

<b>Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi</b>		
<b>Esofagus</b>		
<b>Framtagen av Denis Nastic för GI-KVAST</b>	<b>Fastställt: 2022-03-10</b>	<b>Sidor: 10</b>

## 1. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Biopsier fixeras omedelbart i 10%, neutral buffrad formalin (4% formaldehyd). Ju fler väl tilltagna biopsier som tas per tagställe, desto större sannolikhet att erhålla representativt material. För att man ska kunna besvara frågeställning Eosinofil esofagit måste biopsi tas från både proximala och distala esofagus. Mukosaresektat, oavsett om i sin helhet eller fragmenterat, nålas innan formalinfixering upp på platta med mukosasidan uppåt och med de kirurgiska sidoresektionsränderna markerade, ex.vis med knappnålar i avvikande färg, såvida man vill veta exakta marginaler i riktningar.

Esofagusresektat bör skickas till patologen i färskt skick. Om så inte är möjligt ska preparatet uppklippas fram till 1 cm proximalt och distalt om tumörområdet samt nålas upp på platta innan formalinfixering. Inläggning av skumgummitampong i ouppklippta området förbättrar fixeringen.

## 2. Anamnestisk remissinformation

Insändaren anger indikation för provtagning, endoskopiska fynd och frågeställning. För biopsier anges avståndet från tandraden och/eller gastroesofageala övergången (GEJ, definierat som den proximala gränsen av de gastriska vecken). Det bör tydligt framgå om och i så fall vilket biopsimaterial som härrör från cardiaområdet för att förhindra förvirring angående möjlig bedömning avseende metaplasi.

## 3. Utskärningsanvisning

För mukosaresektat bör utskärningen planeras så att minsta avstånd mellan lesion och sidoresektionsyta kan visualiseras histologiskt. Djupa- och sidoresektionsytan bör tuschas. Tillvaratagna bitar ska nogsamt orienteras och hela resektatet bäddas.

Generellt gäller för esofagusresektat följande rekommendationer vid såväl adenocarcinom som skivepitelcancer:

1: Uppklippning av esofagusdelen sker i det vänstra omfånget d v s fortsättningen av uppklippningen av vertrikelresektatets majorsida men tumörområdet lämnas intakt och skumgummitampong eller dylikt inläggs vid fixering.

2: Fixering görs i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd).

3: Måttangivelser noteras. Särskilt bör framgå avståndet mellan tumör och resektionsränder. Separat mått anges från övre resektionsranden till övergång mellan makroskopiskt synligt skivepitel och begynnande körtelepitel.

4: WHO 2019<sup>1</sup> klassificerar esofageala adenocarcinom och adenocarcinom från gastroesofageala övergången som samma tumör då de i stort har liknande etiologi, biologi och histologi. Enligt senaste TNM-klassifikationen<sup>2</sup> (TNM 8) skall tumörer som involverar gastroesofageala övergången (GEJ) med tumörepicentrum upp till 2 cm nedom GEJ i proximala ventrikeln klassas och hanteras som esofagus cancer.

5: Histologiska snitt tas enligt följande: Snitt från proximal och distal resektionsrand och ventrikeldel ska tillvaratas. Från tumören bör minst fyra olika snitt tas som dels bör belysa avgränsningen mellan tumören och den omgivande slemhinnan (såväl proximalt som distalt), dels bör maximal djupväxt dokumenteras. Storsnitt förordas. Vid makroskopiskt svåridentifierad tumör eller vid misstanke om enbart yttlig tumör/höggradig dysplasi (HGD) bör hela tumörområdet undersökas, vilket kan innebära hela det metaplastiska segmentet. Vid adenocarcinom dokumenteras även utbredningen av körtelförande slemhinna.

6: Om neoadjuvant behandling getts och tumör inte identifieras palpatoriskt eller makroskopiskt ska hela det, innan behandling, kliniskt uppskattade tumörbärande området bäddas i 0,5 cm tunna storsnittsskivor för att fastställa ypT0. Nedsnittningar och specialfärgningar behöver inte utföras reflexmässigt utan behovet kan bedömas från fall till fall.

