

# Neoplasia Neuroendocrina - No neuroendocrina de colon (MiNEN): unificando conceptos

Rocío Soledad Pérez Domínguez, Guillermina Candia, Rosario O. Martiarena, Sergio F. Schlain

Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Gonnet

## RESUMEN

Las neoplasias neuroendócrinas representan un 1% de todas las neoplasias malignas del tubo digestivo, de las cuales, el 14-20% corresponden al colon y solo el 1 a 3% a neoplasias rectales. El 85% de las neoplasias colónicas son carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados que contienen un componente no-neuroendocrino en el 25-40% de los casos. Se presenta un caso clínico infrecuente, de difícil diagnóstico preoperatorio, en una paciente femenina de 71 años de edad con alteraciones del hábito evacuatorio y dolor en hemiabdomen inferior izquierdo. La tomografía informa formación sólida de 10 cm en recto-sigma asociada a lesiones hepáticas múltiples compatibles con secundarismo. Se decide conducta quirúrgica, realizando hemicolectomía izquierda con salpingooforectomía izquierda. Realizaremos un breve resumen de las diferentes denominaciones y clasificaciones que sucedieron a esta entidad en los últimos años.

**Palabras clave:** MiNEN; adenoneuroendócrino; neoplasia colorrectal.

## ABSTRACT

Neuroendocrine tumors represent 1% of all malignant neoplasms of the digestive system, of which 14-20% correspond to the colon and only 1-3% to the rectum. Eighty-five percent of colon neoplasms are poorly differentiated neuroendocrine carcinomas that contain a non-neuroendocrine component in 25-40% of cases.

An unusual clinical case with difficult preoperative diagnosis, in a 71-year-old female patient is presented. She consulted due to change in bowel habits and abdominal pain in the left lower quadrant. CT scan reported a 10 cm solid mass in the rectosigmoid colon, with multiple liver lesions compatible with metastases. Left hemicolectomy with left salpingo-oophorectomy was performed. A brief summary of the different names and classifications of this entity that have occurred in recent years is presented.

**Keywords:** MiNEN, adenoneuroendocrine carcinoma, colorectal neoplasia.

## INTRODUCCIÓN

La coexistencia de componente neuroendócrino (NE) y no neuroendócrino (NNE) en la misma neoplasia, o Neoplasia Mixta Neuroendocrina y No neuroendocrina (MiNEN) es un fenómeno bien conocido pero infrecuente. Cordier, en 1924, describió por primera vez los tumores gastrointestinales que contienen componentes epiteliales y NE. Posteriormente, diversos términos se han utilizado para describir este tumor híbrido<sup>1</sup>. Debido a su histología dual, el comportamiento clínico de MiNEN difiere de la del carcinoma neuroendócrino y el adenocarcinoma clásico.

Las neoplasias NE representan un 1% de todas las neoplasias malignas del tubo digestivo. Según un estudio multicéntrico publicado por la Sociedad Japonesa para el Cáncer de Colon

y Recto que analizó la distribución de neoplasias NE digestivas, de un total de 760 pacientes solo el 1,3% correspondía a MiNEN<sup>2</sup>.

Las NE colónicas representan el 14 al 20 % mientras que las rectales solo representan el 1 al 3%. La mayoría de las NE del colon (85%) corresponden a tumores NE pobremente diferenciados que contienen un componente NNE en el 25-40% de los casos, pudiendo ser este último un adenocarcinoma (45-65%), un adenoma (30-35%) o un carcinoma escamoso (5%). El componente NNE surge de la mucosa, mientras que el componente NE se desarrolla a partir de una capa más profunda, que puede pasar desapercibida cuando no se realiza una biopsia profunda o una resección radical.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés. Rocío Soledad Pérez Domínguez: [rocioperezd@hotmail.com](mailto:rocioperezd@hotmail.com)  
Recibido: 14/9/2023. Aceptado: 28/10/2023.

