

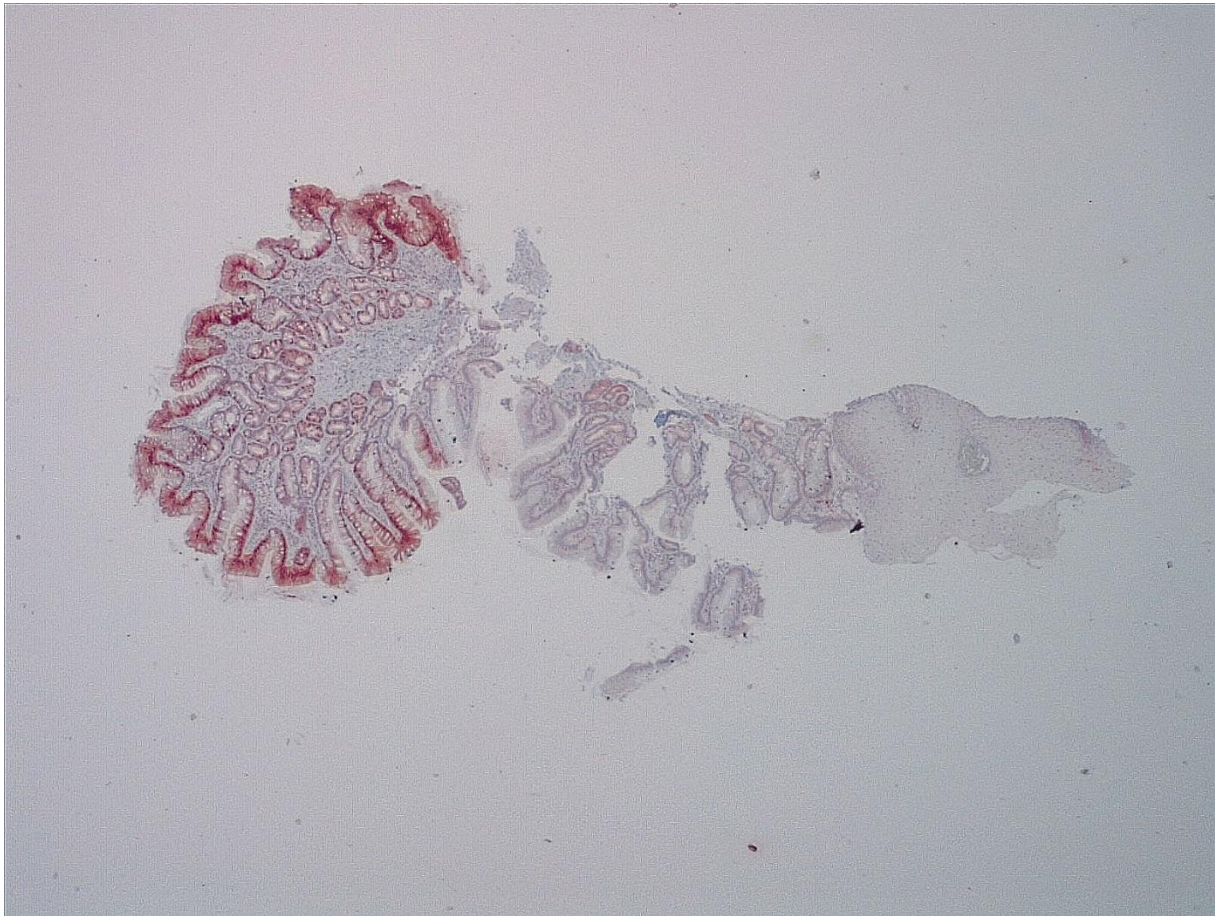
Kasuistisches Forum Niedersächsischer Pathologen  
MHH 29.04.2023

*Gastro - oesophageale Überraschungen*

Priv.-Doz. Dr.med. Rolf Schmauz  
Arzt für Pathologie  
Darmklinik Exter  
32602 Vlotho  
Germany  
sese@t-online.de

Priv.-Doz. Dr.med. Georg Oberhuber  
Arzt für Pathologie  
Gastrointestinale Pathologie – PIZ  
3100 St. Pölten  
Austria

# Zuordnung wenig bekannter Veränderungen



PE aus einer Übergangszone (x25)  
(P16 Immunfärbung)

