histology and/or from patient history)	14 (50)	43 (77)	<b>0.013</b>	<b>3.3 (1.3–8.7)</b>
Localization: proximal (%) <sup>a</sup>	20 (71)	27 (48)	<b>0.043</b>	<b>2.7 (1.0–7.1)</b>
NET/ECL cell hyperplasia	2 (7)	0 (0)	–	<b>20.8 (1.1–401.2)</b>
Pernicious anemia (%)	8 (29)	1 (2)	<b>0.0002</b>	<b>22.0 (2.6–187.2)</b>
Iron-deficiency anemia (%)	9 (32)	10 (18)	0.140	0.5 (0.2–1.3)
Laurén classification: intestinal (%)	15 (54)	28 (50)	0.758	1.2 (0.5–2.9)
Seropositivity (%) <sup>b</sup>	8/28 (28)	0/56 (0)	–	<b>26.5 (5.7–123.0)</b>
APCA (%)	6 (21)	0 (0)	–	<b>24.3 (4.2–140.2)</b>
AIFA (%)	2 (7)	0 (0)	–	<b>21.0 (1.1–401.2)</b>
Seropositivity (%) <sup>c</sup>	8/8 (100)	0/16 (0)	–	<b>74.6 (12.8–434.8)</b>
APCA (%)	6 (75)	0 (0)	–	<b>46.2 (6.8–314.8)</b>
AIFA (%)	2 (25)	0 (0)	–	<b>23.0 (1.1–465.2)</b>
Autoimmune diseases: any disease (%)	7 (25)	2 (4)	<b>0.003</b>	<b>9.0 (1.7–46.9)</b>
Autoimmune thyroid disease (%)	4 (14)	0 (0)	–	<b>22.5 (2.7–186.8)</b>
Rheumatoid disease (%)	3 (11)	2 (4)	0.192	3.2 (0.5–20.6)

<sup>a</sup>Localized in esophagogastric junction (EGJ), fundus or corpus.

<sup>b</sup>*N* = 15/28 patients received gastrectomy with possible seroconversion, *N* = 5/28 patients with negative serology for anti-parietal cell-antibody (APCA) and anti-intrinsic factor-antibody (AIFA).

<sup>c</sup>Subgroup analysis: *N* = 8/8 patients with positive serology for APCA and AIFA.

*p*-values ≤ 0.05 (bold) are statistically significant (X<sup>2</sup> test).

CI: confidence interval; OR: odds ratio; SD: standard deviation; ECL: enterochromaffin-like cells; NET: neuroendocrine tumor; CagA: cytotoxin-associated gene A protein.

95% CI 1.7–19.0), and the most common indication for EGD was PA (36%, OR 29.0, 95% CI 7.2–116.4), which is shown in Table 5. In contrast, upper abdominal pain was the most common indication for EGD, leading to the diagnosis of GC in patients with no AIG (43%, OR 3.5, 95% CI 1.1–10.4). Dyspeptic and alarm symptoms also occurred more frequently in GC patients with no AIG (OR 2.6, 95% CI 1.0–6.7 and OR 2.8, 95% CI 1.1–7.1, respectively).

### Survival analysis

Median follow-up duration for all patients was 30 months and ranged from 0 to 142 months. Five GC patients with AIG (17.9%) and 26 GC patients with no AIG (46.4%) had died at the last follow-up (14 November 2016).

Subgroup analyses were carried out according to patient gender. Median follow-up duration for women was 34 months and ranged from 0 to 122 months. One (6.3%) GC patient with AIG and 10 (31.3%) GC patients with no AIG had died at the last follow-up.

Median follow-up duration for men was 19 months and ranged from 0 to 142 months. At the last follow-up there were four (33.3%) and 16 (66.7%) deaths in GC patients with AIG and with no AIG, respectively.

