

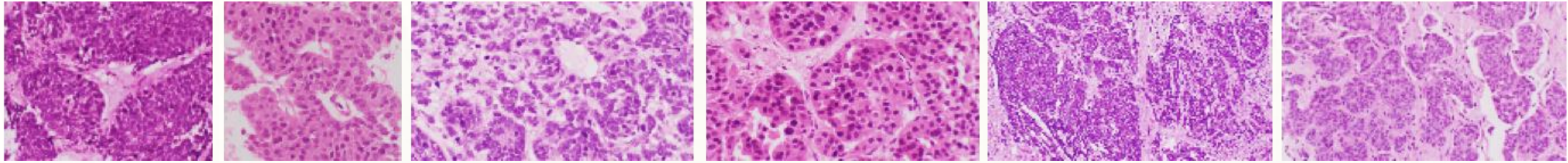


TUMORES NEUROENDOCRINOS TRACTO DIGESTIVO

CLAUDIA MESTRE – H. DR PESET (VALENCIA)

REUNIÓN TERRITORIAL H.GENERAL DE CASTELLÓN

ABRIL 2026



Órganos endocrinos puros

Tiroides, paratiroides, gl suprarrenales,
pituitaria anterior

Carcinoma Medular de Tiroides
Feocromocitoma

Estructuras nerviosas

ganglios y paraganglios

Paragangliomas

Órganos que albergan sistema neuroendocrino difuso

Piel, vias respiratorias altas y pulmones, tubo
digestivo, órganos urinarios y reproductivos

NETs/NECs

Organ system	Proportion, %
Gastroenteropancreatic system	70
Respiratory system	25
Other primary sites	5

TUMORES NEUROENDOCRINOS. TRACTO DIGESTIVO

Fundamentos y clasificación

1. El paradigma OMS
2. ¿Cómo diagnosticamos una NEN?

Topografía y Biología

6. NENs Gástricos y del intestino Delgado
7. Firmas moleculares y Síndromes germinales

Desafíos diagnósticos

3. El dilema del alto grado: NET G3 vs NEC
4. Simuladores y Pitfalls
5. Metástasis hepáticas de origen desconocido

Aplicación clínica

8. El informe Patológico
9. Comités multidisciplinares: básicos en imagen metabólica y manejo clínico.

Table 2. Distribution and International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Ed. (ICD-O-3) Codes of Neuroendocrine Tumors (NETs) in the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts in the 2010 World Health Organization Classification

NET Classification	Location	ICD-O-3 Code
NET G1	All organs	8240/3
NET G2	All organs	8249/3
Neuroendocrine carcinoma	All organs	8246/3
Large cell NEC	All organs	8013/3
Small cell NEC	All organs	8041/3
EC Cell serotonin-producing NET	All organs	8241/3
Gastrin-producing NET (gastrinoma)	Stomach, ampulla, small intestine, pancreas	8153/3
Glucagon-producing NET (glucagonoma)	Pancreas	8152/3
Gangliocytic paraganglioma	Ampulla, small intestine	8683/0
Somatostatin-producing NET (somatostatinoma)	Ampulla, small intestine, pancreas	8156/3
Insulin-producing NET (insulinoma)	Pancreas	8151/3
VIPoma	Pancreas	8155/3
L cell, Glucagon-like peptide and PP/PYY-producing NETs	Small intestine, appendix, colorectum	8152/1
Goblet cell carcinoid	Appendix, extrahepatic bile duct	8241/3
Tubular carcinoid	Appendix, extrahepatic bile duct	8245/1
Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)	All organs	8244/3
Neuroendocrine microadenoma	Pancreas	8150/0

Gastrointestinal and pancreatobiliary Neuroendocrine Tumors – Kim&Hong. Arch Pathol Lab Med – Vol 140, May 2016

Table 3. World Health Organization 2010 Classification of Neuroendocrine Tumors (NETs) in the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts

Grade	Mitotic Count/ 10 HPFs	Ki-67 Labeling Index, %
NET, grade 1	<2	<3
NET, grade 2	2–20	3–20
NEC, grade 3	>20	>20

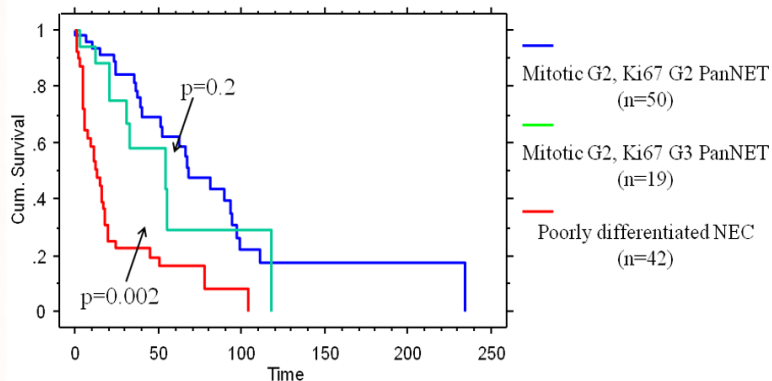
Abbreviations: HPF, high-power field; NEC, neuroendocrine carcinoma.

Gastrointestinal and pancreatobiliary Neuroendocrine Tumors – Kim&Hong. Arch Pathol Lab Med – Vol 140, May 2016

> Am J Surg Pathol. 2015 May;39(5):683-90. doi: 10.1097/PAS.0000000000000408.

The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms

Olca Basturk¹, Zhaohai Yang, Laura H Tang, Ralph H Hruban, Volkan Adsay, Chad M McCall, Alyssa M Krasinskas, Kee-Taek Jang, Wendy L Frankel, Serdar Balci, Carlie Sigel, David S Klimstra



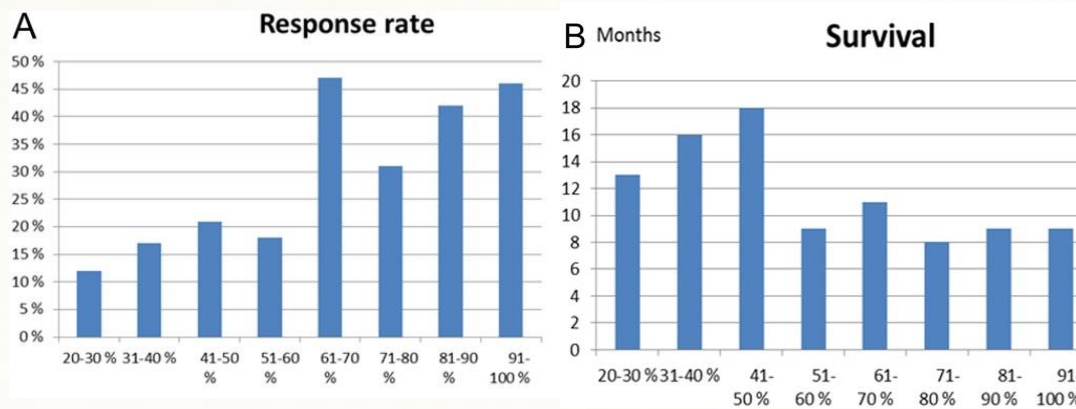
Basturk et al. Am J Surg Pathol 2015

Review > Cancer. 2014 Sep 15;120(18):2814-23. doi: 10.1002/cncr.28721.

Epub 2014 Apr 25.

Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma

Halfdan Sorbye¹, Jonathan Strosberg, Eric Baudin, David S Klimstra, James C Yao



Sorbye et al. Cancer 2014

- Categoría G3 de la OMS 2010 era **heterogénea**
- **No respuesta a QT basada en platino** de subgrupo de NEC G3 (Ki67 <55%)
- Tumores **bien diferenciados con índice proliferativo alto** tenían **mejor supervivencia** que NEC (pobrementemente diferenciados)



OMS 2017

4ª edición Tumores de Órganos Endocrinos

Concepto **NET G3** en páncreas



IARC/OMS 2018

Propuesta de consenso para sistema de definición universal para todas las NEN

Se establecen las bases para dividir las nen en NET y NEC (evidencia molecular)



OMS 2019

5ª edición, Tumores del Sistema Digestivo

Se implementa el marco común de 2018 para todo el tracto gastrointestinal y sistema pancreatobiliar.

Se extiende la categoría de NET G3 a todas las localizaciones digestivas.

NEC no se gradan

MiNEN (antes MANEC)



OMS 2022

5ª edición Clasificación de Tumores Endocrinos y Neuroendocrinos

Se incluye por primera vez **un capítulo dedicado a las NEN en órganos no endocrinos**. Se renombra el libro para reflejar la integración global.

Se consolida la taxonomía basada en la diferenciación y el grado.

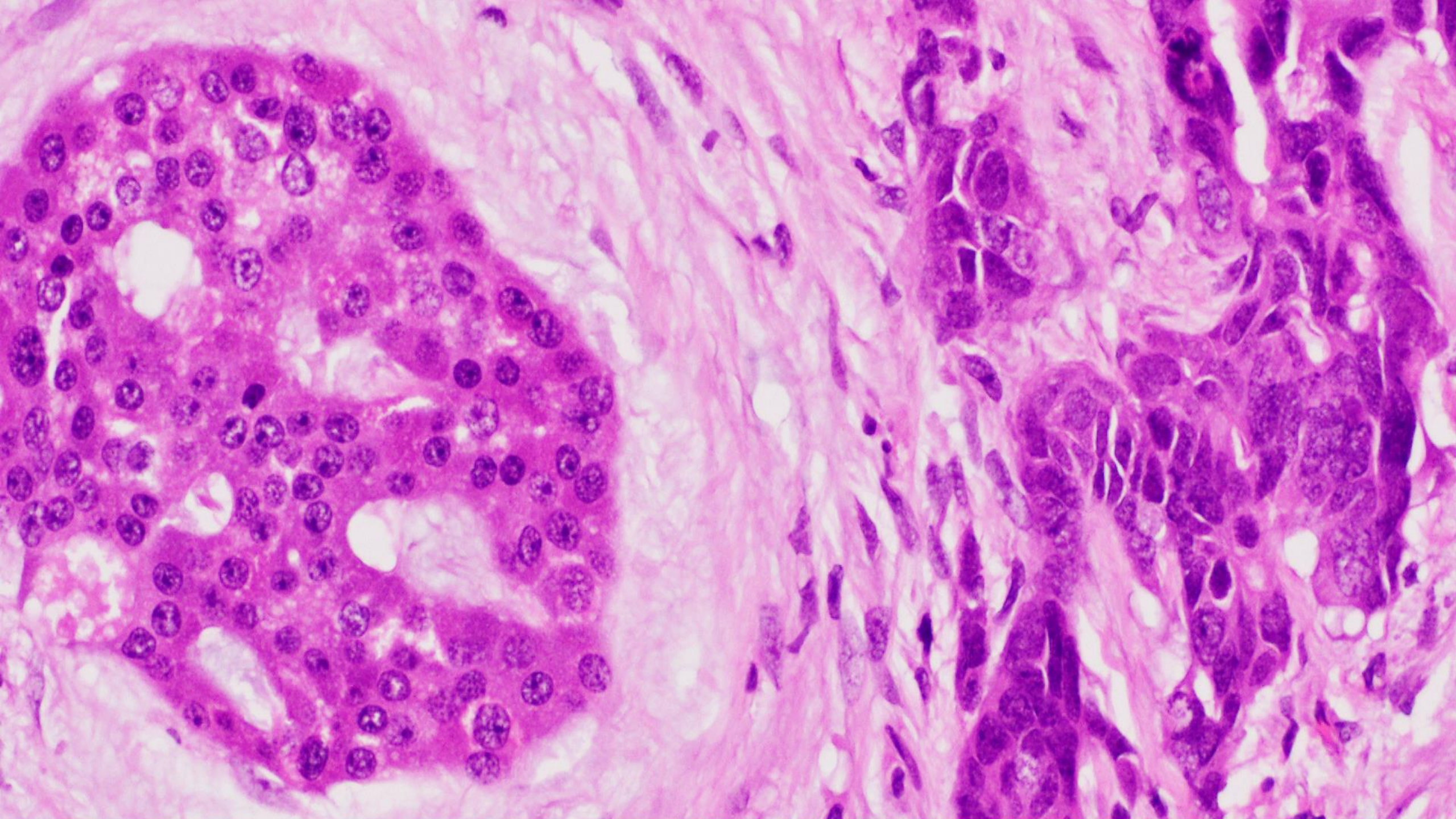
Table 2. Classification and grading criteria for neuroendocrine neoplasms (NENs) of the GI tract and hepatopancreatobiliary organs

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate* (mitoses/2 mm ²)	Ki-67 index*
NET, G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET, G2		Intermediate	2–20	3–20%
NET, G3		High	>20	>20%
NEC, small-cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High [†]	>20	>20%
NEC, large-cell type (LCNEC)			>20	>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated [‡]	Variable [‡]	Variable [‡]	Variable [‡]

► *Histopathology*. 2019 Nov 13;76(2):182–188. doi: [10.1111/his.13975](https://doi.org/10.1111/his.13975)

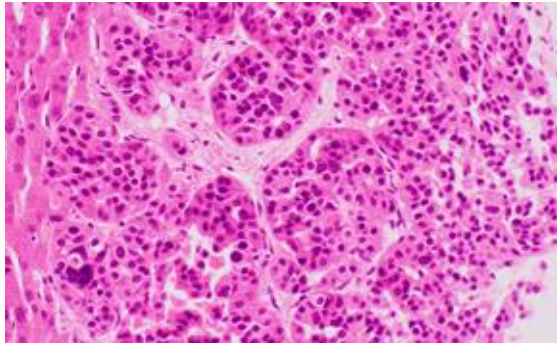
The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system

[Iris D Nagtegaal](#)¹, [Robert D Odze](#)¹, [David Klimstra](#)¹, [Valerie Paradis](#)¹, [Massimo Rugge](#)¹, [Peter Schirmacher](#)¹, [Kay M Washington](#)¹, [Fatima Carneiro](#)¹, [Ian A Cree](#)¹; the WHO Classification of Tumours Editorial Board

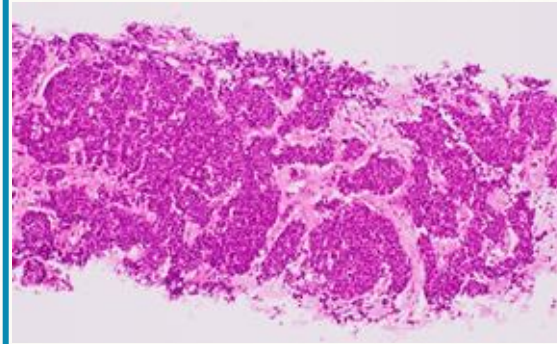


ARQUITECTURA

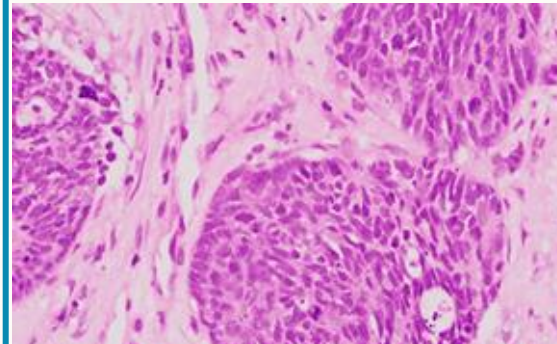
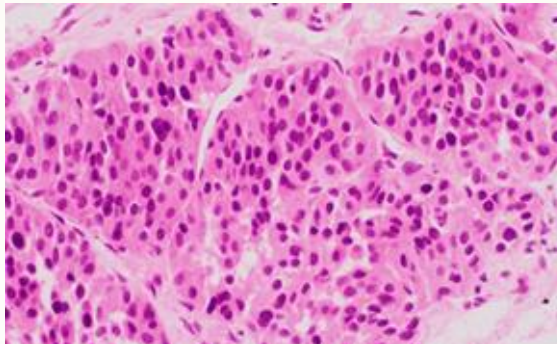
Bien
diferenciados