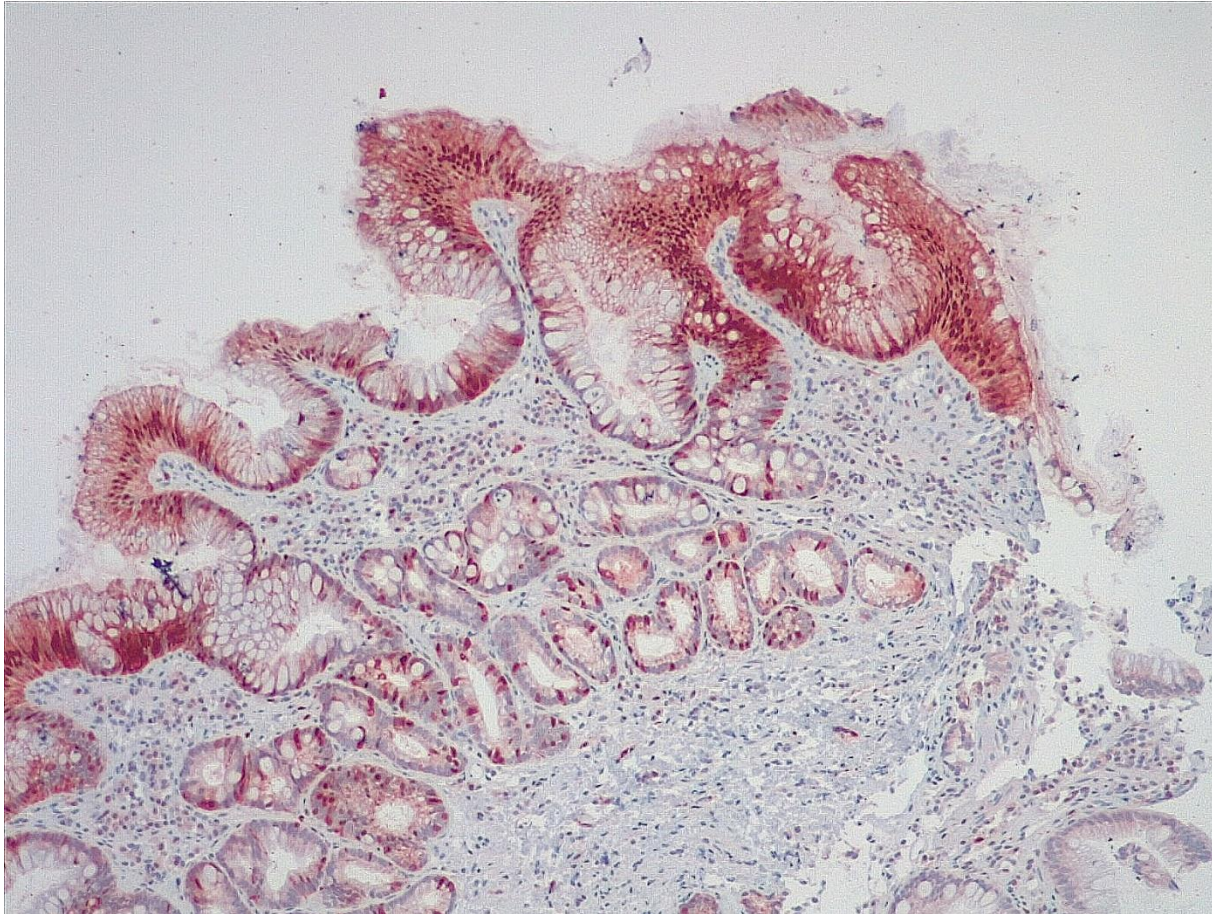
Rechts vielschichtiges Plattenepithel - negativ

Links glanduläres Epithel mit Drüsen in der Tiefe - P16 IF

Übergangszonen mit Plattenepithel

- Analkanal
- Zervix uteri
- Gastro-oesophageal

# Die entscheidenden Befunde in der linken Hälfte



Man erkennt (x100)

