

Ösophagus

Nicht-neoplastische Erkrankungen

Klinische Angaben

- Basisangaben siehe Kapitel ,Chirurgische Pathologie
- Hauptsymptome
- Dauer der Erkrankung
- Dauer des jetzigen Leidens
- Endoskopische Befunde
 - Zustand der Mukosa
 - Erworbene oder kongenitale strukturelle Anomalien
 - Erkrankungsmuster (fokal, diffus)
- Art und Lokalisation des eingesandten Gewebes
- Klinische Differentialdiagnose
- Relevante laborchemische Befunde
- Zusatzinformationen
 - Vorausgegangene Eingriffe
 - Therapie und Medikamenteneinnahme, insbesondere Einnahme von Protonen-Pumpeninhibitoren
 - Resultate mikrobiologischer Untersuchungen
 - Vorausgegangene Transplantationen
 - Andere relevante Erkrankungen

Makroskopie

Resektat

- Vgl Ösophaguskarzinom (Resektate werden bei nicht-neoplastischen Erkrankungen nur in sehr wenigen Ausnahmefällen durchgeführt)

Biopsie

- Anzahl Fragmente
- Grösse (in grösster Dimension)

Verarbeitung/Zuschnitt

Grundsätzlich sollten alle eingesandten Biopsiefragmente vollständig untersucht werden. Die Einbettung sollte nach Möglichkeit orthogonal zur Schleimhautoberfläche erfolgen.

Berichterstattung

- Lokalisation des Befundes
- Art des Epithels (Plattenepithel, gastrisches Epithel mit/ohne intestinale Metplasie)
- Verteilungsmuster (kontinuierlich, diskontinuierlich)
- Befunde des Plattenepithels (Akanthose, Hyper-/Parakeratose, Hypergranulose, Spongiose, Basalzellhyperplasie, Zeichen einer Akantholyse oder Spaltbildung)
- Vermehrung von intraepithelialen Entzündungszellen (Neutrophile/eosinophile Granulozyten, Lymphozyten)

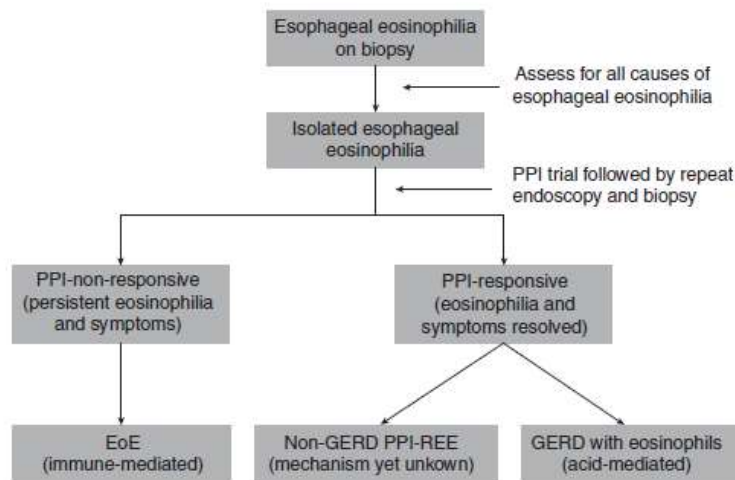
- Viruszytopathische Veränderungen
- Subepitheliales Stroma (falls mitbiopsiert)
- Pilze

Einteilung der Ösophagitiden nach Ätiologie (modifiziert nach Riddell 2014 und Odze 2015)

1. *Gastroösophagealer Reflux*
2. *Infektiöse Ösophagitis*
 - Virale Ösophagitis
 - Pilzösophagitis
 - Bakterielle Ösophagitis
 - Parasitäre Ösophagitis
3. *Iatrogene/ingestionsbedingte Ösophagitis*
 - Pillenösophagitis, medikamenten-assoziierte Ösophagitis
 - Radiogene Ösophagitis
 - Bolus-assoziiertes Schaden
 - Tubus-assoziiertes Schaden
4. *Ösophagitis bei Systemerkrankung*
 - M. Crohn
 - Sarkoidose
 - Kollagenosen
 - Ösophageale Manifestation kutaner Erkrankungen
 - Graft versus Host Disease (GvHD)
 - M. Behçet
5. *Primäre eosinophile Ösophagitis und PPI-responsive ösophageale Eosinophilie*
6. *Vaskulär bedingte Ösophagitis*
 - Akute nekrotisierende Ösophagitis
7. *Übrige Ösophagitiden, deskriptive Ösophagitiden*
 - Ösophagitis dissecans superficialis
 - Lymphozytäre Ösophagitis
 - Cameron-Ulkus

Biopsien mit Frage nach eosinophiler Ösophagitis:

Diagnostischer Algorithmus:



Guideline American College of Gastroenterology: Minimal 2-4 Biopsien aus dem proximalen und distalen Ösophagus sowie Biopsien aus dem Antrum und /oder Duodenum.