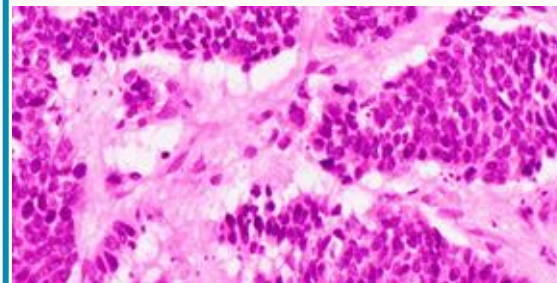
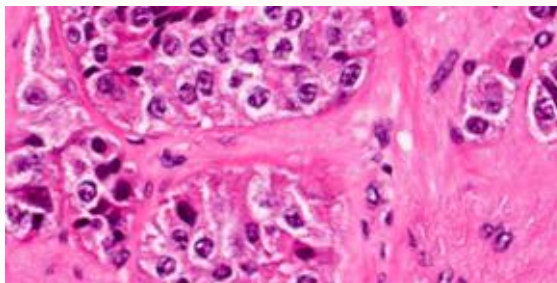
Pobremente
diferenciados



PATRÓN
MICROVASCULAR

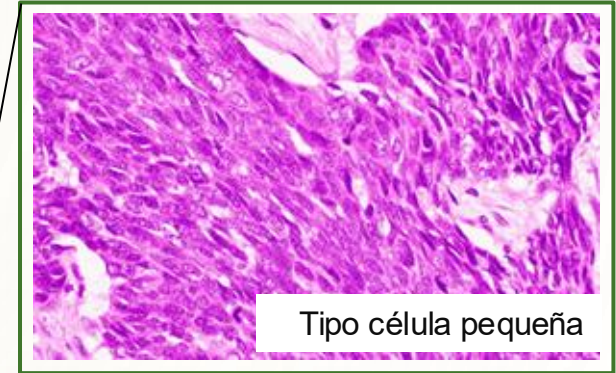


ESTROMA

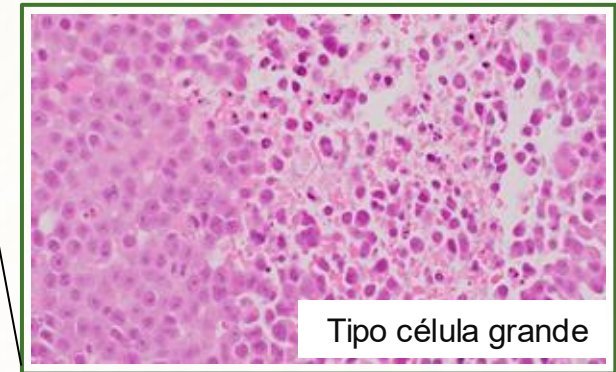


NET

NEC



Tipo célula pequeña

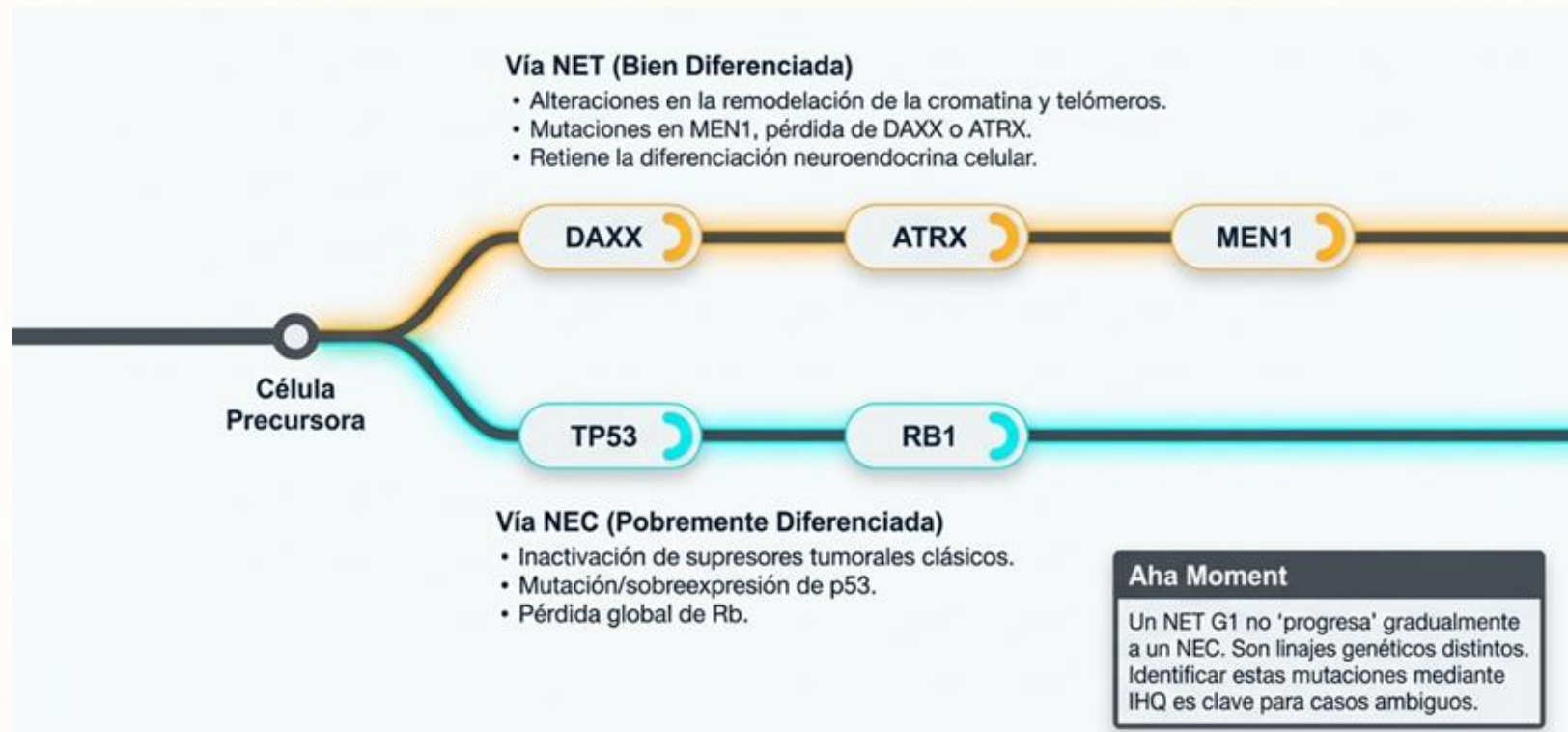


Tipo célula grande

Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms (Rindi et al., 2022)

Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls (Konukiewicz et al., 2022)

An update on the development of concepts, diagnostic criteria, and challenging issues for neuroendocrine neoplasms across different digestive organs (Couvelard & Cros, 2022)



Review > [Endocr Rev.](#) 2019 Apr 1;40(2):506-536. doi: 10.1210/er.2018-00160.

Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Andrea Mafficini ^{1 2}, Aldo Scarpa ^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 30657883 PMCID: [PMC6534496](#) DOI: [10.1210/er.2018-00160](#)

Meta-Analysis > [Histopathology.](#) 2024 Jan;84(2):255-265. doi: 10.1111/his.15025.

Epub 2023 Aug 11.

Genetic and epigenetic prognosticators of neuroendocrine tumours of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas: A systematic review and meta-analysis

Claudia Mestre-Alagarda ¹, Rajaventhhan Srirajaskanthan ², Yoh Zen ³, Mojisola Giwa ⁴, Mark Howard ⁴, Marc Lucas Ooft ^{1 5}

MiNENs (antes MANECS):

- Neoplasias mixtas Neuroendocrinas + No-neuroendocrinas
- 30% de cada componente
- Combinación morfológica o inmunofenotípica
- Perfil molecular similar a los NEC y Adenocarcinomas (evolución clonal?)

Microtumor neuroendocrino (<5mm) (NF-PanNET)

- Microadenoma (<5mm) WHO 2017
- Metástasis ganglionares descritas en tumores <5mm
- Se recomienda confirmación histológica de todos los PanNET incidentales (1-2cm) para excluir otras lesiones PET+ (bazo ectópico, islotes pp, metástasis)
- Se recomienda gradarlos y realizar estudio de extensión

Adenocarcinoma apendicular de células en anillo de sello (ex carcinoide/carcinoma de células en anillo de sello):

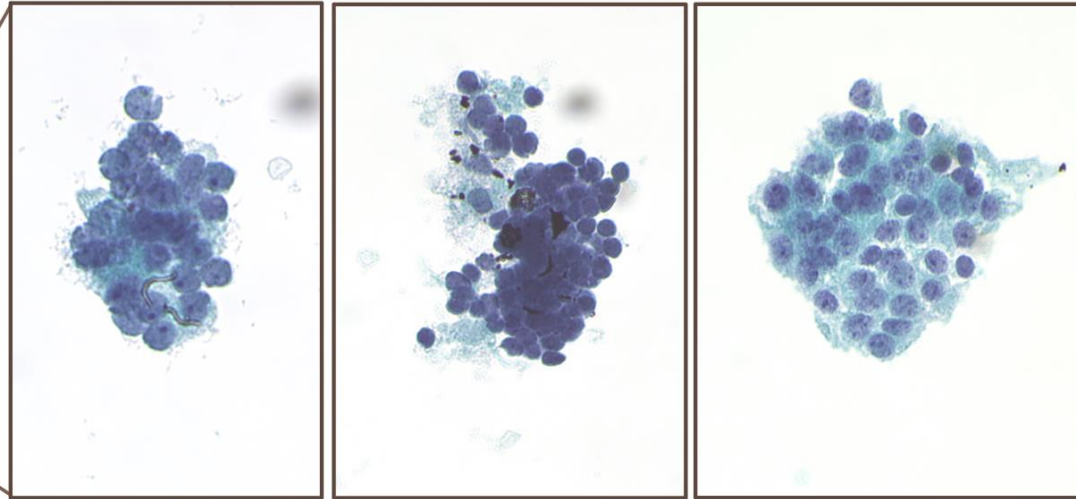
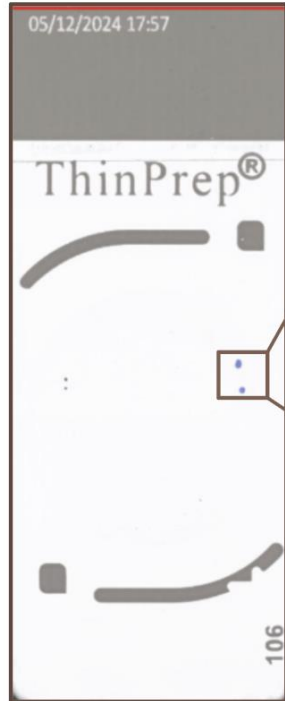
- Tumor anficrino con componente neuroendocrino variable, pero comportamiento biológico agresivo más parecido a los adenocarcinomas
- Actualmente tiene se ha sacado de la clasificación de neoplasias neuroendocrinas y tiene su propio sistema de gradación.

The image features a dark green gradient background. In the four corners, there are white, stylized circuit board traces that branch out and terminate in small circles, resembling electronic components or nodes in a network.

¿CÓMO DIAGNOSTICAR UNA NEN?

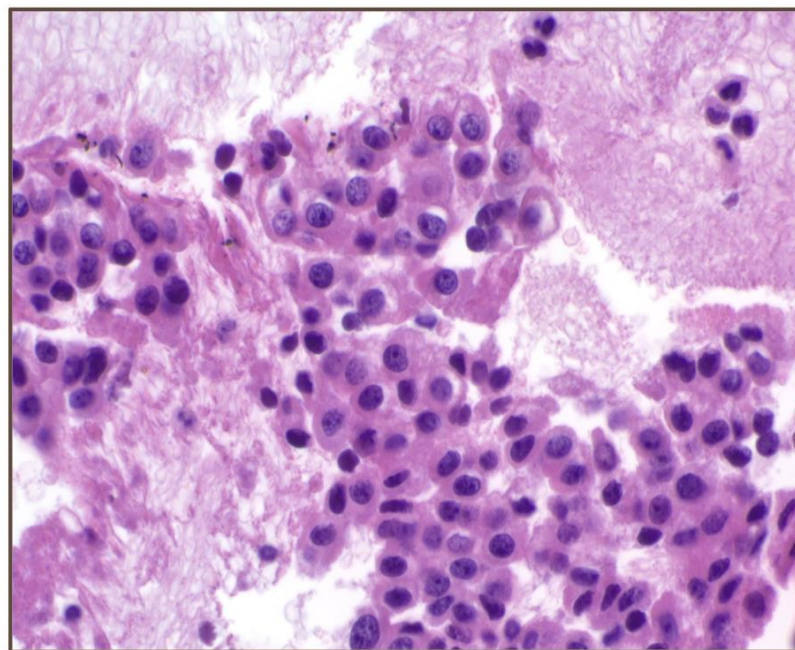
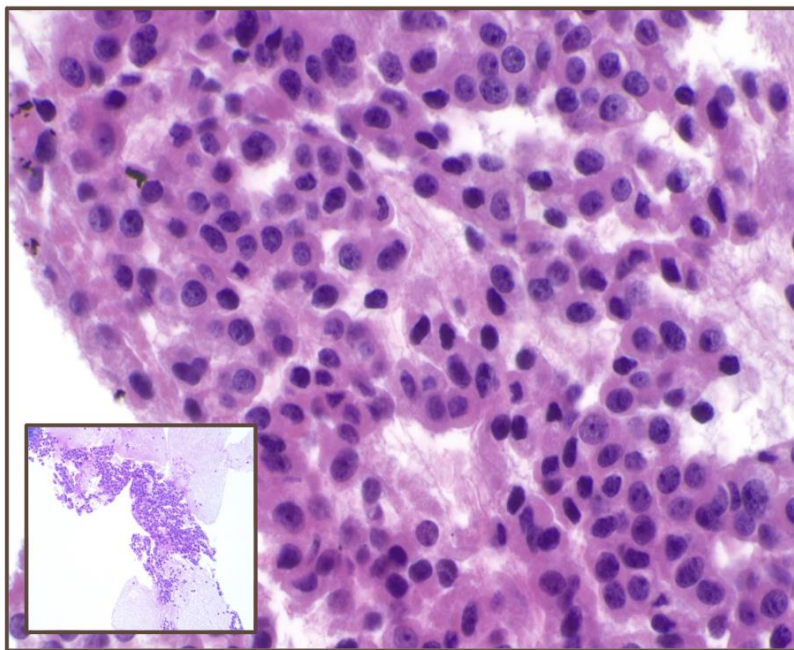


