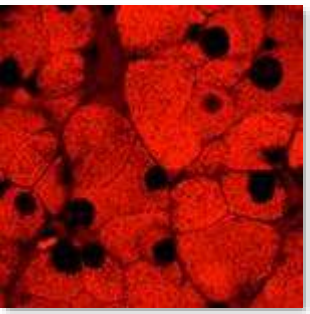
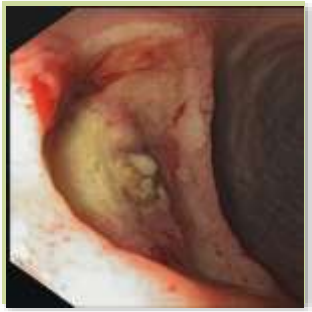
LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
CAMPUS GROSSHADERN
CAMPUS INNENSTADT
MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK II - DIREKTORIN PROF DR JULIA MAYERLE

MUNICH MASTERCLASS OF GASTROENTEROLOGY

Pathologie des Ösophaguskarzinoms

einschließlich seiner Vorläuferläsionen

JENS NEUMANN

Der **Falk Foundation e.V.** unterstützt das Referat, ist jedoch nicht für dessen Inhalt verantwortlich.

Inhalt des Referats obliegt der wissenschaftlichen Freiheit des Referenten.

Offenlegung von Interessenskonflikten

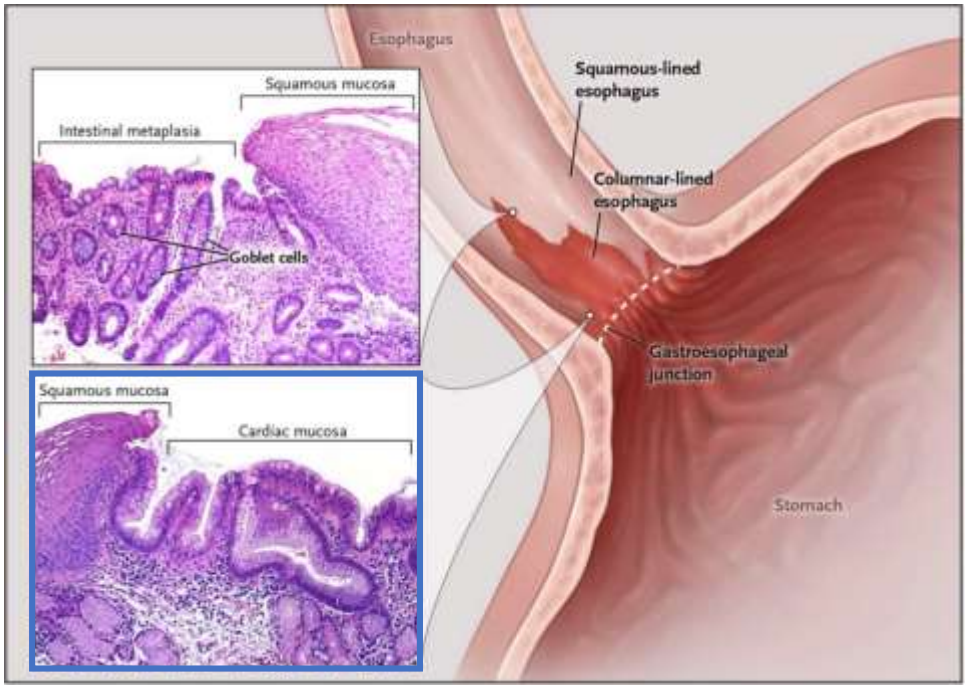
- Referent: Jens Neumann

- Ich habe folgende Verbindungen zu Unternehmen offenzulegen:
  - Beratendes Gremium/Komitee: Pierre Fabre
  - Referent: Roche, Pfizer, BMS, Falk

Übersicht

- Normale Histologie und Grundbegriffe
- WHO-Klassifikation und Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms
- Adenokarzinom des distalen Ösophagus und Barrett-Mukosa
- Plattenepithelkarzinom inkl. Vorläuferläsionen
- Seltenen Sondertypen des Ösophaguskarzinoms
- Histopathologische Aufarbeitung und TNM-Klassifikation

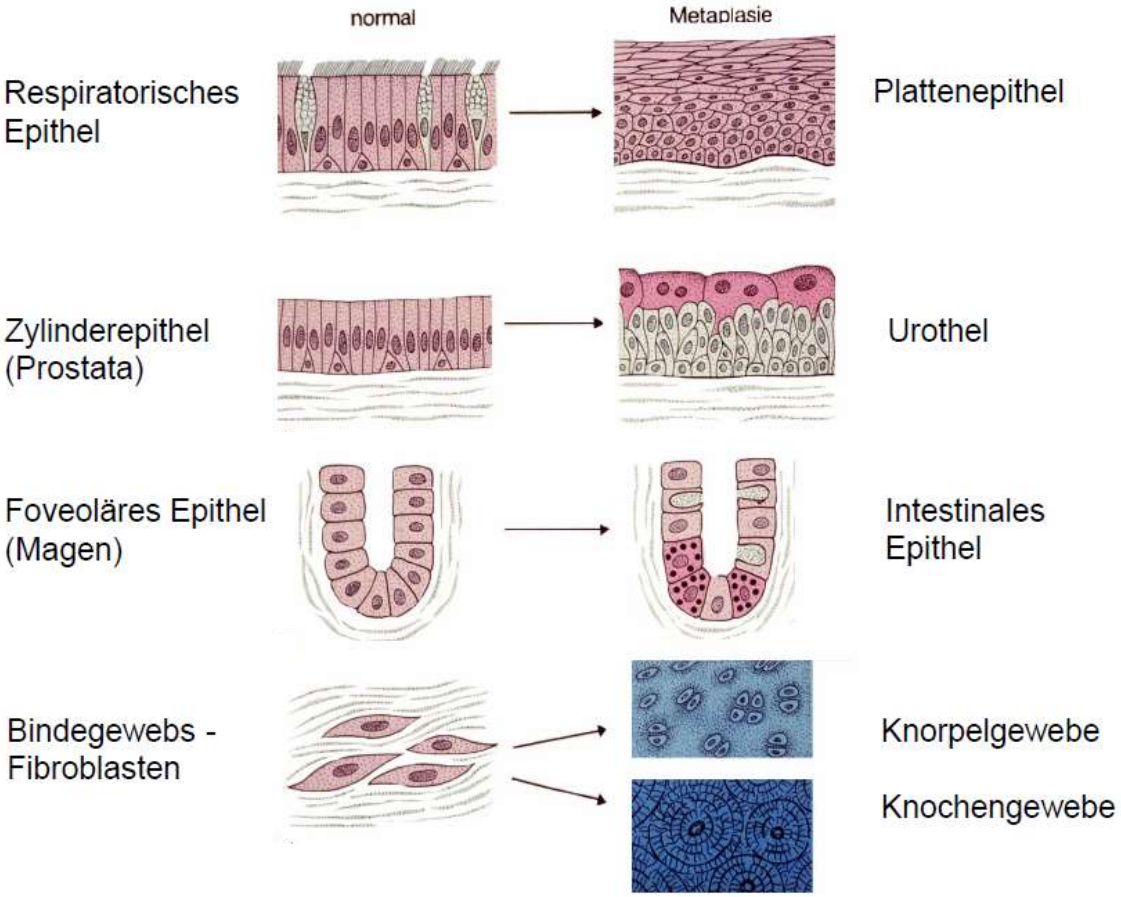
Normale Histologie des Ösophagus



Iyer et al., THEMATIC REVIEW ON GASTROENTEROLOGICAL DISEASES 2019

Metaplasie

Umwandlung eines differenzierten Gewebes in ein anderes reifes/differenziertes Gewebe



Intraepitheliale Neoplasie
- Begriffserklärung -

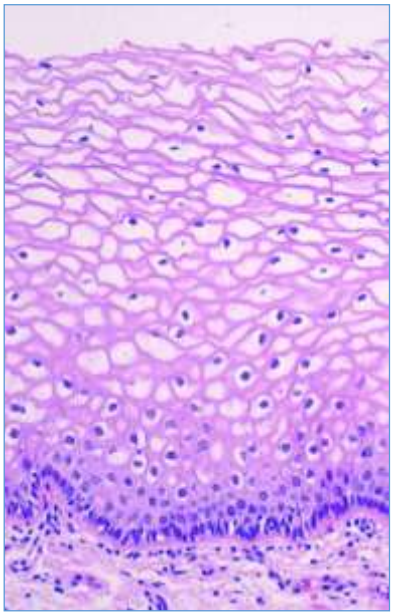
Synonym: Dysplasie

Definition: Eindeutige neoplastische bzw. autonome intraepitheliale Zellproliferation *ohne* Invasion

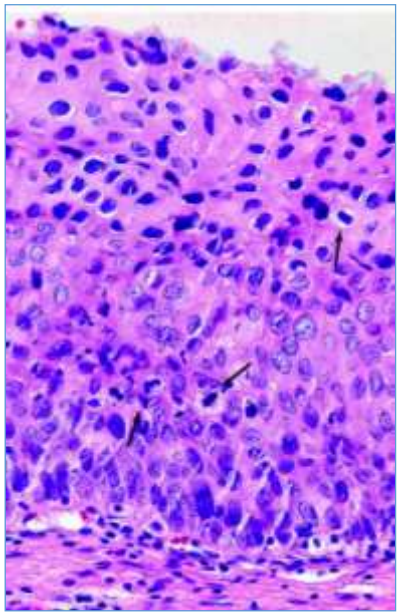
→ Geht mit einem **erhöhten Malignitätsrisiko** einher und ist gekennzeichnet durch Veränderungen der epithelialen Architektur, zelluläre Atypien und Ausreifungsstörungen.

Histologische Kriterien:

- Zellpolymorphie
- Kernhyperchromasie
- Nukleolenvergrößerung
- Hohe Kern/Plasma-Relation
- gesteigerte Mitoserate
- Architekturstörung
- Polaritätsverlust

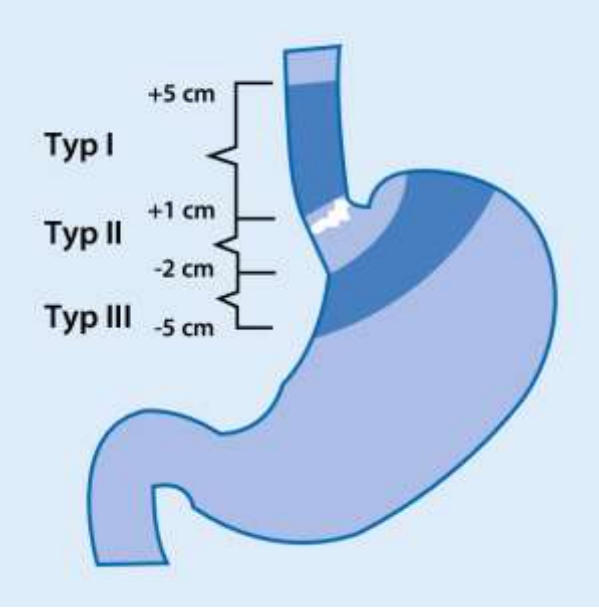


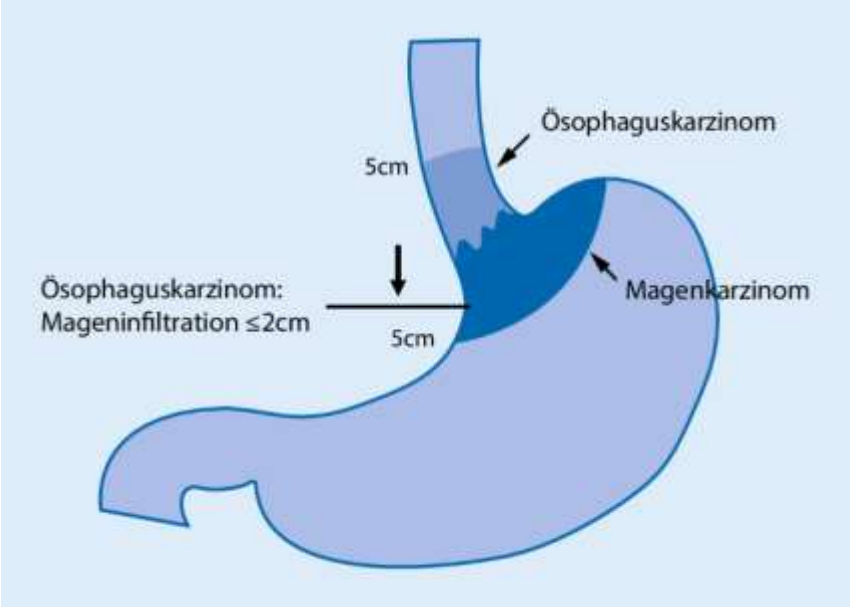
normal



Dysplasie

Karzinom des distalen Ösophagus
- Topographische Definition -





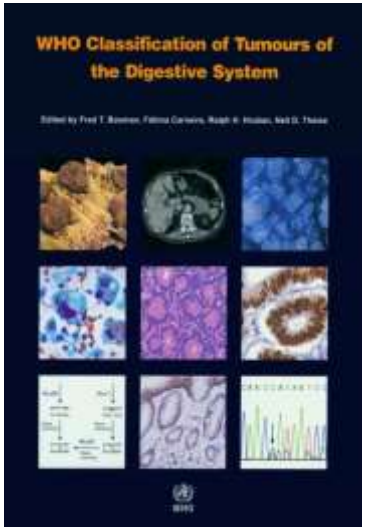
Ein Tumor dessen **Zentrum** in einem Abstand von **2 cm** vom ösopagogastralen Übergang liegt **und in den Ösophagus hineinreicht**, wird nach dem Schema der Ösophaguskarzinome klassifiziert.

Tumoren, die den ösopahgogastralen Übergang einbeziehen und deren **Zentrum** innerhalb der **proximalen 2 cm der Cardia** liegt (Siewert-Typen I und II) werden nach dem Schema für Ösophaguskarzinome klassifiziert.

