

# Esofago

## Patologie non neoplastiche

### Informazioni cliniche

- Per informazioni di base si veda il capitolo Patologia chirurgica
- Sintomi principali
- Durata della malattia
- Durata della patologia in corso
- Risultati endoscopici
  - Stato della mucosa
  - Anomalie strutturali acquisite o congenite
  - Modelli di patologia (focale, diffusa)
- Tipo e posizione del tessuto inviato
- Diagnosi clinica differenziale
- Risultati chimici di laboratorio rilevanti
- Ulteriori informazioni
  - Interventi precedenti
  - Terapia e farmaci, in particolare assunzione di inibitori della pompa protonica
  - Risultati delle analisi microbiologiche
  - Trapianti precedenti
  - Altre patologie rilevanti

### Macroscopia

#### Tessuto resecato

- Cfr. carcinoma esofageo (le resezioni vengono eseguite solo in pochissimi casi eccezionali in patologie non neoplastiche)

#### Biopsia

- Numero di frammenti
- Dimensioni (nella misura maggiore)

### Trattamento/Recisione

In linea di principio, tutti i frammenti bioptici inviati devono essere analizzati in modo completo. Se possibile, l'incorporazione deve essere ortogonale alla superficie della mucosa.

### Reportistica

- Localizzazione dei risultati
- Tipo di epitelio (epitelio squamoso, epitelio gastrico con/senza metaplasia intestinale)
- Schemi di distribuzione (continuo, discontinuo)
- Risultati dell'epitelio squamoso (acantosi, iper/paracheratosi, ipergranulosi, spongiosi, iperplasia basocellulare, segni di acantolisi o coloboma)

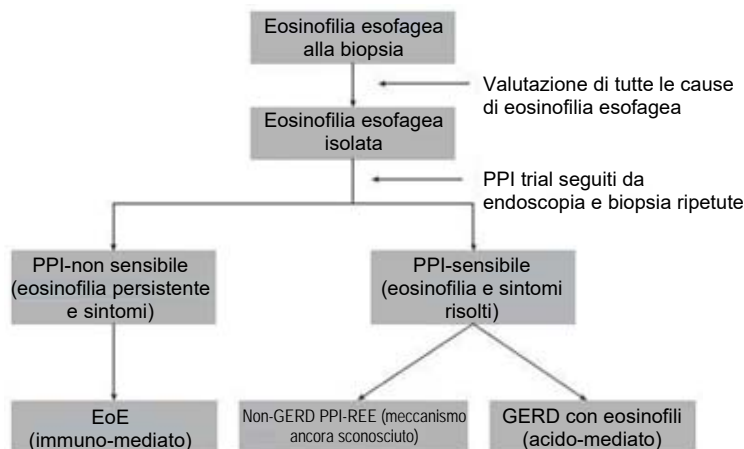
- Proliferazione delle cellule infiammate intraepiteliali (granulociti neutrofili/eosinofili, linfociti)
- Cambiamenti citopatici del virus
- Stroma subepiteliale (se sottoposto a biopsia)
- Funghi

Classificazione delle esofagiti secondo l'eziologia (modificata secondo Riddell 2014 e Odze 2015)

1. *Reflusso gastro-esofageo*
2. *Esofagite infettiva*
  - Esofagite virale
  - Esofagite fungina
  - Esofagite batterica
  - Esofagite parassitaria
3. *Esofagite iatrogena/da indigestione*
  - Esofagite da pillola, esofagite associata a farmaci
  - Esofagite radiogenica
  - Danni associati al bolo
  - Danni associati al tubo
4. *Esofagite in malattia sistemica*
  - M. Crohn
  - Connettivite sarcoidosi
  - Manifestazione esofagea di patologie cutanee
  - Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)
  - M. Behçet
5. *Esofagite eosinofila primaria ed eosinofilia esofagea PPI-sensibile*
6. *Esofagite vascolare*
  - Esofagite necrotizzante acuta
7. *Altre esofagiti, esofagiti descrittive*
  - Esofagite dissecante superficiale
  - Esofagite linfocitaria
  - Ulcera di Cameron

Biopsie con problema di esofagite eosinofila:

Algoritmo diagnostico:



Linee guida dell'American College of Gastroenterology: almeno 2-4 biopsie dall'esofago prossimale e distale e biopsie dall'antrum e/o dal duodeno.