H 60a, lesión pancreática 6mm



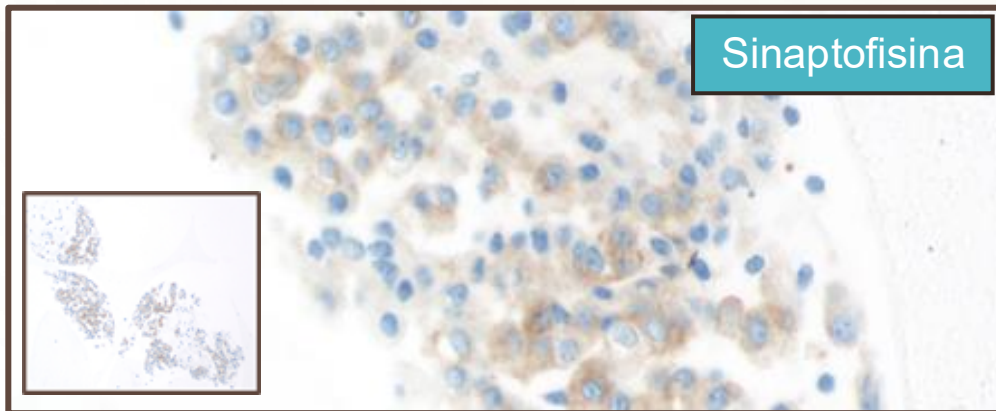
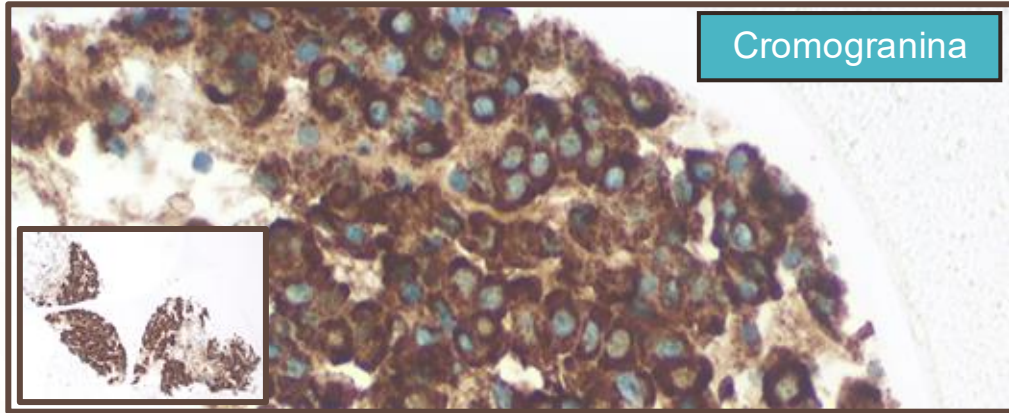
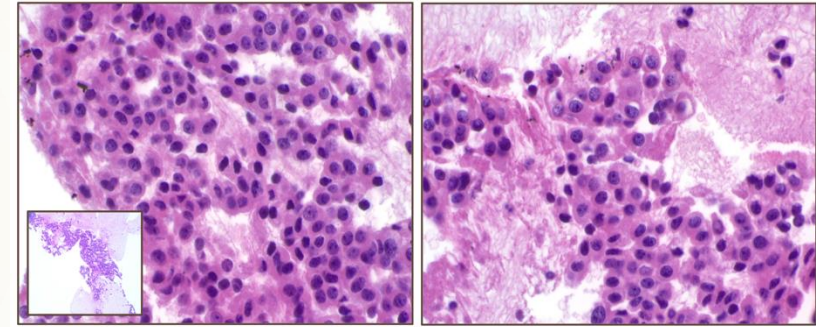


H 60a, lesión pancreática 6mm

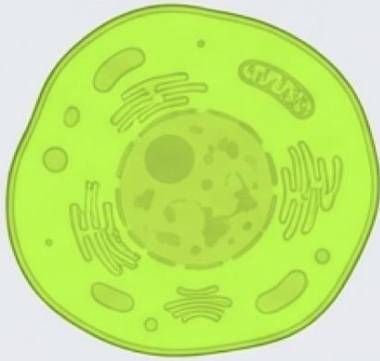




H 60a, lesión pancreática 6mm

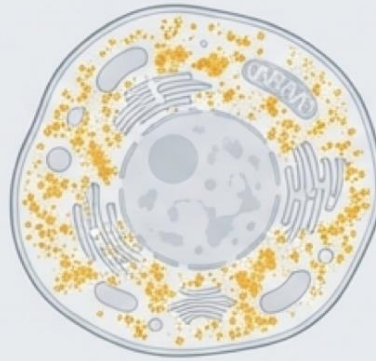


Sinaptofisina



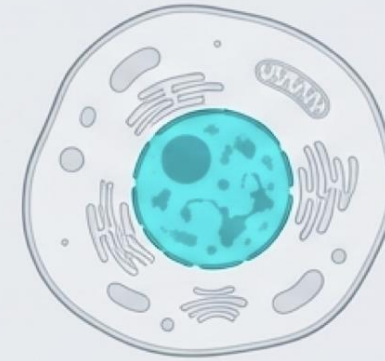
- Alta sensibilidad, menor especificidad.
- Se expresa difusamente en el citoplasma.
- Puede ser positiva en neoplasias no neuroendocrinas.

Cromogranina A



- Alta especificidad. Menos sensible.
- A menudo focal o ausente en NEC de célula pequeña.
- Patrón de tinción "dot-like" o granular.

INSM1

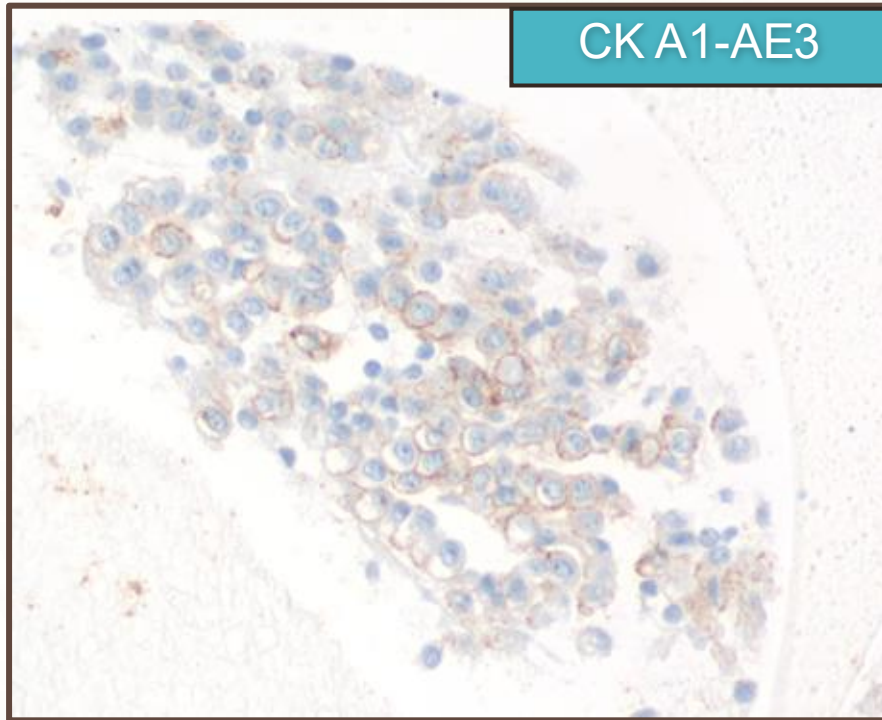


- El factor de transcripción nuclear de nueva generación.
- Altamente sensible y específico para NENs, independiente de la diferenciación o sitio.

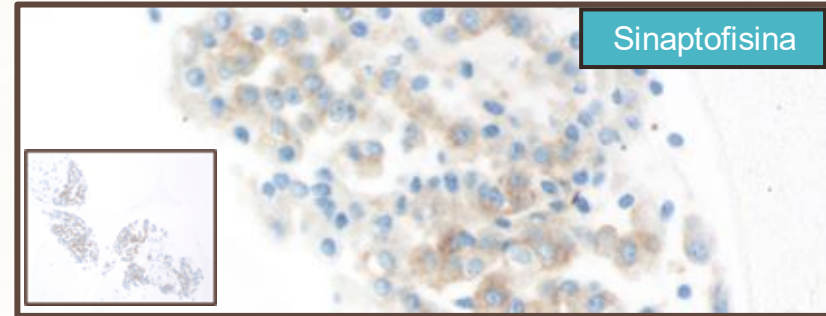
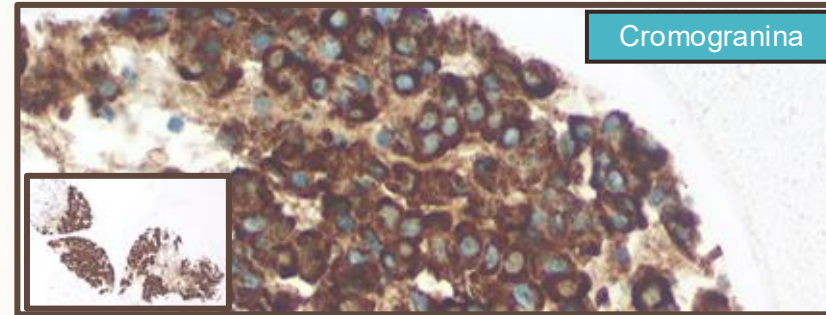
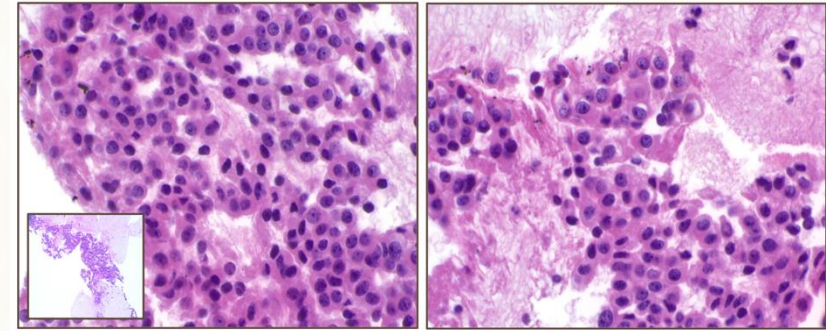
Puede no expresarse en NET rectales y pancreáticos



H 60a, lesión pancreática 6mm

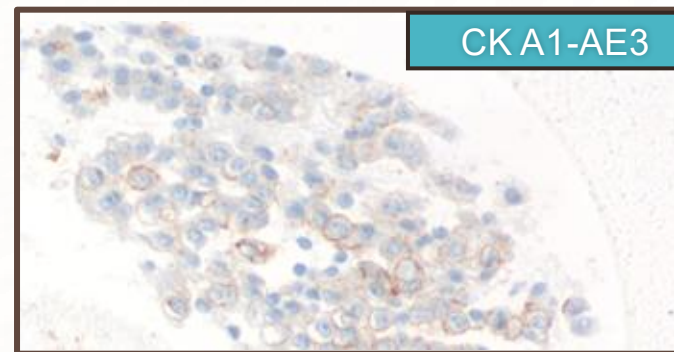
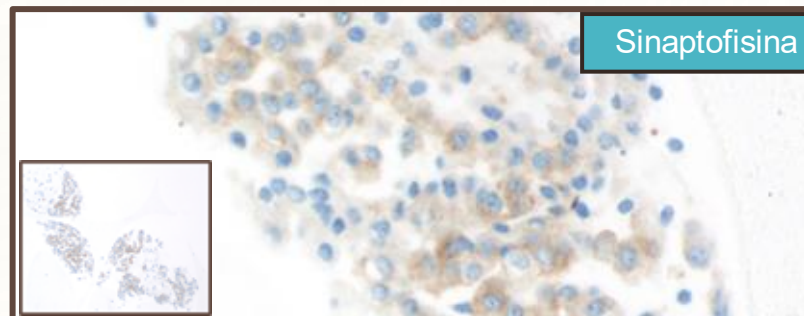
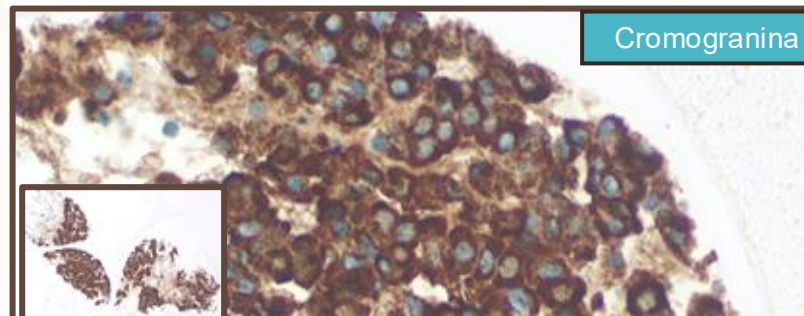
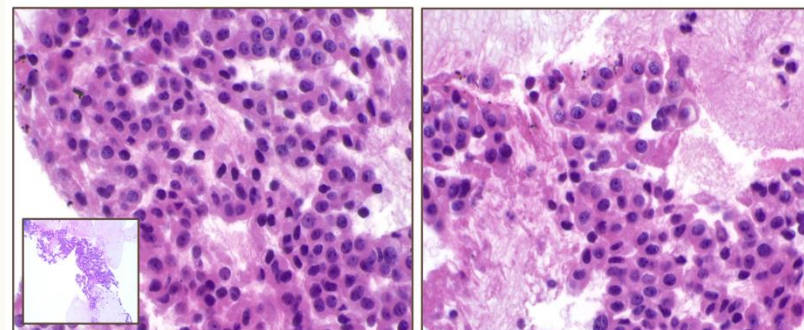
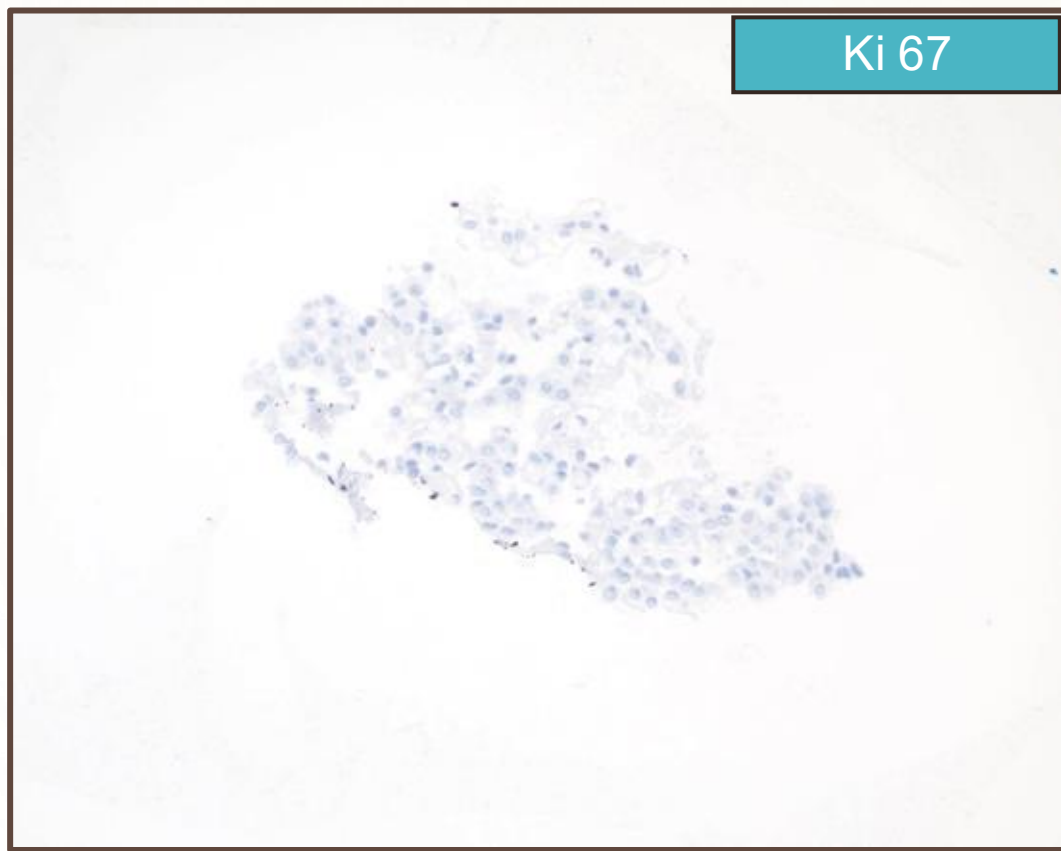


