

Presentación infrecuente de neoplasia mixta neuroendocrina–no neuroendocrina epitelial en paciente joven

Rare Presentation of a Mixed Neuroendocrine–Non-Neuroendocrine Neoplasm in a Young Patient

Joaquín Cuadrado¹ , Nicolas Maiolo¹ , Melina Winocur¹ , Nicolas Castagneris¹ , Matías Cortes¹ , Santiago Bella¹ , Cristina Baiud¹ , Marina Medic² 

1. Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Oncología Clínica. Córdoba, Argentina

2. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Anatomía Patológica. Córdoba, Argentina

Correspondencia: Joaquín Cuadrado Email: joaquin.cuadrado012@gmail.com

Resumen

Las neoplasias mixtas neuroendocrinas–no neuroendocrinas epiteliales (MiNEN) representan una entidad infrecuente y heterogénea, caracterizada por la coexistencia de un componente neuroendocrino y otro epitelial, cada uno constituyendo al menos un 30% de la lesión tumoral. Suelen diagnosticarse en pacientes de edad avanzada y con frecuencia en el tracto gastrointestinal, en particular el colon y el recto. La presentación en adultos jóvenes es excepcional y plantea desafíos diagnósticos y terapéuticos.

El diagnóstico requiere un estudio histopatológico exhaustivo complementado con inmunohistoquímica (expresión de sinaptofisina, cromogranina y marcadores epiteliales), lo que permite identificar con precisión la naturaleza dual del tumor. El pronóstico está determinado en gran medida por el componente de mayor agresividad biológica, habitualmente el neuroendocrino de alto grado.

En ausencia de ensayos clínicos específicos, el manejo terapéutico se basa en extrapolaciones de protocolos destinados a carcinomas neuroendocrinos o adenocarcinomas convencionales, empleando esquemas de quimioterapia combinada y, en casos seleccionados, cirugía con intención curativa. La presentación en pacientes jóvenes obliga a considerar factores de susceptibilidad genética y resalta la necesidad de estudios moleculares y registros colaborativos internacionales que permitan delinear estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas.

Palabras claves: Neoplasia mixta neuroendocrina–no neuroendocrina (MiNEN), Tumores gastrointestinales, Paciente joven, Inmunohistoquímica.

Abstract

Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs) are rare and heterogeneous entities characterized by the coexistence of a neuroendocrine and an epithelial component, each accounting for at least 30% of the tumor. They are typically diagnosed in older adults and most often arise in the gastrointestinal tract, particularly the colon and rectum. Occurrence in young patients is exceptional and poses both diagnostic and therapeutic challenges.

Diagnosis requires thorough histopathological evaluation supported by immunohistochemistry, including expression of synaptophysin, chromogranin, and epithelial markers, which enables precise identification of the dual tumor nature. Prognosis is largely determined by the most aggressive component, usually high-grade neuroendocrine carcinoma.

In the absence of dedicated clinical trials, therapeutic strategies rely on extrapolation from protocols for either neuroendocrine carcinoma or conventional adenocarcinoma, employing combination chemotherapy and, in selected cases, surgery with curative intent. Presentation in young patients raises the possibility of genetic susceptibility and underscores the need for molecular studies and international registries to better define diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN), Gastrointestinal tumors, Immunohistochemistry, Young adult.

Introducción

Las neoplasias mixtas neuroendocrinas–no neuroendocrinas epiteliales (MiNEN) constituyen una entidad infrecuente y heterogénea dentro de los tumores del tracto digestivo. Se definen por la coexistencia de un componente neuroendocrino y otro epitelial, cada uno representando al menos el 30 % de la lesión, según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud en su clasificación de tumores digestivos de 2022¹. Estas neoplasias, previamente denominadas tumores mixtos adeno-neuroendocrinos (MANEC), han sido objeto de creciente interés por su complejidad diagnóstica y pronóstica. El diagnóstico de MiNEN requiere una evaluación histopatológica exhaustiva, complementada con estudios de inmunohistoquímica. Marcadores como sinaptofisina, cromogranina A e INSM1 permiten identificar el componente neuroendocrino, mientras que los marcadores epiteliales clásicos confirman la naturaleza adenocarcinomatosa^{2,7}. El pronóstico depende fundamentalmente del componente de mayor agresividad, que en la mayoría de los casos corresponde al carcinoma neuroendocrino de alto grado⁶.

