

La nueva clasificación de la OMS. Nuevos desafíos

Víctor Zamora

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Gastroenterología "Dr C Bonorino Udaondo". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Los tumores endócrinos gastroenteropancreáticos (GEP-ETs), originados de las células del sistema endócrino difuso del tracto gastrointestinal y el páncreas, son neoplasias relativamente raras con una incidencia de 2.0 a 5.0 /100.000 personas/año.¹ Si bien estas entidades comparten aspectos fenotípicos comunes y producen sustancias bioactivas, incluyendo factores de crecimiento, se caracterizan por su marcada heterogeneidad en términos de estirpe celular, localización anatómica, marcadores biológicos y su potencial asociación con síndromes de hipersecreción, lo que con frecuencia se traduce en laboriosos desafíos diagnósticos y terapéuticos. Esta heterogeneidad no ha sido adecuadamente representada por clasificaciones previas, tales como la de Williams & Sandler 1963-Clasificación embriológica (*foregut/midgut/hindgut*), principalmente debido a que agrupaba entidades biológica y morfológicamente diferentes, hecho particularmente evidente en los NETs del intestino anterior (*foregut*). Tampoco lo hizo la clasificación previa de la OMS en el año 1980 que además añadió confusión a la nomenclatura al aplicar el término "carcinoide" a la mayoría de los tumores neuroendócrinos excluyendo a los tumores pancreáticos, los paragangliomas, los tumores de células pequeñas y el tumor de Merkel.

La última clasificación de la OMS (2000-2004) refleja mejor esta compleja realidad.² Introduce conceptos innovadores y provee una herramienta útil para la evaluación de características clínicas y las propiedades funcionales de estas neoplasias.

Nomenclatura

Se prefiere el término "tumor endócrino" o "carcinoma endócrino" que es más neutral y engloba a todo el espectro de estas neoplasias, reemplazando a términos que se prestaban a confusión, tales como "APUDomas", "neuro-endócrino", "carcinoide", etc.

A pesar de esto, el término "carcinoide", introducido por el patólogo alemán Siegfried Oberndorfer

en 1907, aún no ha sido abandonado totalmente y es usado, en forma genérica, como sinónimo de "neoplasias endócrinas bien diferenciadas originadas en el tracto gastrointestinal", y de acuerdo a la más reciente clasificación, no debe ser aplicado a los tumores endócrinos del páncreas. El término genérico para los NETs de páncreas es el de "tumor endócrino/carcinoma endócrino de páncreas".

Los NETs de páncreas se dividen de acuerdo a su presentación clínica en tumores funcionantes y tumores no funcionantes.

Los tumores funcionantes: están asociados a síndromes clínicos específicos causados por secreción inadecuada de hormonas (insulinomas, glucagonomas, gastrinomas, somatostatonomas etc.).

Los tumores no funcionantes (clínicamente silentes o inactivos) no se asocian con ningún síndrome hormonal característico a pesar de que pueden tener inmunoreactividad para péptidos y hormonas por inmunohistoquímica.

Clasificación

La reciente clasificación de la OMS consta de un esquema general aplicable a todas las neoplasias endócrinas gastroenteropancreáticas, independientemente de su localización anatómica.

Consta de cinco categorías principales que distinguen a las neoplasias con fenotipo endócrino puro de las neoplasias mixtas exócrino-endócrinas (con fenotipo divergente) y las lesiones pseudotumorales (Solcia, y col; 2000):

1. Tumor endócrino bien diferenciado (de comportamiento benigno/incierto).
2. Carcinoma endócrino bien diferenciado (bajo grado de malignidad).
3. Carcinoma endócrino pobremente diferenciado (*small cell*), (alto grado de malignidad).
4. Carcinoma mixto endócrino-exócrino (el más agresivo dicta el pronóstico).
5. Lesiones *tumor - like*.

	Tamaño	Bordes	Profundidad de invasión	Invasión vascular	Atipia celular	Índice KI-67
Tumor Endócrino bien diferenciado	< 2 cm	bien delimitados	mucosa submucosa	ausente	células diferenciadas	< 2 %
Carcinoma Endócrino bien diferenciado	> 2 cm	poco delimitados	crecimiento invasivo musc. propia	presente	células diferenciadas	2-15%
Carcinoma Endócrino pob. diferenciado	> 2 cm	poco delimitados	crecimiento invasivo musc. propia	presente	severa atipia	> 15%

Según la OMS (revisión del 2000) en *Guidelines for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (Including Bronchopulmonary and Thymic Neoplasms)*. Members of Nordic NE Tumour Group: K Öberg, L Astrup, B Eriksson, S E Falkmer, U G Falkmer, J Gustafsen, C Haglund U Knigge, M H Vatn and M Välimäki. *Acta Oncológica* 2004;43:617-625.