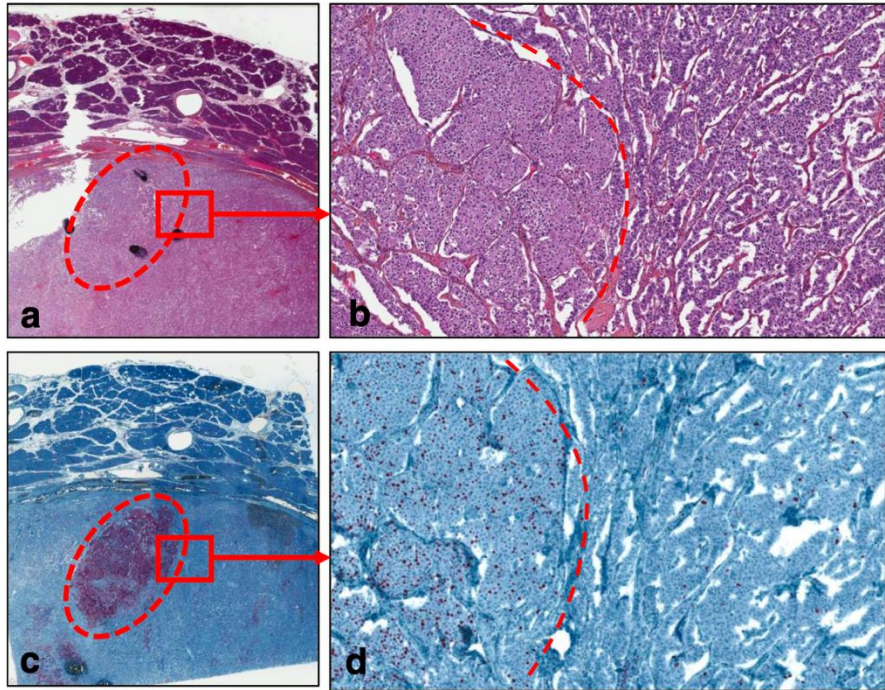
Regla de Oro: Requerida la expresión de citoqueratinas (CAM5.2/AE1/AE3) para confirmar el linaje epitelial y descartar paraganglioma.



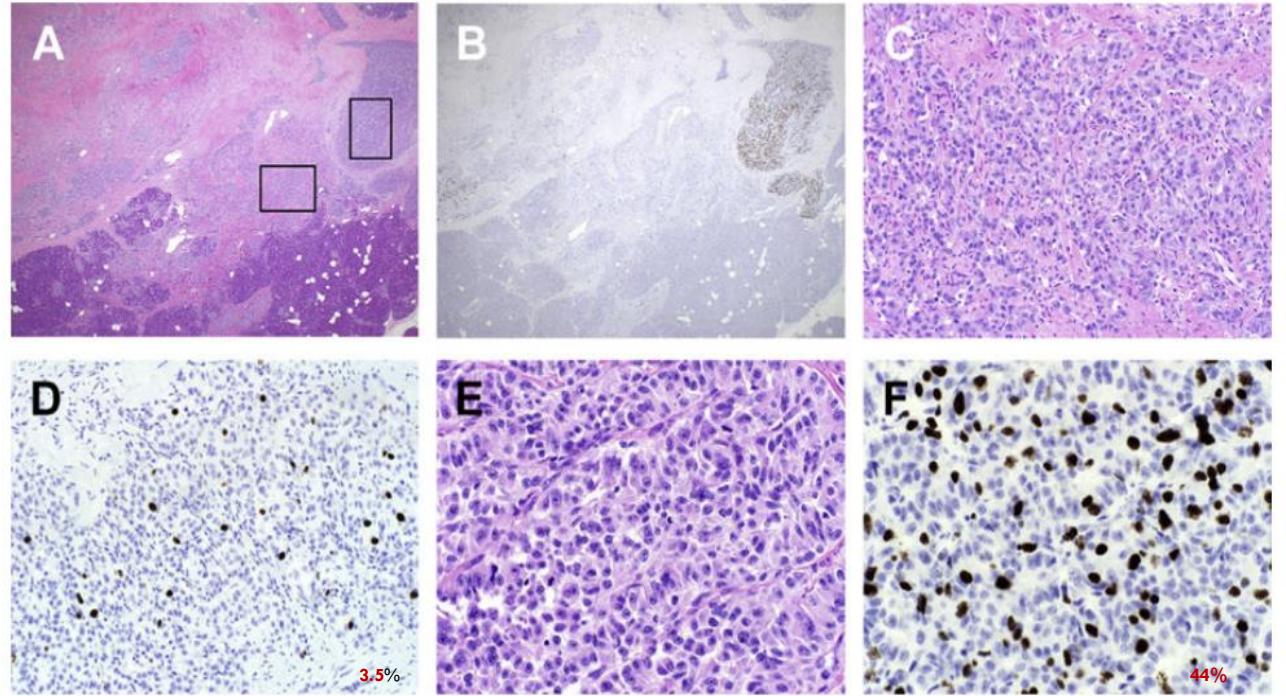


H 60a, lesión pancreática 6mm





Anne Couvelard, Jérôme Cros. *Virchows Arch* (2022)



Surg Oncol Clin N Am . 2020 April ; 29 (2) : 185–208. doi:10.1016/j.soc.2019.11.003.

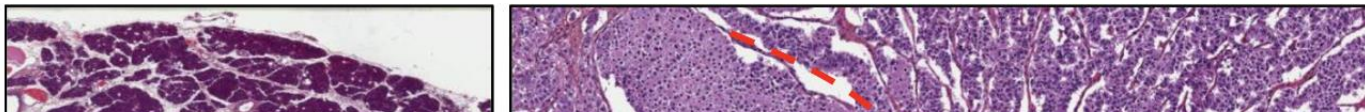


Table 4: Grading system for PanNENs³ and GI-NENs.⁴

Grade	Mitotic count (10 HPFs)*	Ki-67 index (%)**
G1	<2	<3***
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

*10 HPF = 2 mm² based on each HPF being 0.2 mm² with at least 50 consecutive fields evaluated in areas of highest mitotic density (hot spots).

**Ki-67 proliferation index is based on the evaluation of ≥500 tumour cells in the areas of highest nuclear labelling (so-called hot spots). For assessing Ki-67, casual visual estimation (eyeballing) is not recommended; manual counting using printed images is advocated.

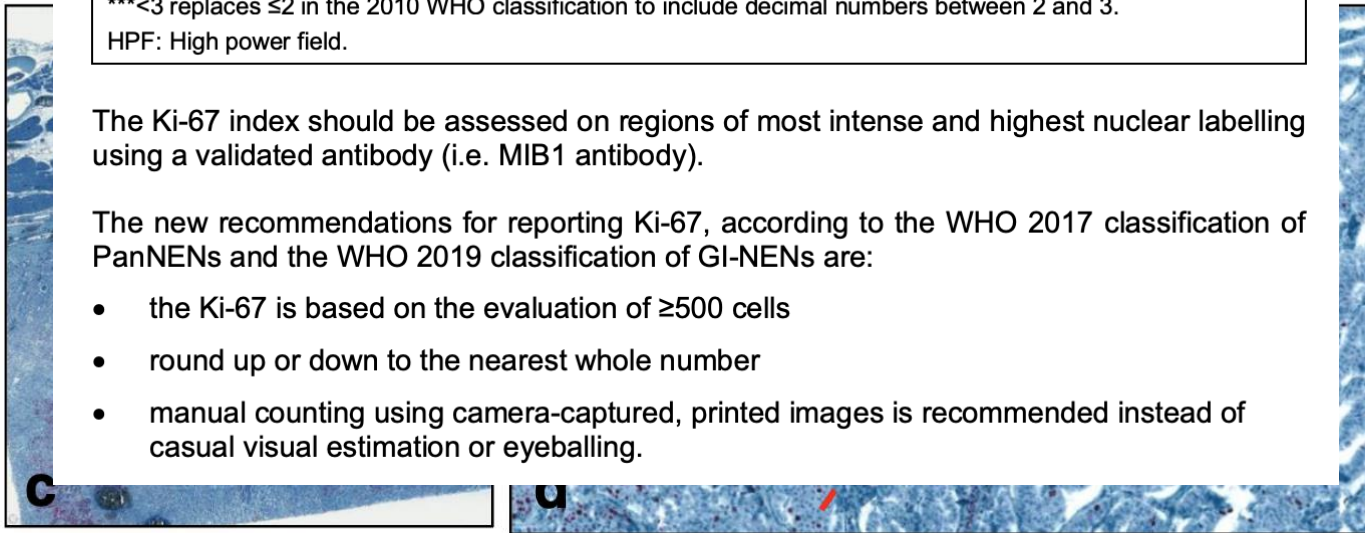
***<3 replaces ≤2 in the 2010 WHO classification to include decimal numbers between 2 and 3.

HPF: High power field.

The Ki-67 index should be assessed on regions of most intense and highest nuclear labelling using a validated antibody (i.e. MIB1 antibody).

The new recommendations for reporting Ki-67, according to the WHO 2017 classification of PanNENs and the WHO 2019 classification of GI-NENs are:

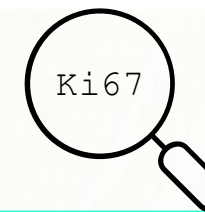
- the Ki-67 is based on the evaluation of ≥500 cells
- round up or down to the nearest whole number
- manual counting using camera-captured, printed images is recommended instead of casual visual estimation or eyeballing.



COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS



The Royal College of Pathologists
Pathology: the science behind the cure



- **Obligatorio**
- **Hot-spots**
- **Contaje** manual/automatizado
- **500** células en biopsias
- **2000** células en piezas

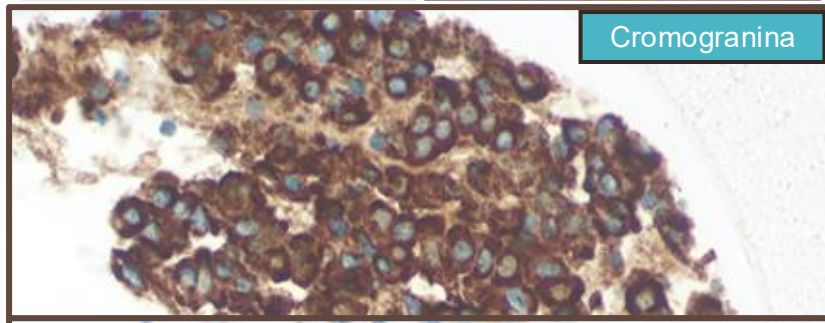
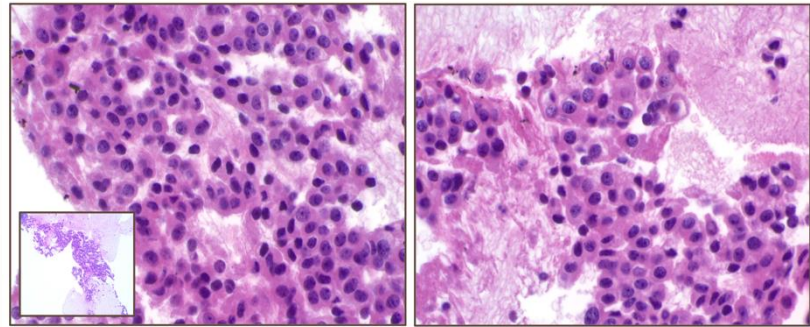
Spatial and temporal heterogeneity of digestive neuroendocrine neoplasms

Pauline Bourdeleau, Anne Couvelard, Maxime Ronot, Rachida Lebtahi, Olivia Hentic, Philippe Ruzsniwski, Jérôme Cros and Louis de Mestier 

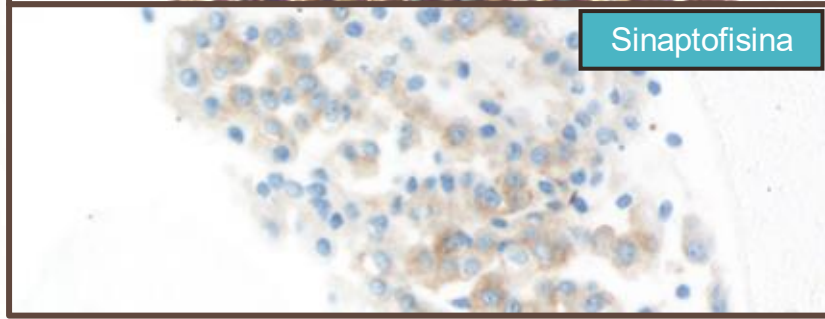
Table 1. Main issues related to heterogeneity of NENs, and proposals for taking it into account in patient management.

Issues	Proposals
Inter-tumor heterogeneity (Ki-67, grade, hormone staining, SSTR) <ul style="list-style-type: none">- ≈30% between primary tumors and metastases (usually higher grade)- ≈30% between metastases- higher for metastases sized >4 cm	<ul style="list-style-type: none">- <u>Prioritize sampling of metastatic lesions</u> whenever possible- Prioritize sampling of largest metastases if possible- <u>Use both ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-DOTA PET to target the best lesion to biopsy</u>
Intra-tumor heterogeneity (Ki-67, grade, hormone staining, SSTR) <ul style="list-style-type: none">- ≥30% within tumors- Higher for tumors sized >2 cm- Higher for tumors with Ki-67 >10%	<ul style="list-style-type: none">- Use core-needle biopsy (rather than fine-needle biopsy)- Consider rebiopsy if discordance with clinical behavior and/or uptake on ¹⁸F-FDG PET- Assess the Ki-67 index on at least 2000 cells (or 500 cells in case of biopsies)- <u>On resected specimen, assess Ki-67 each 2 cm</u>, or in case of heterogeneous morphology- Assess <u>Ki-67 on each resected metastasis if multiple</u>
Temporal heterogeneity (Ki-67, grade) <ul style="list-style-type: none">- 30–60% between metachronous lesions- Can be revealed by metachronous hormonal syndrome and/or morphological progression- Especially in patients heavily pretreated (including alkylating agents)	<ul style="list-style-type: none">- <u>Systematic sampling of metachronous NET metastases at relapse or unexpected progression</u>- Use both ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-DOTA PET to target the best lesion to (re)-biopsy

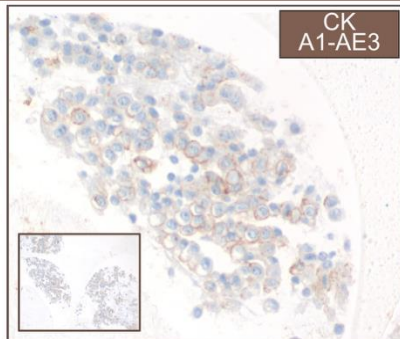
¹⁸F-FDG PET, Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography; NENs, neuroendocrine neoplasms; SSTR, somatostatin receptor.