Aunque su incidencia exacta es difícil de determinar por la heterogeneidad de las series publicadas, estudios poblacionales sugieren un incremento sostenido en la incidencia de MiNEN gastrointestinales en las últimas dos décadas, acompañado de una mortalidad considerable³. A nivel clínico, el tratamiento carece de guías específicas y suele basarse en la extrapolación de esquemas empleados para carcinomas neuroendocrinos o adenocarcinomas, priorizando la resección quirúrgica cuando es posible, asociada a quimioterapia sistémica^{2,6}. La aparición de MiNEN en pacientes jóvenes es muy poco frecuente y la literatura disponible al respecto es limitada. Estos casos plantean interrogantes sobre posibles factores genéticos y diferencias en la biología tumoral, además de resaltar la dificultad diagnóstica, ya que los

métodos habituales rara vez permiten identificar ambos componentes de manera preoperatoria^{2,3}. El tratamiento óptimo no está estandarizado: se recomienda la resección quirúrgica cuando sea factible, complementada con quimioterapia dirigida al componente de mayor agresividad, ya sea neuroendocrino o epitelial. No obstante, la evidencia proviene principalmente de series retrospectivas y reportes de caso, sin ensayos clínicos específicos que orienten la práctica^{2,3,6,7}.

Caso clínico

Varón de 28 años, oriundo de Río Negro y residente en Córdoba, ex tabaquista leve, alcohol social; antecedente de cirugía de hombro izquierdo por luxaciones recurrentes. Abuela paterna con cáncer de páncreas. Consultó a fines de enero de 2025 por dolor en hipocondrio derecho irradiado a hombro y región cervical, con hiporexia; PS 0.

La ecografía abdominal mostró múltiples lesiones hepáticas y adenomegalia hiliar; la tomografía de tórax, abdomen y pelvis confirmó metástasis hepáticas múltiples, adenopatías perihiliares y una lesión exofítica en hipogastrio en contacto con colon sigmoide; se observó además un pequeño nódulo subpleural. Colonoscopia: adenoma vellosa sin invasión; videoendoscopia normal. Marcadores tumorales no sugestivos.

La biopsia hepática inicial informó neoplasia maligna pobremente diferenciada con un componente de células pequeñas y áreas de diferenciación escamosa sobre estroma desmoplásico. Mientras se aguardaba la inmunohistoquímica, el paciente presentó crisis visceral con colestasis clínica significativa y dolor refractario; se administró una única dosis de carboplatino–etopósido como quimioterapia de emergencia, con mejoría clínica y bioquímica. La inmunohistoquímica posterior mostró sinaptofisina positiva en el componente neuroendocrino y p63 (Figura 1), CDX2 (Figura 2), CK19, AE1/AE3 (Figura 3) positivos en el

componente epitelial (CK7/CK20/TTF1/WT1 negativos), confirmando una neoplasia mixta neuroendocrina–no neuroendocrina epitelial (MiNEN) con diferenciación escamosa de probable origen intestinal. La PET-TC evidenció lesión hipermetabólica en asa ileal compatible con el primario, adenopatía satélite y compromiso hepático difuso.

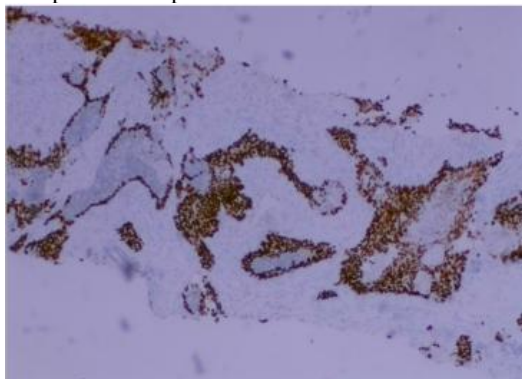


Figura 1. Inmunohistoquímica p63: Positividad focal indicativa de diferenciación escamosa.

