

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi

Esofagus			Dok.nr GI5
Framtagen av GI-KVAST	Utgåva 1.4	Fastställt 2016-05-18	Sida 1 (7)

I. 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 mukosasytan uppåt och med de kirurgiska sidoresektionsränderna markerade, ex. vis med knappnålar i avvikande färg.

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

II. 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.

III. Utskärningsanvisning.

För mukosaresektat bör utskärningen planeras så att minsta avstånd mellan lesion och sidoresektionsyta kan visualiseras histologiskt. Djupa resektionsytan bör tuschas. Sidoresektionsytan identifieras med lätthet utan tusch med hjälp av de termiska artefakterna. Tillvaratagna bitar ska nogsamt orienteras och hela resektatet bäddas. Mukosaresektat kan med fördel inspekteras i dissektionsmikroskop, varvid neoplastiska förändringar lättare identifieras.

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 ventrikelresektatets majorsida men tumörområdet lämnas intakt och skumgummitampong 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 2010 anger att såväl adenocarcinom utgånga från distala esofagus som från proximala ventrikeln kan infiltrera GEJ och vara omöjliga att skilja åt, varför alla adenocarcinom som korsar GEJ ska kallas "adenocarcinoma of the oesophagogastric junction" oavsett var tumörens huvudportion är lokaliserad. TNM 7 anger att alla cancrar med epicenter inom det 10 cm långa segment som omfattar 5 cm av distala esofagus, GEJ och 5 cm av proximala ventrikeln ska grupperas som esofagus-cancer.

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

- 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. 2 Vid makroskopiskt svåridentifierad tumör eller vid misstanke om enbart yttlig tumör/HGD bör hela tumörområdet undersökas, vilket kan innebära hela det metaplastiska segmentet.

Vid adenocarcinom dokumenteras även utbredningen av körtelförande slemhinna. Cancer i esofagus klassificeras enligt WHO, 2010.

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.

IV. Analyser.

Antalet inkomna biopsier antecknas som laboratorieanteckning.

Biopsier orienteras, paraffinbäddas och färgas med HE respektive van Gieson (enligt lokala traditioner).

PAS-färgning bör göras när misstanke på svamp föreligger.

AB/PAS bör ingå som rutinfärgning vid frågeställning intestinal metaplasi/Barretts esofagus.

Vad gäller kompletterande undersökningar vid dysplasier i körtelslemhinna se nedan.

V. Information i remissens svarsdelen.

Esofagit graderas morfologiskt enligt Ismail-Beigi (Tabell 2). Fynden anges i klartext och med gradering enligt klassifikationen ”Morfologisk Esofagitgrad”. Detta för att undvika sammanblandning med endoskopisternas graderingsystem. 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.

Flertalet fall av esofagit är reflux orsakade (”Gastroesophageal reflux disease”, GERD). Det förekommer esofagit av annan genes, ex. frätande medel, s.k. korrosiv esofagit, infektiösa esofagiter och iatrogena esofagiter (läkemedel, strålning etc.).

Eosinofil esofagit (EoE) är en kronisk immunmedierad sjukdom kliniskt karakteriserad av symtom relaterade till esofageal dysfunktion och histologiskt av eosinofildominerad inflammation. Till hjälp för differentialdiagnostik mellan GERD- och EoE-relaterad esofagit har de differentialdiagnostiska tecknen sammanförts i Tabell 3.

Lymfocytär esofagit (LE), en entitet beskriven av Carlos Rubio 2006, definieras histologiskt som en ökad mängd intraepiteliale lymfocyter peripapillärt, tillsammans med spongios men utan signifikant förekomst av eosinofila eller polymorfkärniga granulocyter. Det peripapillära området kan definieras som de första 5 lagren av skivepitel som omger en papill. Normalt ses 10-12 lymfocyter/HPF i matstrupens slemhinna. Studier har angivit varierande gränsvärden för diagnosen LE. Carlos Rubio själv anger ett gränsvärde motsvarande ≥ 40 CD3+ intraepiteliale lymfocyter/HPF och < 1 polymorfkärnig eller eosinofil granulocyt ≥ 40 CD3+ intraepiteliale lymfocyter, där HPF evaluerats i hot spot.