- Zylinderepithel
- Becherzellen
- Dysplasien

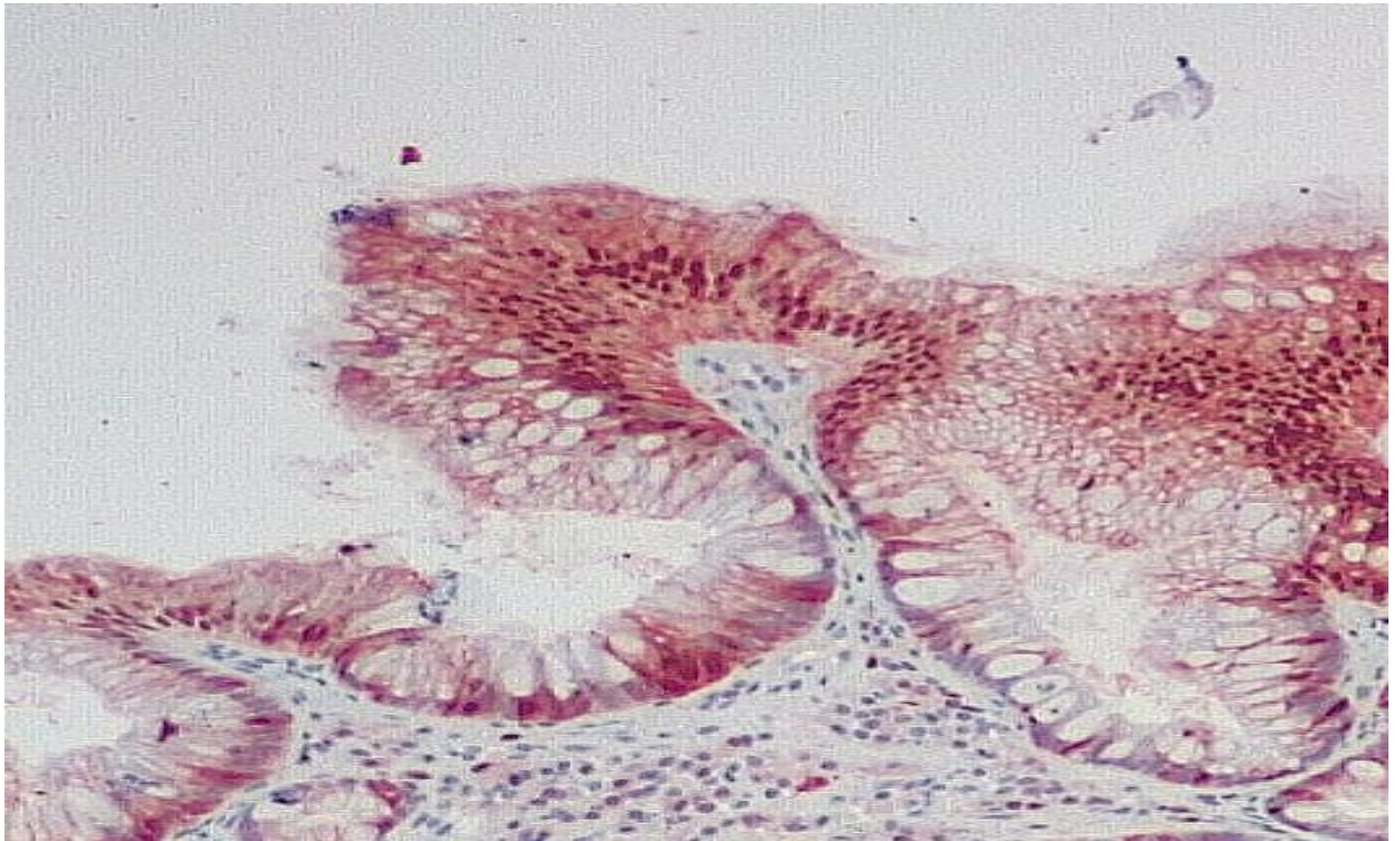
Stimmen Sie überein?