The five-year survival rate of GC patients with AIG was 84.7% (95% CI 83.8–85.6) and 53.5% (95% CI 50.9–56.1) for GC patients with no AIG (OR 0.25, 95% CI 0.08–0.75, *p* = 0.001; Figure 2). In women, the five-year survival rate was 92.3% (95% CI 87.6–97.0) in GC patients with AIG and 66.3% (95% CI 63.6–69.0) in those with no AIG (*p* = 0.025, data not shown). In men, the five-year survival rate was 73.3%

**Table 2.** Comparison of histopathological parameters for gastric cancer patients with and with no autoimmune gastritis (AIG).

Parameter	AIG	No AIG	<i>p</i> -value	OR (95% CI)
<i>N</i> <sup>a</sup>	<b>26</b>	<b>52</b>		
Atrophy of corpus grade 1-3 (%)	26 (100)	15 (27)	<b>0.000</b>	<b>16.7 (6.6-42.7)</b>
No atrophy (%)	0 (0)	38 (73)	-	-
Grade 1 (%)	0 (0)	8 (15)	-	-
Grade 2 (%)	7 (27)	5 (10)	-	-
Grade 3 (%)	19 (73)	1 (2)	<b>0.000</b>	<b>138.4 (15.6-1201.0)</b>
Atrophy of antrum grade 1-3 (%)	9 (34)	23 (44)	0.416	1.5 (0.6-4.0)
No atrophy (%)	17 (66)	29 (56)	-	-
Grade 1 (%)	7 (27)	13 (25)	-	-
Grade 2 (%)	2 (7)	6 (11)	-	-
Grade 3 (%)	0 (0)	4 (8)	-	-
IM of corpus grade 1-3 (%)	18 (69)	4 (8)	<b>0.000</b>	<b>27.0 (7.2-100.8)</b>
No IM (%)	8 (31)	48 (92)	-	-
Grade 1 (%)	4 (15)	2 (4)	-	-
Grade 2 (%)	7 (27)	1 (2)	-	-
Grade 3 (%)	7 (27)	1 (2)	<b>0.0006</b>	<b>18.8 (2.2-163.0)</b>
IM of antrum grade 1-3 (%)	12 (46)	13 (25)	0.059	2.6 (0.9-6.9)
No IM (%)	14 (54)	39 (75)	-	-
Grade 1 (%)	6 (24)	4 (8)	-	-
Grade 2 (%)	5 (19)	9 (17)	-	-
Grade 3 (%)	1 (3)	0 (0)	-	-

<sup>a</sup>26/28 (93%) with appropriate scoring according to the Sydney classification.

CI: confidence interval; OR: odds ratio; IM: intestinal metaplasia.

*p*-values ≤ 0.05 (bold) are statistically significant ( $X^2$  test).

**Table 3.** Comparison of tumor data for gastric cancer patients with and without autoimmune gastritis (AIG).

Parameter	AIG	No AIG	<i>p</i> -value	OR (95% CI)
<i>N</i>	<b>28</b>	<b>56</b>	-	-
Early gastric cancer (%)	18 (64)	11 (20)	<b>0.00005</b>	<b>7.4 (2.7-20.3)</b>
UICC: I-II (%)	22 (79)	22 (39)	<b>0.0007</b>	<b>5.7 (2.0-16.2)</b>
UICC: I-III (%)	26 (93)	38 (68)	<b>0.011</b>	<b>6.2 (1.3-28.8)</b>
Grading: G1-G2 (%)	13 (46)	21 (38)	0.432	1.4 (0.6-3.6)
Treatment with curative intention (%)	23 (82)	34 (61)	<b>0.047</b>	<b>3.0 (1.0-9.0)</b>

UICC: Union for International Cancer Control; CI: confidence interval; OR: odds ratio.

*p*-values ≤ 0.05 (bold) are statistically significant ( $X^2$  test).

(95% CI 71.8-74.8) in GC patients with AIG and 36.7% (95% CI 33.8-39.5) in those with no AIG (*p* = 0.010, data not shown).