Dysplasibedömning i skivepitel

Dysplasi i skivepitelet bedöms från 2010 i en tvågradig skala. 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. Som malignitetskriterium gäller otvetydig infiltration i subepiteliale stroma.

Metaplastisk körtelslemhinna i esofagus, (CLE, columnar-lined esophagus).

Barretts esofagus definieras av American College of Gastroenterology som: ”A change in the esophageal epithelium of any length that can be recognized at endoscopy and is confirmed to have intestinal metaplasia by biopsy”. 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”. Dysplasiutveckling i Barretts esofagus är associerad med förlust av bägarcelldifferentiering och cancer kan utvecklas i CLE utan förekomst av bägarceller. Mot denna bakgrund har the British Society of Gastroenterology rekommenderat att endoskopisk uppföljning av patienter inte ska baseras på närvaro eller frånvaro av intestinal metaplasi. I Sverige finns sedan 2015 nationella riktlinjer för utredning och handläggning av ”Barretts esofagus”. För patologen gäller att CLE ska beskrivas i klartext som slemhinna av pylorocardial typ, corpus/fundus typ och/eller intestinal typ (Tabell 5). Histologiskt kan inte cardia/ventrikel slemhinna med intestinal metaplasi skiljas från CLE med intestinal metaplasi på 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).

Dysplasi-gradering görs, som i övriga mag-tarm kanalen, i en tvågradig skala; låggradig (inkluderande lätt och måttlig) och höggradig dysplasi. Även begreppet ”obestämd för dysplasi” används (se dysplasi-gradering i colon). Haggitts dysplasi-kriterier är vägledande (Tabell 6). Se även normerande bilder. Interobservervariabiliteten är mycket hög i dysplasi-gradering av CLE, därför bör två subspecialiserade gastrointestinalpatologer oberoende av varandra bedöma materialet innan diagnosen ”höggradig dysplasi i CLE” svaras ut. Om dylik kompetens saknas lokalt bör materialet skickas för extern konsultation. Minst en subspecialiserad gastrointestinalpatolog bör konsulteras innan diagnosen ”låggradig dysplasi i CLE” svaras ut. Som stöd för dysplasi-diagnos kan följande tilläggsundersökningar användas under förutsättning att tolkningserfarenhet föreligger och att de immunhistokemiska metoderna är lokalt verifierade.

- p53

- Ki67, utökad proliferationzon

Adenocarcinom i esofagus

Bedömning krävande åtskillnad mellan HGD och adenocarcinom i biopsimaterial är svår och har en hög interobservervariabilitet. För vägledning rekommenderas kriterierna beskrivna i referenserna 18 och 19.

Särskild försiktighet bör iaktas vid adenocarcinom diagnos gällande biopsier och mukosaresektat på grund av den utbredda förekomsten av muscularis mucosae duplikation respektive fibromuskulära anomalier med entrapment fenomen i CLE.

VI. Utformning av diagnostext.

Esofagit klassificeras enligt Ismael-Beigi (Tabell 2).

Körtelslemhinna i esofagus kan klassificeras enligt Tabell 5.

Cancer i esofagus (såväl skivepitelcancer som adenocarcinom) klassificeras enligt WHO, 2010 och besvaras enligt senaste TNM version.

Tumor Regression Grade besvaras enligt Beckers skala (Tabell 7).