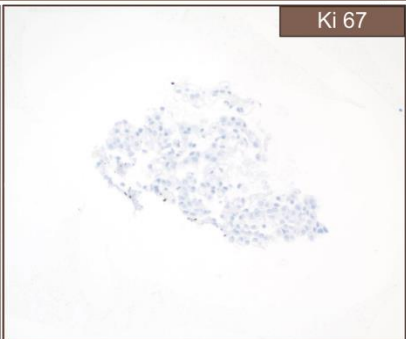
Cromogranina



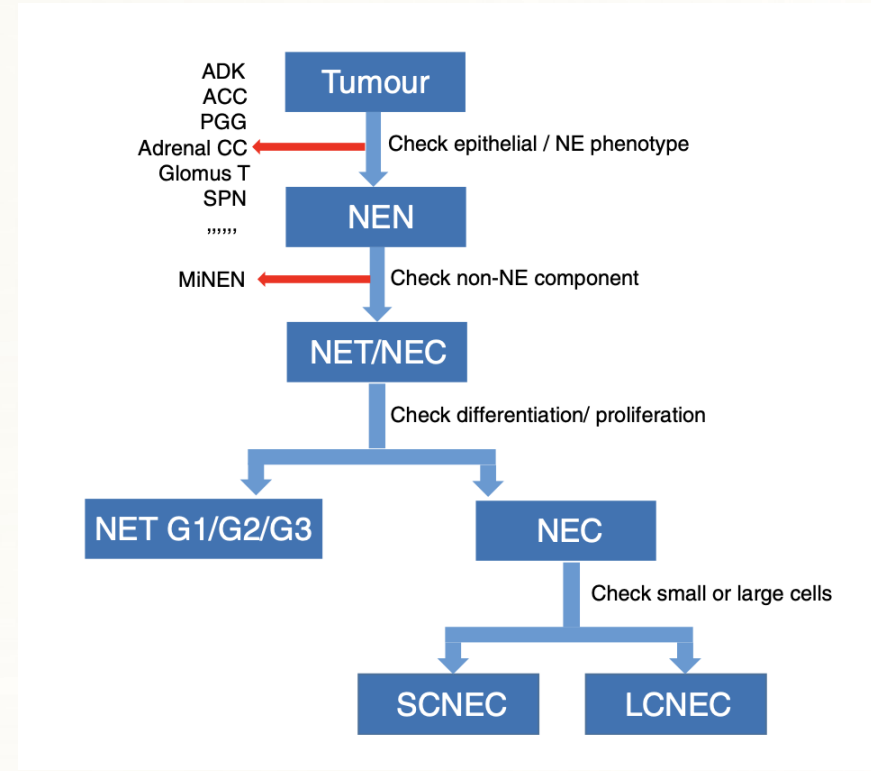
Sinaptofisina



CK
A1-AE3



Ki 67



**PAAF de lesión pancreática:
Neoplasia neuroendocrina bien diferenciada (tumor neuroendocrino), estimado G1 (Ki67 <1%)***

TUMORES NEUROENDOCRINOS. TRACTO DIGESTIVO

Fundamentos y clasificación

1. El paradigma OMS
2. ¿Cómo diagnosticar una NEN?

Topografía y Biología

6. NENs Gástricos y del intestino Delgado
7. Firmas moleculares y Síndromes germinales

Desafíos diagnósticos

3. El dilema del alto grado: NET G3 vs NEC
4. Simuladores y Pitfalls
5. Metástasis hepáticas de origen desconocido

Aplicación clínica

8. El informe Patológico
9. Comités multidisciplinares: básicos en imagen metabólica y manejo clínico.

EL DILEMA DEL ALTO GRADO: NET G3 VS NEC

Parámetro	NET G3	NEC (Célula Grande/Pequeña)
Morfología	Organoide, trabecular	Difusa, sólida, necrosis geográfica
Índice Ki-67	>20% (Frecuentemente 20-55%)	>20% (Usualmente >55%, media 60-70%)
P53 / Rb (IHQ)	Expresión normal / Rb retenido	p53 mutado / Rb perdido
Receptor Somatostatina (SSTR2)	Positividad fuerte y difusa ✓	Frecuentemente negativo o focal ✗
DAXX / ATRX (Páncreas)	Frecuente pérdida de expresión	Expresión normal conservada



Table 3 Main immunohistochemical markers to help distinguish well-differentiated neuroendocrine tumours of grade 3 (NET G3) from poorly differentiated NEC

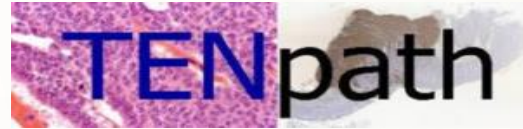
	Feature in favour of NET G3	Feature in favour of NEC
Ki-67	< <: Ki-67 index is lower in NET; 55% is proposed as the best cutoff to separate NEC from NETG3 but Ki-67 overlap	> >: Ki-67 is higher in NEC, especially in small-cell NEC
p53	- -: Wild-type p53 phenotype corresponds to faint-to-moderate expression according to the proliferation	+ +: Strong and diffuse overexpression (or complete loss) suggestive of <i>TP53</i> gene mutations
Rb	+ +: Wild-type Rb phenotype corresponds to faint-to-strong nuclear expression according to the proliferation	- -: Rb is the loss in the nucleus of tumour cells, suggestive of <i>RB1</i> gene mutations; the presence of positive internal control is mandatory
P16	- -: Faint-to-moderate expression in a small proportion of tumour cells	+ +: The loss of Rb is associated with a strong expression of p16; this is independent of HPV infection
TTF1	- -: TTF1 is usually negative in digestive NET	+ +: TTF1 can be positive in <40% of digestive NEC
MMR	+ +: MMR proteins are expressed (pMMR phenotype)	- -: The loss of expression (dMMR/MSI phenotype) is possible in 5 to 10% of NEC
DAXX	- -: In the pancreas, the mutated phenotype is the loss of nuclear expression (exclusive with ATRX in most cases)	+ +: Normal nuclear expression
ATRX	- -: In the pancreas, the mutated phenotype is the loss of nuclear expression (exclusive with DAXX in most cases)	+ +: Normal nuclear expression
MENIN	- -: In the pancreas (and lung), the mutated phenotype leads to the loss of nuclear expression	+ +: Normal nuclear expression
ISLET1	+ +: ISLET1 is expressed in a subset of pancreatic NET	- -: Not detected in NEC
SST2R	+ +: Strongly expressed in most digestive NET	- -: SST2R is expressed (less intense) by <30% of NEC

TTF1, thyroid transcription factor 1; *MRR*: mismatch repair proteins; *SST2R*, somatostatin receptor type 2; *DAXX*, death domain-associated protein; *ATRX*, alpha-thalassemia/mental retardation X-linked



An analysis of 130 neuroendocrine tumors G3 regarding prevalence, origin, metastasis, and diagnostic features

Atsuko Kasajima^{1,2} · Björn Konukiewitz^{1,3} · Anna Melissa Schlitter^{1,2} · Wilko Weichert^{1,2} · Günter Klöppel¹



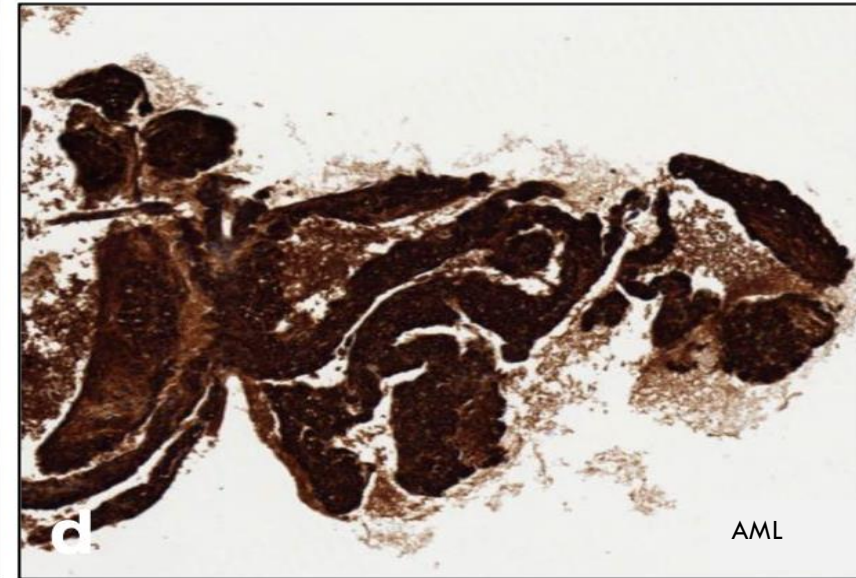
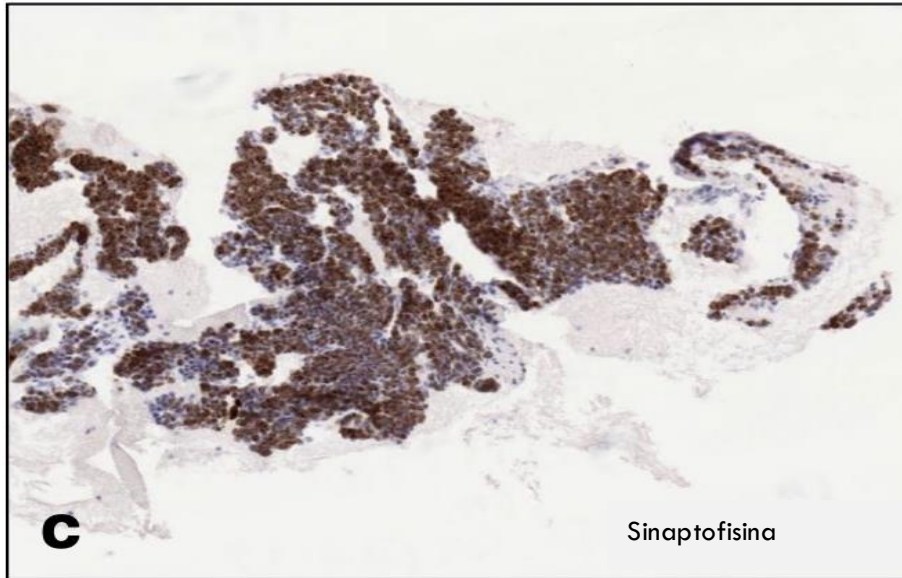
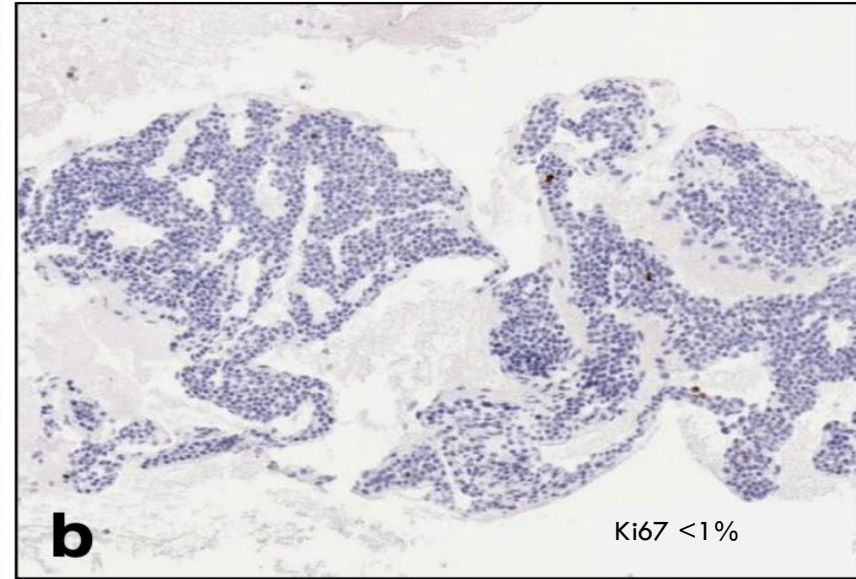
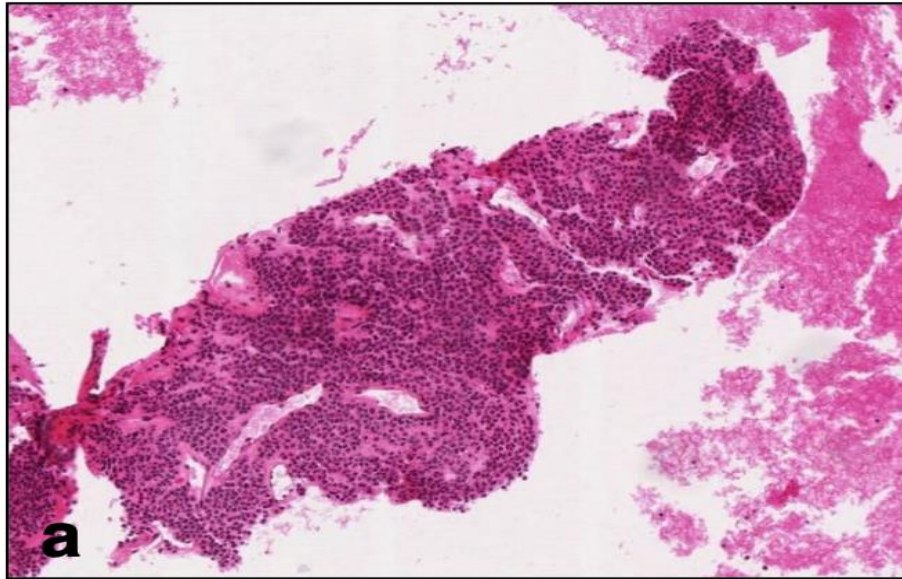
ENETS CoE
ASSURING QUALITY SINCE 2009



- Pocos casos de NEC-CG y NET G3 se parecen 12% NET, 9% NEN-Pan
- Ki67 no es suficiente para diferenciarlos
- Desigualmente distribuidos en el cuerpo: Páncreas (42%), Pulmón (20%), recto, estómago, ileon
- Potencial de progresión a G3 es sitio-específica
- Dificultades diagnósticas especialmente en metástasis hepáticas
- NET G3 con alteraciones en Rb1 y P53: Metástasis +++