Entre las neoplasias endócrinas con fenotipo endócrino puro se hace una distinción entre neoplasias endócrinas bien diferenciadas y pobremente diferenciadas en base al tamaño tumoral, su índice mitótico y rango de proliferación, invasión local y/o linfovascular y presencia de metástasis.

En una segunda etapa, la clasificación fue refinada incorporando la localización anatómica, el tipo celular de origen, la biología, actividad hormonal y asociación con síndromes clínicos, con la intención de acceder a una clasificación que sea pronósticamente relevante.

Clasificación de neoplasias endócrinas

WHO Classification of tumours: Pathology and Genetics Tumours of the Digestive System Edited by S R Hamilton and L A Aaltonen (Lyon 2000)

ESÓFAGO

Neoplasia endócrina bien diferenciada

Carcinoma endócrina pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas)

Carcinoma mixto exócrino-endócrino.

ESTÓMAGO

Neoplasia endócrina bien diferenciada

ECL-C (de células *entero-cromafin like*):

Tipo I (asociado a gastritis crónica atrófica)

Tipo II (asociado a Zollinger-Ellison, MEN I)

Tipo III (esporádico)

EC-C (de células enterocromafines, productoras de serotonina)

G-C (de células productoras de gastrina)

Otros

Neoplasia endócrina pobremente diferenciada

Carcinoma de células pequeñas

Carcinoma neuroendócrino de células grandes

Carcinoma mixto exócrino-endócrino

Lesiones *tumor-like*

Hiperplasia

Displasia

DUODENO-INTESTINO DELGADO

Neoplasia endócrina bien diferenciada

Gastrinoma funcionantes o no funcionantes

Somatoestatinoma

EC-C (de células enterocromafines, productor de serotonina)

L-C (tumor productor de péptido glucagon-like y PP/PYY)

Paraganglioma gangliocítico

Carcinoma mixto exócrino-endócrino

Neoplasia endócrina pobremente diferenciada

Carcinoma de células pequeñas

Otros

APÉNDICE

Neoplasia endócrina bien diferenciada

EC-C (de células enterocromafines, productor de serotonina)

L-C (tumor productor de péptido glucagon-like y PP/PYY)

Otros

Neoplasia endócrina pobremente diferenciada

Carcinoma de células pequeñas

Carcinoma mixto exócrino-endócrino

Globet cell tumors

Otros

ILEON-CIEGO-COLON-RECTO

Neoplasia endócrina bien diferenciada

EC-C (productor de serotonina)

L-C (tumor productor de péptido glucagon-like y PP/PYY)

Otros

Neoplasia endócrina pobremente diferenciada

Carcinoma de células pequeñas

Carcinoma neuroendócrino de células grandes

Carcinoma mixto exócrino-endócrino

PÁNCREAS

Tumor NE bien diferenciado

Funcionantes:

Insulinoma Gastrinoma

Glucagonoma Vipoma

Somatoestatinoma Otros

No funcionantes:

Adenoma (< 0.5 cm) Otros

Carcinoma NE bien diferenciado

Funcionantes:

Insulinoma Gastrinoma

Glucagonoma Productor de serotonina con síndrome carcinoide

Somatoestatinoma Productor de ACTH con síndrome de *Cushing*

No funcionantes

Carcinoma NE pobremente diferenciado

(Small cell)

Carcinoma mixto exócrino-endócrino

Lesiones pseudotumorales

Hiperplasia de los islotes

Nesidioblastosis

Hiperplasia endócrina

No funcionantes

Carcinoma NE pobremente diferenciado

Carcinoma mixto exócrino-endócrino

La anatomía patológica de los tumores neuroendócrinos requiere de estandarización en el diagnóstico y de la identificación precisa de características con valor pronóstico.

Aunque la actual clasificación y subsecuentes publicaciones³ han definido claramente los fenotipos de los tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, sus condiciones clinicopatológicas relacionadas y factores pronósticos histopatológicos relevantes, es de apreciar las limitaciones en algunos aspectos tales como que aún no existe, en la práctica, gran adherencia por parte de los patólogos, faltan definiciones de lesiones displásicas e hiperplásicas en intestino delgado y grueso, incluso las lesiones referidas como de comportamiento incierto no están suficientemente caracterizadas.

En conclusión, la heterogeneidad de las neoplasias neuroendócrinas abarca tanto a aspectos diagnósticos como terapéuticos, los cuales deben ser considerados como características específicas para cada paciente de manera individual e indefectiblemente en el marco de un equipo multidisciplinario. La clasificación actual de la OMS permite acceder a diagnósticos relativamente uniformes y en la mayoría de los casos establecer su potencial de malignidad.

Referencias

1. Taal BG, Visser O. Epidemiology of Neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004;80 (Suppl 1):S3-S7.
2. Solcia E, Klöppel G& Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors. In *International Histological Classification of Endocrine Tumors*. New York: Springer-Verlag; 2000.
3. De lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press; 2004.