Begriffe:

Ösophageale Eosinophilie: ≥ 15 eosinophile Granulozyten/HPF (40x)

Eosinophile Ösophagitis: Immunologische Genese, keine klinische/endoskopische oder histologische Besserung auf PPI

PPI-responsive ösophageale Eosinophilie : Wahrscheinlich immunologische Genese (genauer Mechanismus unbekannt), definitionsgemäss deutliche klinisch/endoskopische und histologische Besserung auf PPI

Berichterstattung:

Anzahl eosinophile Granulozyten/HPF (in Hotspot) pro Lokalisation

Falls vorhanden: Ausbildung von Mikroabszessen (Cluster mit ≥ 4 eosinophilen Granulozyten)

Weitere relevante Merkmale:

Spongiose

Basalzellhyperplasie

Falls vorhanden: Fibrose des subepithelialen Stromas mit/ohne Einlagerung von eosinophilen Granulozyten

Initiale Biopsie: Möglichkeit einer PPI-REE beachten

Neoplastische Erkrankungen

A. Vorläuferläsionen

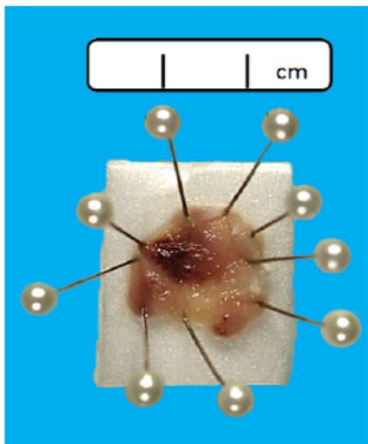
Klinische Angaben

- Basisangaben siehe Kapitel ‚Chirurgische Pathologie‘
- Vorgängige Befunde:
 - Barrett-Ösophagus, Dysplasie
 - Vorausgegangene Eingriffe
- Relevante Befunde in den bildgebenden Verfahren
- Relevante klinische und laborchemische Befunde
- Vorausgegangene Therapien

Makroskopie

- Anatomische Lokalisation
- Anzahl Fragmente
- Masse (grösster Durchmesser), EMR: 3 Dimensionen
- Endoskopische Mukosa Resektion (EMR): Sichtbare Läsionen beschreiben, Abstand zum nächsten Resektatrand

Verarbeitung/Zuschnitt EMR :



- Auf Unterlage gepinnt fixieren (s. Bild)
- Tuschemarkierung der Resektionsfläche, eventuelle Orientierung beachten
- Vollständige histologische Aufarbeitung in Lamellen (Beurteilung der Ränder muss möglich sein)

Berichterstattung

Art der Vorläuferläsion:

Barrett-Mukosa: Vienna Classification

- ohne Dysplasie
- Veränderungen ‚indefinite for dysplasia‘
- niedriggradige Dysplasie
- hochgradige Dysplasie

Plattenepitheldysplasie

- niedriggradige Dysplasie
- hochgradige Dysplasie

B. Ösophaguskarzinom

Anatomische Definitionen (UICC, 8. Auflage 2017):

- Adenokarzinome mit einem Epizentrum
 - innerhalb von 2 cm oder weniger vom ösophagogastrischen Übergang, welche in den Ösophagus reichen oder
 - innerhalb der proximalen 2 cm der Kardia (Siewert I/II)werden als Adenokarzinome des Ösophagus klassifiziert.
- Adenokarzinome mit einem Epizentrum unterhalb der proximalen 2 cm der gastrischen Kardia werden als Magenkarzinome klassifiziert.