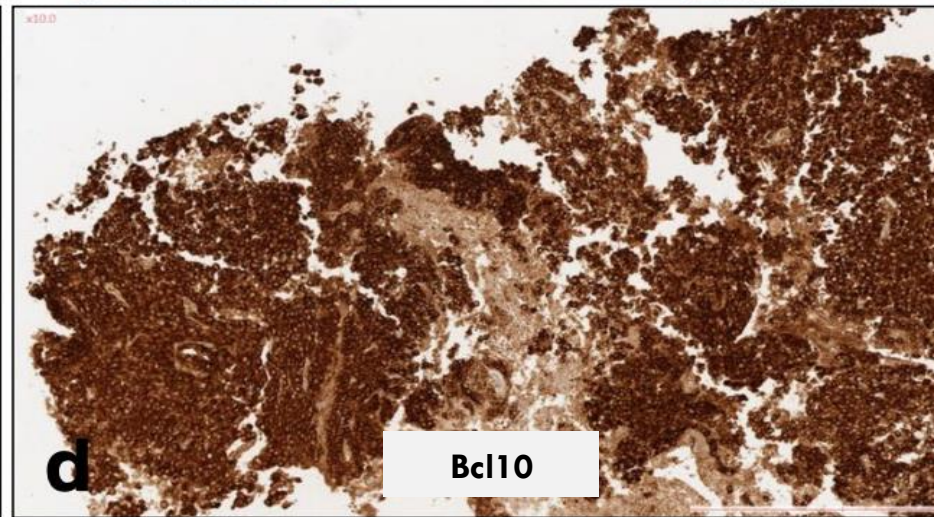
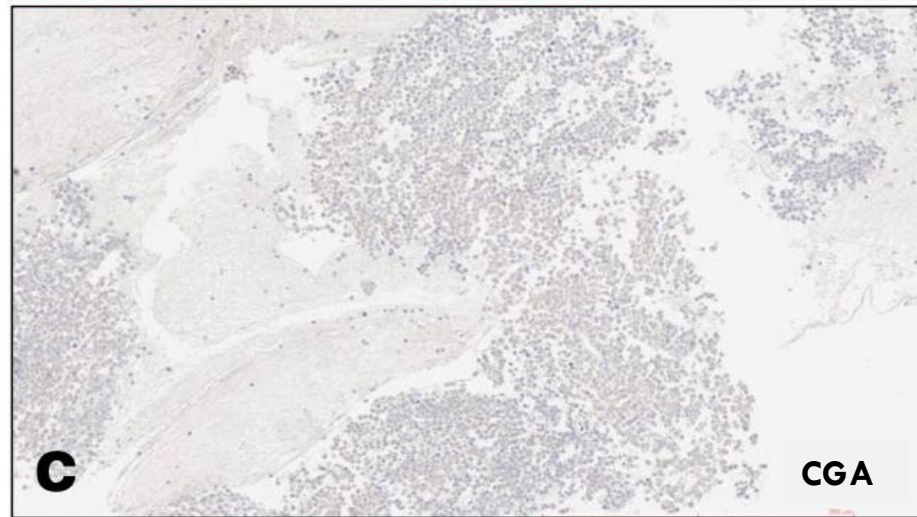
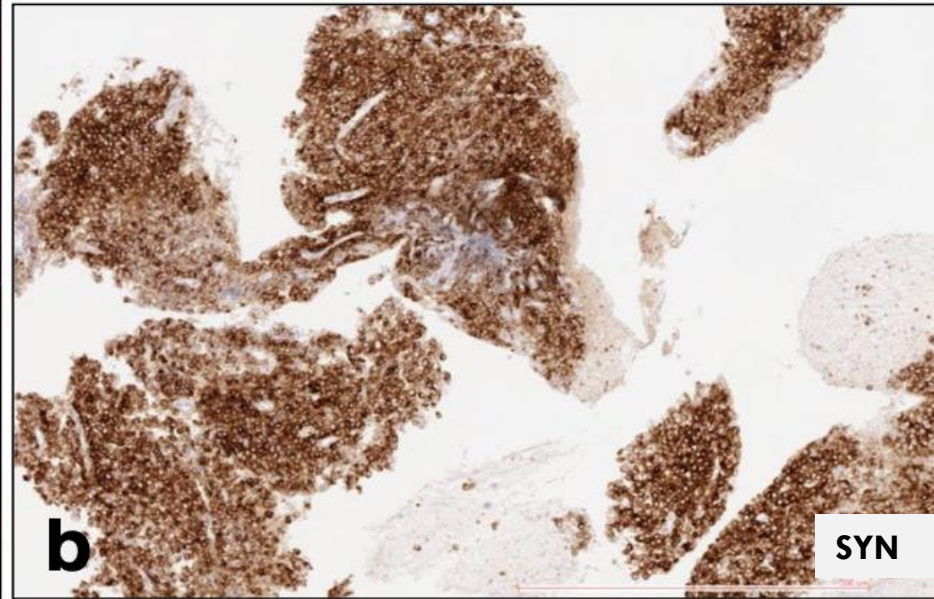
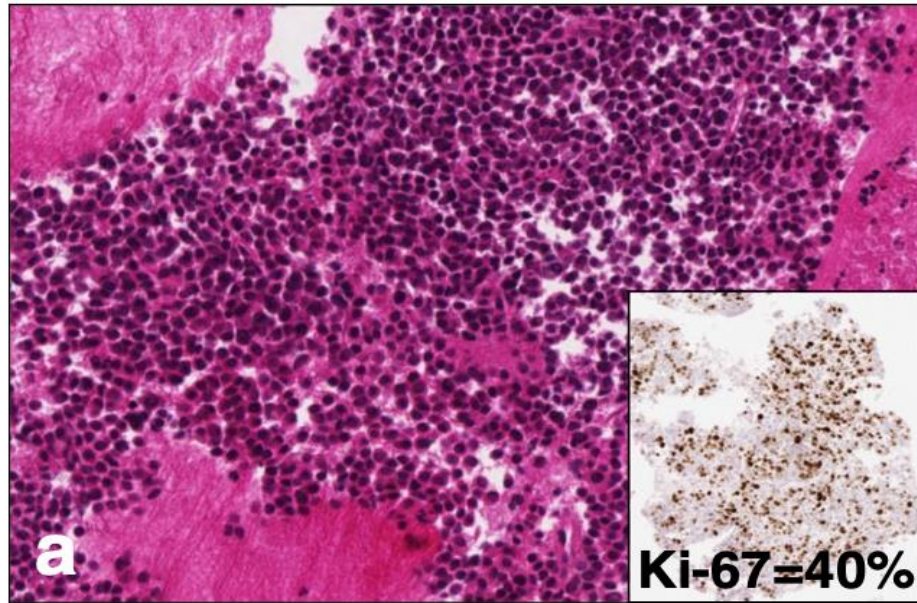
SIMULADORES Y OTROS PITFALLS

- **ADENOCARCINOMAS** (pobrementemente diferenciados vs NEC-CG): cromogranina A (-), 30% para MiNEN
- **CARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES** (páncreas): BCL10, Tripsina, MiNEN tienen morfología única
- **NEOPLASIA PSEUDOPAPILAR SÓLIDA PANCREÁTICA**: B-catenina, glóbulos citoplasmáticos PAS-D +
- **CISTOADENOMA SEROSO** (páncreas): cromogranina A e ISNM1 negativas
- **TUMORES GLÓMICOS GÁSTRICOS**: AML +
- **FEOCROMOCITOMAS/PARAGANGLIOMAS**: CK(-), GATA3+ (PG), SOX10
- **CARCINOMA/CORTICAL SUPRARRENAL**: ojo en biopsias. Cromogranina A (-), CK (+), Melan-A (+), Calretinina + (corteza)
- NEC vs **Linfomas y sarcomas de células pequeñas redondas y azules**: CK+*



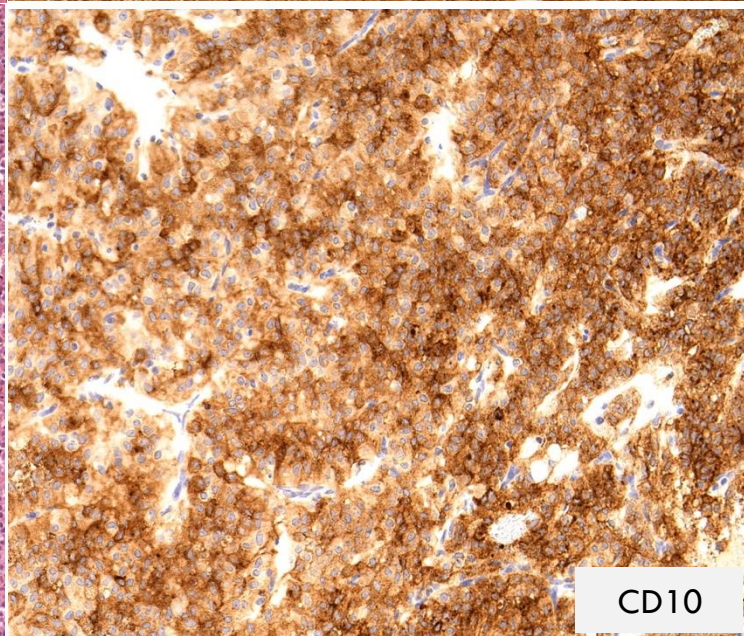
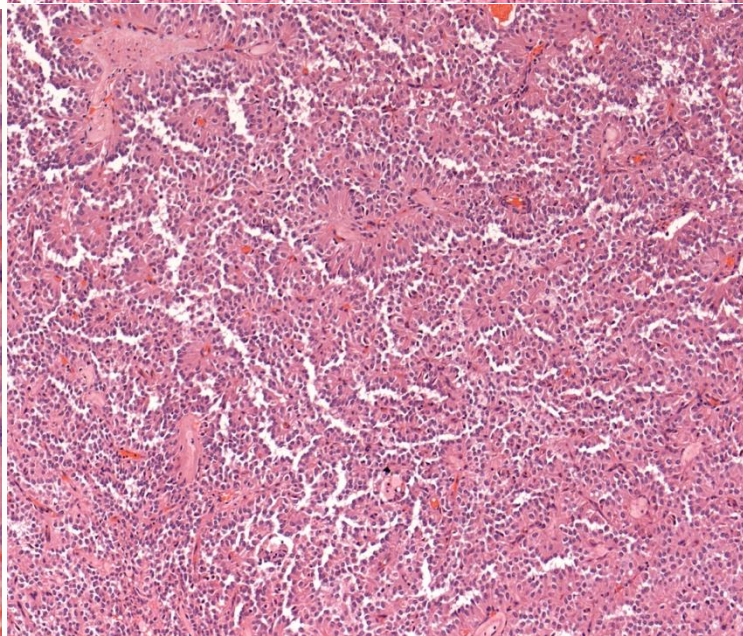
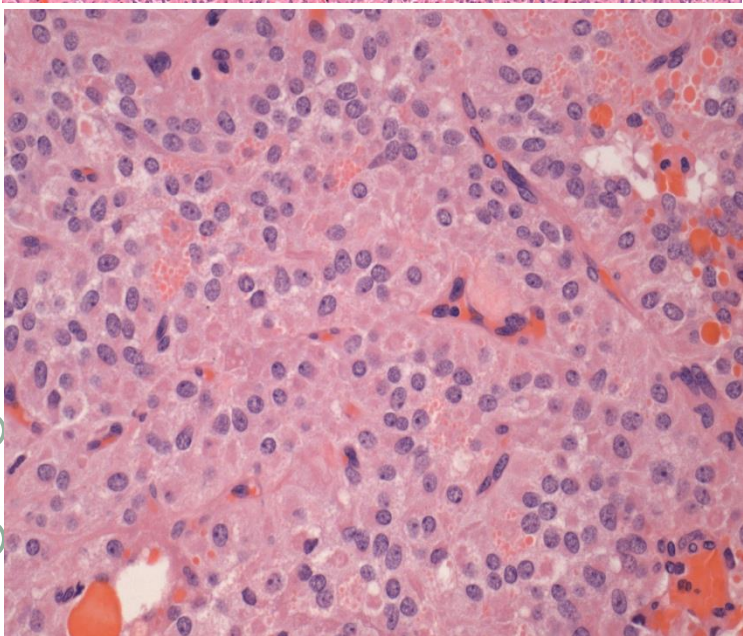
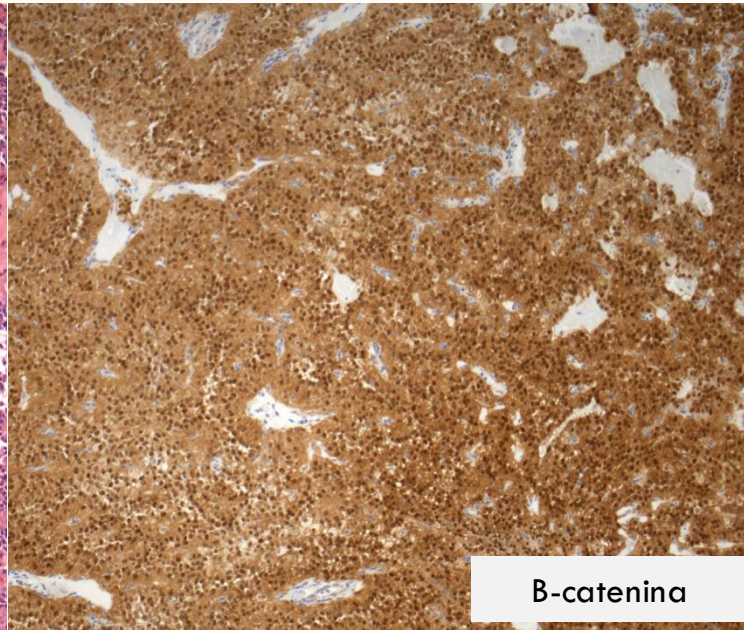
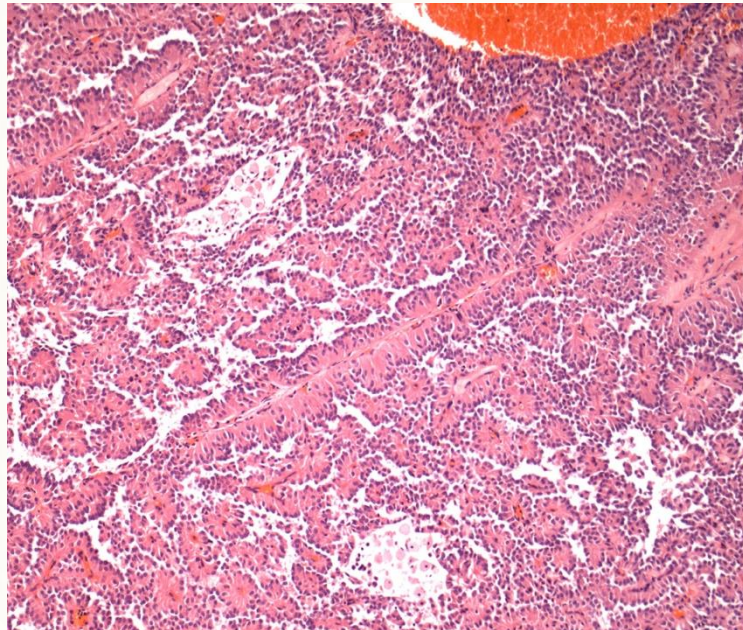
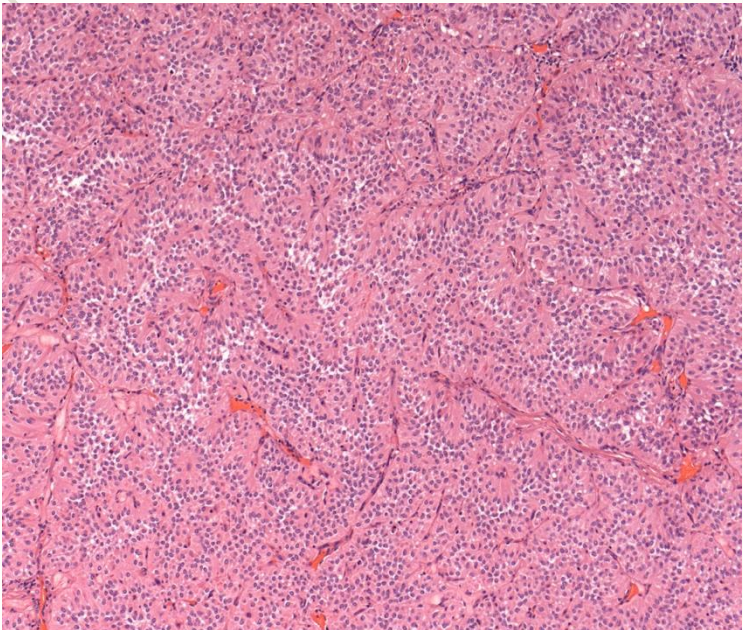
Virchows Archiv (2022) 480:1129–1148 <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03306-7>