The subgroup analysis confirmed the results obtained in a comparison of clinical, serological and tumor data, histopathological parameters and gastrointestinal symptoms (<1 year) between GC patients with and with no AIG. Patients who received gastrectomy with possible seroconversion (*N* = 15) and those with negative serology for APCA and AIFA (*N* = 5,

data not shown) were excluded. This also applies to the analyses of the overall and five-year survival probabilities for all patients, as well as for women and men.

## Discussion

GC patients with AIG have histopathological, serological and clinical characteristics, as well as outcomes that are distinct from GC associated with *H. pylori* gastritis. In particular, GC patients with AIG have a better



**Table 4.** Comparison of gastrointestinal symptoms (<1 year) for gastric cancer patients with and with no autoimmune gastritis (AIG).

Parameter	AIG	No AIG	p-value	OR (95% CI)
<i>N</i>	<b>28</b>	<b>56</b>		
No symptoms (%)	9 (32)	5 (9)	<b>0.003</b>	<b>5.6 (1.7–19.0)</b>
<i>Alarm symptoms (%)</i>	11 (39)	36 (64)	<b>0.029</b>	<b>2.8 (1.1–7.1)</b>
Vomiting (%)	6 (21)	11 (20)	0.848	1.2 (0.4–3.4)
Melena (%)	1 (4)	7 (13)	0.189	0.3 (0.0–2.2)
Dysphagia (%)	3 (11)	10 (18)	0.394	0.6 (0.1–2.2)
Weight loss (%)	5 (18)	26 (46)	<b>0.007</b>	<b>3.4 (1.1–10.3)</b>
<i>Dyspeptic symptoms (%)</i>	13 (46)	39 (70)	<b>0.039</b>	<b>2.6 (1.0–6.7)</b>
Nausea (%)	5 (18)	12 (21)	0.701	0.8 (0.3–2.5)
Feeling of increased abdominal fullness (%)	5 (18)	16 (29)	0.285	0.5 (0.2–1.7)
Upper abdominal pain (%)	6 (21)	27 (48)	<b>0.042</b>	<b>2.9 (1.0–8.3)</b>
Lower abdominal pain (%)	0 (0)	4 (7)	–	0.2 (0.0–1.8)
Lack of appetite (%)	5 (18)	17 (30)	0.219	0.5 (0.2–1.5)
Heartburn (%)	1 (4)	7 (13)	0.189	0.3 (0.0–2.2)
Back pain (%)	0 (0)	6 (11)	–	0.2 (0.0–1.2)
Asthenia, fatigue, weakness (%)	9 (32)	18 (32)	1.000	1 (0.4–2.6)

CI: confidence interval; OR: odds ratio.

p-values ≤ 0.05 (bold) are statistically significant (X<sup>2</sup> test).

**Table 5.** Indication for esophagogastroduodenoscopy, which led to gastric cancer diagnosis.

Parameter	AIG	No AIG	p-value	OR (95% CI)
<i>N</i>	<b>28</b>	<b>56</b>		
Pernicious anemia (%)	10 (36)	0 (0)	–	<b>290 (7.2–116.4)</b>
Upper abdominal pain (%)	5 (18)	24 (43)	<b>0.023</b>	<b>3.5 (1.1–10.4)</b>
Asthenia, fatigue, weakness (%)	5 (18)	16 (29)	0.285	1.8 (0.6–5.7)
Feeling of increased abdominal fullness (%)	5 (18)	14 (25)	0.461	1.5 (0.5–4.8)
Nausea (%)	5 (18)	8 (14)	0.670	1.3 (0.4–4.4)
Loss of weight (%)	4 (14)	20 (36)	<b>0.040</b>	<b>3.3 (1.0–11.0)</b>
Lack of appetite (%)	4 (14)	14 (25)	0.259	0.5 (0.1–1.7)
Vomiting (%)	4 (14)	8 (14)	1.000	1.0 (0.3–3.7)
Dysphagia (%)	3 (11)	7 (13)	0.812	0.8 (0.2–3.5)
Incidental finding (%)	2 (7)	6 (11)	0.599	0.6 (0.1–3.4)
Melena (%)	2 (7)	6 (11)	0.599	0.6 (0.1–3.4)
Heartburn (%)	2 (7)	4 (7)	1.000	0.8 (0.1–4.4)
Backpain (%)	0 (0)	5 (9)	–	0.2 (0.0–1.4)
Lower abdominal pain (%)	0 (0)	4 (7)	–	0.2 (0.0–1.8)