Modifiziert nach Mönig et al., Der Onkologe 2019
TNM-Klassifikation (8. Auflage, korrigierter Nachdruck 2019)

WHO-Klassifikation
4th Edition 2010

Plattenepithelkarzinom
Adenokarzinom
Adenoid-zystisches Karzinom
Adenosquamöses Karzinom
Basaloides Plattenepithelkarzinom
Mucoepidermoides Karzinom
Spindelzell Karzinom
Verrukköses Karzinom
Undifferenziertes Karzinom



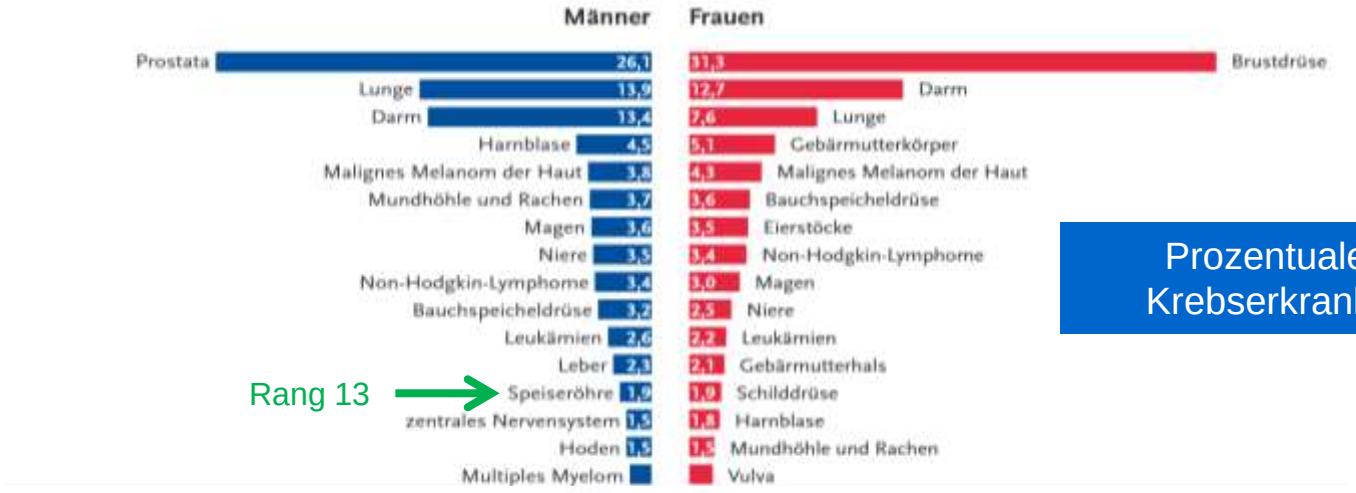
WHO-Klassifikation
5th Edition 2019

Adenokarzinom NOS
Adenoid-zystisches Karzinom
Mucoepidermoides Karzinom
Adenosquamöses Karzinom
Plattenepithelkarzinom
- Verrukköses Karzinom
- Spindelzell Typ
- Basaloides Plattenepithelkarzinom

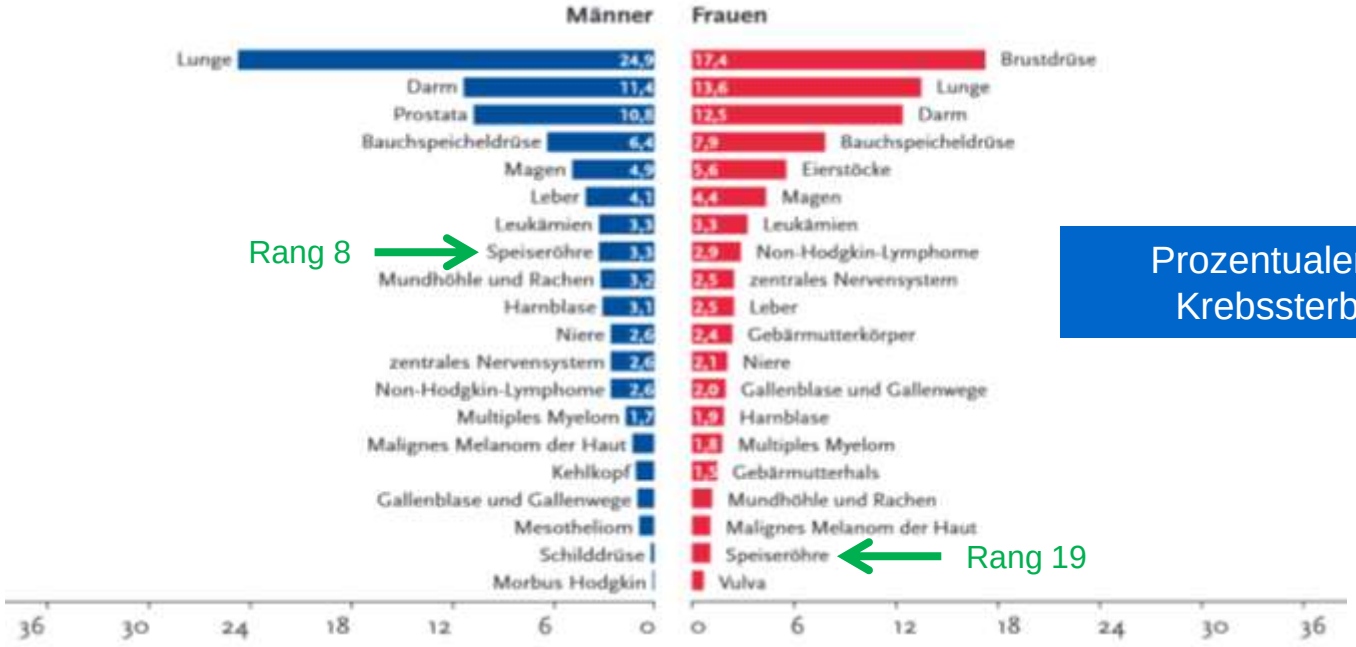
Undifferenziertes Karzinom NOS

WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5th Edition 2019

Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms



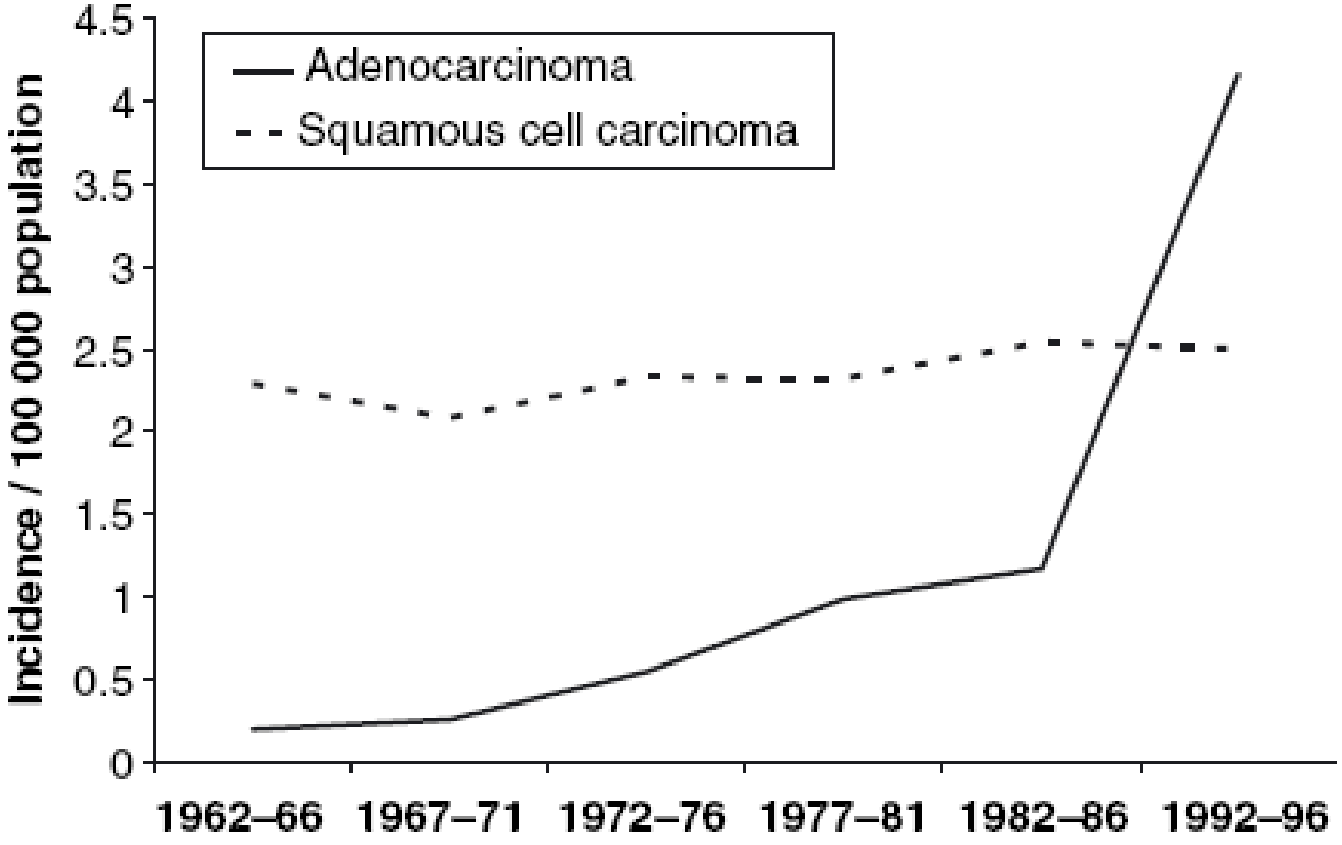
Prozentualer Anteil ausgewählter Krebserkrankungen in Deutschland



Prozentualer Anteil an der Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland

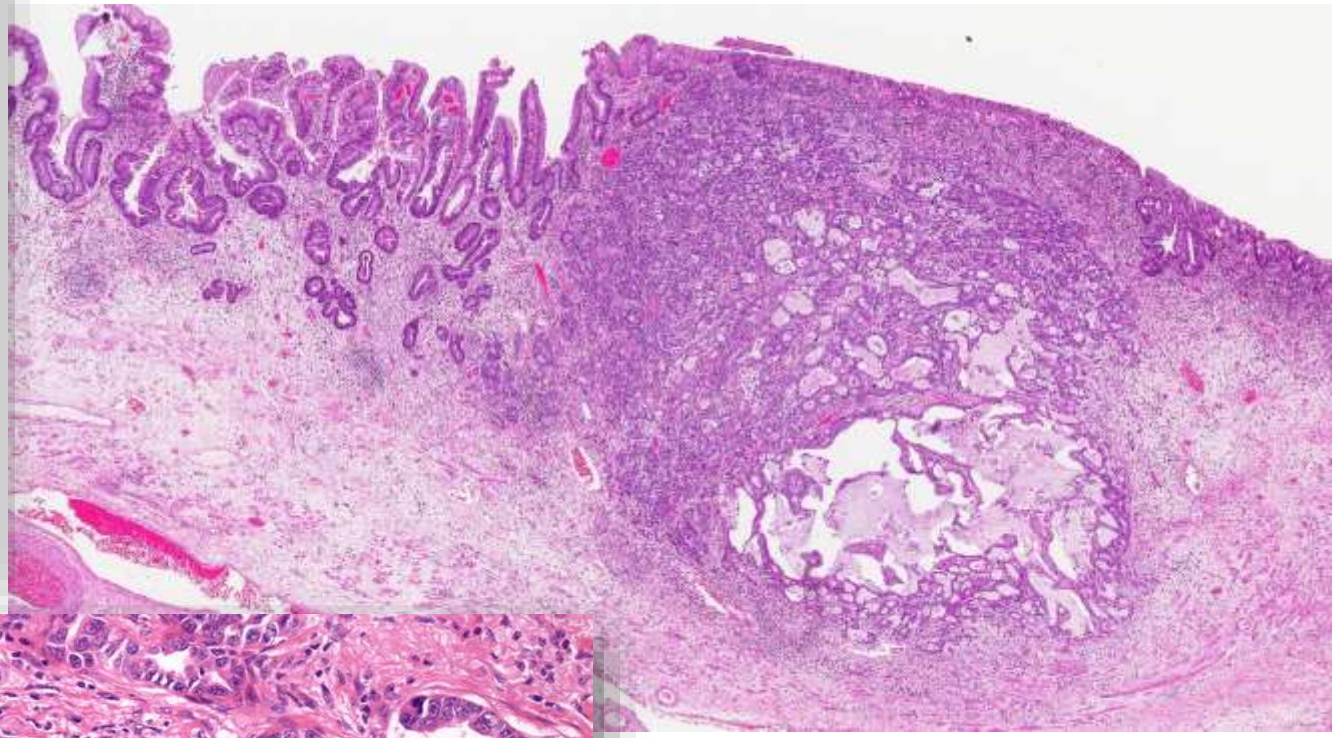
Quelle: Robert Koch Institut Berlin 2015

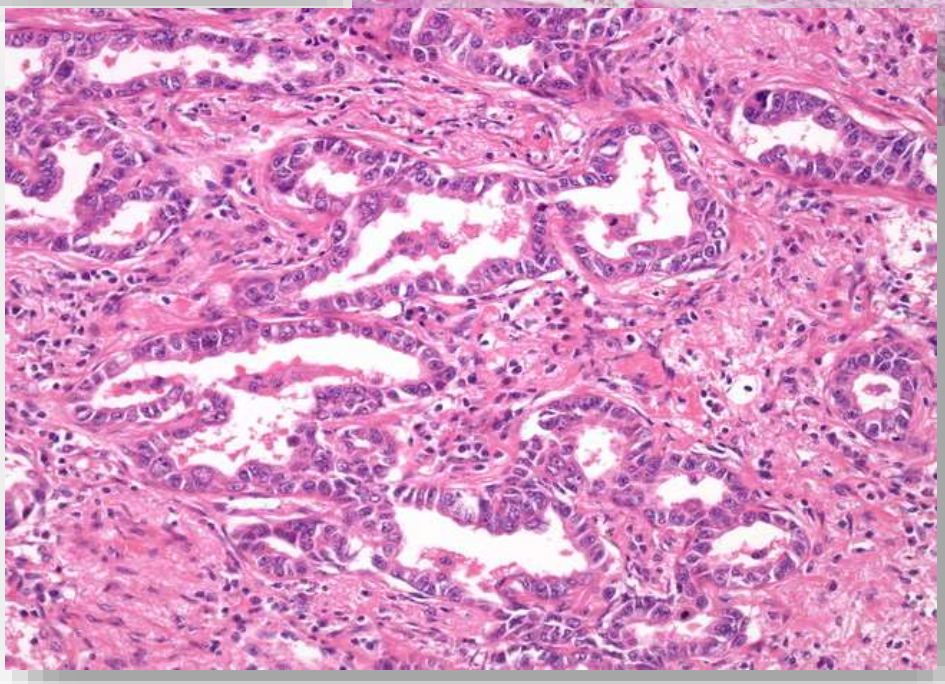
Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms



Peters & Fitzgerald, Aliment Pharmacol Ther 2007, Bildausschnitte aus: Der Völler, Gemälde von Georg Emanuel Opiz, 1804; www.patientenforum.ch

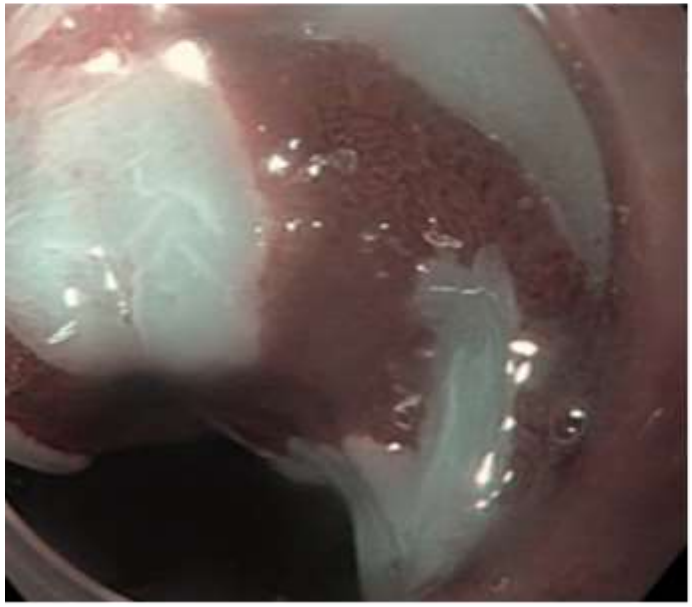
Adenokarzinom

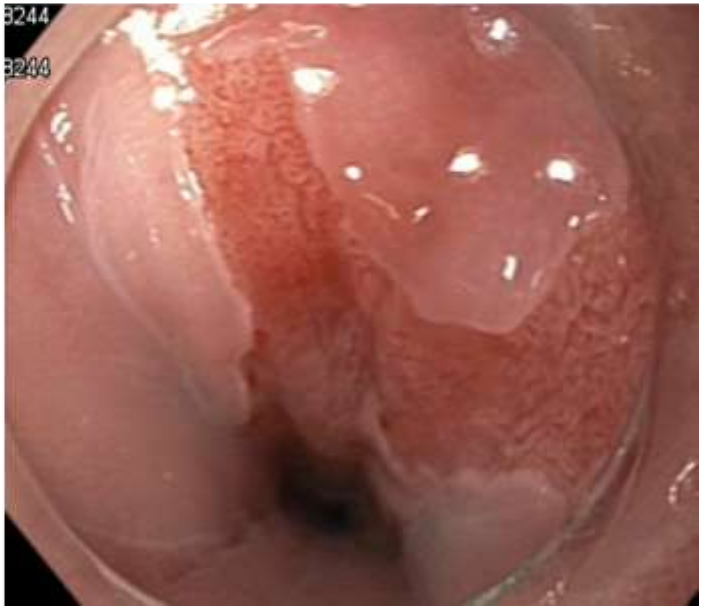




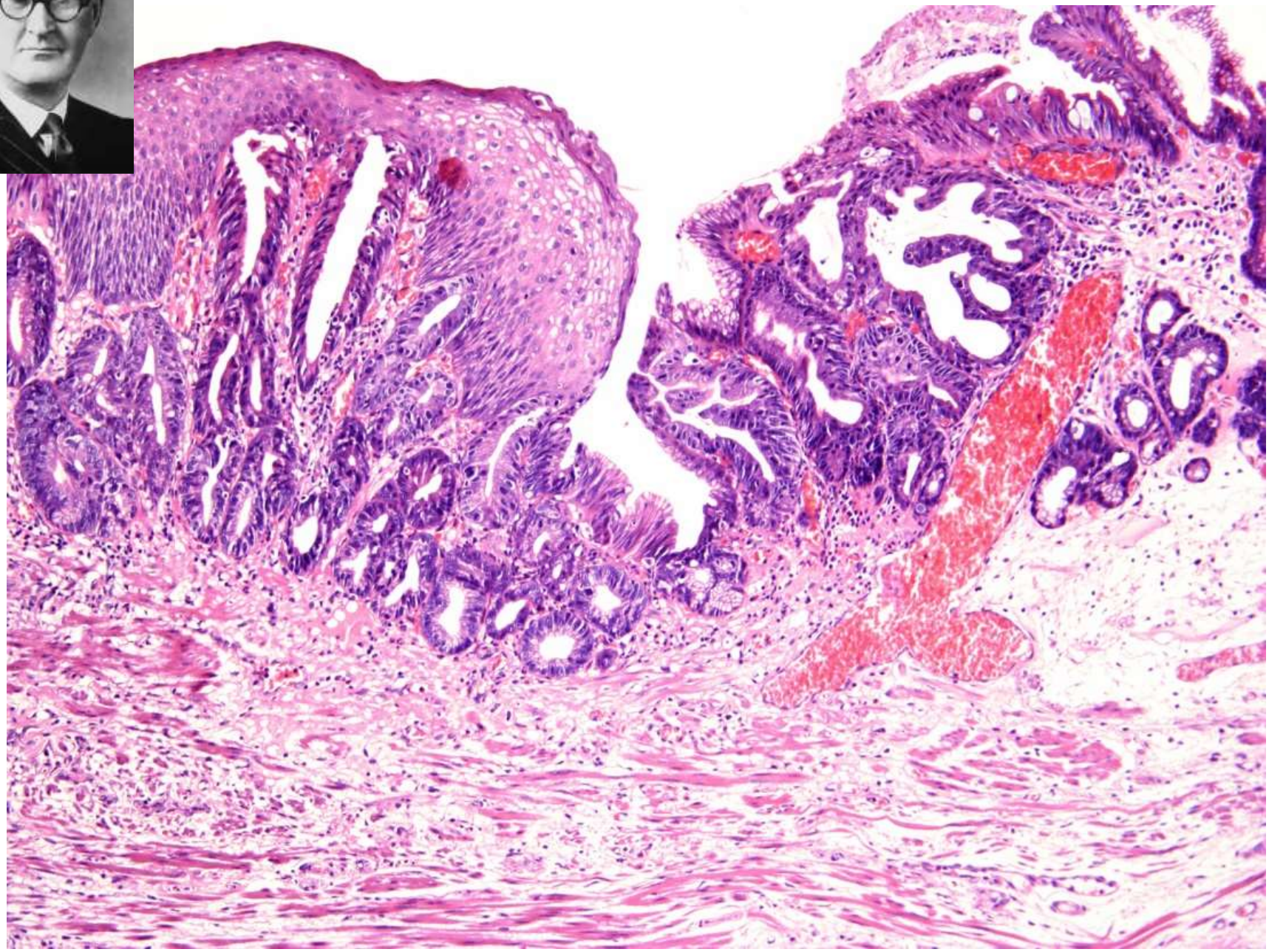
Ein sog. Barrett-Karznom liegt dann vor wenn sich im Randbereich des Karzinoms Vorläuferläsionen im Sinne einer Barrett-Mukosa mit/ohne Dysplasie nachweisen lassen

Barrett-Metaplasie - Endoskopie



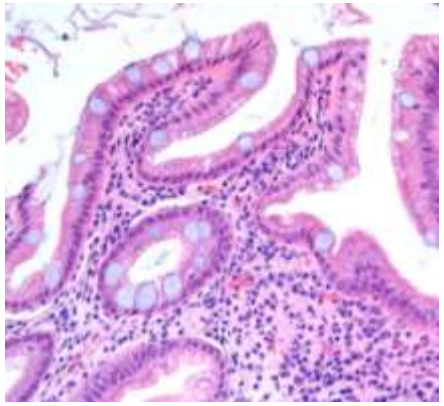
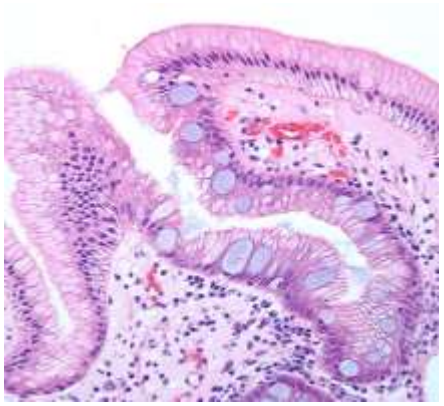
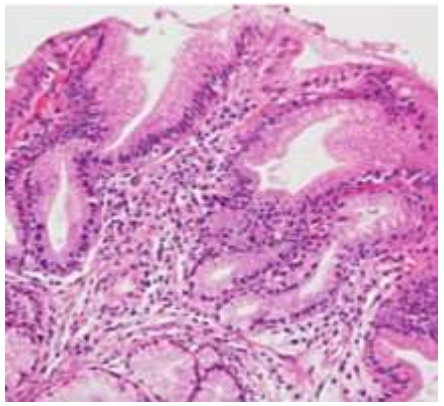
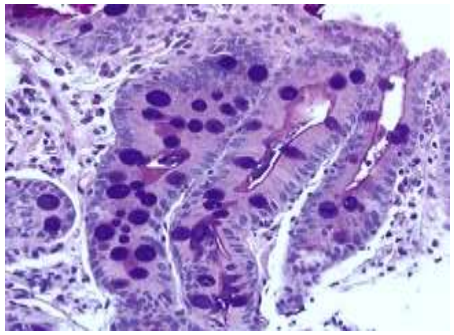
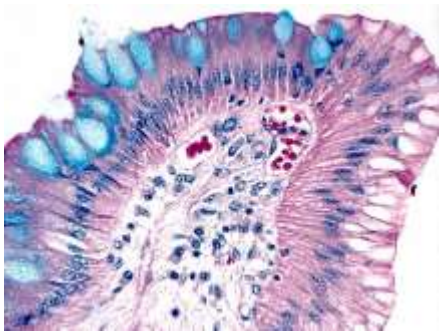
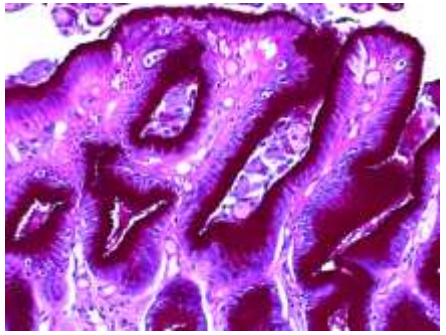


Barrett-Ösophagus



Barrett-Ösophagus

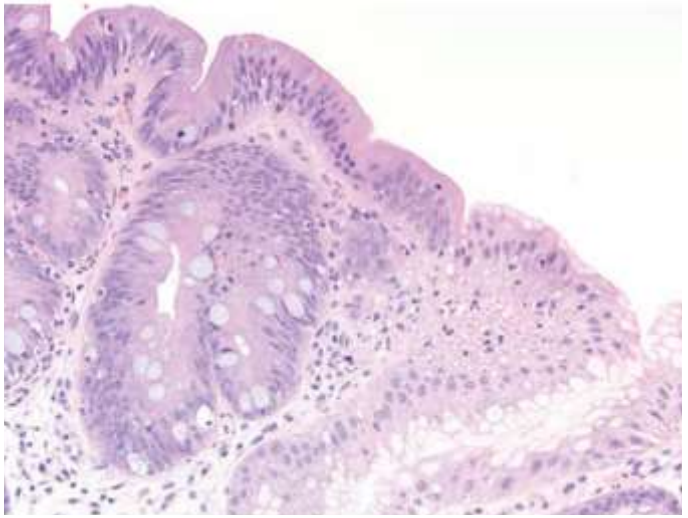
Barrett-Ösophagus

	Vereinigte Staaten	Deutschland	Japan/UK
H&E			
Alcian-PAS			
	➢ Intestinale Metaplasie ➢ Becherzellen	➢ Zylinderepithel ➢ Becherzellen	➢ Zylinderepithel ➢ mit/ohne intestinale Metaplasie (nur Japan)

Graduierung Barrett Dysplasie

Niedriggradige IEN

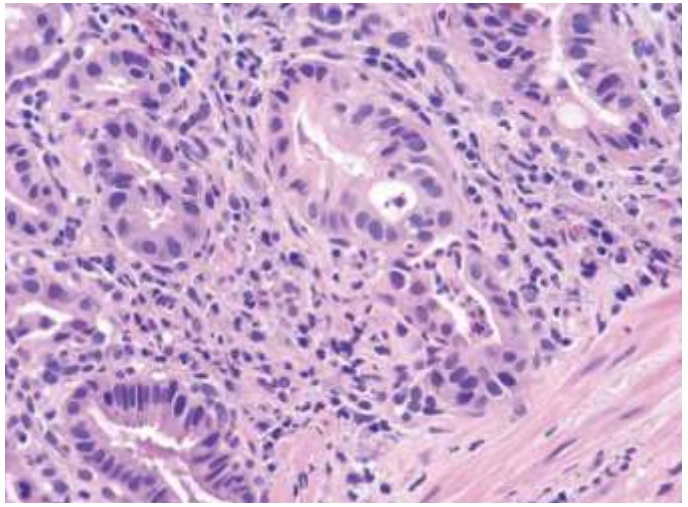
Geringe Dysplasie



Hochgradige IEN

Mäßige Dysplasie

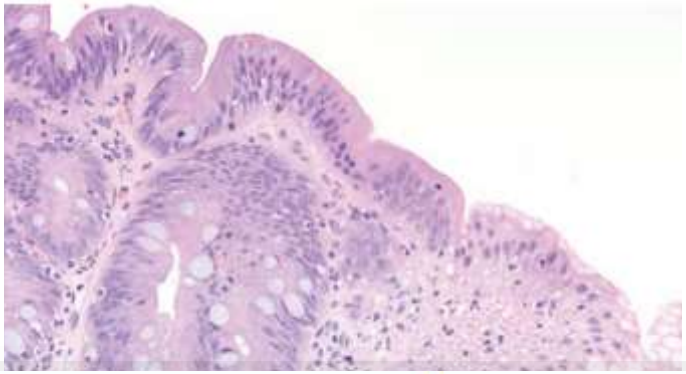
Schwere Dysplasie
(Carcinoma in situ)



