



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 16 • Março 2011

# A classificação (2010) da Organização Mundial de Saúde das neoplasias neuroendócrinas do sistema digestivo

*José Manuel Lopes, MD, PhD, IFCAP*

Chefe de Serviço Hospitalar e Professor Associado de Anatomia Patológica  
Faculdade de Medicina do Porto, Hospital de São João & IPATIMUP

## RESUMO

O novo livro da Organização Mundial da Saúde (OMS) “WHO classification of tumours of the digestive system” 2010 é uma referência essencial para a aplicação dos princípios de nomenclatura, classificação, codificação ICD-O, diagnóstico, grau e estadiamento TNM, e dos requisitos mínimos para um relatório anátomo-patológico. Deve ser usada em grupos de referência multidisciplinares (gastroenterologia, cirurgia, endocrinologia, imagiologia, anatomia-patológica, medicina nuclear, oncologia, genética, etc) seguindo recomendações internacionais (ex: ENETS, NCCN) no manuseamento de doentes com neoplasias neuroendócrinas do sistema digestivo.

**Palavras chave:** Neoplasia neuroendócrina; sistema digestivo; diagnóstico; ICD-O; grau; TNM; relatório anátomo-patológico.

## ABSTRACT

The new “WHO classification of tumours of the digestive system” 2010 book is a major reference to be used by multidisciplinary groups (e.g., gastroenterology, surgery, endocrinology, image, anatomic-pathology, nuclear medicine, oncology and genetics) in the nomenclature, classification, ICD-O classification, diagnosis, grade and TNM stage, and reporting of neuroendocrine neoplasm, following international guidelines (e.g., ENETS, NCCN) in the management of patients with neuroendocrine tumours of the digestive system.

**Keywords:** Neuroendocrine neoplasm; digestive system; diagnosis; ICD-O; grade; TNM; pathology report.

## INTRODUÇÃO

O novo livro da Organização Mundial da Saúde (OMS) “WHO classification of tumours of the digestive system” foi publicado no Outono de 2010<sup>1</sup>. É uma referência essencial para os médicos envolvidos no diagnóstico e tratamento, assim como para os registos oncológicos, que se desejam actualizados, desta neoplasias neuroendócrinas do sistema digestivo.

Esta nova classificação (2010) é comparada com as classificações prévias (1980 e 2000) da OMS para facilitar a compreensão do que mudou e terá certamente impacto determinante na valorização adequada das evidências dos estudos retrospectivos.

Neste artigo, que não dispensa a leitura ou a consulta do livro, pretende-se salientar aspectos que podem ajudar e estimular a melhor assistência aos doentes com estas neoplasias raras.

## CLASSIFICAÇÃO E NOMENCLATURA

*Os tumores neuroendócrinos (NET) bem diferenciados* são constituídos por células epiteliais idênticas às das contrapartidas neuroendócrinas normais do sistema digestivo, têm expressão (imuno-histoquímica) difusa e intensa de sinaptofisina e cromogranina A, e classificam-se em grupos distintos em função de índices de proliferação das células tumorais:



**NETG1** – índice mitótico (IM) <2/10 campos de grande ampliação (HPF) e/ou ≤ 2% de índice Ki-67; e

**NETG2** – IM 2-20/10HPF e/ou 3-20% de índice Ki-67.

O termo (controverso, mas ainda usado) *carcinóide* nesta classificação é sinónimo de NETG1.

As *neoplasias pouco diferenciadas* constituídas por células epiteliais pequenas, intermédias ou grandes, com expressão difusa de sinaptofisina e fraca ou focal de cromogranina A, com IM >20/10 HPF e/ou >20% de índice Ki-67 (G3), são classificadas como **carcinomas neuroendócrinos (NEC)**.

As *neoplasias epiteliais mistas* (com componente de carcinoma, geralmente glandular, e neuroendócrino) com pelo menos 30% de qualquer componente são classificadas como **carcinomas mistos adenoneuroendócrinos (MANEC)**. O carcinóide de células caliciformes é incluído neste grupo histológico das neoplasias epiteliais mistas.

É finalmente individualizado e reconhecido nesta classificação da OMS o grupo das **lesões neuroendócrinas hiperplásicas e préneoplásicas** do sistema digestivo.

Neste livro descreve-se a existência de sequência hiperplasia (simples, linear, micronodular e adenomatóide) – displasia – neoplasia (microcarcinóide > 0,5 mm e < 0,5 cm ou invasão da submucosa) no estômago, microproliferações de células enterocromafins (EC) em neoplasias ileais múltiplas, hiperplasia intra-epitelial de células neuroendócrinas na mucosa adjacente a carcinóides jejuno-ileais, e hipertrofia, hiperplasia e microadenomas neuroendócrinos no pâncreas. Não há descrição de neoplasias neuroendócrinas *in situ*.

A grande maioria das neoplasias neuroendócrinas do sistema digestivo são esporádicas. Podem ocorrer associadas a síndromas hereditários (Ex: MEN1, MEN1-ZES, NF1, VHL, Esclerose tuberosa e Peutz-Jeghers) ou ter agregação familiar. Os NETs coloreticais associam-se a risco aumentado de carcinoma gastrointestinal, pulmão e próstata.