Pérez Domínguez Rocío: <https://orcid.org/0001-8347-0849>, Candia Guillermina: <https://orcid.org/0000-0003-2515-8923>, Rosario O. Martiarena: <https://orcid.org/0001-8347-0849>, Schlain Sergio: <https://orcid.org/0002-5615-3503>

Se presenta un caso clínico infrecuente y de difícil diagnóstico preoperatorio, realizando un breve resumen de las diferentes denominaciones y clasificaciones que sucedieron a esta entidad en los últimos años.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 71 años de edad, hipertensa, apendicectomizada. Refiere alteración del hábito evacuatorio, asociado a dolor en hemiabdomen inferior izquierdo, el cual alivia con la defecación, sin evidencia de proctorragia. Al examen físico presenta abdomen blando, doloroso a la palpación profunda en flanco y fosa ilíaca izquierda donde se evidencia formación voluminosa, duro pétreo, que impresiona adherida a planos profundos, de aproximadamente 7 cm de largo por 5 cm de ancho. Examen proctológico sin particularidades. En el laboratorio, presenta un Ca 19-9: 2,36 U/ml; CEA: 2,5 ng/ml. Se realiza 3 videocolonoscopías que evidencian, en topografía de colon sigmoides, estenosis puntiforme infranqueable. El estudio anatomopatológico informa mucosa colónica con células atípicas, sin poder llegar a un diagnóstico histológico específico. En la tomografía se observa un nódulo de 1,4 cm en base pulmonar derecha. En abdomen, lesiones focales hepáticas hipodensas con realce heterogéneo siendo la mayor de 8 cm en el lóbulo hepático derecho, compatible con secundarismo. Formación sólida en fosa ilíaca izquierda de 10 cm aproximadamente de contornos irregulares compatible con lesión atípica en la pared colónica. Adenomegalias en retroperitoneo, siendo el conglomerado mayor de 3,8 cm, a nivel paravertebral izquierdo prerrenal (Figura 1).

Ante la sintomatología suboclusiva progresiva y la ausencia de un diagnóstico histológico definitivo, se indica conducta quirúrgica. La laparotomía exploradora evidencia escaso líquido libre seroso y una formación voluminosa en colon sigmoides de 15x10 cm, adherida a planos profundos. En el hígado, se observan múltiples metástasis en ambos lóbulos hepáticos, el mayor de ellos de 12 cm de diámetro. Se realiza una hemicolectomía izquierda con anexectomía homolateral en bloque. En el examen histopatológico se observa MiNEN (carcinoma neuroendocrino de células pequeñas con adenocarcinoma moderadamente diferenciado) que invade estructuras adyacentes, trompa y ovario izquierdo, con márgenes libres. Presenta 2 ganglios de 12 con infiltración masiva, invasión perineural y vascular. En las técnicas de inmunohistoquímica presenta cromogranina y sinaptofisina positivas en componente neuroendocrino y CK20 positivas en componente de adenocarcinoma. El informe final resulta un pT4b pN1b, M1 (Figura 2).

## DISCUSIÓN

La nomenclatura de las MiNEN ha sufrido numerosas y sucesivas modificaciones en los últimos 20 años.

Estas neoplasias contienen dos o más componentes histológicos diferentes, con al menos uno de ellos origen NE, debiendo comprometer al menos el 30% del tumor, dado que porcentajes menores no tendrían influencia en el comportamiento del tumor.<sup>4</sup> El diagnóstico reside en el estudio histopatológico. Una vez que la tinción con hematoxilina-eosina demuestra la presencia de componentes NE y epitelial se deben realizar