Termini:

Eosinofilia esofagea:  $\geq 15$  granulociti eosinofili/HPF (40x)

Esofagite eosinofila: genesi immunologica, nessun miglioramento clinico/endoscopico o istologico da PPI

Eosinofilia esofagea PPI-sensibile: probabilmente genesi immunologica (meccanismo esatto sconosciuto), miglioramento clinico/endoscopico e istologico chiaro da PPI

Relazione:

Numero di granulociti eosinofili/HPF (in hotspot) per localizzazione

Se disponibile: Formazione di microabscessi (cluster con  $\geq 4$  granulociti eosinofili)

Altre caratteristiche rilevanti:

Spongiosi

Iperplasia basocellulare

Se disponibile: Fibrosi dello stroma subepiteliale con/senza granulociti eosinofili

Biopsia iniziale: Considerare la possibilità di un PPI-REE

## Malattie neoplastiche

### A. Lesioni preneoplastiche

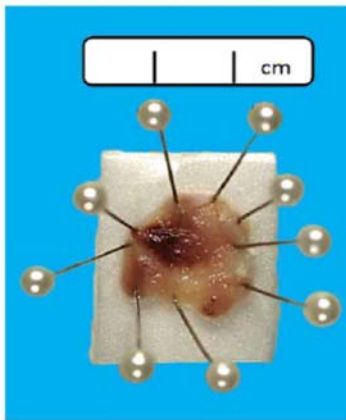
#### Informazioni cliniche

- Per informazioni di base vedi capitolo “Patologia chirurgica”
- Risultati precedenti:
  - Esofago di Barrett, displasia
  - Interventi precedenti
- Risultati rilevanti nelle procedure di imaging
- Referti clinici e chimici di laboratorio rilevanti
- Terapie precedenti

#### Macroscopia

- Localizzazione anatomica
- Numero di frammenti
- Massa (diametro maggiore), EMR: 3 dimensioni
- Tessuto resecato mucosa endoscopica (EMR): Descrivere le lesioni visibili, la distanza dal bordo del tessuto resecato successivo

#### Trattamento/Recisione EMR:



- Fissaggio bloccato sulla base (vedi foto)
- Notare marcatura a inchiostro dell'area del tessuto resecato, possibile orientamento
- Preparazione istologica completa in lamelle (la valutazione dei bordi deve essere possibile)

#### Reportistica

Tipo di lesione preneoplastica:

Mucosa di Barrett: Classificazione di Vienna

- senza displasia
- Modifiche “indefinite per displasia”
- displasia di grado basso

- displasia di grado elevato
- Displasia epiteliale squamosa
- displasia di grado basso
  - displasia di grado elevato

## **B. Cancro esofageo**

Definizioni anatomiche (UICC, 8a edizione 2017):

- Adenocarcinomi con un epicentro
  - entro 2 cm o meno dalla transizione gastroesofagea che raggiunge l'esofago oppure
  - all'interno dei 2 cm prossimali del cardias (Siewert I/II) sono classificati come adenocarcinomi dell'esofago.
- Gli adenocarcinomi con un epicentro al di sotto dei 2 cm prossimali del cardias gastrico sono classificati come carcinomi gastrici.

### **Informazioni cliniche**

- Per informazioni di base vedi capitolo “Patologia chirurgica”
- Risultati precedenti:
  - Esofago di Barrett, displasia
  - Interventi precedenti
- Risultati rilevanti nelle procedure di imaging
- Tipologia di intervento chirurgico
- Risultati intraoperatori
- Localizzazione anatomica del preparato chirurgico
- Tipo di preparato
- Stadio preoperatorio del tumore
- Precedente terapia neoadiuvante

### **Macroscopia**

#### Biopsia

- Numero di frammenti
- Dimensioni (nella misura maggiore)

Tessuto resecato mucosa endoscopica cfr. sopra

#### Tessuto resecato

- Stato del tessuto
  - Nativo/fisso
  - Non aperto/aperto
- Tipologia del tessuto
  - Tessuto resecato, resezione successiva
  - Lunghezza del preparato (misurato fisso o non fisso) e altre strutture co-resecate (stomaco)
- Descrizione del tumore
  - Localizzazione del tumore: Tumore in relazione alla transizione gastroesofagea