Graduierung Barrett Dysplasie

driggradige IEN

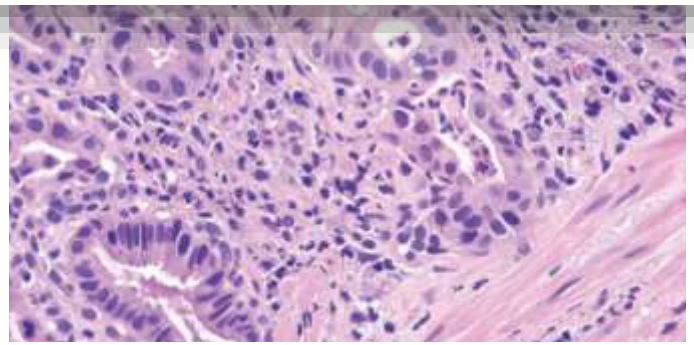
Geringe Dysplasie



6.18.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
EK	Bei histologischer Diagnose einer IEN/Dysplasie im Barrett-Ösophagus soll der Prozess einer kompetenten (dokumentierten) pathologischen Zweitmeinung im Sinne eines Vier-Augen-Prinzips durchgeführt werden. Bei Dissens oder Unsicherheit bezüglich der Dysplasiediagnose soll eine externe Begutachtung erfolgen.	
Konsensstärke	Konsens (93 %)	

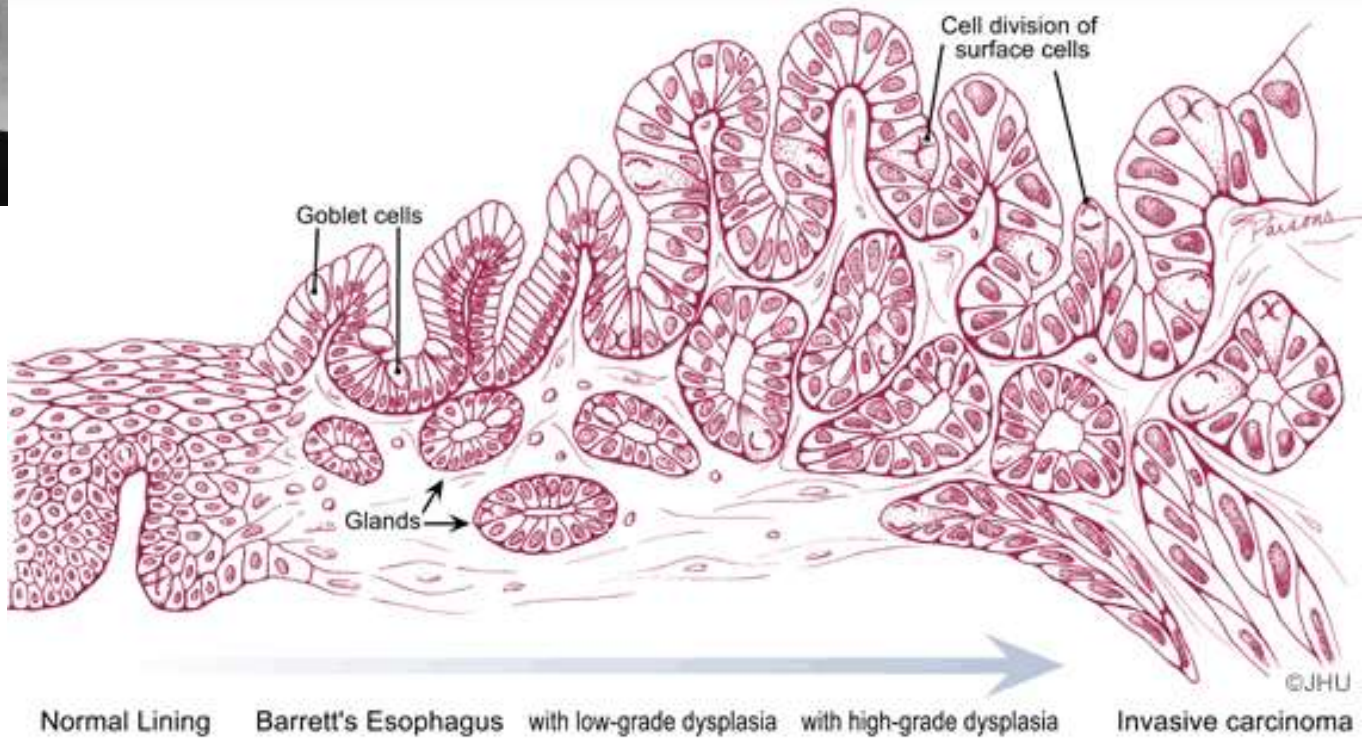
Hochgrad IEN

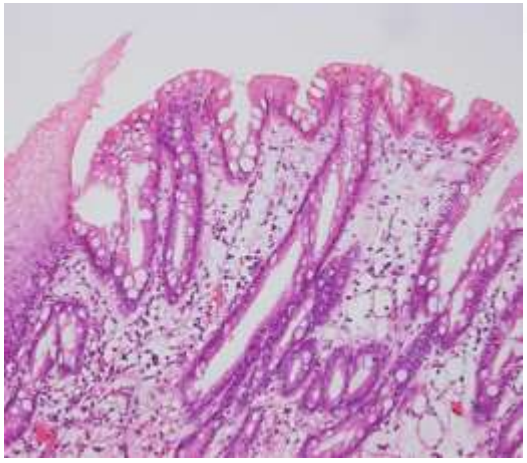
Schwere Dysplasie
(Carcinoma in situ)

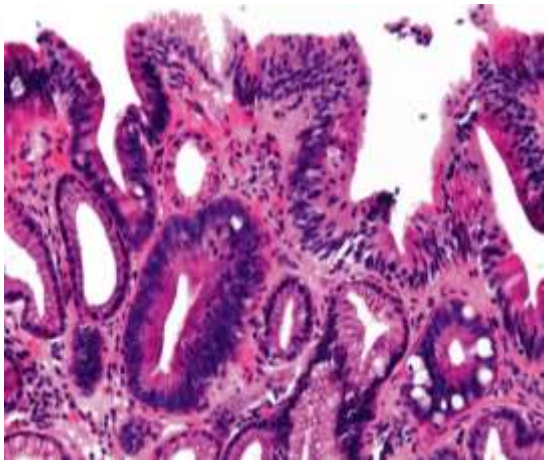


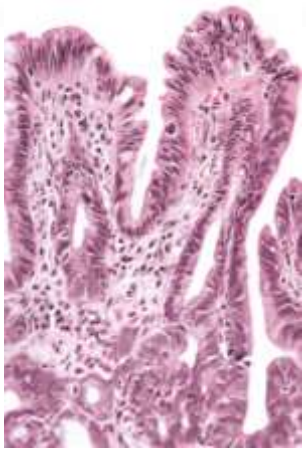
Barrett-Ösophagus

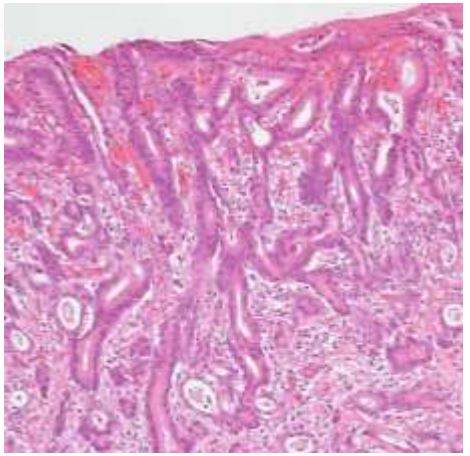
- Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz -



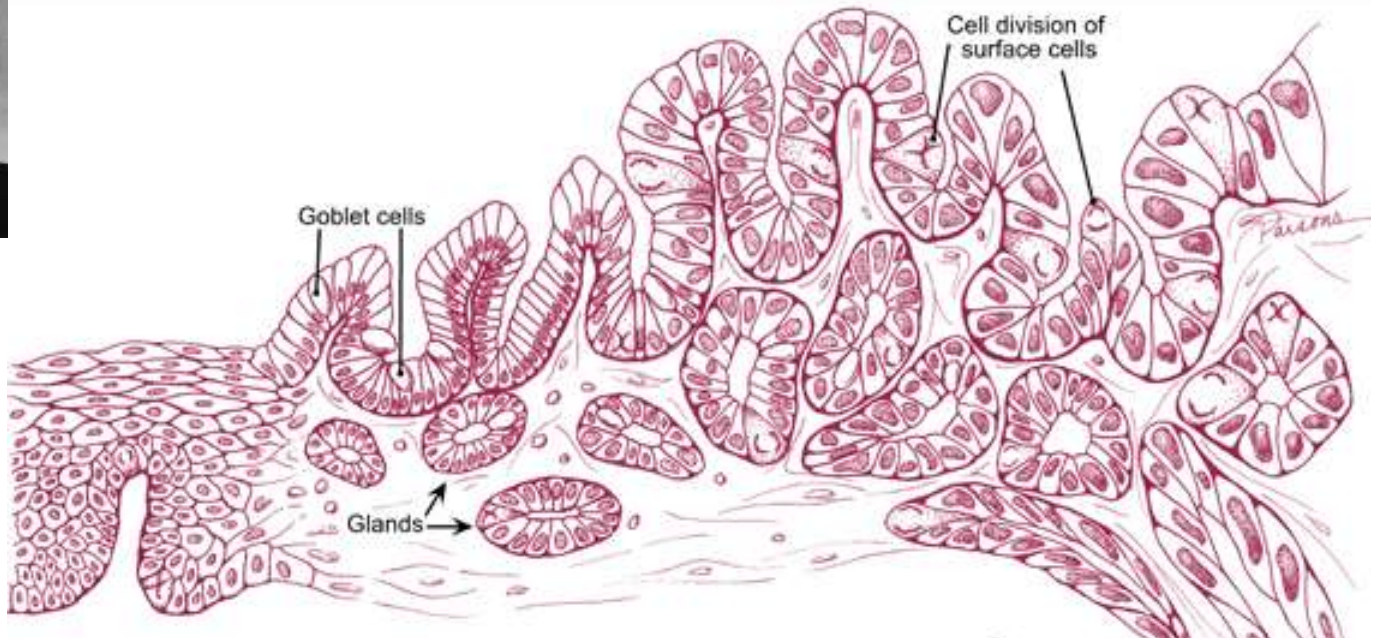


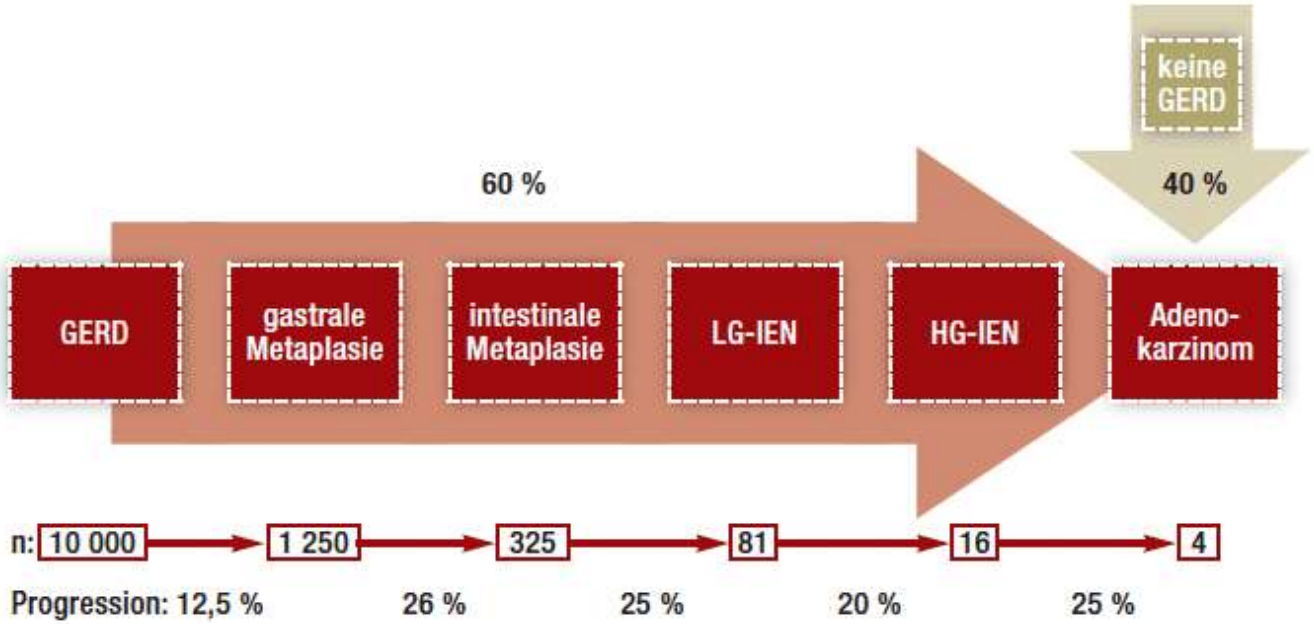






Barrett-Ösophagus





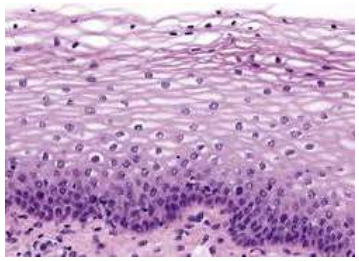
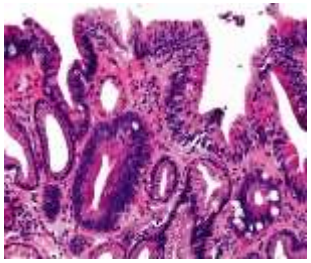
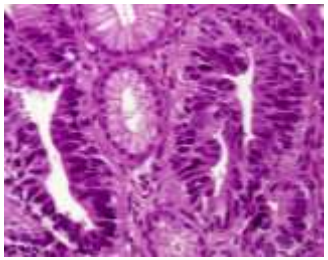
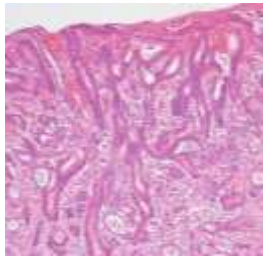
Dtsch Arztebl Int 2015; 112(13): 224-33