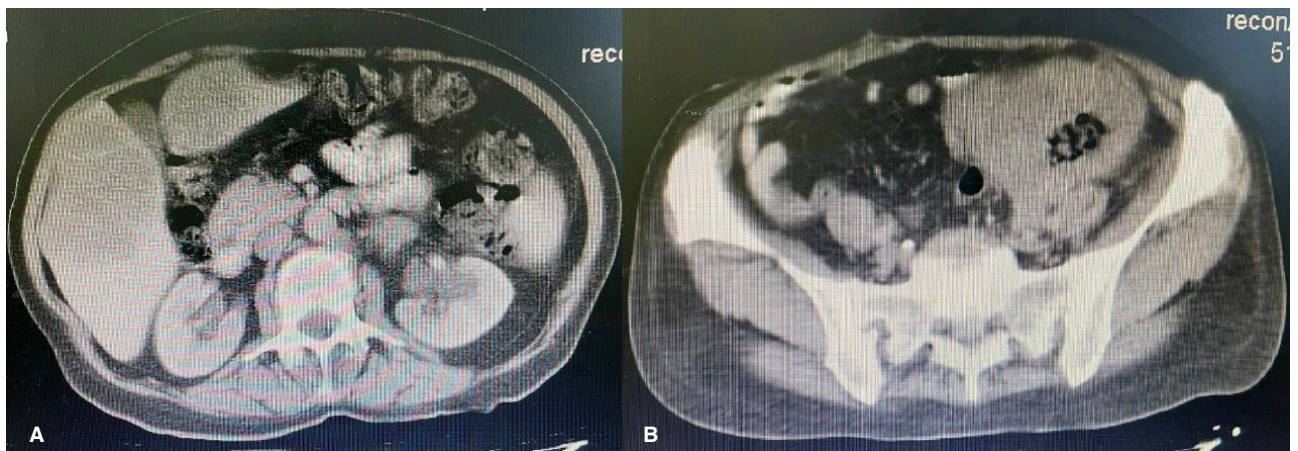
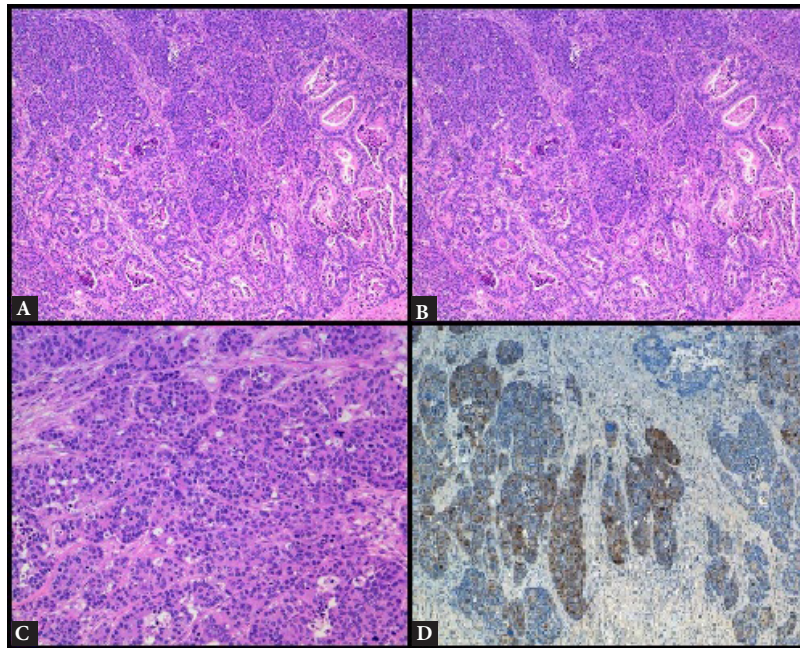


Figura 1. A) Lesión hipodensa en lóbulo hepático derecho e izquierdo. B) Engrosamiento pamparietal de colon sigmoides



**Figura 2.** A. Componente No neuroendócrino: adenocarcinoma; proliferación epitelial atípica dispuestas en glándulas con diferentes grados de diferenciación, algunas conservan mucosecreción. B. MiNEN: se observan estructuras glandulares y zonas sólidas donde no se evidencian luces glandulares. C. Componente neuroendócrino: aproximación de núcleos sólidos, células con moderada cantidad de citoplasma, núcleos homogéneos con cromatina en sal y pimienta, con diferentes grados de diferenciación. D. Marcación positiva para cromogranina, con disposición en nidos sólidos.

pruebas confirmatorias de inmunohistoquímica. Se utilizan al menos dos de tres marcadores NE (sinaptofisina, cromogranina y CD56).