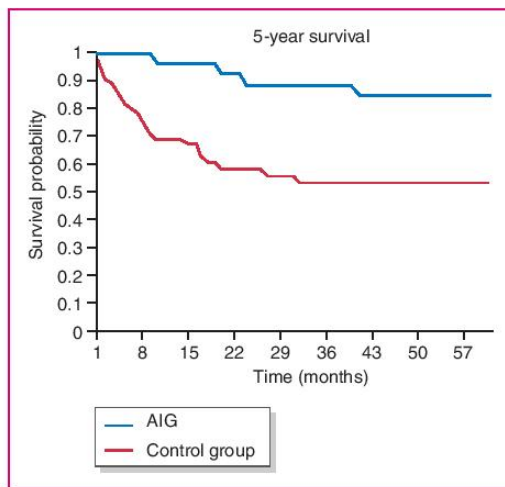
AIG: autoimmune gastritis; CI: confidence interval; OR: odds ratio.

p-values ≤ 0.05 (bold) are statistically significant (X<sup>2</sup> test).

prognosis than GC patients with no AIG. The main reason for this is that the presence of PA, though not a typical sign of GC, prompts EGD and, therefore, leads to an early diagnosis of GC in patients with AIG. Thus, the cause of better outcomes in GC patients with AIG is presumably the typical AIG-phenotype

rather than another cancer biology in this particular population. Our findings support the recommendation that PA should prompt EGD even in the absence of gastrointestinal symptoms.<sup>13,24</sup>

Previously, we have shown that *H. pylori*-negative AIG differs significantly from *H. pylori*-induced oxyntic



**Figure 2.** Kaplan-Meier five-year survival curves of gastric cancer patients with and with no autoimmune gastritis (AIG). Five-year survival: AIG: 84.7% (95% CI 83.8–85.6); no AIG: 53.5% (95% CI 50.9–56.1),  $p = 0.001$ .

atrophic gastritis in terms of histopathological, serological and clinical characteristics.<sup>26</sup> In the present study, we confirm that these differences also apply to GC patients with and with no AIG. GC patients with AIG were more likely to have severe (total) atrophy and IM of the gastric corpus compared to those with no AIG.<sup>26</sup> As described by Correa, atrophy followed by IM may further progress to intraepithelial neoplasia and, finally, to invasive GC.<sup>27</sup> Following the multi-step process of gastric carcinogenesis, patients with AIG were more likely to develop GC in the proximal stomach (EGJ, fundus or corpus) within a milieu of severe atrophy and IM. Recently, GC development according to Correa's cascade in the absence of *H. pylori* has been questioned.<sup>3</sup> Contrary to this opinion, our data support an increased GC risk in patients with AIG in the absence of *H. pylori* infection. Notably, anti-*H. pylori* CagA antibodies, which persist longer in serum, were employed as well.<sup>28</sup> Our observation that patients with *H. pylori*-negative AIG can develop GC further confirms the European MAPS II guideline update 2019, which recommends endoscopic surveillance at three- to five-year intervals for patients with AIG.<sup>29</sup>

The seroprevalence of APCA was higher in GC patients with *H. pylori*-negative AIG. The seropositivity for APCA – but also for other autoantibodies (i.e. thyroglobulin antibodies, thyroid peroxidase antibodies, anti-smooth muscle antibodies and antimitochondrial antibodies, data not shown) – further strengthens the hypothesis of a distinct autoimmune etiology that is

possibly independent of *H. pylori* in at least a percentage of GC patients with AIG.