VII. Administrativt.

SNOMED-koder

T 62000 esofagus

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

M47170 lymfocytär esofagit

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

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

M 69720 körtelslemhinna obestämd 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 0550 svamp UNS

VIII. Övrigt.

Referenser:

1. F.Ismael-Beigi, P.F. Horton, C.E. Pope: Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 58: 163 (1970).
2. M. Savary. G. Miller: The esophagus, handbook and atlas of endoscopy, Gassmann, Solothurn, 1978.
3. R.C. Haggitt: Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994 Oct;25(10):982-93.
4. AFIP: Atlas of tumour pathology; Tumours of the esophagus and stomach. Ed.Lewin KJ, Appelman HD 1996.
5. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Bosman T, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. IARC: Lyon 2010.
6. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galliche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L.: Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999 Aug;45(2):172-80.
7. Wallner B, Sylvan A, Janunger KG: Endoscopic assessment of the "Z-line" (squamocolumnar junction) appearance: reproducibility of the ZAP classification among endoscopists. *Gastrointest Endosc.* 2002 Jan;55(1):65-9.
8. Liacouras CA, Furuta Glenn T, Hirano I, Atkins D *et al.*:Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan 11(1):1-18.
9. Noffsinger AE: Update on Esophagitis Controversial and Underdiagnosed Causes. *Arch Pathol Lab Med* 2009 July, Vol 133:1087-1095
10. Odze RD: Update on Diagnosis and Treatment of Barrett Esophagus and Related Neoplastic Precursor Lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2008 Oct Vol 132:1577-1585
11. Gatenby PAC, Ramus JR, Caygill CPJ, Shepherd NA, Watson A: Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2008;43:524-30
12. Srivastava A, Odze RD, Lauwers GY, Redston M, Antonioli DA, Glickman JN: Morphologic Features are Useful in Distinguishing Barrett Esophagus From Carditis With Intestinal Metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2007 Nov ;31(11):1733-1741
13. Abraham SC, Krasinskas AM, Correa AM, Hofstetter WL, Ajani JA, Swisher SG, Wu TT. Duplication of the muscularis mucosae in Barrett Esophagus: An underrecognized feature and its implication for staging of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007 Nov;31(11):1719-25.
14. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C *et al.* Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003 98(7):1521-30. 5

15. Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol* 2013 Oct 7;3:262
16. Rubio CA et al. Lymphocytic esophagitis: A histologic subset of chronic esophagitis. *Am J Clin Pathol* 2006;125:432-37
17. Svensk Förening för Gastroenterologi. Nationella Riktlinjer för utredning och handläggning av Barretts esofagus. 2015.
18. Zhu W, Appelman HD, Greenson JK et al. A histologically defined subset of high-grade dysplasia in Barrett mucosa is predictive of associated carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(1):94-100.
19. Patil DT, Goldblum JR, Rybicki L et al. Prediction of adenocarcinoma in esophagectomy specimens based upon analysis of preresection biopsies of Barretts esophagus with at least high-grade dysplasia: a comparison of 2 systems. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(1):134-41.

Tabell 1. Siewert-klassifikationen

Tumörer i gastroesofageala övergången kan indelas efter var tumörens centrum eller huvuddelen ligger.

- | | |
|-------|---|
| 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. Karaktäristik av GERD-relaterad och EoE-relaterad esofagit

GERD-relaterade förändringar :

- 1: Förändringarna förekommer företrädesvis i den distala delen av esofagus.
- 2: Förändringarna tilltar distalt.
- 3: Balloon celler ses ofta i mittzon.
- 4: Andelen eosinofila granulocyter i skivepitelet understiger oftast 7/HPF.

EoE-relaterade förändringar :

- 1: De förekommer såväl proximalt som distalt.
- 2: De visar lika intensitet i hela esofagus men kan också vara fläckvist förekommande.
- 3: Ett lager av eosinofila granulocyter ses ibland, liksom eosinofila mikroabscesser.
- 4: Andelen eosinofila granulocyter är minst 15/HPF

Tabell 4. Endoskopisk bedömning av utbredning av CLE enl Prag-klassifikationen/C&M-klassifikationen

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. Karakterisering av körtelslemhinna i esofagus, ”columnar-lined esophagus” (CLE)

Slemhinnetyp:

Typ 1: Pylorocardial typ

Typ 2: Corpus/fundus-typ

Typ 3: Intestinal typ

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 tumör