Klinische Angaben

- Basisangaben siehe Kapitel ‚Chirurgische Pathologie‘
- Vorgängige Befunde:
 - Barrett-Ösophagus, Dysplasie
 - Vorausgegangene Eingriffe
- Relevante Befunde in den bildgebenden Verfahren
- Art des chirurgischen Eingriffes
- Intraoperative Befunde
- Anatomische Lokalisation des chirurgischen Präparates
- Art des Präparates
- Präoperatives Stadium des Tumors
- Vorausgegangene neoadjuvante Therapie

Makroskopie

Biopsie

- Anzahl Fragmente
- Grösse (in grösster Dimension)

Endoskopische Mukosa Resektion vgl oben

Resektat

- Zustand des Gewebes
 - Nativ/fixiert
 - Nicht eröffnet/eröffnet
- Art des Gewebes
 - Resektat, Nachresektat
 - Länge des Präparates (fixiert oder unfixiert gemessen) und andere mitresezierte Strukturen (Magen)
- Tumorbeschreibung
 - Lokalisation des Tumors: Tumor in Bezug zum ösophagogastrischen Übergang
 - Tumor liegt ganz im tubulären Ösophagus

- Abstand des Tumors zum ösophagogastrischen Übergang
- Überwiegende Tumormasse liegt im distalen tubulären Ösophagus und reicht in den ösophagogastrischen Übergang
- Tumormitte liegt am ösophagogastrischen Übergang
- Überwiegende Tumormasse liegt im proximalen Magen und der Tumor reicht in den ösophagogastrischen Übergang
- Grösse des Tumors oder des Tumorbettes (3 Dimensionen)
- Abstand zum proximalen, zum distalen und zum zirkumferentiellen Resektatrand
- Infiltrationstiefe auf Schnitt
- Zusätzliche Angaben
 - Übrige Schleimhaut (Verfärbungen, Erosionen/Ulcera)
 - Dilatationen oder Strukturen
- Anzahl Lymphknoten im periösophagealen und im perigastrischen Fettgewebe
 - Maximaler Durchmesser
 - Tumorverdächtig ja/nein

Verarbeitung/Zuschnitt:

- Maximale Tumoreindringtiefe in Bezug zum zirkumferentiellen Resektatrand
- Nach neoadjuvanter Therapie: Tumorbett vollständig einbetten bis Tumorbett von 8 cm. Wenn Tumorbett > 8 cm, längster Querschnitt und Längsschnitt
- Oraler und aboraler Resektionsrand
- Ösophagogastrischer Übergang
- Übergangszone von Adventitia und Peritoneum
- Alle Lymphknoten (grosse, makroskopisch klar befallene Lymphknoten können nur exemplarisch untersucht werden)

Gewebe für Zusatzuntersuchungen (z.B. Tumorbank) falls möglich.

Berichterstattung

Biopsie

- Invasives Karzinom
- Histologischer Subtyp (s. u.)
- Vorliegen von Lymphgefäss- oder Veneninfiltration, falls vorhanden
- Andere Befunde (Barrett-Schleimhaut, Vorläuferläsion gem. oben)

Resektat

- Art des Präparates
 - EMR
 - Ösophagektomie
 - Ösophagogastrektomie
- TNM Stadium: Gemäss der aktuell gültigen TNM Klassifikation der UICC
- Tumorgrad
 - G1
 - G2
 - G3

- Grading nicht anwendbar
- Lymphangioinvasion peritumoral
 - Vorhanden
 - Nicht vorhanden
- Blutgefässinvasion peritumoral
 - Vorhanden
 - Nicht vorhanden
- Perineurale Invasion
 - Vorhanden
 - Nicht vorhanden
- Histologischer Tumortyp (WHO 2010)
 - Adenokarzinom
 - Plattenepithelkarzinom
 - Adenosquamöses Karzinom
 - Neuroendokrines Karzinom
 - Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom
 - Grosszelliges neuroendokrines Karzinom
- Bei Adenokarzinomen: Lauren-Klassifikation
 - Intestinaler Typ
 - Diffuser Typ
 - Gemischter Typ
- Resektionsränder:
 - Abstand zum oralen und aboralen Resektionsrand
 - Abstand zum tiefen Resektionsrand
- Zusatzangaben:
 - Dysplasie
 - Barrett-Mukosa