In line with our previous reports on AIG patients without GC, AIG patients with GC were more likely to have another autoimmune disease (OR 9.0; 95% CI 1.7–46.9), most commonly an autoimmune thyroid disease (14%).<sup>26,30</sup> Furthermore, we confirm that hematological abnormalities are frequent findings in AIG. Indeed, PA was more likely to occur in GC patients with AIG compared to those with no AIG (29% vs 2%, respectively).<sup>5,17,31</sup>

In our cohort, the average age at the initial diagnosis of GC was  $67 \pm 9$  years in patients with AIG, which is in line with overall epidemiological data.<sup>32</sup> However, in contrast to the overall GC epidemiology with male predominance, GC arising in patients with AIG is more likely to occur in females (female-to-male ratio 1.3:1).

To the best of our knowledge, this is the first study to report the prevalence of histological AIG in GC patients, which was 4.9%. A prospective study taking biopsies from gastric antrum and body mucosa can provide more precise estimates of AIG prevalence in GC patients. The prevalence of AIG in our cohort of patients with GC was similar to the 2–5% prevalence of AIG reported in the general population.<sup>2</sup>

The prevalence of AIG in patients with GC reported in our study is higher than the PA rate in patients with GC. For example, in a Danish study, PA was diagnosed in 19/877 (2.2%) patients with GC.<sup>33</sup> However, PA is a late manifestation of AIG and does not represent a surrogate for the actual prevalence of AIG. In the general population, the prevalence of PA is also lower than the prevalence of AIG (0.15–1% vs 2–5%, respectively).<sup>17</sup>

In addition to PA, iron-deficiency anemia is also a common hematological finding of AIG, especially in the earlier stages.<sup>4</sup> Accordingly, 32% of our GC patients with AIG showed iron-deficiency anemia compared to 18% of GC patients with no AIG. It is difficult in clinical practice to distinguish whether the cause of iron-deficiency anemia in this specific population is cancer-related, AIG-related<sup>5</sup> or both.

The high five-year survival rate observed in our cohort of patients with GC even in the absence of AIG can be explained by the predominance of surgical patients with better survival.

One limitation of our study is the fact that the identification of patients with AIG was based on pathology records. As the characterization of the underlying gastritis is not explicitly recommended for the work-up of GC patients, the diagnosis of AIG among GC patients might have been underestimated. Furthermore, the small sample number resulted in ORs with wide CIs and prevented us from performing a multivariate analysis. However, our patients were matched a priori for

gender and age, and study results were confirmed in subgroup analyses.

In conclusion, in this study, PA was associated with earlier diagnosis of GC in AIG patients compared to non-AIG patients and contributes significantly to a better clinical outcome. A stronger awareness of a GC risk in patients with AIG is crucial to further improve the outcome of this selected group of patients.

#### Acknowledgements

The authors thank all patients and their families for participating in this study. The authors also thank Ursula Stolz and Marion Holley (Department of Gastroenterology, Otto-von-Guericke University, Magdeburg) for their experimental work. This work contains substantial parts of the doctoral thesis of FW.

#### Declaration of conflicting interests

MiV received honoraria by FALK, Malesci, Olympus, Shire. JH is a member of the advisory board of Ipsen, and received travel grants from Ipsen and Shire; he also received honoraria from Merck. PPG is proctor for Intuitive Surgical. OW received honoraria from Bayer, BMS, Celgene, Ipsen, Novartis, Roche and Shire; he is a member of the advisory boards of Amgen, Bayer, BMS, Celgene, Eisai, Falk, Merck, Novartis, Roche, Servier and Shire, and received support for conducting clinical trials from Medac, Novartis and MSD. MM received personal fees and/or grants from Falk foundation, MSD, Lilly, Roche, Pfitzer, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, MCI group. FL received personal fees from Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Biontech, Eli Lilly, Elsevier, Infomedica, Merck, MSD, Roche, Servier, grants, personal fees and non-financial support from BMS. PM is involved in speakers' bureau or consulting: Biocodex, Biohit, Danone, Mayoly-Spindler. MaV received honoraria from Nordic Pharma, Merck Serono, Bayer Vital, Lilly and Sirtex, and is a member of the advisory boards of Ipsen, Lilly, Nordic Pharma, BMS, MSD, Eisai and Amgen.