7: Om klinikerna så önskar kan tumörlokalisering enligt Siewerts klassifikation anges (Tabell 1).

## 4. Övriga Analyser

Antalet inkomna biopsier antecknas som laboratorieanteckning. Biopsier orienteras, paraffininbäddas och färgas med HE. PAS-färgning kan göras när misstanke på svamp föreligger. AB/PAS kan ingå som rutinfärgning vid frågeställning intestinal metaplasi/Barretts esofagus. Vad gäller kompletterande undersökningar vid dysplasier i körtelslemhinna se nedan.

Vid bedömning av dysplasi vid körtelcellsmetaplasi har panel om p53, p504S (AMACR) och föreslagits<sup>3,4</sup>, men bedömning bör göras försiktigt med hög tröskel för vad som uppfattas som överuttryck (jämn stark positivitet i de allra flesta kärnorna) av p53. Morfologin ligger alltid som grund för dysplasibedömning och immunhistokemi kan ibland verka som beslutsstöd.

För att skilja mellan lågt differentierade skivepitel- resp adenocarcinom kan en enkel panel av CK5, p63, p40 och CK7 användas.

Her2-analyser blir allt vanligare vid fall lämpliga för tilläggsbehandling (trastuzumab) av avancerad adenocarcinom i gastroesofageala övergångszonen. Reflexmässig testning bör undvikas, initiera analys endast efter önskemål från behandlande läkare. Vid Her2 testning kan algoritmen

från CAP användas<sup>5</sup>, viktigt att komma ihåg att bedömningen skiljer sig från den i bröst samt även om det testade materialet är en biopsi eller ett operationspreparat.

Önskemål om dMMR/MSI-analys (via IHC; MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 eller molekylära analyser) samt PD-1/PD-L1-analys vid esofaguscancer ökar och kan komma att fortsätta öka i framtiden. Bortfall vid MSI-tumörer besvaras på samma sätt som för övriga GI (vg se kolondokument).

Under senaste året har en rad kliniska studier visat goda resultat med immunterapi behandling för ventrikel – och esofaguscancer<sup>24-26</sup>. Pga detta har flera behandlingsindikationer med immunterapi för övre GI cancer godkänts. Detta har lett till ökad efterfrågan för PD-L1 testning.

I nuläget används PD-L1 kloner 22C3 och 28-8 pharmDx för esofagus och ventrikelcancer beroende på vilken immunterapi som ämnas användas (pembrolizumab eller nivolumab). PD-L1 analysen görs genom en så kallad CPS (Combined positive score), beräkning av (totala antalet positiva tumörceller, positiva peritumorala lymfocyter och positiva makrofager / med totala antalet tumörceller) x 100 leder till CPS. Gräns för positivt utfall varierar mellan 5 och 10 beroende på indikation och klon men CPS kan rapporteras endast som en siffra och ställningstagande till pos eller neg utfall behöver inte göras. Det finns redan en rad studier som visar stor konkordans mellan de olika klonerna<sup>23</sup>(även lika utfall på andra tumörgrupper) antydande att man kan använda den klon som finns tillgänglig, det är dock viktigt att påpeka att indikationen för ett visst läkemedel är kopplad till en ackompanjerande klon. Samråd med inremitterande är därför viktigt.

## 5. Information i remissens svarsdel.

### *Esofagit*

Graderas morfologiskt enligt Ismail-Beigi (Tabell 2)<sup>8</sup>. Fynden anges i klartext och med gradering enligt klassifikationen ”Morfologisk Esofagitgrad”, för att undvika sammanblandning med kliniska graderingssystem. Observera att den strukturella skivepitelförändringen som motsvarar morfologisk esofagit grad 1 normalt kan ses inom området 1 – 2 cm proximalt om GEJ och där inte utgör ett patologiskt fynd. De flesta fall av esofagit är refluxorsakade (”Gastroesophageal reflux disease”, GERD). Det förekommer esofagit av annan genes, ex. frätande medel, s.k. korrosiv esofagit, infektiösa esofagiter (svamp och virus) och iatrogena esofagiter (läkemedel, strålning etc.), samt enstaka nedan beskrivna specialformer.

