

# Eine Routine-Magenbiopsie ist mehr als ein Helicobacter-Test

## Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: Observational cohort study in a low risk Western population.

Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W

BMJ 2015; 351:h3867

**OBJECTIVE:** To accurately measure the incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions and to quantify the excess incidence in comparison with people with normal mucosa on endoscopy and a general population.

**DESIGN:** Population based cohort study.

**SETTING:** Population of Sweden using data from its national disease registers.

**PARTICIPANTS:** 405,172 patients who had gastric biopsy samples taken for non-malignant indications between 1979 and 2011.

**MAIN OUTCOME MEASURES:** Incidence of gastric cancer, reported separately for patients with different mucosal changes in biopsy samples. Standardised incidence ratios provided estimation of the relative risk, using the general Swedish population as reference; and hazard ratios were derived from Cox regression modelling for internal comparisons with patients with normal gastric mucosa.

**RESULTS:** After excluding the first two years of follow-up, 1599 cases of gastric cancer were identified. The annual crude incidence of gastric cancer was  $20 \times 10^{-5}$  for those in the normal mucosa group

(standardised incidence ratio 1.0),  $42 \times 10^{-5}$  for those with minor changes (1.5),  $59 \times 10^{-5}$  for the gastritis group (1.8),  $100 \times 10^{-5}$  for the atrophic gastritis group (2.8),  $129 \times 10^{-5}$  for the intestinal metaplasia group (3.4) and  $263 \times 10^{-5}$  for the dysplasia group (6.5). Cox regression modelling confirmed that excess risks increased monotonically with progressive severity of gastric lesions, with the highest hazard ratio of 10.9 (dysplasia versus normal mucosa, 95% confidence interval 7.7 to 15.4). The increased incidence was stable throughout the follow-up period and the gaps between cumulative incidence curves grew continuously.

**CONCLUSIONS:** Among patients who undergo gastroscopy with biopsy for clinical indications, approximately 1 in 256 with normal mucosa, 1 in 85 with gastritis, 1 in 50 with atrophic gastritis, 1 in 39 with intestinal metaplasia and 1 in 19 with dysplasia will develop gastric cancer within 20 years. These numbers, along with cost-benefit analyses, should guide future surveillance policies for these particular patient groups.

**Zur Zeit erkranken in Österreich ca. 1.300 Personen pro Jahr an Magenkrebs (2012: 1.299; Durchschnitt 2010-2012: 1.324). Das bedeutet heute für jeden von uns ein Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr von 0,8%. Die Inzidenz nimmt stetig ab, bis 1994 erkrankten jährlich mehr als 2.000 Personen in Österreich (Statistik Austria).**

Als Correa's Cascade (*Cancer Res* 1990; 50:4731-6) bezeichnen wir heutzutage die Kausalkette von Helicobacter-

assoziierter Gastritis – Atrophie – intestinaler Metaplasie – Dysplasie und Karzinom vom intestinalen Typ. Helicobacter pylori ist neben dem intestinalen auch mit dem diffusen Typ des Magenkarzinoms assoziiert, jedoch in etwas geringerem Ausmaß.

Die zu besprechende Studie aus Schweden zeigt, wie hoch das Risiko nach einer klinisch indizierten Gastroskopie ist, später an einem Magenkarzinom zu erkranken, abhängig vom histologischen Befund der Indexgas-

troskopie. Neben den klassischen histologischen Diagnosen der Correa's Cascade wurde auch die Beziehung anderer, oft weniger klar definierter Befunde wie Atypie, (nicht intestinale) Metaplasie, Hyperplasie, Hypertrophie, benigne Tumore oder Polypen zur Magenkarzinomentstehung untersucht.

Die Studie nutzt die in Schweden nahezu perfekte Dokumentation der histologischen Befunde. 24 pathologische Institute arbeiten im gesamten

Land und verwenden ein einheitliches und vernetztes Dokumentationssystem. Die Endoskopien, das Krebsregister und die Sterbefälle sind in Schweden (und allgemein in Skandinavien) ebenfalls sehr vollständig und genau dokumentiert (ca. 98% Erfassungsgrad). Durch Zusammen- und Übereinanderlegen dieser Daten bekommt man Signale zu Zusammenhängen, in diesem Fall zum histologischen Befund einer Gastroskopie und einer späteren Magenkrebserkrankung. Unberücksichtigt blieben Karzinome, die in den ersten zwei Jahren nach der Gastroskopie klinisch auffällig wurden, da es sich dabei wohl um übersehene und nicht um sich erst entwickelnde Karzinome gehandelt haben dürfte.