#### Ethics approval

This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethical approval was granted by the Ethics Committee of the Otto-von-Guericke University Hospital of Magdeburg on (approval number 170/12).


#### Funding

MaV and JS received support for this work from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (project number 275016020). The work content is independent of the funding.

#### Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. All participants included in the study consented to the publication of the data extracted from the statistical study. No individual patient data are reported.

#### ORCID iD

Marino Venerito  <https://orcid.org/0000-0001-8581-0974>

#### References

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(6): 394–424.
2. Coati I, Fassan M, Farinati F, et al. Autoimmune gastritis: pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015; 21(42): 12179.
3. Graham DY and Zou WY. Guilt by association: intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34(6): 458–464.
4. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(13): 2282–2289.e4.
5. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006; 107(4): 1673–1679.
6. Lahner E, Esposito G, Galli G, et al. Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions. *Transl Gastrointest Cancer* 2015; 4(4): 272–281.
7. Zhang Y, Weck MN, Schottker B, et al. Gastric parietal cell antibodies, helicobacter pylori infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(5): 821–826.
8. Toh BH, Sentry JW and Alderuccio F. The causative H+/K+ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today* 2000; 21(7): 348–354.
9. D'elios MM, Bergman MP, Azzurri A, et al. H+,K+-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 2001; 120(2): 377–386.
10. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, et al. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(Suppl 1): S8–S19.
11. Snyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, et al. Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol* 2014; 20(3): 613–629.
12. Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(4): 375–382.
13. Mahmud N, Stashek K, Katona BW, et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol* 2018; 32(1): 67–72.
14. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, et al. The changing face of noncardia gastric cancer incidence among US non-Hispanic whites. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(6): 608–615.
15. Siewert JR and Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85(11): 1457–1459.
16. Heinrichs SKM, Hess T, Becker J, et al. Evidence for *PTGER4*, *PSCA*, and *MBOAT7* as risk genes for gastric

- cancer on the genome and transcriptome level. *Cancer Med* 2018; 7(10): 5057–5065.
17. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, et al. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev* 2019; 18(3): 215–222.
  18. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10): 1161–1181.
  19. Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, et al. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16(1): 83–88.
  20. Negrini R, Savio A, Poiesi C, et al. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1996; 111(3): 655–665.
  21. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, et al. Anti-parietal cell antibodies—diagnostic significance. *Adv Med Sci* 2016; 61(2): 175–179.
  22. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 10(2): 80–83.
  23. Bizzaro N, Antico A and Villalta D. Autoimmunity and gastric cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2): 377.
  24. Lahner E and Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009; 15(41): 5121–5128.
  25. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al.; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60(10): 1309–1316.
  26. Venerito M, Varbanova M, Röhl F-W, et al. Oxyntic gastric atrophy in *Helicobacter pylori* gastritis is distinct from autoimmune gastritis. *J Clin Pathol* 2016; 69(8): 677–685.
  27. Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(5): 504–509.
  28. Ekström AM, Held M, Hansson L-E, et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; 121(4): 784–791.
  29. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51(04): 365–388.
  30. Venerito M, Radünz M, Reschke K, et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(7): 686–693.
  31. Miceli E, Lenti MV, Padula D, et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(7): 812–814.
  32. Marqués-Lespier JM, González-Pons M and Cruz-Correa M. Current perspectives on gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45(3): 413–428.
  33. Elsborg L and Mosbech J. Pernicious anaemia as a risk factor in gastric cancer. *Acta Med Scand* 2009; 206(1–6): 315–318.