Barrett-Ösophagus
- Molekulare Karzinogenese -

0,1-0,5% pro Jahr

< 10 Jahre

0

Plattenepithel	Barrett-Mukosa	Barrett mit niedriggradiger intraepithelialer Neoplase	Barrett mit hochgradiger intraepithelialer Neoplase	Adenokarzinom
				
Reflux/Inflammation	**Metaplasie**	**Intraepitheliale Neoplasie**		**Karzinom**
	Cyclin D1	p53	APC	EGF/EGFR
	P16: LOH, Methylierung		Telomerase	c-erb2
	COX-2	SOCS1/3	Catenin	
	VEGF/VEGFR			
	CDX2			

Apoptosedefekt

Replikationsfehler

Zell-Zyklus-Regulationsstörung

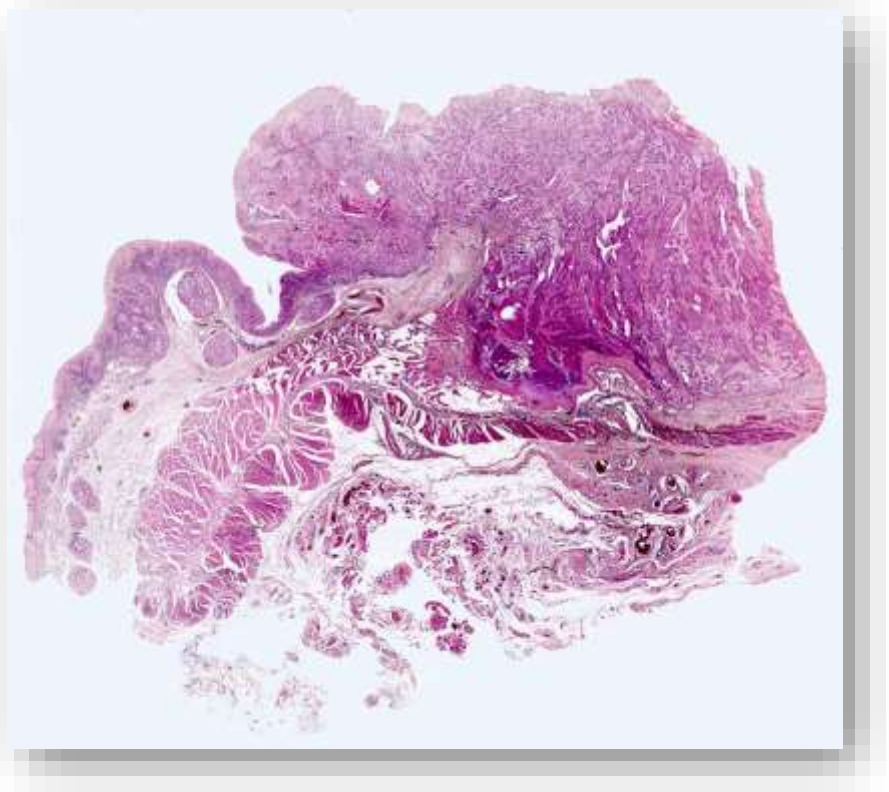
Angiogenesedysregulation

Defekter der Zell-Zell-Interaktion

Modifiziert nach Tannapfel et al., Digestive Disease 2004

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
- Risikofaktoren -

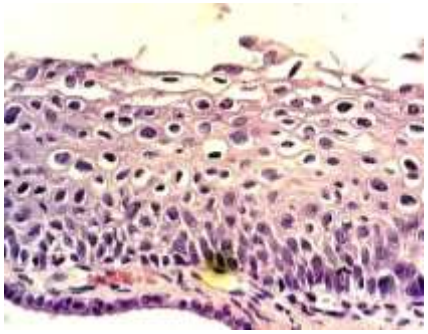
Gruppe	Beispiele
Genussmittel	**Alkohol** **Tabakabusus**
Diätische Faktoren	Nitrosamine Mykotoxine Scharfe Gewürze
Berufliche Exposition	Vulkanisierarbeiter Silikate
Infektiöse Agenzien	Papillomviren
Chronische Irritation	Thermisch Mechanisch Achalasie Verätzung Ösophagus-Divertikel
Verschiedenes	Sprue Sklerodermie Perniziöse Anämie Z. n. Strahlentherapie
Genetische Disposition	



Graduierung Plattenepitheldysplasie

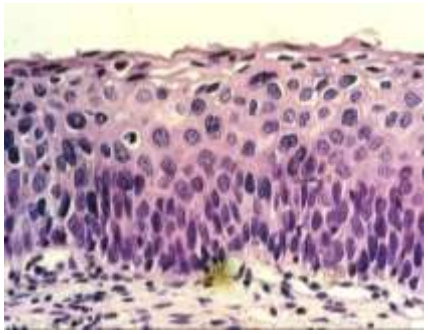
Niedriggradige IEN

Geringe Dysplasie

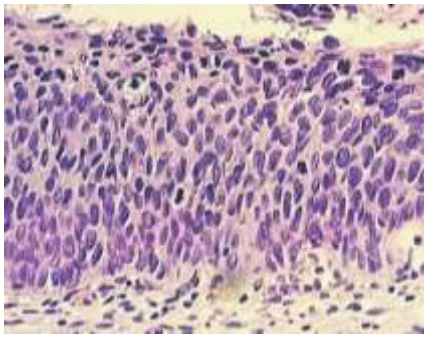


Hochgradige IEN

Mäßige Dysplasie

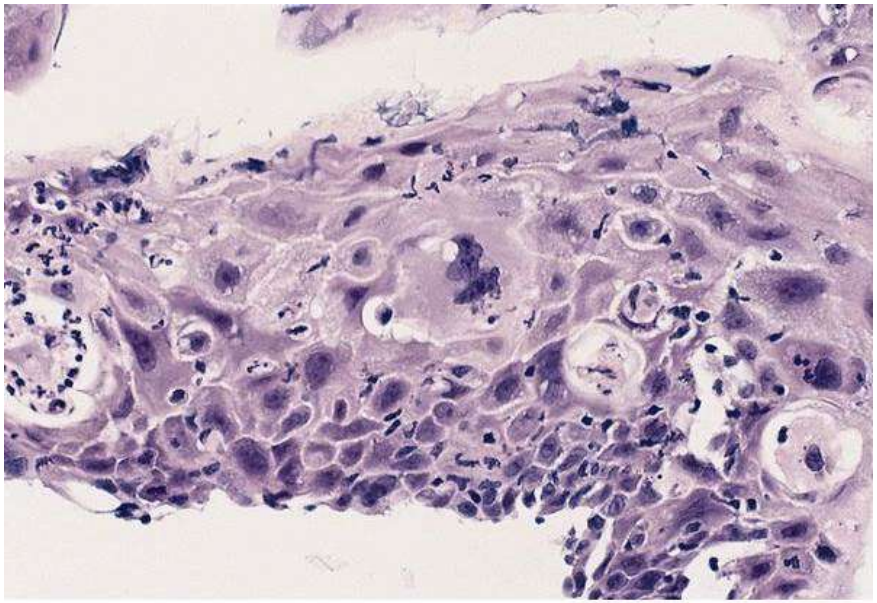


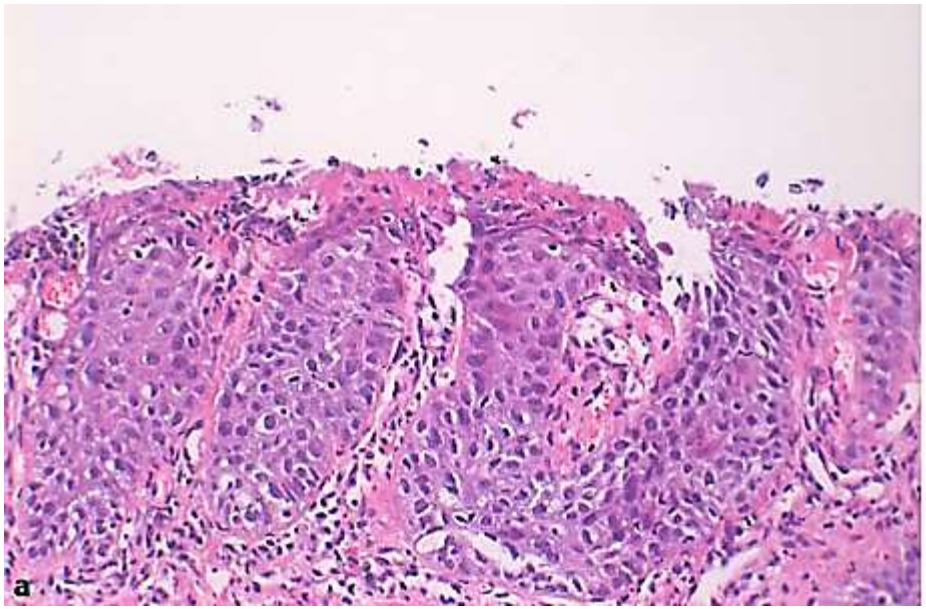
Schwere Dysplasie (Carcinoma in situ)



WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5th Edition 2019

Differentialdiagnose der plattenepithelialen intraepithelialen Neoplasie





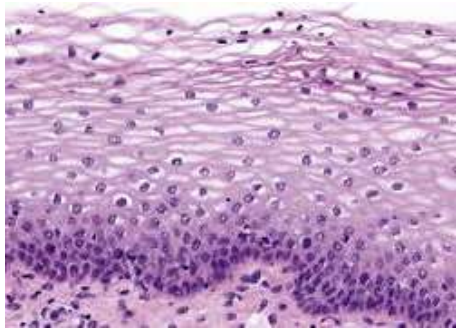
Radiogene Atypien!

→Klinische Angaben!

Reaktive Atypien bei Epithelregeneration

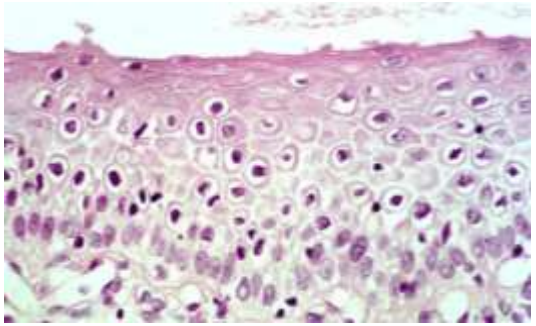
→ makroskopischer / endoskopischer Befund!

Plattenepitheldysplasie

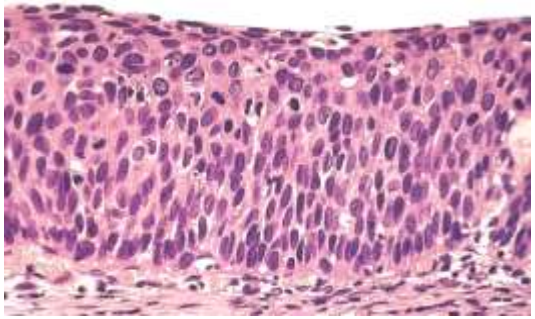


Normale Schleimhaut

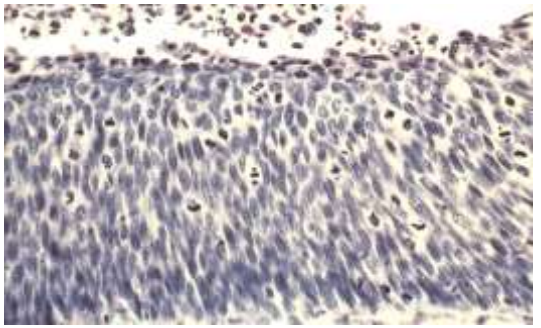
?



Leichte Dysplasie
low grade



Mäßige Dysplasie
high grade



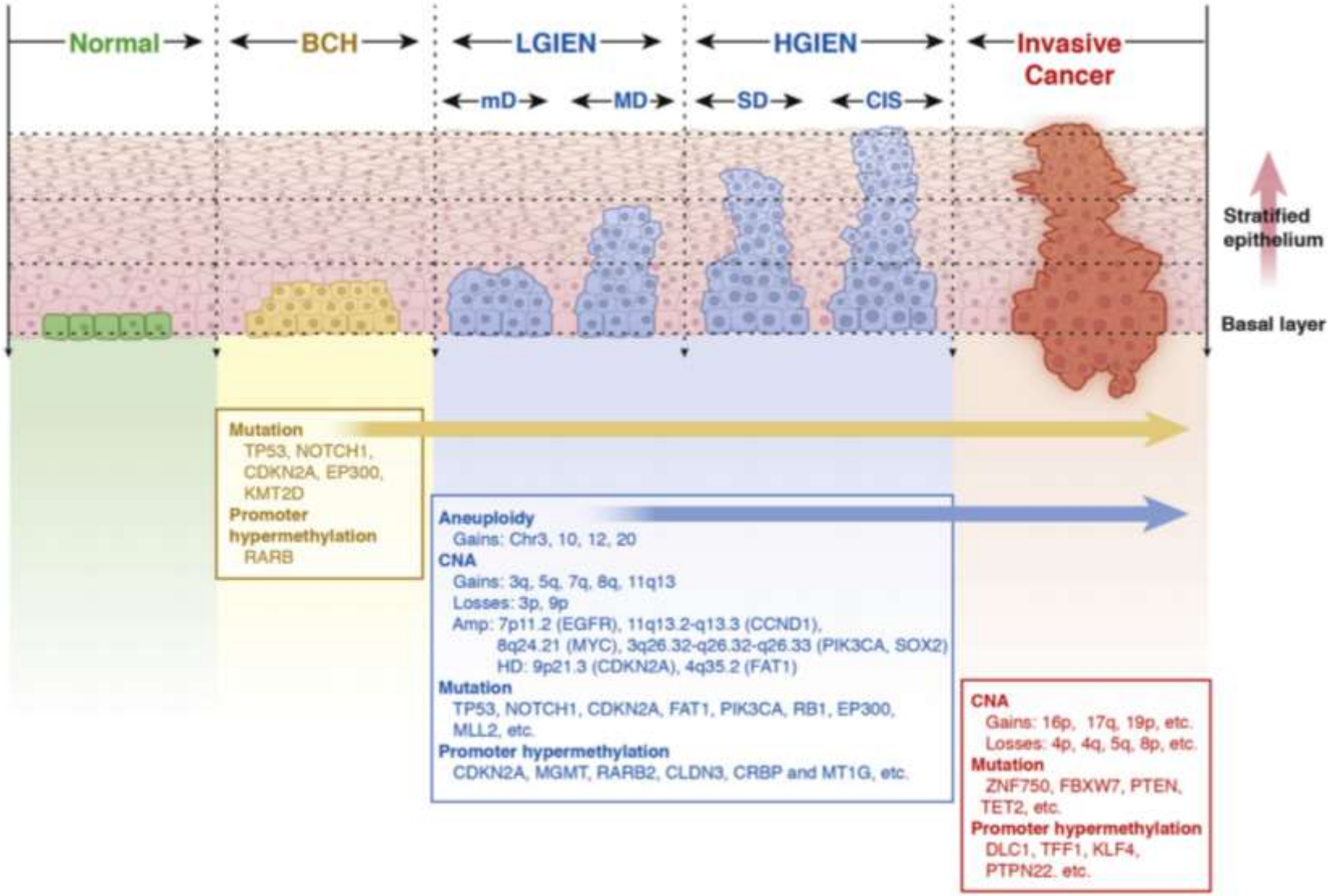
Schwere Dysplasie
high grade

?