### Evolución histórica de la NOMENCLATURA

#### - Para el componente NE:

Las neoplasias NE se denominaron "tumores carcinoides" luego de ser descritas por primera vez en 1907, y fueron llamadas así por al menos un siglo. Luego, en 1994, se observó un comportamiento diferente entre aquellos tumores bien diferenciados y los pobremente diferenciados por lo que a los poco diferenciados se los denominó "carcinomas de células pequeñas", dejando el término carcinoide para los bien diferenciados. En 2010, con el advenimiento del índice Ki-67, la OMS adoptó la clasificación con base en este marcador: Grado 1 y Grado 2 con Ki-67  $\leq 20\%$  y Grado 3 con Ki-67  $> 20\%$ . Además, según su morfología, fueron divididos en bien diferenciados o tumores neuroendócrinos (NET) y en poco diferenciada o carcinoma neuroendócrino (NEC). Cualquiera de estas neoplasias, ya sea un NET o un NEC, puede constituir el componente neuroendócrino de un MiNEN.

#### - Para el componente NNE:

En 1987, Lewin propuso formalmente un sistema de clasificación para las neoplasias NE mixtas que denominó "carcinomas de células endocrinas glandulares compuestas".<sup>6</sup> En el año 2000, estas neoplasias fueron adoptadas en la Clasificación de Tumores del Sistema Digestivo de la OMS como "carcinomas mixtos exócrinos-endócrinos" (MEEC), esta terminología duró poco y fue modificada por "carcinoma adenoneuroendocrino mixto" (MANEC) en la edición posterior (2010). La finalidad fue crear un término abarcativo y adecuado para las neoplasias NE mixtas, que se pudiera utilizar en cualquier órgano, siendo esta una tarea difícil debido a la gran variabilidad de las neoplasias NE y sus diferentes sitios de origen. El término neoplasia o neoplasmas, en lugar de carcinoma fue para poder incluir el componente benigno NNE y seguir siendo parte de la clasificación de MiNEN.<sup>7</sup>

El diagnóstico de estos tumores raros suele ser desafiante, debido a que frecuentemente se identifica sólo un componente. Se llega así, a un diagnóstico incompleto y a un tratamiento subóptimo. Se recomienda su manejo en rondas multidisciplinarias con patólogos y oncólogos expertos o que tengan espe-

cial interés en las neoplasias neuroendocrinas, permitiendo determinar el pronóstico y adecuar el tratamiento al componente más agresivo del tumor.

## CONCLUSIÓN

MiNEN no es un diagnóstico, es un término general que se utiliza para las neoplasias neuroendocrinas mixtas. El equipo interdisciplinario debe conocer y estar actualizado respecto a la nomenclatura para hablar todos el mismo idioma. El desafío para los patólogos es informar claramente todos los componentes del tumor analizado, así los oncólogos estratificarán el riesgo y planificarán el manejo en consecuencia.

## REFERENCIAS

1. Cordier R. Les cellules argentaffines dans les tumeurs intestinales. *Arch Int Med Exp.* 1924; 1:59-63
2. Kojima M, Ikeda K, Saito N, Sakuyama N, Koushi K, Kawano S, Watanabe T, Sugihara K, Ito M, Ochiai A. Neuroendocrine Tumors of the Large Intestine: Clinicopathological Features and Predictive Factors of Lymph Node Metastasis. *Front Oncol.* 2016; 18;6:173.
3. de Mestier L, Cros J, Neuzillet C, et al. Digestive system mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2017; 105:412-25.
4. La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasms (MiNENs): Unifying the Concept of a Heterogeneous Group of Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2016; 27(4):284-311.
5. La Rosa S. Challenges in High-grade Neuroendocrine Neoplasms and Mixed Neuroendocrine/Non-neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2021; 32(2):245-257
6. Lewin K. Carcinoid tumors and the mixed (composite) glandular-endocrine cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 1987;11 Suppl
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board editors. WHO classification of tumours, 5th edn. Digestive system tumours. IARC, Lyon, pp 16-19.