Eosinofil esofagit (EoE). Till skillnad mot GERD-orsakad esofagit ses vid EoE oftast ett kraftigt förhöjt antal eosinofiler (>15/Hpf mot GERD som vanligen visar <10/Hpf) i skivepitelslemhinnan och därtill förekomst i både proximala och distala esofagus (vid GERD endast distalt). I litteraturen anges även andra karakteristiska fynd, såsom eosinofila mikroabscesser, superficiell distribution av eosinofiler, dyskeratos av ytepitelet, degranulering och lamina propria-fibros. Den slutgiltiga diagnosen EoE skall dock enbart göras om den kliniska uppgiften av sväljningssvårigheter föreligger. Collins modell för EoE bedömning<sup>9</sup> (EoEHSS, eosinofil esofagit histologic scoring scale) har påvisat att man kan se skillnad på behandlade och icke-behandlade EoEs genom att granska och gradera 8 separata morfologiska tecken som ses vid EoE (eosinofil densitet PEC (peak

eosinophilic count), basalzon hyperplasi, eosinofila abscesser, eosinofil ytlamellering, dilaterade intercellular utrymmen (DIS), ytepitelial förändring, dyskeratotiska epiteliala celler samt lamina propria fibros). Modellen kan med fördel användas vid bedömning av behandlingsrespons hos patienter med EoE samt bedöma utbredning och grad av EoE vid nydebut.

Lymfocytär esofagit (LE), definieras histologiskt som en ökad mängd intraepiteliala lymfocyter peripapillärt, tillsammans med spongios men utan signifikant förekomst av eosinofila eller polymorfkärniga granulocyter<sup>10</sup>. Det peripapillära området kan definieras som de första 5 lagren av skivepitel som omger en papill. Varierande gränsvärden för diagnosen LE i olika studier har förvirrat begreppet, ett gränsvärde motsvarande  $\geq 40$  CD3+ intraepiteliala lymfocyter/HPF och  $< 1$  polymorfkärnig eller eosinofil granulocyt/ $\geq 40$  CD3+ intraepiteliala lymfocyter, där HPF evaluerats i hot spot, följer de originella riktlinjerna. Kännedom om LE är viktig pga dess association till andra sjukdomar, såsom Crohns sjukdom hos barn<sup>11</sup>, motilitetsstörningar, rökning, allergier, HP gastrit och GERD. Lika viktigt att känna till är dock att LE inte, i vart fall inte än, bör betraktas som en egen sjukdomsentitet, då det i nuläget saknas klara samband vad gäller klinik och en klar samstämmig definition<sup>12</sup>.

### *Barrets esofagus (BE)*

Vid upprepad och långtidstående esofageal mukosal inflammation/retning, sker metaplastisk transformation till körtelförande slemhinna i esofagus, (CLE, columnar-lined esophagus). För patologen gäller att CLE ska beskrivas i klartext som slemhinna av pylorocardial typ, corpus/fundus typ och/eller intestinal typ (Tabell 5)<sup>13</sup>. Förutsättning för diagnos om BE kräver intestinal metaplasi<sup>14</sup>. Intestinal metaplasi innebär förekomst av bägarceller i körtelförande slemhinna. Sannolikheten att påvisa bägarceller i biopsier är proportionell till det metaplastiska segmentets längd och påverkas av ”sampling error”, antalet och storlek på biopsierna. Dysplasiutveckling i Barretts esofagus är associerad med förlust av bägarcelldifferentiering och cancer kan utvecklas i CLE utan förekomst av bägarceller. Mot denna bakgrund rekommenderas att endoskopisk uppföljning av patienter inte enbart ska baseras på närvaro eller frånvaro av intestinal metaplasi, utan förekomst av CLE räcker för att motivera endoskopisk uppföljning. Histologiskt kan inte cardia/ventrikel slemhinna med intestinal metaplasi skiljas från CLE med intestinal metaplasi med säker reproducerbarhet, varför endoskopistens utsaga om biopsitagställe är avgörande för diagnosen. Endoskopiskt iakttagbar utbredning av körtelslemhinna anges ofta av endoskopister enligt Prag-klassifikationen också benämnd ”C&M” (Tabell 4)<sup>15</sup>.