?

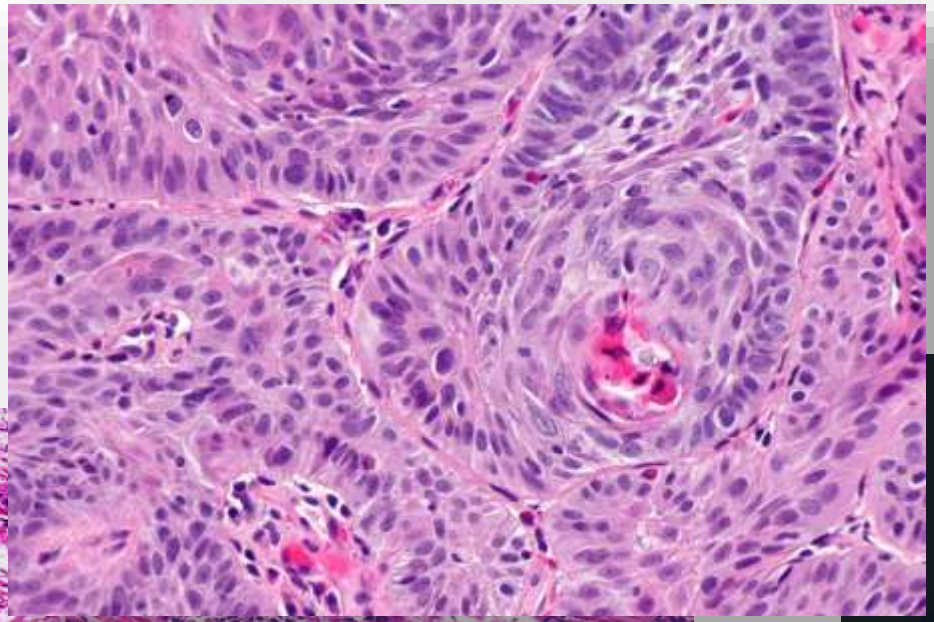
Invasives PEC

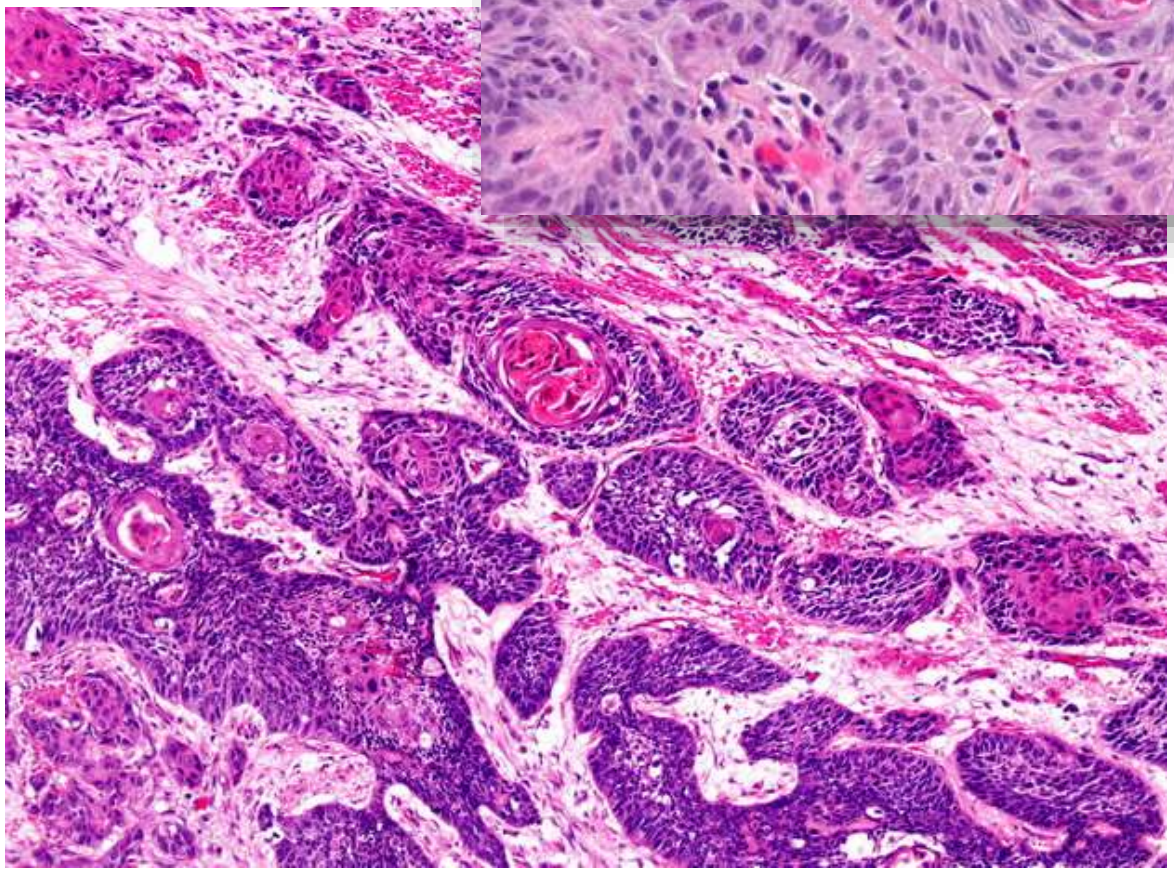
Karzinogenese Plattenepithelkarzinom



Lin et al., Gastroenterology 2018

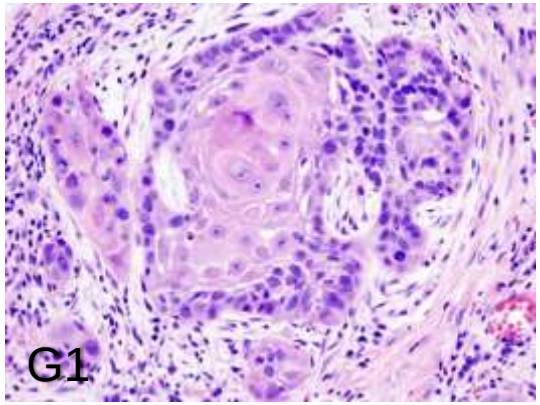
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

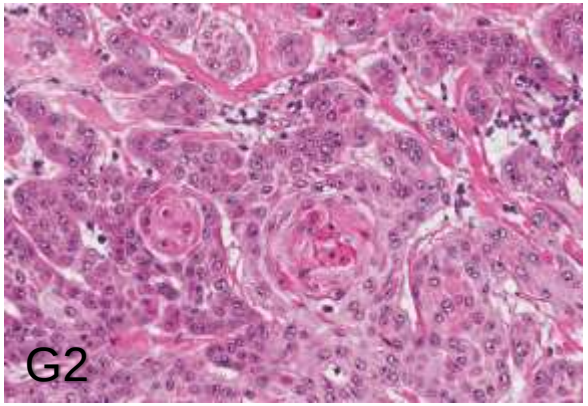


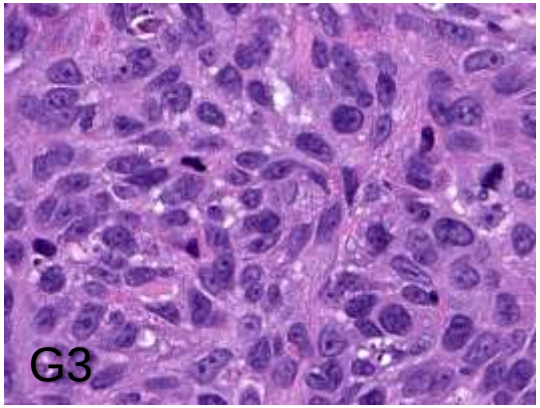


Plattenepithelkarzinom des Ösophagus - Graduierung -

Eigenschaft	Grad 1 (hoch differenziert)	Grad 2 (mäßig differenziert)	Grad 3 (wenig differenziert)
Zytologische Atypien	mild	Moderat	anaplastisch
Verhornung	Oft reichlich	Weniger prominent	Kann fehlen
Interzellularbrücken	prominent	gelegentlich	Wenige bis keine
Mitosen	selten	gesteigert	reichlich
Tumorrand	„pushing“/gut umschrieben	unregelmäßig	Infiltrativ/“ill defined“

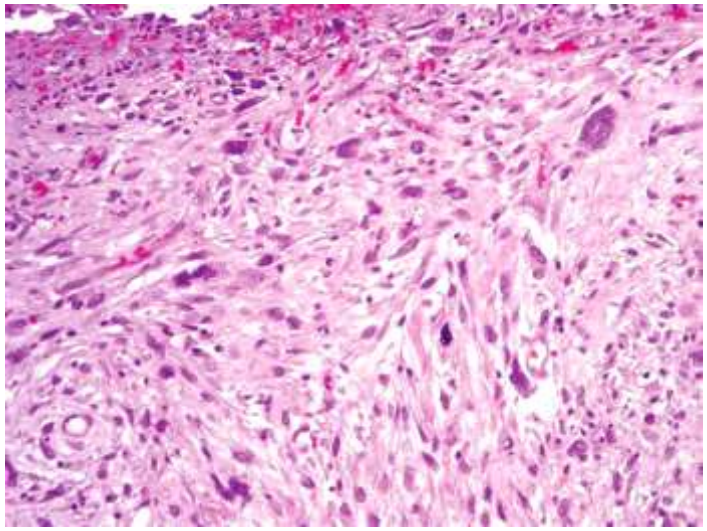




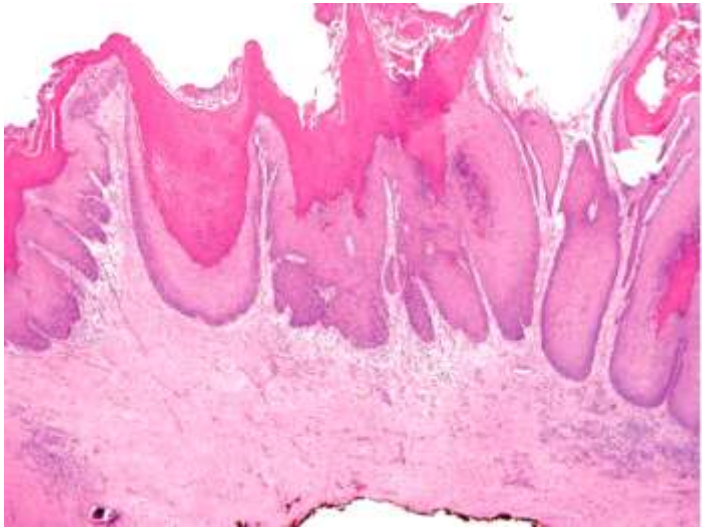


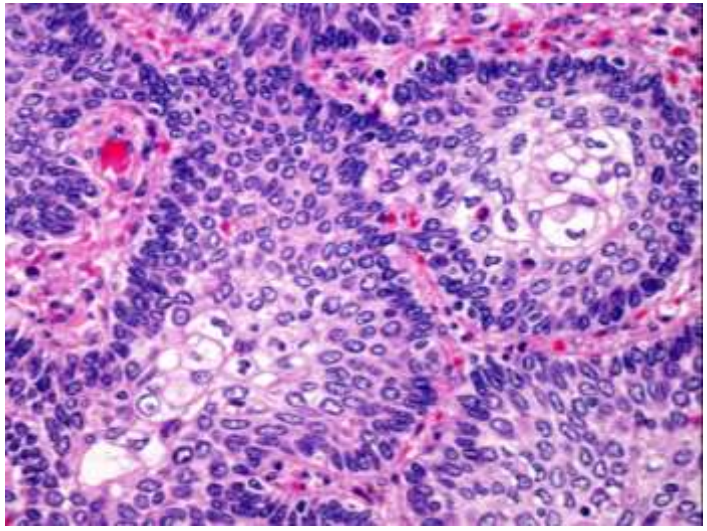
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
- Sonderformen -