Tumores glómicos gástricos

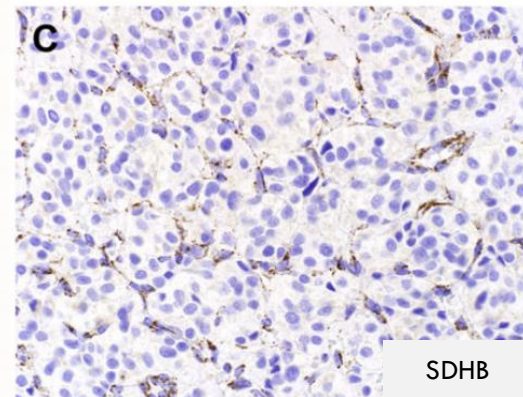
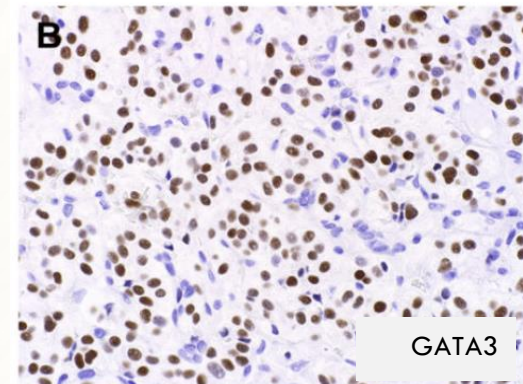
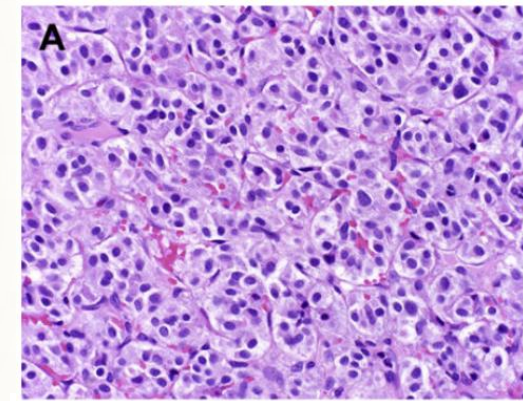
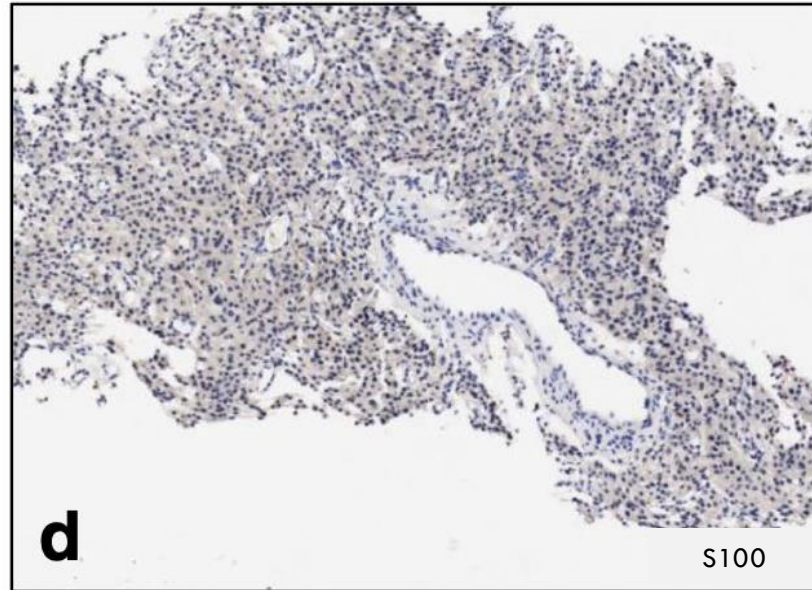
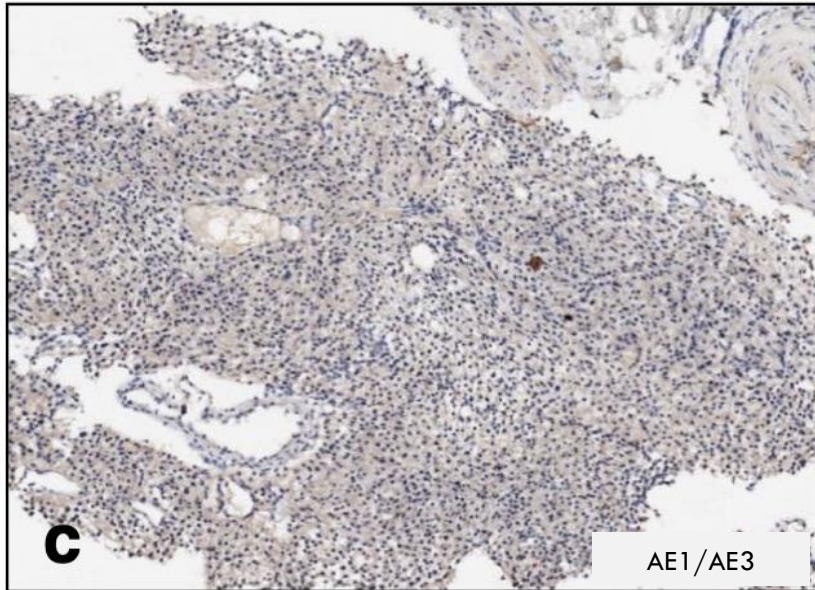
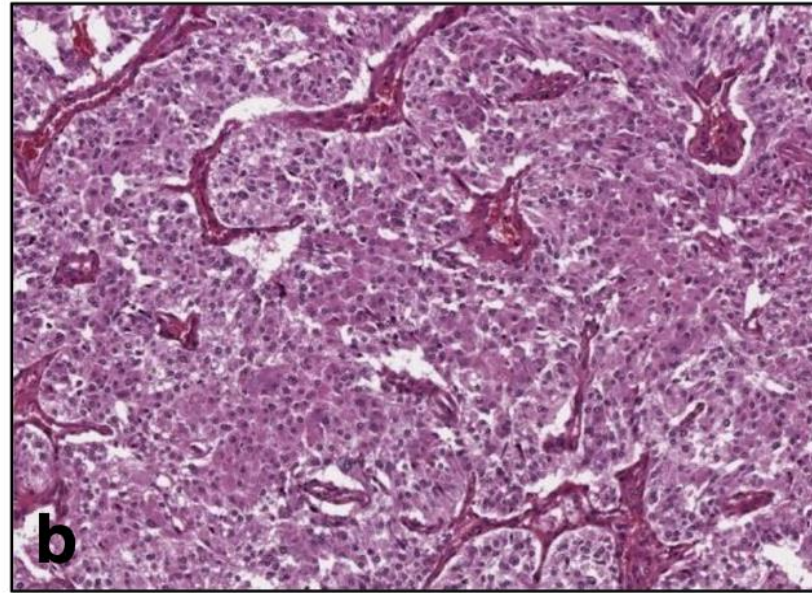
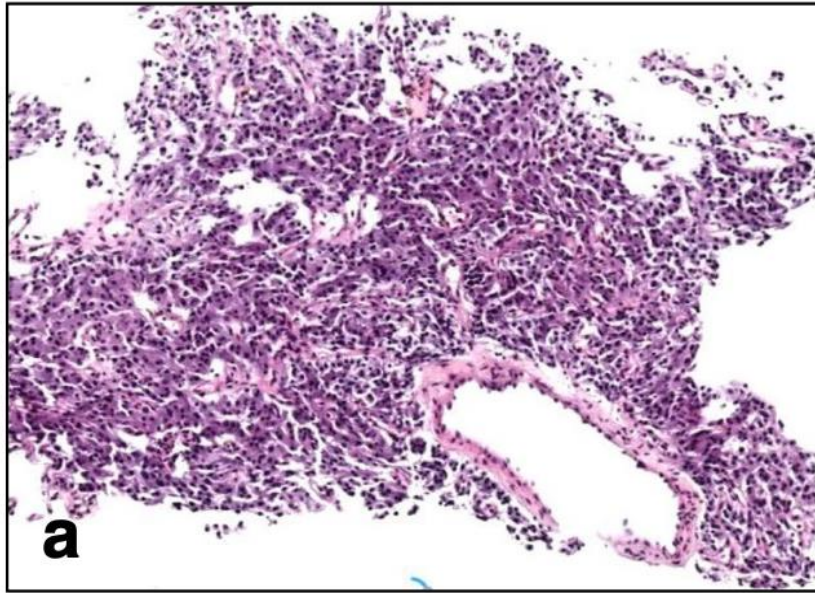


Virchows Archiv (2022) 480:1129–1148 <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03306-7>

Carcinoma de células acinares



Neoplasia Pseudopapilar Sólida



Paraganglioma

SIMULADORES Y OTROS PITFALLS: TOP DDX

Paraganglioma

Mimetiza crecimiento organoide.

Rule-Out NEN: Negativo para citoqueratinas.

Rule-In Paraganglioma: Positivo para GATA3, Tirosina Hidroxilasa, S100.

Neoplasia Sólida Pseudopapilar (Páncreas)

Expresa Sinaptofisina focal/CD56.

Rule-Out NEN: Negativo para Cromogranina.

Rule-In SPN: Positividad para Beta-catenina, CD10+.

Carcinoma Células Acinares

Patrón sólido/trabecular.

Rule-Out NEN: Negativo para INSM1.

Rule-In Acinar: Positivo para Tripsina, BCL10, PAS+.

MiNEN (Neoplasia Mixta)

Requisito de componente mixto.

Ambos componentes (Neuroendocrino y No-Neuroendocrino) deben ser morfológicamente reconocibles y constituir al menos el 30% de la masa tumoral.

METÁSTASIS HEPÁTICAS: EL RASTRO INMUNOHISTOQUÍMICO

- Morfología + Cromo/Sinapto/INSM1(+)
- **Algoritmos fiables para NET**, pero limitados en NEC
- Determinación del origen tiene **valor pronóstico e implicación terapéutica en NET** pero no tanto en NEC (*excepto Merkel, que responden mejor a immune checkpoint inhibitors que a QT convencional*)
- Siempre integración con TAC/Imagen funcional (PET)

NET

TTF-1 (+)
Pulmón o CMT
(Calcitonina/CEA)

CDX2 (+), TTF-1(-)
Intestino medio
(Ileon, Apéndice)

CDX2(+), SATB2(+)
Colorrectal
(recto puede ser ISL1+)

ISL-1/PAX8*(+)
CDX2/SATB2 (-)
Páncreas o
Duodeno

Serotonina (ileal)
*requiere
morfología

DAXX/ATRX (-)
bastante específico
de origen
pancreático

NEC

CK7, TTF-1 (+)
Pulmonar

CDX2 (+)
Gastrointestinal
(b-catenina,
SSTR2A)

CK20, SATB2, NF,
DNA Polyomavirus
Merkel

TUMORES NEUROENDOCRINOS. TRACTO DIGESTIVO

Fundamentos y clasificación

1. El paradigma OMS
2. ¿Cómo diagnosticar una NEN?

Topografía y Biología

6. NENs Gástricos y del intestino Delgado
7. Firmas moleculares y Síndromes germinales

Desafíos diagnósticos

3. El dilema del alto grado: NET G3 vs NEC
4. Simuladores y Pitfalls
5. Metástasis hepáticas de origen desconocido

Aplicación clínica

8. El informe Patológico
9. Comités multidisciplinares: básicos en imagen metabólica y manejo clínico.

ESPECIFICIDADES TOPOGRÁFICAS: ESTÓMAGO

Topografía Específica: Neoplasias Neuroendocrinas Gástricas



Tipo 1 (75-80%)

Ubicación: Fondo/Cuerpo

Asociación: Gastritis Atrófica Autoinmune

Perfil: Hipergastrinemia. NET G1, múltiples, pronóstico excelente.

Tipo 2 (Raro)

Ubicación: Fondo/Cuerpo

Asociación: MEN1 + Síndrome de Zollinger-Ellison

Perfil: Hipergastrinemia. NET G1/G2, múltiples, buen pronóstico.

Tipo 5 (IBP)



Tipo 3 (Esporádico)

Ubicación: Cualquier localización

Asociación: Sin hipergastrinemia

Perfil: NET G1/G2 solitario. Riesgo de metástasis, requiere cirugía.

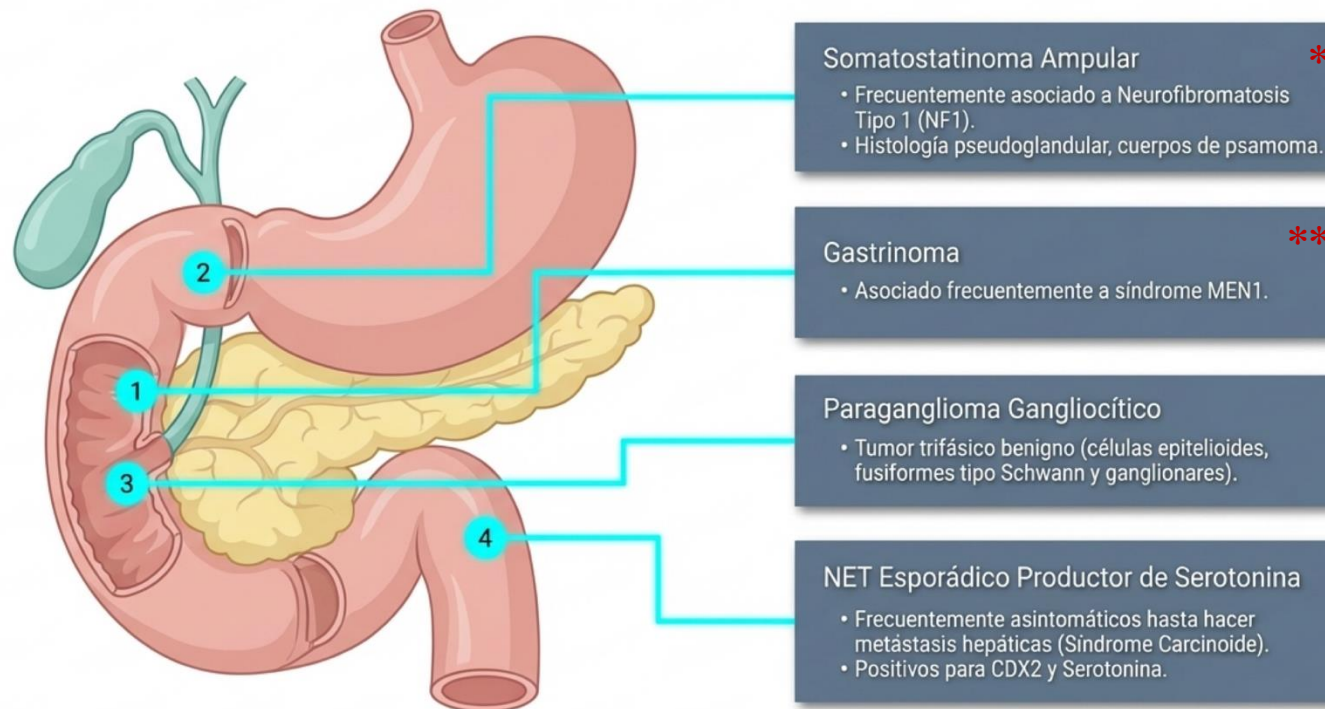
Tipo 4

Ubicación: Cualquier localización

Perfil: Carcinoma Neuroendocrino (NEC). Pobremente diferenciado, agresivo.