### *Dysplasi*

Dysplasi i körtelförande slemhinna, Barrets dysplasi, delas in i intestinal och foveolär (gastrisk) typ. Likt vid IBD kan Wien-klassifikationen användas för bedömning avseende dysplasiynd<sup>16</sup>, och kategoriseras och graderas därefter (dvs samma som WHO 2019, en tvågradig skala för körteldysplasi) , enl Tabell 5. För hjälp med bedömning kan Haggitts dysplasikriterier vara

vägledande<sup>17</sup>, se tabell 6. Variabiliteten patologer emellan är mycket hög vid bedömning av Barretts dysplasi (som bäst måttlig överensstämmelse)<sup>18</sup>. Målet bör därför, vid misstanke om Barretts dysplasi, vara att materialet ska bedömas av specialintresserade/subspecialiserade gastrointestinalpatologer. Om dylik kompetens saknas lokalt bör materialet skickas för extern konsultation.

Skivepiteldysplasi i esofagus kräver fynd av cytologisk atypi och mognadsstörning. Graderingen är kontroversiell, WHO rekommenderar en tvågradig skala (låg- och höggradig) baserat dels på graden av kärnatypi samt hur högt gående mognadsstörning är (nedre halvan: låggradig, övre halvan: höggradig).

Det är ovanligt med större områden med dysplasi som föregår cancer i esofagus. Vanligare är att man i omedelbar anslutning till redan infiltrativt växande skivepitelcancer kan se skivepitel med dysplasi. I anslutning till peptiska och andra ulcerationer i esofagus kan mycket uttalade reaktiva epitelförändringar förekomma, vilka måste bedömas med stor försiktighet för att inte övervärderas.

### *Invasiva tumörer*

Att skilja höggradig dysplasi och intramukosalt/tidigt adenocarcinom i biopsimaterial är mycket svårt och har en hög variabilitet patologer emellan. För vägledning finns enstaka artiklar med väldefinierade kriterier<sup>19</sup>, där man särskilt kan granska körtlarnas arkitektur, singel-cell infiltrat samt möjlig förekomst av intraluminalt debris. Extra försiktighet bör iaktas vid diagnos av adenocarcinom gällande biopsier och mukosaresektat på grund av utbredd förekomst av muscularis mucosae duplikation respektive fibromuskulära anomalier som följd att man dels ser snittartefakter, dels epithelial misplacement med benigna körtlar bland glatta muskelstråk.

Adenocarcinom i esofagus samt gastroesofageala övergången uppvisar fyra växtmönster; tubulär, papillär, mucinös och signetringcellsmönster varav de sista två sällan ses som solitära mönster utan oftare utgör en del av ett blandmönster. Det råder osäkerhet om de olika mönstren påverkar utfall varför de bäst klassas som växtmönster än faktiska subtyper.

Adenocarcinom gradering baseras på andel körtelbildande komponent: 1 (>95 % körtelbildande, högt differentierad), grad 2 (50-95 % körtelbildande, medelhögt differentierat), grad 3 (<50 % lågt differentierat).

Skivepitelcancer i esofagus delas in i fyra subtyper; verrukös, spolcellig, basaloid samt konventionell. De första två med tendens till bättre prognos än de två efterföljande, men prognosen är mest avhängig stadium. Skivepitelcancer graderas likt dess motsvarighet i andra lokaler baserat på atypigraden, mitosförekomsten samt förekomst av keratinisering. En tregradig skala kan användas, men pga dålig överensstämmelse mellan grad 1 och 2 i en tregradig skala förordas istället en förenklad en tvågradig skala (Grad 1 och 2; högt och lågt differentierat).