St. nach neoadjuvanter Therapie: Regressionsgradsysteme

Tumorregressionsgrad (TRG) nach Becker	
TRG 1a	Kein residueller Tumor/Tumorbett
TRG 1b	< 10% residueller Tumor/Tumorbett
TRG 2	10-50% residueller Tumor/Tumorbett
TRG 3	>50% residueller Tumor/Tumorbett

Tumorregressionsgrad (TRG) nach Mandard	
TRG 1	Komplette Regression (nur Fibrose, kein Tumorgewebe nachweisbar)
TRG 2	Fibrose mit vereinzelt Tumorzellen
TRG 3	Fibrose und Tumorzellen mit Überwiegen der Fibrose
TRG 4	Fibrose und Tumorzellen mit Überwiegen von Tumorzellen
TRG 5	Tumorgewebe ohne Zeichen der Regression

Bei St. n. neoadjuvanter Therapie können sich ausgedehnte extrazelluläre Muzinseen im Bereich des ehemaligen Tumorbetts, in Lymphknoten und in Metastasen bilden, welche als Zeichen der Tumorregression zu interpretieren sind. Der Nachweis von residuellen Tumorzellen innerhalb solcher Muzinseen ist erforderlich, um als TNM-relevante Tumorresiduen bezeichnet zu werden (ggf. ist hierzu Panzytokeratin IHC zur Visualisierung von Tumorzellen hilfreich)

- Übrige Befunde:
 - Intestinale Metaplasie (Barrett-Mukosa)
Mit/ohne niedriggradiger/hochgradiger Dysplasie
 - Plattenepitheldysplasie
 - Ösophagitis
 - Gastritis

C. Molekulare Biomarker

HER2-neu Status beim Adenokarzinom

HER2-neu ist in 15-30% der Adenokarzinome des Ösophagus amplifiziert bzw. überexprimiert. Im Gegensatz zum Mammakarzinom ist die prognostische Rolle von HER2 nicht klar. Die Therapie durch Trastuzumab ist zugelassen bei Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus.

Es wird empfohlen, den HER2-Status zumindest bei allen Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus zu bestimmen, welche für eine Trastuzumabtherapie qualifizieren, zuerst durch Immunhistochemie, bei unklarem Status (2+, equivocal) durch in situ-Hybridisierung.

Immunhistochemie:

Antikörper:

Negativ (Score 0)

Negativ (Score 1+)

Equivocal (Score 2+)

Positiv (Score 3+)

Nicht auswertbar

Auswertung IHC beim Adenokarzinom des Magens und des ösophagogastrischen Übergangs :

Her2 IHC Score	IHC in Resektaten	IHC in Biopsien	HER2 Resultat
0	Keine Immunreaktivität oder membranäre Anfärbbarkeit in <10% der Tumorzellen	Keine Immunreaktivität oder komplett fehlende membranäre Immunreaktivität in allen Tumorzellen	IHC negativ
1+	Schwache/kaum sichtbare Immunreaktivität in $\geq 10\%$ der Tumorzellen, nur partielle membranäre Immunreaktivität	Tumorzellgruppe(n) (gilt als ≥ 5 Karzinomzellen) mit schwacher/kaum sichtbarer membranärer Immunreaktivität	IHC negativ
2+	Schwache bis mässige basolaterale oder laterale membranäre Immunreaktivität in $> 10\%$ der Tumorzellen	Tumorzellgruppe(n) mit schwacher bis mässiger basolaterale oder laterale membranäre Immunreaktivität	IHC equivocal
3+	Starke komplette basolaterale oder laterale membranäre Immunreaktivität in $> 10\%$ der Tumorzellen	Tumorzellgruppe(n) mit starker kompletter basolateraler oder lateraler membranärer Immunreaktivität	IHC positiv

In situ-Hybridisierung:

Negativ (nicht amplifiziert)

Positiv (amplifiziert)

Nicht konklusiv

Anzahl ausgezählter Zellen, Durchschnitt HER2-Signale/Zelle,
Durchschnitt CEP17-Signale/Zelle, HER2/CEP17-Ratio

D. Synoptische Berichtsvorlage

nach CAP (Version 3.2.0.0)/SGPath 2016

Einsendung:

Art des Materials:

Lokalisation des Tumors:

Tumorgrosse (nicht neoadjuvante Tumoren):

Histologischer Tumortyp:

Tumorigrad:

Tiefste infiltrierte Struktur:

Regionäre Lymphknoten:

Anzahl befallener Lymphknoten

Anzahl histologisch untersuchter Lymphknoten

Fakultativ: Extrakapsuläre Ausbreitung

Vorhanden

Nicht nachgewiesen

Lymphangioinvasion:

Vorhanden

Nicht nachgewiesen

Hämangioinvasion:

Vorhanden

Nicht nachgewiesen

Perineuralscheideninvasion:

Vorhanden

Nicht nachgewiesen

Resektatränder:

Abstand zum proximalen, distalen und zirkumferentiellen Resektatrand

EMR-Präparate: Abstand zum mukosalen und zum tiefen Resektatrand

Nachweis von Barrett-Mukosa mit/ohne Dysplasie,

Plattenepitheldysplasie

Bei neoadjuvant therapierten Karzinomen:

Grösse des Tumorbetts:

Therapieeffekt:

Zusätzliche pathologische Befunde:

TNM-Klassifikation (UICC, 8. Auflage, 2017):

Referenzen:

Abraham SC, Krasinskas AM, Correa AM, et al. Duplication of the muscularis mucosae in Barrett esophagus: an underrecognized feature and its implication for staging of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31(11):1719-1725.

Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 1 2016. National Comprehensive Cancer Network 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.

AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer Verlag, 2016.

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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*. 2010;376(9742):687-97.

Bartley AN, Christ J, Fitzgibbons PL, Hamilton SR, Kakar S, Shah MA, et al. Template for Reporting Results of HER2 (ERBB2) Biomarker Testing of Specimens From Patients With Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):618-20.

Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1521-30.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban HR, Theise ND, WHO Classification of Tumors of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Lyon: IARC Press, 2010

Christein JD, Hollinger EF, Millikan KW. Prognostic factors associated with resectable carcinoma of the esophagus. *Am Surg*. 2002;68(3):258-262; discussion 262-263.

Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):679-92; quiz 93.

Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH. UICC. Prognostic factors in cancer. Wiley-Liss. 3rd edition 2006. Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic esophagitis: concepts and controversies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(7):379-86.

Kumarasinghe P, Brown I, Charlton A, deBoer B, Eckstein R, Epari K, Gill A, Lam A, Lauwers G, Raftopoulos S, Price T. Tumours of the oesophagus and the gastro-oesophageal junction: Structured reporting protocol (1st edition). Royal College of Pathologists of Australasia 2013.

Kumarasinghe P, Brown I, Charlton A, deBoer B, Eckstein R, Epari K, Gill A, Lam A, Lauwers G, Streutker C, Raftopoulos S, Bourke M, Price T. Endoscopic resection (ER) of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: Structured reporting protocol (1st edition). Royal College of Pathologists of Australasia 2013. <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/e19e9dbd-a6a7-4f59-b100-67e7af355633/Protocol-endoscopic-resection-oesophagus.aspx2013>.

Lagarde SM, ten Kate FJ, de Boer DJ, Busch OR, Obertop H, van Janschoot JJ. Extracapsular lymph node involvement in node-positive patients with adenocarcinoma of the distal esophagus or gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol* 2006 Feb; 30(2):171-6

Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680-6.

Mapstone NP, RCPATH Cancer Services Working Group. Dataset for the histopathological reporting of esophageal carcinoma (2nd edition). Royal College of Pathologists 2007. <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/q006oesophagealdatasetfinalfeb07-pdf.html2007>.

Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. Elsevier Saunders. 3rd edition 2015.

Rice RW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer. *J Thorac Oncol* 2017 Jan; 12(1):36-42

Riddell R, Dhanpat J, Lewin, Weinstein and Riddell's Gastrointestinal Pathology and its Clinical Implications. Wolters Kluwer, 2nd edition 2014.

Shepherd NA, Warren BF, Williams GT, Greenson JK, Lauwers GY, Novelli MR. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. Wiley-Blackwell. 5th edition 2013.

Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. UICC TNM Classification of malignant tumors (8th edition). New York: Wiley-Blackwell, 2017.

Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakleh R, Shi C, Tang LH, Compton CC. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Esophagus. College of American Pathologists 2016.
<http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-esophagus-16protocol-3200.pdf2016>.

Wittekind Ch, Compton CC, Brierley, Sobin LH. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use (4th edition). New York, NY: Wiley, 2012.

Autoren:

H. Dawson, G. Cathomas, A. Lugli, R. Langer
April 2017