- Il tumore si trova interamente nell'esofago tubolare
- Distanza del tumore dalla transizione gastroesofagea
- La massa tumorale predominante si trova nell'esofago tubolare distale e si estende nella transizione gastroesofagea
- Il centro tumorale si trova alla transizione gastroesofagea
- La massa tumorale predominante si trova nello stomaco prossimale e il tumore si estende nella transizione gastroesofagea
- Dimensioni del tumore o del letto tumorale (3 dimensioni)
- Distanza dal bordo del tessuto resecato prossimale, distale e circonferenziale
- Profondità di infiltrazione al taglio
- Ulteriori informazioni
  - Altre mucose (scolorimento, erosioni/ulcere)
  - Dilatazioni o strutture
- Numero di linfonodi nel tessuto adiposo periesofageo e perigastrico
  - Diametro massimo
  - Tumore sospetto sì/no

### **Trattamento/Recisione:**

- Massima profondità di penetrazione del tumore in relazione al bordo del tessuto resecato circonferenziale
- Dopo la terapia neoadiuvante: Incorporare completamente il letto tumorale fino a un letto tumorale di 8 cm. Se letto tumorale > 8 cm, sezione trasversale e longitudinale più lunga
- Bordo del tessuto resecato orale e aborale
- Transizione gastroesofagea
- Zona di transizione dell'avventizia e del peritoneo
- Tutti i linfonodi (i linfonodi grandi, macroscopicamente chiaramente colpiti possono essere esaminati solo a titolo di esempio)

Tessuto per ulteriori esami (ad es. banca dei tumori), se possibile.

### **Reportistica**

#### Biopsia

- Carcinoma invasivo
- Sottotipo istologico (vedi sotto)
- Presenza di infiltrazioni linfatiche o venose, se presenti
- Altri risultati (mucosa di Barrett, lesione preneoplastica, vedi sopra)

#### Tessuto resecato

- Tipo di preparato
  - EMR
  - Esofagectomia
  - Esofagogastrectomia
- Stadio TNM: Secondo la classificazione TNM attualmente valida dell'UICC

- Grado di tumore
  - G1
  - G2
  - G3
  - Classificazione non applicabile
- Linfangioinvasione peritumorale
  - Disponibile
  - Non presente
- Invasione vascolare peritumorale
  - Disponibile
  - Non presente
- Invasione perineurale
  - Disponibile
  - Non presente
- Tipo di tumore istologico (OMS 2010)
  - Adenocarcinoma
  - Carcinoma epiteliale squamocellulare
  - Carcinoma adenosquamoso
  - Carcinoma neuroendocrino
  - Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule
  - Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
- Per l'adenocarcinoma: Classificazione di Lauren
  - Tipo intestinale
  - Tipo di tipo diffuso
  - Tipo misto
- Margini di resezione:
  - Distanza dal margine di resezione orale e aborale
  - Distanza dal bordo del tessuto resecato profondo
- Ulteriori informazioni:
  - Displasia
  - Mucosa di Barrett

Stato dopo la terapia neoadiuvante: sistemi di gradi di regressione

Grado di regressione tumorale (TRG) secondo Becker	
TRG 1a	Nessun residuo di tumore/letto tumorale
TRG 1b	<10% di tumore/letto tumorale residuo
TRG 2	10-50% tumore/letto tumorale residuo
TRG 3	>50% tumore/letto tumorale residuo

Grado di regressione tumorale (TRG) secondo Mandard	
TRG 1	Regressione completa (solo fibrosi, nessun tessuto tumorale rilevabile)
TRG 2	Fibrosi con cellule tumorali isolate
TRG 3	Fibrosi e cellule tumorali con predominanza di fibrosi
TRG 4	Fibrosi e cellule tumorali con predominanza di cellule tumorali
TRG 5	Tessuto tumorale senza segni di regressione

Dopo terapia neoadiuvante, nell'area dell'ex letto tumorale, nei linfonodi e nelle metastasi si possono formare mucine extracellulari estese, che possono essere interpretate come segni di regressione tumorale. Il rilevamento di cellule tumorali residue all'interno di tali mucine è necessario per essere descritto come residui tumorali rilevanti per TNM (eventualmente la pan-citoceratina IHC è utile per la visualizzazione delle cellule tumorali)

- Altri risultati:
  - Metaplasia intestinale (mucosa di Barrett)
    - Con/senza displasia di grado basso/senza displasia di grado elevato
  - Displasia epiteliale squamosa
  - Esofagite
  - Gastrite

## C. Biomarcatori molecolari

### HER2-nuovo stato nell'adenocarcinoma

HER2-neu è amplificato o sovraespresso nel 15-30% degli adenocarcinomi dell'esofago. A differenza del cancro al seno, il ruolo prognostico di HER2 non è chiaro. La terapia con Trastuzumab è approvata per i pazienti con adenocarcinoma dell'esofago inoperabile, localmente avanzato, ricorrente o metastatico.