Ovanliga specialformer av esofagus cancer inkluderar adenoidcystisk, adenoskvamös och mucoepidermoid cancer vilka inte graderas. De fåtal studier gjorda i väst pekar på att dessa beter

något mer aggressivt än de vanligare två formerna av esofaguscancer<sup>20,21</sup>. Odifferentierad cancer/dedifferentierad cancer saknar tydliga morfologiska kännetecken för varken skivepitel- eller adenocarcinomidifferentiering och har sämre prognos än övriga subtyper av esofaguscancer. Neuroendokrina neoplasier klassas och graderas i enlighet med övriga GI, vg se separat neuroendokrint dokument.

Många esofaguscancrar erhåller neoadjuvant behandling, behandlingsrespons kan dokumenteras med en rad olika respons-graderingssystem<sup>22</sup>. Beckers system enl Tabell 7 är lättanvänd och rekommenderas, men lokal tradition kan avgöra val av graderingssystem då samtliga har liknande prognostisk påverkan. I Tabell 8 ges ett enkelt förslag på utformning av en svarsmall vid esofaguscancer.

## 6. Administrativt.

### SNOMED-koder

T 62000 esofagus

M32700 divertikel

M 72000 morfologisk esofagit grad 1 (eg 'hyperplasi')

M 41000 morfologisk esofagit grad 2 (eg. 'akut inflammatorisk reaktion')

M 14110 erosion/morfologisk esofagit grad 3

M 47150 EGID eosinofil esofagit

M47170 lymfocytär esofagit

M 73330 körtelslemhinna typ 1 – 2 (eg 'gastrisk metaplasi')

M 73320 körtelslemhinna typ 3 (eg 'intestinal metaplasi')

M 69726 körtelslemhinna obestämmd för dysplasi

M 69727 låggradig dysplasi i körtelslemhinna

M 69728 höggradig dysplasi i körtelslemhinna

M 74007 låggradig skivepiteldysplasi

M 80702 höggradig skivepiteldysplasi/skivepitelcancer in situ

M 80703 skivepitelcancer

M 81403 adenocarcinom D

05500 svamp UNS

## **Tabeller**

### **Tabell 1. Siewert-klassifikationen**

Typ 1 Tumörcentrum i nedre esofagus med gräns mellan 5 och 1 cm oralt om Z-linjen.

Typ 2 Tumörcentrum mellan 1 cm oralt och 2 cm aboralt om Z-linjen. Typ

3 Tumörcentrum mellan 2 och 5 cm aboralt om Z-linjen.

### **Tabell 2. Morfologisk esofagit-gradering. Modifierad efter Ismail-Beigi, P. F. et al.**

Grad 0: Normal histologi.

Grad 1: Basalcellshyperplasi (> 15% av epitelets tjocklek) och/eller högt gående kärlpapiller (> 2/3 av epitellagrets tjocklek).

Grad 2: Granulocytinfiltration (i synnerhet eosinofila granulocyter) i epitelet och/eller i lamina propria. Enstaka lymfocyter förekommer alltid i epitelet och är inte att betrakta som patologiskt fynd.

Grad 3: Erosion och/eller ulceration och/eller förekomst av granulationsvävnad och/eller förekomst av nekrotiskt material.

### **Tabell 3. Karakterisering av körtelslemhinna i esofagus, ”columnar-lined esophagus” (CLE).**

Typ 1: Pylorocardial typ

Typ 2: Corpus/fundus-typ

Typ 3: Intestinal typ

### **Tabell 4. Endoskopisk bedömning av utbredning av CLE enl Prag-klassifikationen/C&Mklassifikationen.**

C anger måttet (cm) från GEJ till det mest proximala läget för circumferentiell metaplasi. M anger maximala måttet (cm) för avståndet från GEJ till den mest proximala begränsningen av det metaplastiska segmentet.