Außerdem Laborbefunde

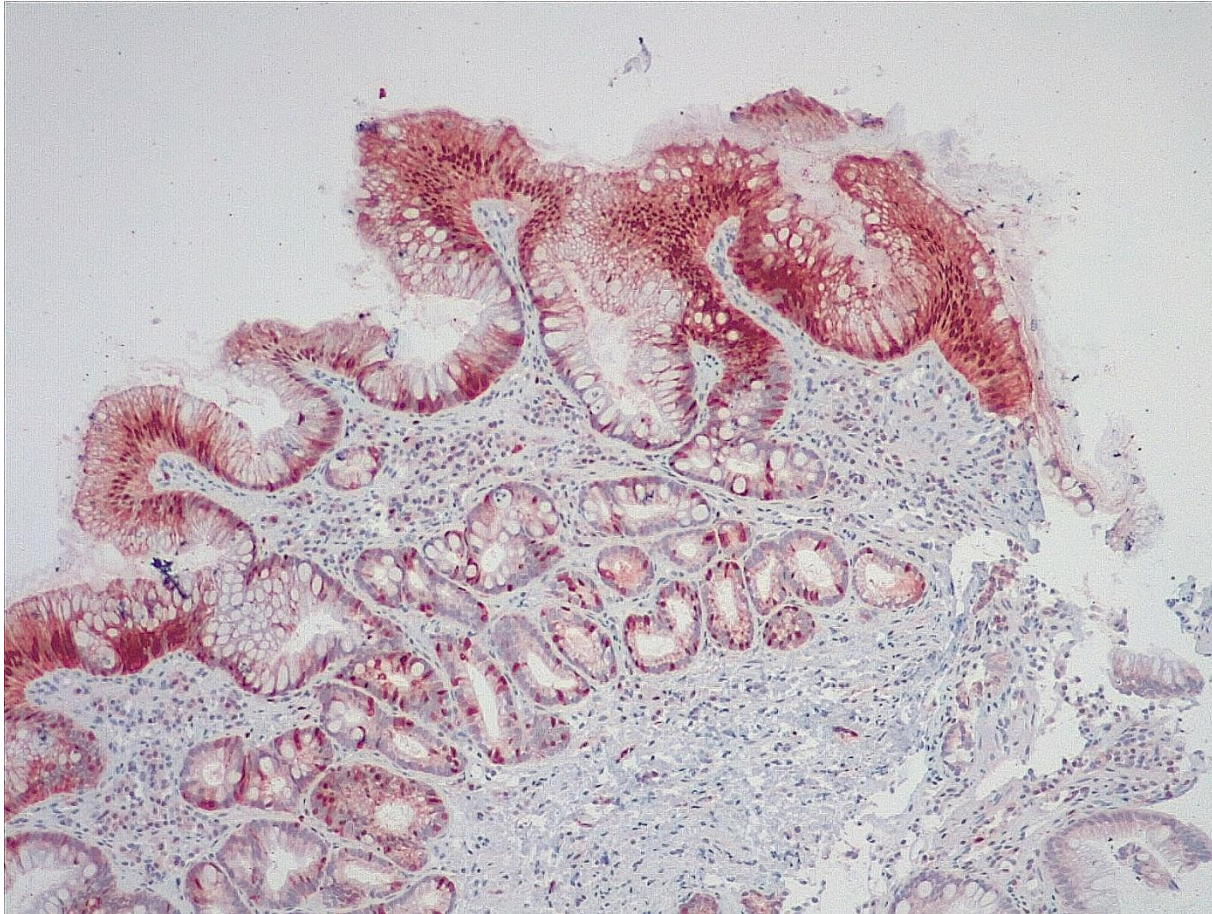
- P16 Immunfärbung
- PCR mit HPVVR Typ  
16 & LR 6,11,14

# Hinweis

Sie können die Folie 3 mit dem Power Point Programm beliebig vergrößern und so die epithelialen Veränderungen eingehend beurteilen. Ein Beispiel folgt.



# Ihre Diagnose



Barrett-Mucosa

Barrett-Mucosa,  
HPVHR-assoziert

Barrett-Mucosa  
niedriggradige  
Dysplasie

Barrett-Mucosa  
niedriggradige  
Dysplasie  
HPVHR-assoziert

# Management ?

## Literatur

1. Rai N, Jenkins GJ, McAdam E, et al. Human papillomavirus infection in Barrett's oesophagus in the UK: an infrequent event. *J Clin Virol* 2008;43:250-252.
2. Iyer A, Rajendran V, Adamson CSC, et al. Human papillomavirus is detectable in Barrett's esophagus and esophageal carcinoma but is unlikely to be of any etiologic significance. *J Clin Virol*. 2011;50:205-8.
3. Stelow EB, Dill EA, Davick JJ, et al. High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of the Gastroesophageal Junction Secondary to High-Risk Human Papillomavirus. *Case Reports. Am J Clin Pathol* 2019;152:359-364.
4. Rajendra S, Sharma P. Transforming human papillomavirus infection and the esophageal transformation zone: prime time for total excision/ablative therapy? *Review Dis Esophagus* 2019;32.
5. S Rajendra, S.; Pavey, D.; McKay, O.; Merrett, N.; Gautam, D. Human Papillomavirus Infection in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma: A Concise Review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2020, 1482, 36–48. doi: 10.1111/nyas.14509. Epub 2020 Oct 25.