Red Flag: El patólogo debe correlacionar la biopsia tumoral con el estado de la mucosa gástrica (presencia de gastritis atrófica) para clasificar correctamente.

ESPECIFICIDADES TOPOGRÁFICAS: DUODENO E INTESTINO DELGADO



Algunas lesiones son muy pequeñas *.
No hace falta hacer IHQ hormonal.



SÍNDROMES DE SUSCEPTIBILIDAD GERMINAL



Neoplasia Endocrina Múltiple 1 (MEN1)

Hallazgo Patológico: Microadenomas neuroendocrinos multifocales en el páncreas + hiperplasia de islotes adyacentes. Tumores tipo gastrinoma duodenal.



Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

Hallazgo Patológico: NET pancreático con morfología de células claras. Positividad para Anhidrasa Carbónica IX (CAIX).



Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)

Hallazgo Patológico: Somatostatina exclusiva de la región ampular, frecuentemente con cuerpos de psamoma.

TUMORES NEUROENDOCRINOS. TRACTO DIGESTIVO

Fundamentos y clasificación

1. El paradigma OMS
2. ¿Cómo diagnosticar una NEN?

Topografía y Biología

6. NENs Gástricos y del Intestino Delgado
7. Sd de susceptibilidad germinal

Desafíos diagnósticos

3. El dilema del alto grado: NET G3 vs NEC
4. Simuladores y Pseudos
5. Metástasis hepáticas de origen desconocido

Aplicación clínica

8. El informe Patológico
9. Comités multidisciplinares: básicos en imagen metabólica y manejo clínico.

EL INFORME PATOLÓGICO

BIOPSIAS Y PIEZAS QUIRÚRGICAS:

- ✓ **Diferenciación y Grado:** NET G1/G2/G3 vs NEC
- ✓ **Índice proliferativo:** Ki67 – hot spots – contaje manual/automatizado (al menos 500 células en biopsia, valor muy limitado en citología).
- ✓ **IHQ:**
 - ✓ **Obligatoria:** CK, cromogranina, sinaptofisina, Ki67*
 - ✓ **Opcional:**
 - ✓ **NET G3 VS NEC:** P53, Rb1, ATRX
 - ✓ **Metástasis hepáticas:** Factores de transcripción (NET>NEC)
- ✓ **Estado de la mucosa no tumoral** (*gástricos*)

EN PIEZA QUIRÚRGICA:

- ✓ TNM en función de localización + Estado de márgenes (R0, R1, R2)
- ✓ **Estómago:** estado de la mucosa no tumoral
- ✓ **Duodeno:** Distancia a la ampolla y presencia de componente CoGNET
- ✓ **Intestino delgado:** Multifocalidad y presencia de depósitos tumorales mesentéricos.

BÁSICOS COMITÉ RADIOLOGÍA

D-PET vs FDG-PET

D-PET (PET con análogos de somatostatina):

- Se basa en la sobreexpresión de SSTR característica de NEN bien diferenciadas
- Utiliza trazadores como Ga-DOTATATE
- Correlación con histología bien diferenciada
- Modalidad más sensible para detectar metástasis (mayor precisión que imagen convencional)

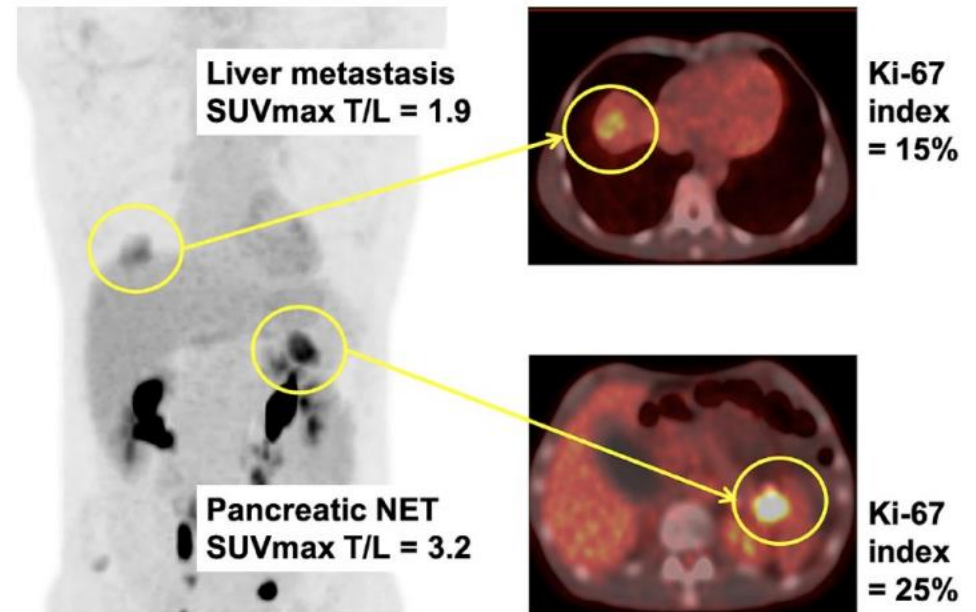
FDG-PET (PET con Fluorodesoxiglucosa):

- Se basa en metabolismo glucolítico de las células tumorales
- Detecta clones más agresivos (G3/NEC)
- Se asocia a un mayor riesgo de progresión y menor sv global

NET G3 pueden presentar un patrón mixto



- **Selección de áreas con mayor SUV** evitando infraestimación de grado histopronóstico (ki67) por un error de muestreo.
- **Re-biopsia** ante cambio en el patrón de captación para documentar una posible **progresión de grado** o **“des-diferenciación”** temporal del tumor.
- **Dual-tracer PET** permite visualizar la heterogeneidad clonal y espacial en un mismo paciente
- La intensidad de captación permite **predecir la respuesta a terapias con radioligandos (PRRT)** como el Lu-DOTATATE.



Spatial and temporal heterogeneity of digestive neuroendocrine neoplasms. Ther Adv Med Oncol. 2023 Jun

BÁSICOS COMITÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO

CIRUGÍA

Gástricos:

- Tipo I: tto endoscópico
- Tipo II: Buscar y resear Gastrinoma
- Tipo III: Gastrectomía

Pancreáticos:

- Vigilancia ≤ 2 cm (ENETS)
- Individualizar 1-2cm (NANETS) – Factores* (ASPEN trial)

Apendiculares:

Hemicolectomía derecha

- > 2 cm
- Localización en base de apéndice
- Borde positivo
- > 3 mm invasión en mesoapéndice
- Afectación de ganglios macroscópica (NANETS)
- LVI o G2 (NANETS)

Colorrectales: Cirugía

- > 2 cm
- Infiltración de la muscular propia (incluso si < 1 cm si la resección endoscópica no es completa)
- G3 si resecables.

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA (Octreotido, Lanreotido)

- Inhiben la liberación de péptidos y aminas biógenas
- Control de síntomas (tumores **funcionantes**)
- Control de crecimiento tumoral - **1ª línea de terapia sistémica en NET (Ki67 hasta 10%) avanzados e irresecables (D-PET+)**
- **Prevención** de crisis carcinoides pre-cirugía.

PRRT

- Tratamiento sistémico dirigido
- **NEN avanzadas o metastásicas (D-PET+)**
- Radionúclido (Itrio/Lutecio) se acopla a SSA para administrar radiación ionizante selectivamente
- **Tras fallo de SSA.**
- **Altamente efectiva en NET G1/G2.**
- **2ª línea en G3**
- Heterogeneidad tumoral (FGD-PET) es un factor de riesgo para la ineficiencia terapéutica
- Mielosupresión temporal y nefrotoxicidad

BÁSICOS COMITÉ BIOMARCADORES

- **Biomarcadores - Pronóstico**
 - **Ki67** 🏰
 - **DAXX/ATRX (IHQ) – ALT (FISH):** peor pronóstico en PanNETs? (interesante en <2cm?)
 - **TILS/PDL-1:** Peor pronóstico NET-GEP – PDL-1(+) marcador de alto grado?
 - **MMR:** Factor independiente de mejor pronóstico en NEC (CR) – IHQ rutina NEC-CR
- **Biomarcadores - Respuesta** *Hay estudios pero siguen faltando muchos datos*
 - MGMT – NET
 - Rb/KRAS – G3 NET: predictor de respuestas a QT (etopósido/platino)
 - MMR-NEC: Posible respuesta a inhibidores de PDL-1, pero faltan estudios grandes.
 - Fenotipo inmune (expresión de PDL1) – NEN digestivos: efecto en NET parece limitado, incluso en NET G3 tratados con Pembro.



1. Los **NET-GEP** son **morfológicamente similares** pero biológicamente muy heterogéneos.
2. La **clasificación actual requiere Diferenciación y Grado**. NET G3 morfología distinta a NEC.
3. Existen casos de **solapamiento NET G3 y NEC pero son poco frecuentes** (IHQ puede ayudar)
4. **Ki67** requiere **contaje manual/automatizado**.
5. Diagnóstico diferencial amplio incluyendo lesiones no epiteliales (importante CK)
6. Las metástasis hepáticas: **Paneles IHQ de mayor utilidad en NET que en NEC**.
7. Para clasificar adecuadamente los NET gástricos necesitamos biopsias de la mucosa de fondo.
8. Los NET pueden ser una pista para el diagnóstico de algunos Sd de susceptibilidad germinal.
9. Informes detallados con terminología adecuada. Participación activa en comités multidisciplinares.

BIBLIOGRAFÍA (1/3)

Clasificaciones y Marcos de Consenso

- **Klimstra, D. S., et al. (2015).** *The Spectrum of Neuroendocrine Tumors: Histologic Classification, Unique Features and Areas of Overlap.* ASCO Educational Book.
- **Rindi, G., et al. (2022).** *Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms.* Endocrine Pathology.
- **Couvelard, A., & Cros, J. (2022).** *An update on the development of concepts, diagnostic criteria, and challenging issues for neuroendocrine neoplasms across different digestive organs.* Virchows Archiv.
- **Popa, O., et al. (2021).** *The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5.* Experimental and Therapeutic Medicine.

Guías de Manejo Clínico (ENETS/UKINETS)

- **Panzuto, F., et al. (2023).** *European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3.* Journal of Neuroendocrinology.
- **Ramage, J. K., et al. (2012).** *Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs).* Gut.
- **Tsoli, M., et al. (2019).** *Current best practice in the management of neuroendocrine tumors.* Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.

BIBLIOGRAFÍA (2 / 3)

Patología Pancreática y Desafíos Diagnósticos

- **Konukiewitz, B., et al. (2022).** *Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls.* Virchows Archiv.
- **Kasajima, A., et al. (2022).** *An analysis of 130 neuroendocrine tumors G3 regarding prevalence, origin, metastasis, and diagnostic features.* Virchows Archiv.
- **Bella Cueto, M. R.** *Entidades que plantean diagnóstico diferencial con neoplasias neuroendocrinas.* SEAP-IAP Formación.
- **Kasajima, A., et al. (2021).** *Mesenchymal/non-epithelial mimickers of neuroendocrine neoplasms with a focus on fusion gene-associated and SWI/SNF-deficient tumors.* Virchows Archiv.

Localizaciones Específicas y Metástasis

- **Juhlin, C. C., et al. (2022).** *Metastatic Neuroendocrine Neoplasms of Unknown Primary: Clues from Pathology Workup.* Cancers.
- **Vanoli, A., et al. (2017).** *Four Neuroendocrine Tumor Types and Neuroendocrine Carcinoma of the Duodenum: Analysis of 203 Cases.* Neuroendocrinology.
- **Yang, Z., et al. (2017).** *Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver.* American Journal of Surgical Pathology.
- **Xavier, S., et al. (2016).** *Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach.* World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology.
- **Colquhoun, S. D. (2018).** *Neuroendocrine tumors with hepatic metastases: A review of evolving treatment options.* Liver Research.

BIBLIOGRAFÍA (3/3)

Marcadores Inmunohistoquímicos y Proliferación

- **Agaimy, A., et al. (2013).** *ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms...* Modern Pathology.
- **Adsay, V. (2012).** *Ki67 Labeling Index in Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tract.* American Journal of Surgical Pathology.
- **Kim, J. Y., & Hong, S. M. (2016).** *Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts.* Archives of Pathology & Laboratory Medicine.

Biología Molecular y Heterogeneidad

- **Bourdeleau, P., et al. (2023).** *Spatial and temporal heterogeneity of digestive neuroendocrine neoplasms.* Therapeutic Advances in Medical Oncology.
- **Mestre-Alagarda, C., et al. (2023).** *Genetic and epigenetic prognosticators of neuroendocrine tumours of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas: A systematic review and meta-analysis.* Histopathology.
- **Vanoli, A., et al. (2021).** *Small Bowel Epithelial Precursor Lesions: A Focus on Molecular Alterations.* International Journal of Molecular Sciences.

Imagen Funcional y Otros

- **Hindié, E. (2017).** *The NETPET Score: Combining FDG and Somatostatin Receptor Imaging for Optimal Management...* Theranostics.
- **Skoura, E., et al. (2016).** *The Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors...* Journal of Nuclear Medicine.
- **Albertelli, M., et al. (2021).** *Pathology Reporting in Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Everything You Always Wanted to Know but Were Too Afraid to Ask.* Frontiers in Endocrinology.
- **La Rosa, S., et al. (2012).** *Mixed Adenoneuroendocrine Carcinomas (MANECs) of the Gastrointestinal Tract: An Update.* Cancers.
- **Li, A. Y., et al. (2022).** *Surgical Indications and Outcomes of Resection for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Vascular Involvement.* Cancers.

The background is a dark green gradient. In the four corners, there are white line-art illustrations of circuit traces and nodes, resembling a stylized PCB layout. These elements are positioned in the top-left, top-right, bottom-left, and bottom-right corners.

GRÀCIES . GRACIAS