## CODIFICAÇÃO ICD-O

Este livro apresenta também a especificação do código da *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)* para cada tipo de tumor neuroendócrino incluído nas tabelas “*WHO classification*” que iniciam os capítulos sucessivos sobre as diferentes localizações topográficas dos tumores do sistema digestivo. Esta classificação é essencial para garantir a qualidade dos registos oncológicos deste grupo de neoplasias raras do sistema digestivo:

a) *comportamento maligno* (código/3)

a1) não-funcionante: NET G1 (carcinóide): 8240/3; NETG2: 8249/3; NEC: 8246/3; NEC de células grandes: 8013/3; NEC de células pequenas: 8041/3; MANEC: 8244/3; NET G1,G2 não funcionante (8150/3), no pâncreas; carcinóide de células caliciformes: 8243/3, no apêndice ileocecal, vesícula biliar e ductos biliares extra-hepáticos;

a2) funcionante –Gastrinoma): 8153/3; NET produtor (célula EC) de serotonina (carcinóide): 8241/3; Somatostatina: 8156/3; Glucagonoma: 8152/3; Insulinoma: 8151/3; Vipoma: 8155/3;

b) *comportamento não-especificado, borderline ou incerto* (código/1) NETs produtores de peptídeo idêntico ao glucagão (célula L) e PP/PYY: 8152/1, no intestino delgado, apêndice ileocecal, colon e recto; carcinóide tubular: 8245/1, no apêndice ileocecal, colon, recto, vesícula biliar e ductos biliares extra-hepáticos ;

c) *comportamento benigno* (código/0): Paraganglioma gangliocítico: 8683/0, na região ampular e no intestino delgado; microadenoma neuroendócrino pancreático: 8150/0.

## CLASSIFICAÇÃO TNM

A classificação TNM das neoplasias neuroendócrinas do sistema digestivo foi proposta pela ENETS (European NeuroEndocrine Tumor Society) e em parte adaptada e modificada pela classificação TNM da AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union Internacional Contre le Cancer). A OMS



considera que estes sistemas de classificação TNM diferentes necessitam de validação.

A classificação TNM da AJCC/UICC é adoptada pela OMS e aplica-se apenas a “carcinóides”, ou seja, tumores neuroendócrinos (NETs) bem diferenciados, do estômago, ampola de Vater, intestino delgado, colon e recto. Nos restantes tumores neuroendócrinos (NECs e MANECs) aplica-se o sistema TNM para carcinomas dessas localizações. A proposta de classificação da ENETS aplica-se a todos os tipos histológicos das neoplasias neuroendócrinas “puras” do tubo digestivo, incluindo os tumores de alto grau. No apêndice ileocecal, a classificação TNM da AJCC/UICC, adoptada pela OMS, baseia-se apenas no tamanho do tumor enquanto que a proposta da ENETS considera a invasão da subserosa e do mesoapêndice.

No pâncreas, a classificação TNM da AJCC/UICC, adoptada pela OMS, aplica-se a todas as neoplasias neuroendócrinas e é a mesma que se aplica para carcinomas. A proposta de classificação da ENETS aplica-se apenas às neoplasias neuroendócrinas e tem definições de T e de grupos de estadiamento diferentes.

Na prática, no apêndice ileocecal e, particularmente no pâncreas, é prudente e desejável aplicar ambas as classificações separadamente para permitir acumulação de dados reprodutíveis e necessários para a validação de ambos os sistemas de classificação TNM de neoplasias neuroendócrinas do sistema digestivo. Não há classificação TNM para as neoplasias neuroendócrinas do esófago, vesícula biliar, e dos ductos biliares extra-hepáticos (são muito raras), admitindo-se que podem ser classificadas com o TNM para carcinomas dessas localizações. A OMS não descreve neoplasias neuroendócrinas primárias no fígado nem nas vias biliares intra-hepáticas, o que indica que nestas localizações uma neoplasia neuroendócrina é virtualmente uma metástase.

## RELATÓRIO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

A inclusão de *requisitos mínimos para os relatórios anátomo-patológicos* é uma novidade neste livro da OMS que contribuirá certamente para uma maior harmonização na caracterização das neoplasias neuroendócrinas do tubo digestivo: localização exacta, dimensão, distância da neoplasia às margens de ressecção (de acordo com os requisitos específicos para cada localização), IM/10HPF, índice Ki-67, expressão imuno-histoquímica hormonal sempre que solicitado para correlação com síndrome clínica hormonal funcional, diagnóstico com classificação (ex: NET ou NEC), grau (G1, G2 ou G3), tipo celular e expressão imuno-histoquímica hormonal (sempre que aplicável), e TNM relevante (actualmente há duas classificações: UICC/AJCC e ENETS). As neoplasias com síndrome clínica relacionada com produção hormonal são designadas com o sufixo “oma” (ex: gastrinoma, insulinoma, somatostatina). A expressão imuno-histoquímica hormonal não deve ser usada como sinónimo de produção, responsável por síndrome funcional hormonal, que é definido por critérios clínico-laboratoriais.

## CONCLUSÃO

A aplicação dos princípios de nomenclatura, classificação, codificação, diagnóstico, grau e estadiamento TNM, e dos requisitos mínimos para um relatório anátomo-patológico deve ser integrada em grupos de referência multidisciplinares (gastroenterologia, cirurgia, endocrinologia, imagiologia, anatomia-patológica, medicina nuclear, oncologia, genética, etc) seguindo recomendações internacionais (ex: ENETS, NCCN) para o manuseamento de doentes com neoplasias neuroendócrinas do sistema digestivo.

### REFERÊNCIA

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System, IARC: Lyon 2010.

### Contacto

DR. JOSÉ MANUEL LOPES  
jmlopes@ipatimup.pt