Si raccomanda di determinare lo stato di HER2 almeno in tutti i pazienti con adenocarcinoma esofageo che si qualificano per la terapia con Trastuzumab, prima con l'immunoistochimica e, se lo stato non è chiaro (2+, equivoco), con l'ibridazione in situ.

Immunoistochimica:

Anticorpi:

Negativo (Punteggio 0)

Negativo (Punteggio 1+)

Equivoco (Punteggio 2+)

Positivo (Punteggio 3+)

Non analizzabile



Valutazione IHC nell'adenocarcinoma dello stomaco e nella transizione gastroesofagea:

Her2 IHC Punteggio	IHC nei tessuti resecati	IHC nelle biopsie	Risultato HER2
0	Nessuna immunoreattività o colorazione della membrana in <10% delle cellule tumorali	Nessuna immunoreattività o immunoreattività membranale completamente mancante in tutte le cellule tumorali	IHC negativo
1+	Immunoreattività debole/appena visibile in $\geq 10\%$ delle cellule tumorali, immunoreattività membranale solo parziale	Gruppi di cellule tumorali (considerate $\geq 5$ cellule carcinomatose) con immunoreattività membranale debole/appena visibile	IHC negativo
2+	Immunoreattività da debole a moderata membranale basolaterale o laterale in $>10\%$ delle cellule tumorali	Gruppo(i) di cellule tumorali con immunoreattività basolaterale o laterale membranale da debole a moderata	IHC equivoco
3+	Forte immunoreattività completa membranale basolaterale o laterale in $>10\%$ delle cellule tumorali	Gruppo(i) di cellule tumorali con forte immunoreattività completa membranale basolaterale o laterale	IHC positivo

Ibridazione in situ:

Negativo (non amplificato)

Positivo (amplificato)

Non esaustivo

Numero di cellule contate, media segnali HER2/cellula, media segnali CEP17/cellula, rapporto HER2/CEP17

## D. Modello di rapporto sinottico

secondo CAP (versione 3.2.0.0)/SPath 2016

Presentazione:

Tipo di materiale:

Localizzazione del tumore:

Dimensioni del tumore (tumori non neoadiuvanti):

Tipo di tumore istologico:

Grado di tumore:

Struttura infiltrata più profonda:

Linfonodi regionali:

Numero di linfonodi interessati

Numero di linfonodi esaminati istologicamente

*Facoltativo:* Propagazione extracapsulare

Disponibile

Non dimostrato

Linfangioinvasione:

Disponibile

Non dimostrato

Emangio-invasione:

Disponibile

Non dimostrato

Invasione perineurale:

Disponibile

Non dimostrato

Margini di resezione:

Distanza dai preparati EMR del margine del tessuto resecato prossimale, distale e circonferenziale: Distanza dal bordo del tessuto resecato della mucosa e profondo Rilevazione della mucosa di Barrett con/senza displasia, displasia epiteliale squamosa

Per carcinomi trattati con terapie neoadiuvanti:

Dimensioni del letto tumorale:

Effetto terapeutico:

Ulteriori risultati patologici:

Classificazione TNM (UICC, 8a edizione, 2017):

## Riferimenti:

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. Versione 1 2016. National Comprehensive Cancer Network 2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).

AJCC Cancer Staging Manual. 8° edizione 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. 3<sup>rd</sup> edition 2006. Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: 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 (1° edizione). 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 (1° edizione). Royal College of Pathologists of Australasia 2013. <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/e19e9dbd-a6a7-4f59-b100-67e7af355633/Protocol-endoscopic-resectionoesophagus.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 (2° edizione). Royal College of Pathologists 2007. <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g006oesophagealdatasetfinalfeb07-pdf.html2007>.

Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. Elsevier Saunders. 3° edizione 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, 2° edizione 2014.

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

Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. UICC TNM Classification of malignant tumors (8° edizione). 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 (4° edizione). New York, NY: Wiley, 2012.

#### Autori:

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