### **Tabell 5. Wien-klassifikationen av gastrointestinal epithelial neoplasi.**

Negativ för dysplasi  
Obestämbart för dysplasi  
Låggradig dysplasi  
Höggradig dysplasi  
Invasiv neoplasi; intramukosal eller submukosal cancer.

### **Tabell 6. Dysplasigradering i CLE modifierad efter Haggitt.**

#### Låggradig dysplasi:

-Slemhinnearkitektur förändringar i form av lindriga oregelbundenheter hos körtlar avseende form, storlek och inbördes avstånd.

-Minskad slemhalt i såväl cylinderceller som bägarceller samt minskat antal bägarceller. - Dystrofiska bägarceller (celler vars slemnehåll inte kommunicerar med körtellumen och vars kärnor ej längre är basalt placerade).

-Förstorade, hyperkroma, tätt packade cellkärnor, dock med bibehållen kärnpolaritet. Kärnstratifiering underskridande 2/3 av epitelets höjd.

#### Höggradig dysplasi:

-Uttalade slemhinnearkitektur förändringar med kryptförgreningar och laterala avknoppningar. Eventuellt intraglandulär bridging eller kribriformt mönster med rygg-mot-rygg arrangemang. Ytterligare minskad mängd bägarceller och minskad slemhalt.

-Dystrofiska bägarceller.

-Kärnabnormiteter som vid LGD, oftast dock mer uttalade.

-Kärnstratifiering överskridande 2/3 av epitelets höjd.

-Förlust av cellpolaritet (kärnornas längsaxel ej längre vinkelrät mot basalmembranet). Abnormiteterna når slemhinneytan (enstaka fall med enbart djupt belägen dysplasi och med bevarad epitelutmognad förekommer).

### **Tabell 7. Tumor Regression Grade enligt Becker**

1a = Ingen kvarvarande tumör

1b = < 10% kvarvarande tumör

2 = 10-50% kvarvarande tumör

3 = > 50% kvarvarande tumört

### **Tabell 8. Exempel på svarsmodell för esofaguscancer**



## MAKRO

**Operationstyp:** Endoskopisk resektion, Esophagektomi, Esophagogastrektomi.

**Storlek och mått:** esofagus längd, ventrikelmått.

**Tumörlokalisering:** Prox, mellersta, distala esofagus.

**Tumörens relation till gastroesofageala övergången (GEJ):** Tumörens mittpunkt och hur den förhåller sig till GEJ, viktigt då om tumörens mittpunkt är >2cm från GEJ, trots att den involverar GEJ, ska den klassas och stadieindelas som ventrikeltumör.

**Tumörmått:**

## MIKRO

**Histologisk typ:**

**Differentieringsgrad:**

**Tumörens utbredning/invasionsdjup:** In situ, Lamina propria, M.mucosae, submukosa, M.propria, adventitia, andra organ.