*F I N I S*





## Two global Pathologists

(since many years)

Laboratory of Cytology

Papenburg 2015

# Lösungen

Befund gesichert durch erfahrene Pathologen (-in)  
und/oder Referenzpathologen (-in)

Barrett-Mucosa (B.-Metaplasie) ohne Dysplasie, HPV nicht  
untersucht bzw. spielt keine Rolle

Vorschlag durch RS und GO

Barrett-Mucosa (B.-Metaplasie) HPV-Infekt

# Definitionen

Gastro-oesophagealer Übergang - GEJ

Zone von mindestens 1 cm mit foveolärem Epithel

Endoskopisch lachsfarbene Barrett-Mucosa in the tubal esophagus

Histologisch Barrett-Mucosa mit intestinaler Metaplasie und Becherzellen

(Paneth-Zellen und endokrine Zellen können zusätzlich vorhanden sein)

Barrett-Mucosa mit Zylinderepithelmetaplasie und Becherzellen

Barrett-Mucosa mit Zylinderepithel ohne Becherzellen

Barrett-Mucosa mit Zylinderepithel und Becherzellen

# Barrett Dysplasie

Zylinderepithel

Dysplasie

Foveoläre(s Epithel)

Dysplasie

Unbestimmt ob Dysplasie

Intestinaler Typ

Niedriggradige Dysplasie

gastraler Typ

Hochgradige Dysplasie

Barrett Adenocarcinom (=gastrales Carcinom\*)

Foveoläres Adenocarcinom?

\*nach dem Cancer Genom Atlas (TCGA)

# Management

Foveoläre Mucosa  
HPV-Infekt?

Kontrolle entsprechend anderer Faktoren  
- Rauchen, Alkohol, Reflux – in einem Jahr

Barrett- Mucosa  
HPV- Infekt

Kontrolle in einem Jahr oder 3-5 Jren lebenslang  
- idem - ???

Dysplasien (Barrett oder  
foveoläre)

- niedriggradige
- hochgradige

Kontrolle in 6 Monaten  
Entfernung durch Ablatio & Kontrolle in 6 Mo.

# Bedeutung der HPV-Infektion für das Oesophaguskarzinom

S Rajendra, S.; Pavey, D.; McKay, O.; Merrett, N.; Gautam, D. Human Papillomavirus Infection in 1) Esophageal Squamous Cell Carcinoma and 2) Esophageal Adenocarcinoma: A Concise Review. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2020, 1482, 36–48. doi: 10.1111/nyas.14509. Epub 2020 Oct 25.

**1) The association between HPV and esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) remains controversial**, as is the true prevalence of HPV infection in ESCC. The wide range in reported rates reflects variability in the primary literature, with some larger scale case–control studies suggesting the infection rates range from 0% to 78%.

**2) Interactions between HPV and the Barrett's metaplasia–dysplasia–carcinoma sequence have been explored, and these studies have shown some conflicting data.** Overall, systematic reviews have reported the prevalence of HPV-positive DNA in esophageal adenocarcinoma patients of between 13% and 35%.

Häufigkeit der HPVHR und etwas weniger der HPVLR  
im Eingang der Darmklinik Exter in der PCR im Paraffinblock

- Serie von 14 Fällen mit Barrett-Mucosa 11 positiv
- Davor zu Anfang 2023 unter 178 Biopsien von der Cardia  
37 PCR-Tests ergaben 12 positive Fälle mit HPVHR

# Bedeutung der HPV-Infektion für das Oesophaguskarzinom\*

Inzidenz (ASR/100.000/Jahr) Oesophagus (C15) in Niedersachsen & NRW 2020/19

Männer	9,3	13,07
Frauen	2,4	3,48

Inzidenz (ASR/100.000/Jahr) Gebärmutterhalskrebs (C53) in NS & NRW 2020/19

Frauen	8,9	12,20
--------	-----	-------

Häufigkeit (Prozent %) im unteren Oesophagus (C15.5) in NRW 2019 insgs. & AC - PEPC

Männer	56,01	75,07	25,86
Frauen	40,51	71,63	19,81

\*persönliche Mitteilung der Krebsregister NRW und NS



Morphologischer Spielraum zwischen BM - Zylinder-  
oder foveoläres Epithel – und Dysplasie