Sarkomatoid

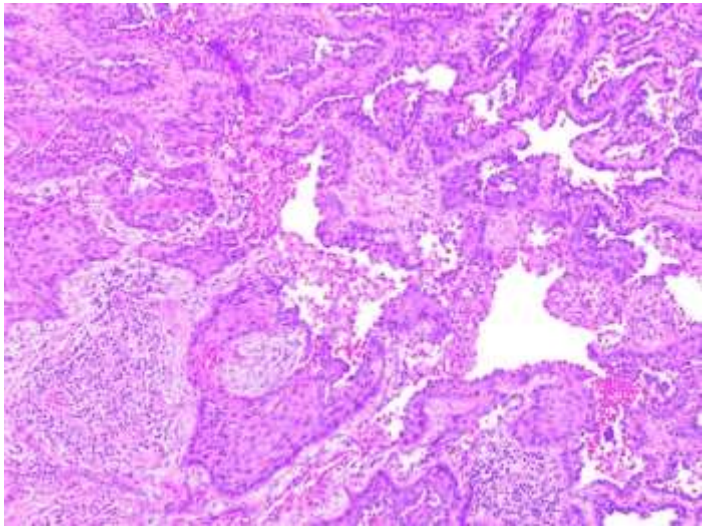


Verrukös



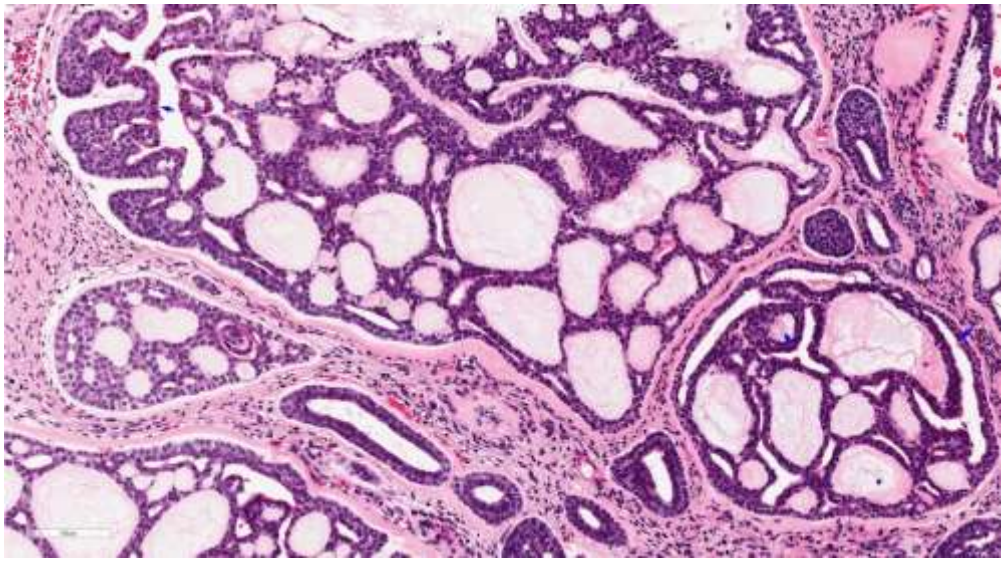


Basaloid

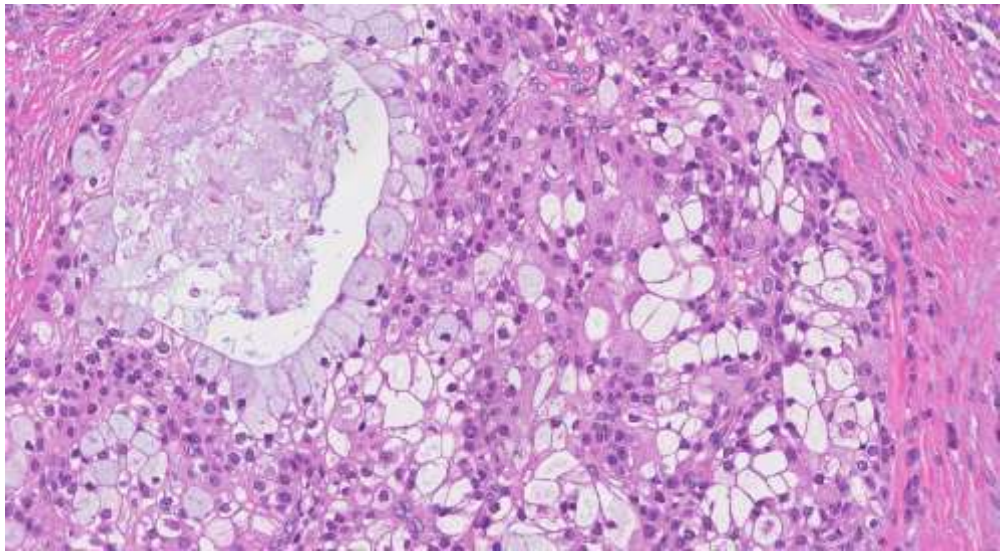


Adenosquamös

Ösophaguskarzinom
- Seltene Sonderformen -

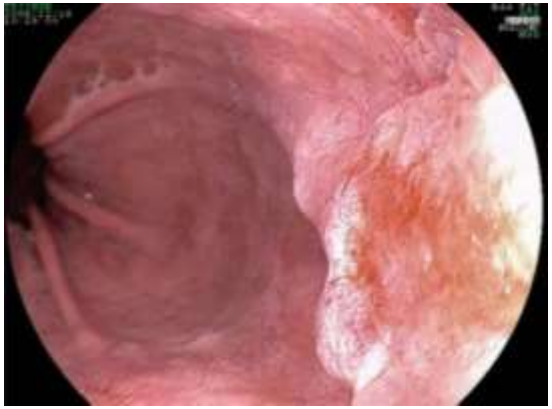


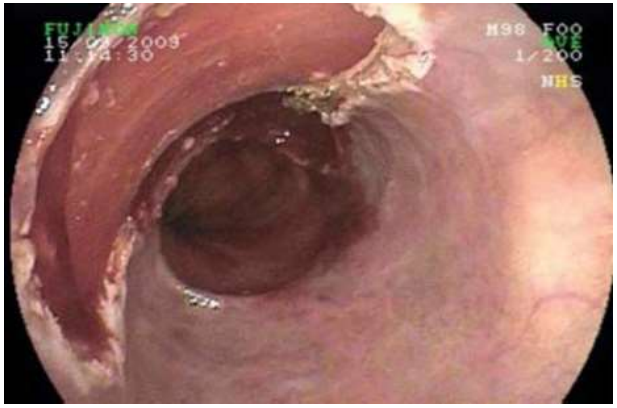
Adenoid-zystisches Karzinom

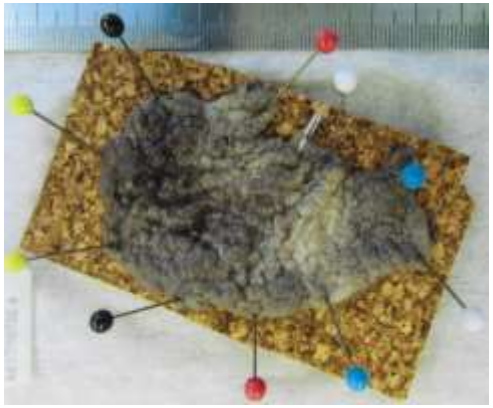


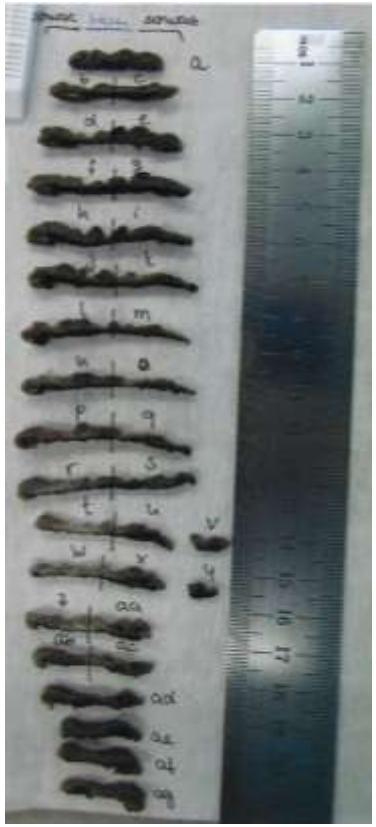
Mukoepidermoides Karzinom

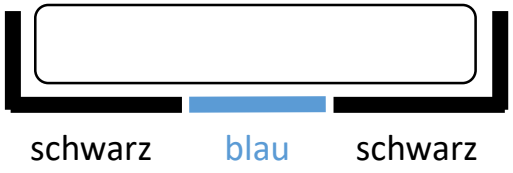
Aufarbeitung Mukosektomie-Präparat

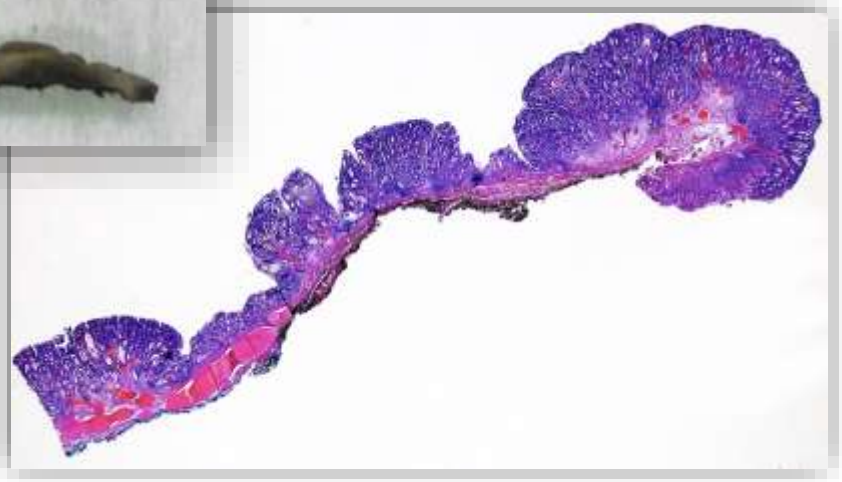












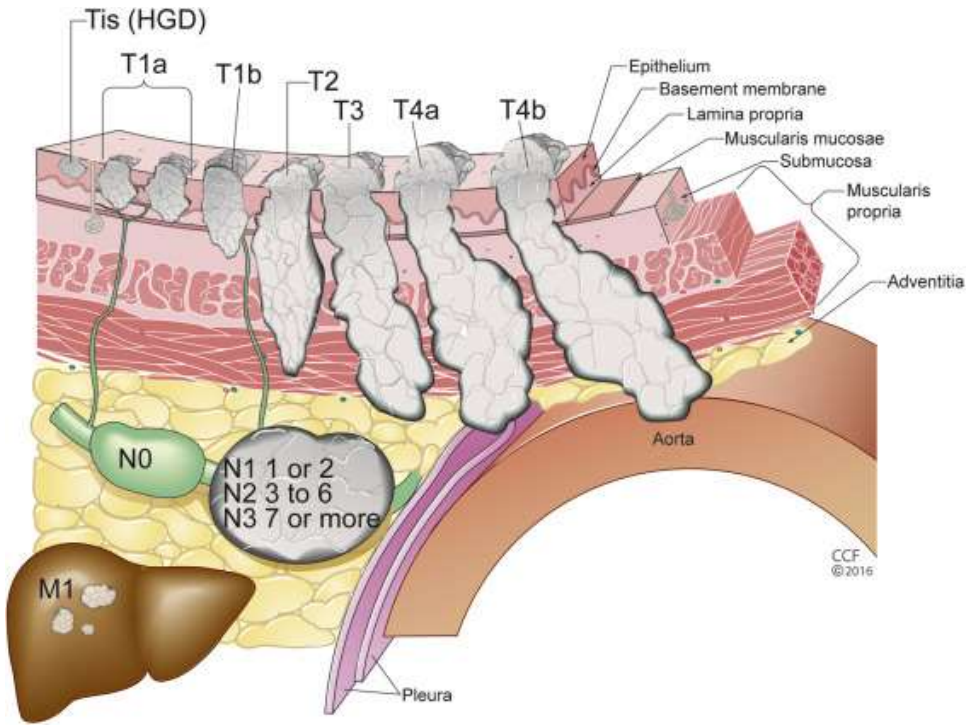
TNM-Klassifikation

für Karzinome des Ösophagus einschließlich des ösophagogastralen Übergangs

pT1a Lamina propria oder Muscularis mucosae
pT1b Submucosa
pT2 Muscularis propria
pT3 Adventitia
pT4a Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
pT4b Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

N1 1-2 regionäre LK-Metastasen
N2 3-6 regionäre LK-Metastasen
N3 7 oder mehr regionäre LK-Metastasen

M1 Fernmetastasen



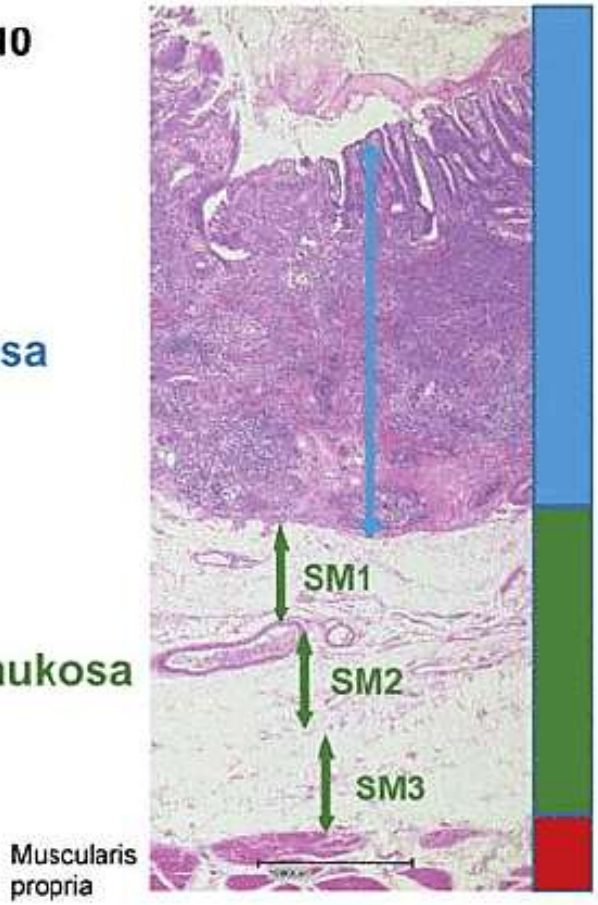
TNM-Klassifikation (8. Auflage, korrigierter Nachdruck 2019)