**Marginaler:** Distal, proximal samt cirkumferentiell.

**Behandlingseffekt:**

**Lymphovaskulär invasion:**

**Perineural tumörväxt:**

**Regionala lymfkörtlar:**

**Stadium:**

**Övriga fynd:** Såsom intilliggande dysplasi, gastrit, esofagit osv.

**Tilläggsanalyser:**

## Referenser

1. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. Fifth Edition - WHO - OMS -. (2019).
2. Amin, M. B. et al. *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging.* CA. Cancer J. Clin. **67**, 93–99 (2017).
3. Michopoulos, S. *Critical appraisal of guidelines for screening and surveillance of Barrett’s esophagus.* Ann. Transl. Med. **6**, 259–259 (2018).
4. Horvath, B. et al. *Expression of p53 predicts risk of prevalent and incident advanced neoplasia in patients with Barrett’s esophagus and epithelial changes indefinite for dysplasia.* Gastroenterol. Rep. **4**, 304–309 (2016).
5. Bartley, A. N. et al. *HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology.* J. Clin. Oncol. **35**, 446–464 (2017).
6. Piro, G., Carbone, C., Santoro, R., Tortora, G. & Melisi, D. *Predictive biomarkers for the treatment of resectable esophageal and esophago-gastric junction adenocarcinoma: from hypothesis generation to clinical validation.* Expert Rev. Mol. Diagn. **18**, 357–370 (2018).
7. Shaib, W. L., Nammour, J. P. A., Gill, H., Mody, M. & Saba, N. F. *The Future Prospects of Immune Therapy in Gastric and Esophageal Adenocarcinoma.* J. Clin. Med. **5**, (2016).
8. Ismail-Beigi, F., Horton, P. F. & Pope, C. E. *Histological consequences of gastroesophageal reflux in man.* Gastroenterology **58**, 163–74 (1970).
9. Collins, M. H. et al. *Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring.* Dis. Esophagus **30**, n/a-n/a (2016).
10. Rubio, C. A., Sjö Dahl, K. & Lagergren, J. *Lymphocytic esophagitis: a histologic subset of chronic esophagitis.* Am. J. Clin. Pathol. **125**, 432–7 (2006).
11. Ebach, D. R., Vanderheyden, A. D., Ellison, J. M. & Jensen, C. S. *Lymphocytic esophagitis: A possible manifestation of pediatric upper gastrointestinal Crohn’s disease.* Inflamm. Bowel Dis. **17**, 45–49 (2011).
12. Rouphael, C., Gordon, I. O. & Thota, P. N. *Lymphocytic esophagitis: Still an enigma a decade later.* World J. Gastroenterol. **23**, 949 (2017).
13. Paull, A. et al. *The Histologic Spectrum of Barrett’s Esophagus.* N. Engl. J. Med. **295**, 476–480 (1976).
14. Vakil, N. et al. *The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus.* Am. J. Gastroenterol. **101**, 1900–1920 (2006).
15. Sharma, P. et al. *The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett’s Esophagus: The Prague C & M Criteria.* Gastroenterology **131**, 1392–1399 (2006).
16. Schlemper, R. J. et al. *The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia.* Gut **47**, 251–255 (2000).

17. Haggitt, R. C. *Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma*. *Hum. Pathol.* **25**, 982–993 (1994).
18. Coco, D. P. *et al.* *Interobserver Variability in the Diagnosis of Crypt Dysplasia in Barrett Esophagus*. *Am. J. Surg. Pathol.* **35**, 45–54 (2011).
19. Patil, D. T. *et al.* *Prediction of Adenocarcinoma in Esophagectomy Specimens Based Upon Analysis of Preresection Biopsies of Barrett Esophagus With At Least High-Grade Dysplasia*. *Am. J. Surg. Pathol.* **36**, 134–141 (2012).
20. Petursson, S. R. *Adenoid cystic carcinoma of the esophagus. Complete response to combination chemotherapy*. *Cancer* **57**, 1464–1467 (1986).
21. Yendamuri, S. *et al.* *Clinical characteristics of adenosquamous esophageal carcinoma*. *J. Gastrointest. Oncol.* **8**, 89–95 (2017).
22. Langer, R. & Becker, K. *Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy*. *Virchows Arch.* **472**, 175–186 (2018).  
Mandard, A. M. *et al.* *Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations*. *Cancer* **73**, 2680–6 (1994).
23. Ahn, S. & Kim, K. M. *PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28-8 pharmDx assays for responses to immunotherapy*. *Mod. Pathol.* **34**, 1719–1727 (2021).
24. Janjigian, Y. Y. *et al.* *First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet* **398**, 27–40 (2021).
25. Sun, J. M. *et al.* *Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. *Lancet* **398**, 759–771 (2021).
26. Takei, S., Kawazoe, A. & Shitara, K. *The New Era of Immunotherapy in Gastric Cancer*. *Cancers (Basel)*. **14**, (2022).