Etwa 1.600 Magenkarzinome traten in der Kohorte von insgesamt ca. 400.000 Patienten im Studienzeitraum von 1979 bis 2011 auf. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug ungefähr zehn Jahre. Von einer Untergruppe der Patienten gab es zwei zeitlich getrennte Biopsien. Daraus wurden Progressions- und Regressionshäufigkeiten der Histologie errechnet.

### Nun zur Hauptaussage der Studie:

Unter schwedischen Patienten, die sich aus klinischen Gründen einer Gastroskopie unterzogen, wird etwa 1 aus 256 mit normaler Mukosa, 1 aus 85 mit Gastritis (80% mehr als in der Durchschnittsbevölkerung), 1 aus 50 mit atropher Gastritis, 1 aus 39 mit intestinaler Metaplasie und 1 aus 19 mit Dysplasie (450% mehr als in der Durchschnittsbevölkerung) im Verlauf von 20 Jahren Magenkrebs entwickeln. Das Risiko nimmt im Langzeitverlauf mit dem Voranschreiten

der Schwere histologischer Veränderungen zu und mit ihrer Regression ab. Neben den beschriebenen klassischen histologischen Befunden der Correa's Cascade steigern auch die oben angeführten unspezifischen Diagnosen das Risiko um das Zwei- bis Vierfache.

Die Forscher planen in Zukunft, da ja die Histo-Klötzchen nach wie vor zur Verfügung stehen, mit molekulogenetischen Methoden der Helicobacter-Infektion und ihren unterschiedlichen Pathogenitätsmerkmalen in Assoziation zur Karzinomentstehung nachzugehen, ebenso dem Einfluss des Rauchens, das auch aus den Schnitten nachweisbar ist. Es soll auch das Verwandtschaftsverhältnis der Patienten mit einbezogen werden, um die genetische Komponente der Magenkarzinomentstehung weiter zu charakterisieren.

Ich lerne aus dieser Studie, den histologischen Befund der Routinebiopsien aus Antrum und Corpus ernster zu nehmen, als ich das in der Vergangenheit getan habe. Es geht nicht nur um den Infektionsstatus mit Helicobacter pylori. Manche Guidelines empfehlen uns, Patienten mit chronisch-atropher Gastritis und diffuser intestinaler Metaplasie alle drei Jahre endoskopisch zu kontrollieren.

Eine Dysplasie, auch eine niedriggradige, ist mit einem erheblichen Risiko behaftet und bedarf engmaschiger Kontrollen oder einer unmittelbaren Entfernung.

Aber auch unspezifische endoskopische Befunde wie Atypie bergen ein bemerkenswertes Risiko. Lifestyle-Einflüsse, z. B. Rauchen oder Ernährung und genetische Einflüsse können wir heute noch wenig genau quantitativ bewerten und in Kontrollkonzepte einbauen.

### Sollten uns diese Daten Anlass geben, eine Vorsorgegastroskopie einzuführen wie in Japan, Korea und Taiwan?

Oder sollen wir ein serologisches Vorscreening mit Pepsinogen I/II, Gas-trinspiegel und Helicobacter-IgG-Antikörpern initiieren, um Patienten mit Atrophie und Hp-Infektion für eine Gastroskopie auszuwählen?

Mehrheitlich wird das noch von der Gesundheitspolitik und Guideline-Komitees abgelehnt, aber im klinischen Alltag unter wenig strukturierten Umständen versteckt gelebt.

Um zur Sinnhaftigkeit einer Vorsorgegastroskopie für alle eine fundierte Aussage treffen zu können, müsste man die Kosten einer Gastroskopie für ein bestimmtes Land berechnen, die Modalitäten (ab wann, wie oft, bis wann, gemeinsam mit Vorsorgekoloskopie) festlegen und neben dem Nutzen für die Frühdiagnose des Magenkarzinoms auch jene für das Ösophaguskarzinom, das Larynxkarzinom und einige weitere seltene Entitäten einbeziehen.

Auch müssten Komplikationen und falsch-positive Ergebnisse mitbedacht werden. Dann könnte eine rationale Nutzen-Kosten-Abwägung stattfinden. Oder sollten wir besser gleich über ein Gesamtkonzept zur „Magen-Darm-Gesundheit“ nachdenken, das über die gesamte Lebenszeit hinweg Darmkrebs, Pankreaskarzinom, Hepatoma und Leberzirrhose bzw. Hepatitis in die Vorsorgeüberlegungen mit-einbezieht?

Interessenkonflikte: Keine

**Prim. Prof. Dr. Rainer Schöfl**

4. Interne Abteilung

KH der Elisabethinen

Linz

rainer.schoefl@elisabethinen.or.at