Barrett-Karzinom
- Klassifikation -

TNM-Klassifikation 2010

pT1a
Infiltration der Mukosa

pT1b
Infiltration der Submukosa



Japanische Klassifikation Frühkarzinome

M1: HG-IEN (HGD), Cis
M2: Infiltration der Lamina propria
M3: Muscularis mucosae

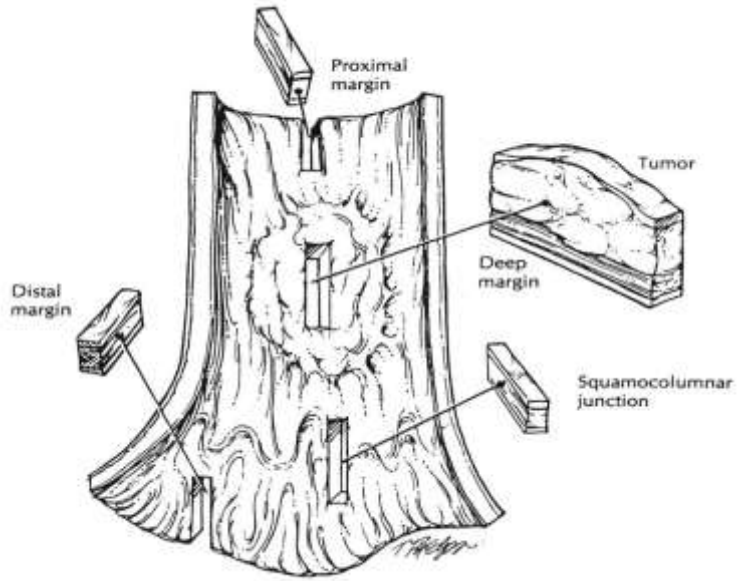
SM1: Infiltration oberes Drittel
SM2: Infiltration mittleres Drittel
SM3: Infiltration unteres Drittel

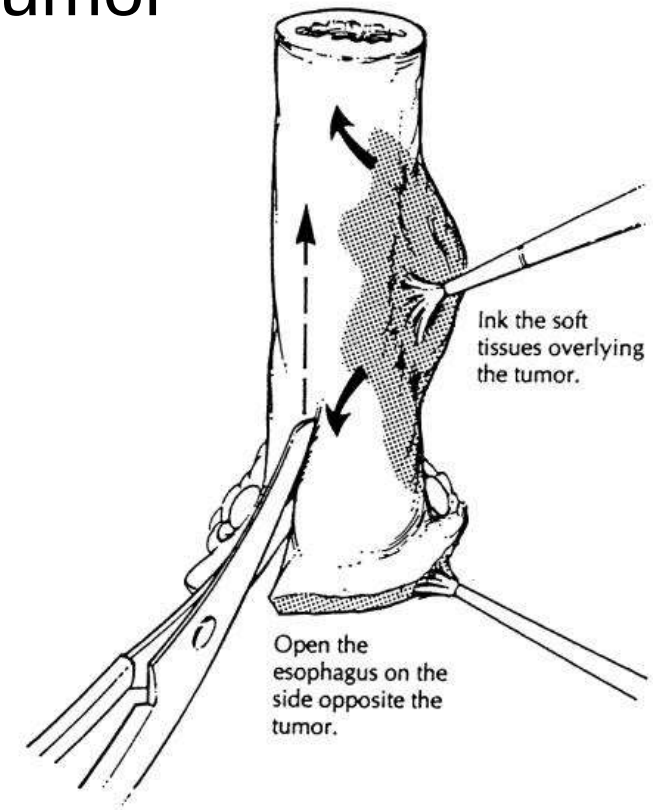
Dtsch Arztebl Int 2015; 112(13): 224-33

Residualtumor (R) - Klassifikation

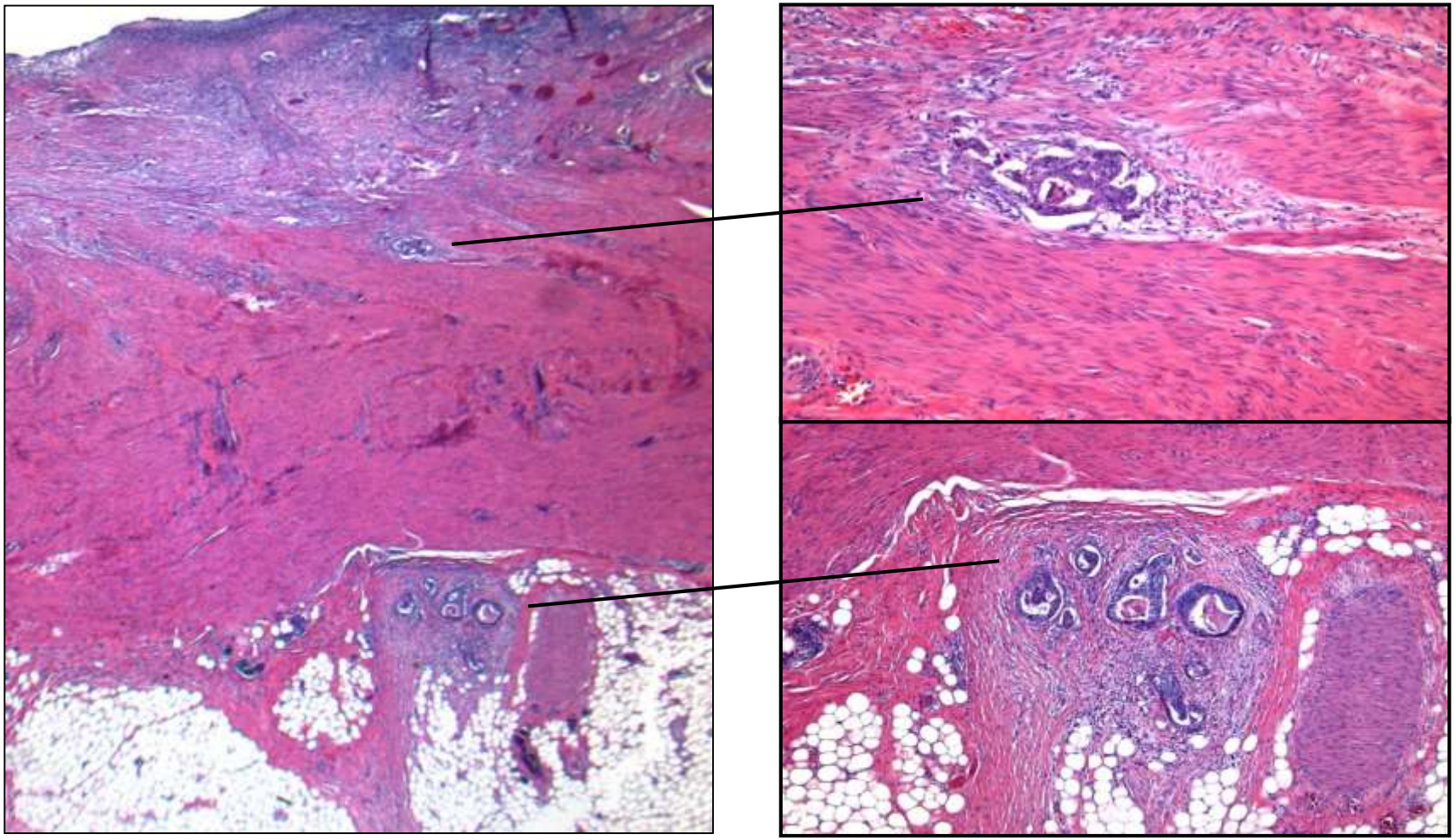
R0 Kein Residualtumor
R1 Mikroskopischer Residualtumor
R2 Makroskopischer Residualtumor

Bewertung:
Proximaler und distaler Resektatrand
sowie zirkumferentieller Resektatrand





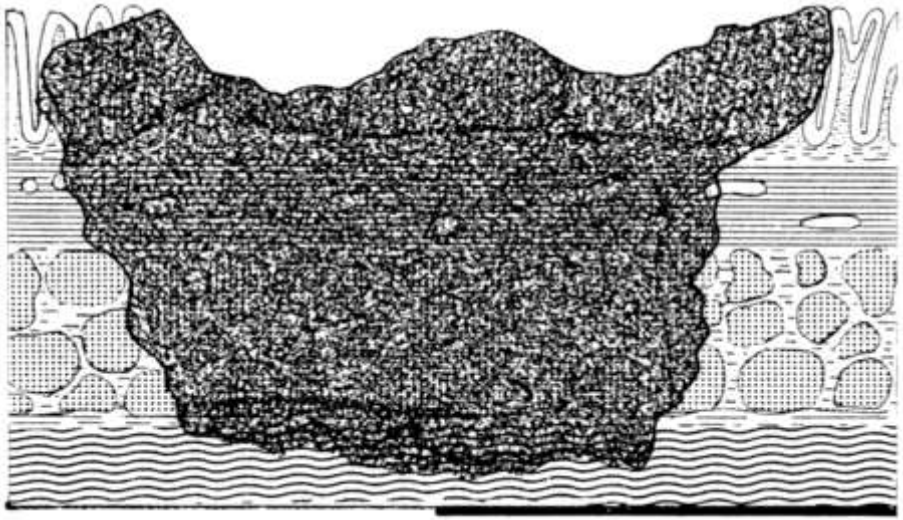
ypTNM-Klassifikation
nach neoadjuvanter Therapie



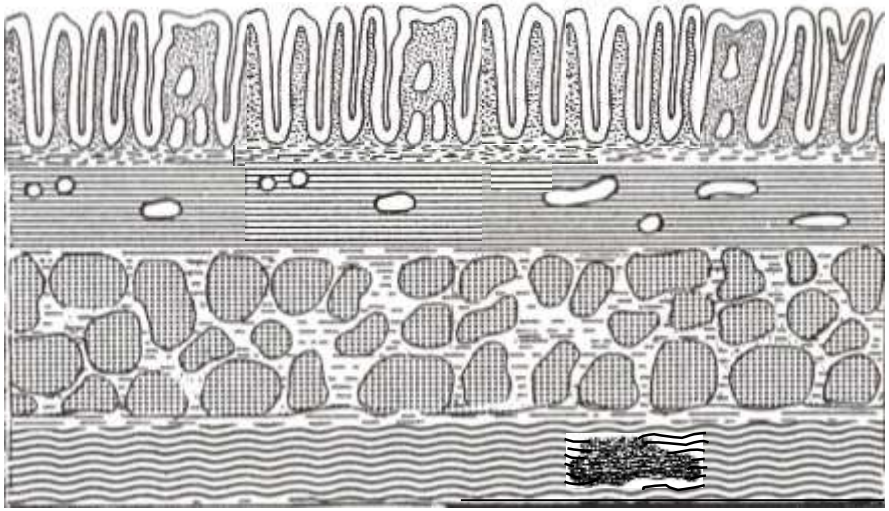
ypTNM-Kategorien

- Kategorisierung durch Nachweis vitaler Tumorzellen
- Unabhängig von der Masse (Zahl) vitaler Tumorzellen

ypT3 bei TRG 0



ypT3 bei TRG 3

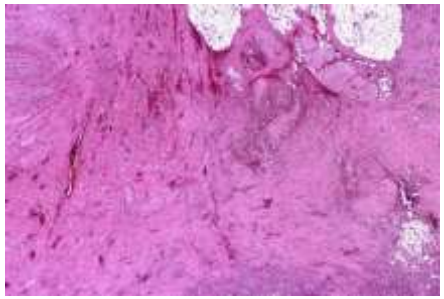


Wichtige Zusatzinformation: Tumorregressionsgrad

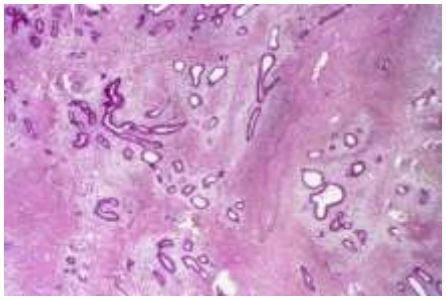
Regressionsgrad nach neoadjuvanter Therapie

Mandard (Ösophaguskarzinome)	Becker (Magenkarzinome)
TRG 1: keine Tumorzellen, Fibrose in allen Wandschichten (komplette regression)	**TRG 1a:** Kein Karzinom nachweisbar
TRG 2: Einzelne residuelle Tumorzellen in der Fibrose nachweisbar	**TRG 1b:** < 10 % Karzinom nachweisbar
TRG 3: Vermehrter Nachweis einzelner Tumorzellen, die Fibrose dominiert aber noch	**TRG 2:** 10 – 50 % Karzinom nachweisbar
TRG 4: Residuelle Tumorzellen überwachsen die Fibrose	**TRG 3:** > 50 % Karzinom nachweisbar
TRG 5: Fehlen von regresiven Veränderungen	

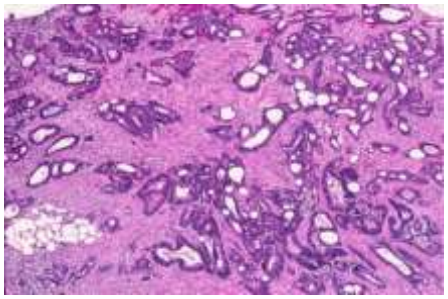
TRG 1 / TRG 1a



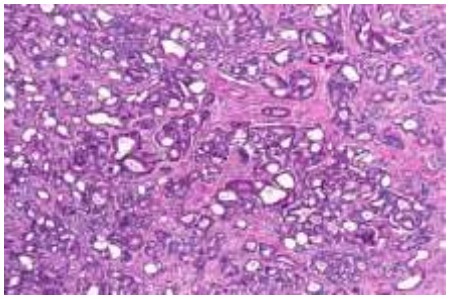
TRG 2 oder 3 / TRG 1b



TRG 4 / TRG 2



TRG 4 oder 5 / TRG 3



Key Features

- Die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen und es komm zu einer Verschiebung hin zu mehr Adenokarzinomen
- Nach der neuen WHO-Klassifikation wird die Dysplasie/IEN nur noch in low und high grade unterteilt
- Die histologischen Kriterien für die Diagnose einer Barrett-Mukosa sind international unterschiedlich definiert
- In der Biopsie-Diagnostik sind genaue Angaben über die genaue Entnahmelokalisation wichtig
- Bei Zustand nach neo-adjuvanter Therapie sollte eine Regressions-Graduierung vorgenommen werden unter Angabe der verwendeten Graduierungs-Schemas

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt:
jens.neumann@med.uni-muenchen.de