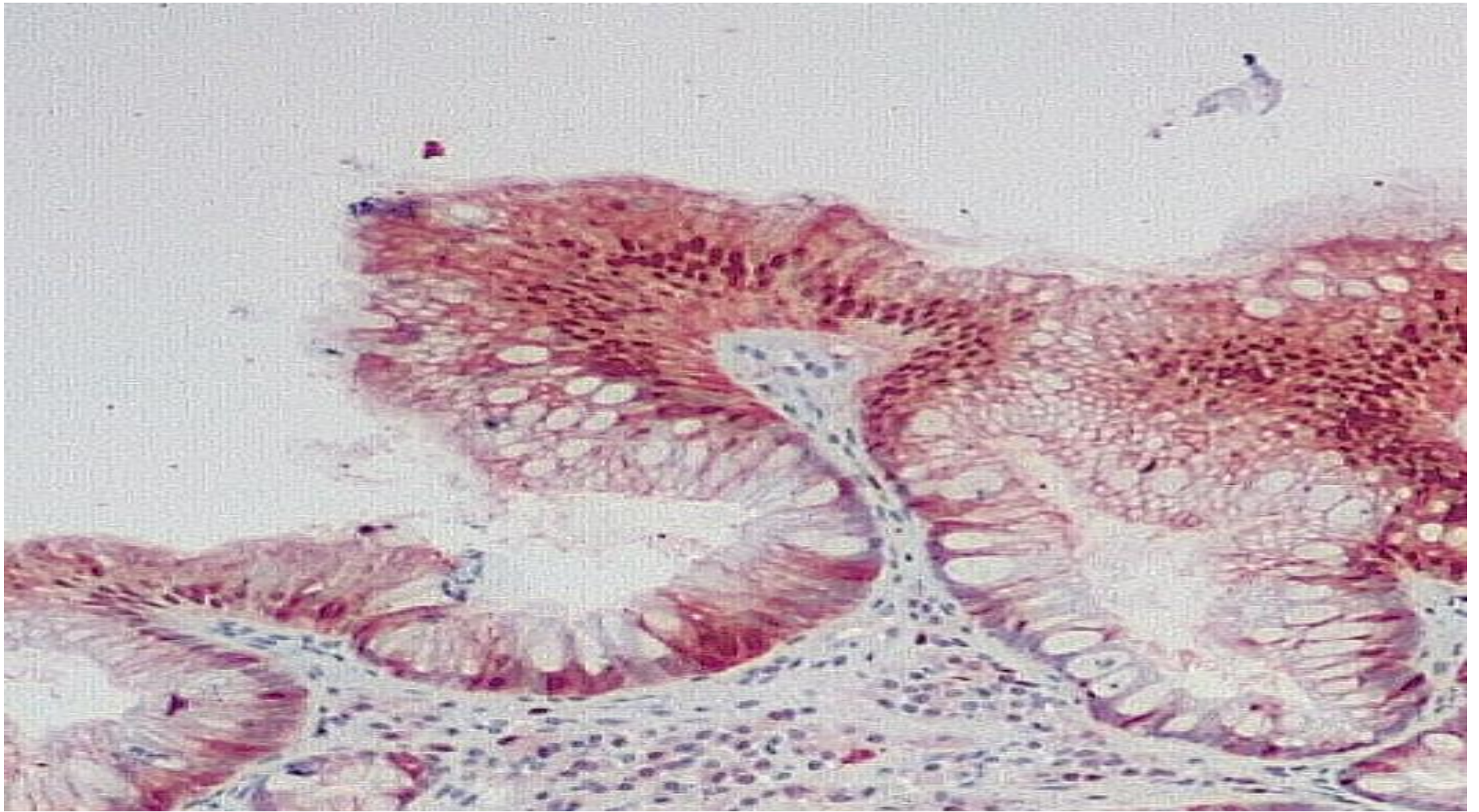
AFIP-Atlas:

BÖ mit reaktiven Cytologischen Unregelmäßigkeiten

**Eigener Vorschlag:**

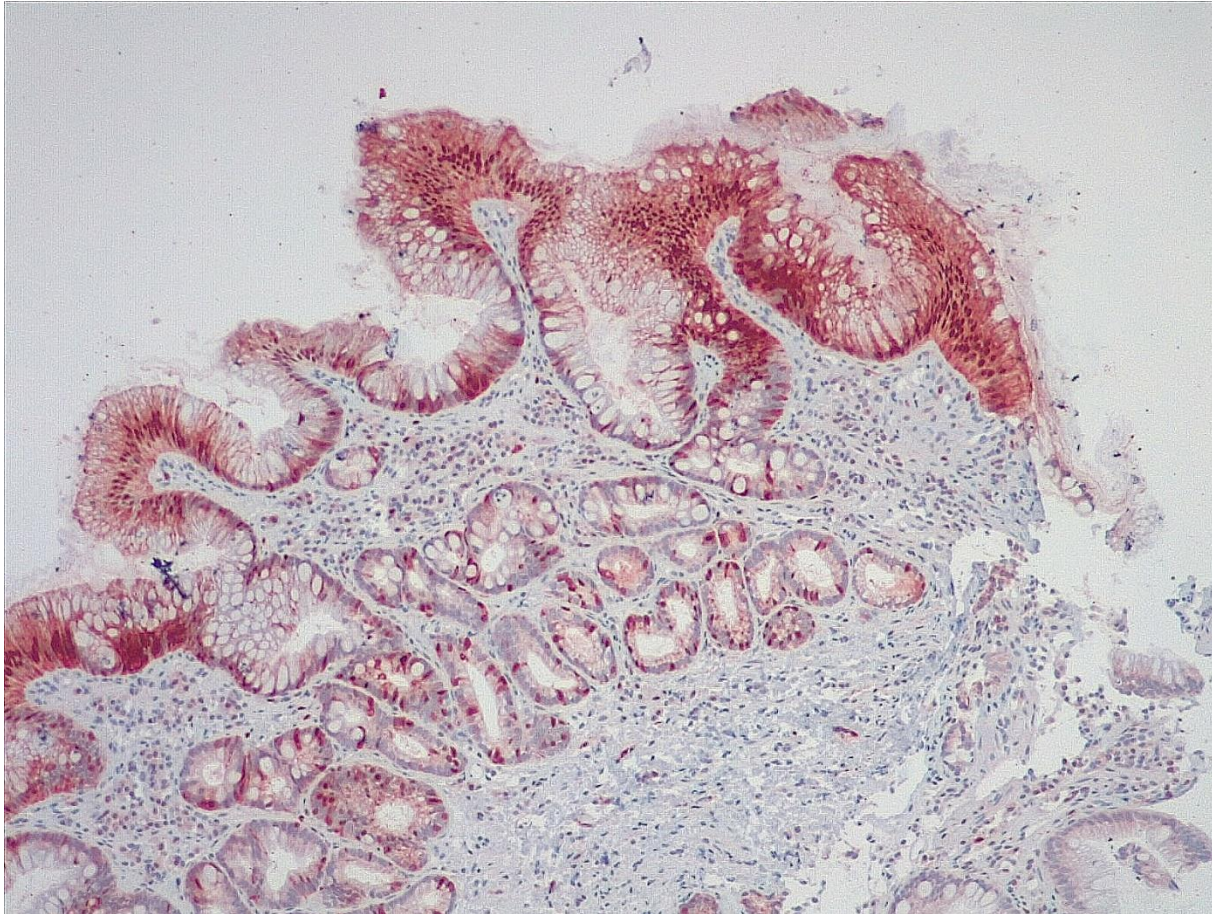
Analog der Basalzellhyperplasie im Plattenepithel:

BÖ mit Hyperplasie des Zylinder- oder foveolären Epithels



Vermehrung des Zylinderepithels, Polarität erhalten, keine Mitosen, P16 (+)

# Wenig gebrauchter oder neuer Terminus mit klinischen Folgen?



BÖ mit reaktiven  
cytologischen  
Unregelmäßigkeiten

Barrett-Mucosa

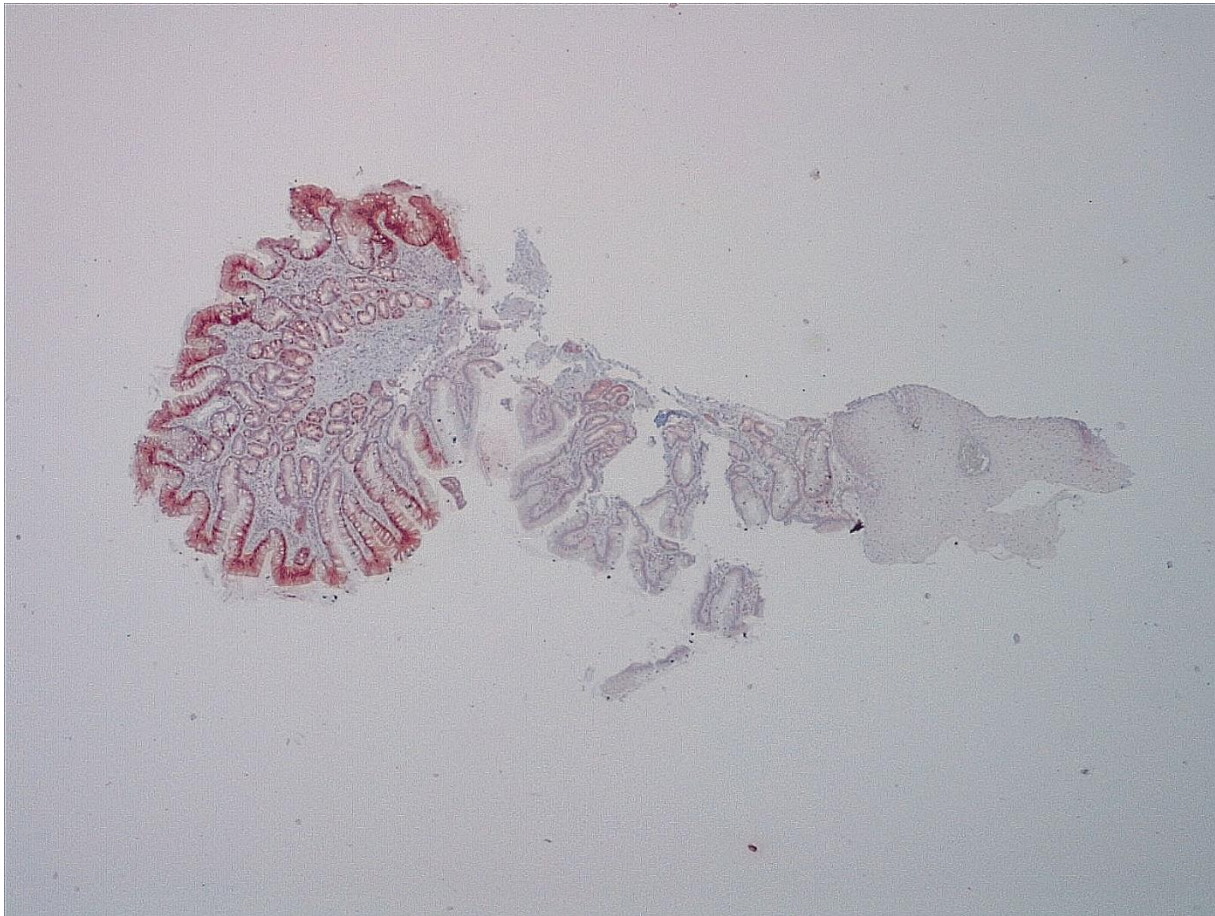
Hyperplastische  
Barrett-Mucosa  
mit Becherzellen

HPV-Infekt

HPV-Infekt

- Kürzere Progression und Nachsorge
- HPV mit initialer Integration in das Genom des Barrett-Epithels

# Zuordnung wenig bekannter Veränderungen



PE aus einer Übergangszone (x25)  
(P16 Immunfärbung)

Rechts vielschichtiges Plattenepithel - negativ

Links glanduläres Epithel mit Drüsen in der Tiefe - P16 IF

Übergangszonen mit Plattenepithel

- Analkanal
- Zervix uteri
- Gastro-oesophageal

# Behandlung der HPV's im unteren Oesophagus

- Warzen im Genitalbereich und in selteneren Lokalisationen am Integument

Naturheilmittel

-- Volksmedizin: **L ö w e n z a h n m i l c h**

-- MSD Manual: **Grüner Tee - das Getränk und der Extrakt** - ist eines der am gründlichsten erforschten Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt; jedoch sind die klinischen Beweise für den Nutzen des Getränks begrenzt. Vor kurzem wurden bestimmte Wirkstoffe in grünem Tee (Sinecatechins, Handelsnamen **Veregen und Polyphenon E**) für die Behandlung von Genitalwarzen aufgrund der humanen Papillomvirus-Infektion zugelassen. Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte, dass der definierte Extrakt (**55% Epigallocatechingallat**) wirksam und sicher für genitale und Perianalwarzen [\(1\)](#) ist. Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse von 3 Studien (1247 Probanden) mit 10% und 15% Polyphenon E im Jahr 2011 bestätigte die Wirksamkeit bei der Behandlung von externen Anogenitalwarzen [\(2\)](#). Eine andere Studie zeigte, dass die Behandlung mit dem aus Grüntee stammendem Extrakt im Vergleich zu herkömmlichen pharmazeutischen Behandlungen geringere Behandlungskosten ergaben [\(3\)](#).

-- Unser Therapievorschlag: Viel grünen Tee trinken. Extrakte auf Verträglichkeit prüfen.

-- Therapeutische Impfung wirkt nicht.

# Prophylaxe mit hoher Akzeptanz der HPV-Impfung

könnte die HPV-Infekte nicht nur im unteren Oesophagus eradizieren.