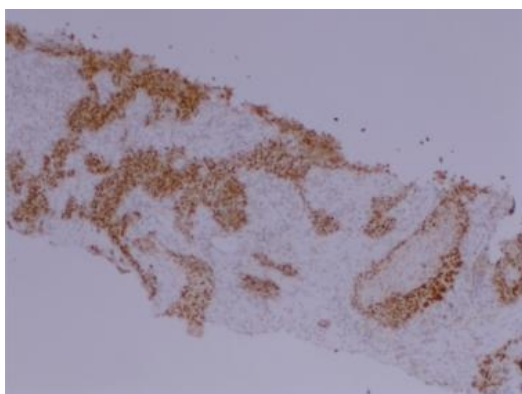


Figura 2. Inmunohistoquímica CDX2: positividad difusa, consistente con origen en tubo digestivo distal.

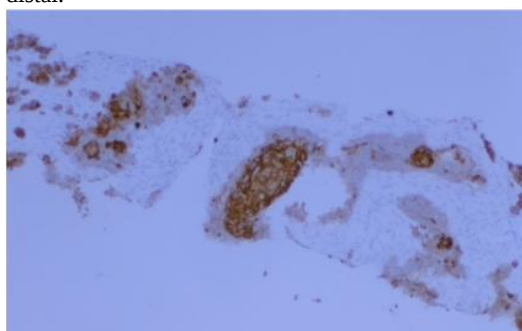


Figura 3. Panqueratina: expresión heterogénea con positividad en una población celular tumoral y negatividad en otra.

Se realizó estudio de ngs en tejido hepático (FoundationOne) que mostró microsatélites estables y baja carga mutacional. Alteraciones destacables: KRAS p.G12D, TP53 p.R175H,

APC con frameshift (dos eventos) y TERT promotor; ERBB2 p.R678Q de significado incierto; sin alteraciones reportables en BRAF/NRAS. Interpretación: el perfil MSS/TMB bajo hace improbable beneficio con inmunoterapia, KRAS G12D descarta anti-EGFR, la constelación APC/TP53/KRAS respalda origen intestinal, y no se identificaron dianas accionables.

Con diagnóstico de MiNEN ileal metastásico y curso consistente con componente neuroendocrino dominante, se rotó a cisplatino–etopósido como primera línea planificada por seis ciclos cada 21 días. Se administraron tres ciclos, con mejoría clínica inicial y tolerancia aceptable.

En mayo de 2025 se constató progresión clínica y radiológica con hepatomegalia por reemplazo metastásico difuso, ascitis y nuevas lesiones óseas, junto con reagudización colestásica. Se indicó segunda línea con FOLFIRI más bevacizumab, que no llegó a iniciarse debido al rápido deterioro del estado general. El 17 de junio de 2025 reingresó por falla hepática y dolor visceral refractario; se implementaron cuidados paliativos con sedación por crisis sintomática y el paciente falleció el mismo día.

Discusión

Las neoplasias mixtas neuroendocrinas–no neuroendocrinas epiteliales (MiNEN) son entidades infrecuentes dentro del espectro de neoplasias neuroendocrinas y, según la OMS 2022, se enmarcan en un esquema que distingue NET (bien diferenciados) de NEC (mal diferenciados); en MiNEN, el componente de mayor agresividad suele determinar el pronóstico y orientar la estrategia terapéutica^{1,2,6,8}.

En el tracto gastrointestinal, los MiNEN son raros y heterogéneos; la presentación en adultos jóvenes es excepcional y plantea desafíos tanto diagnósticos (las muestras limitadas pueden subrepresentar uno de los componentes) como terapéuticos (escasez de ensayos dedicados). Series y análisis poblacionales recientes confirman baja incidencia y comportamiento agresivo cuando existe un componente de alto grado, con una incidencia que ha mostrado incremento sostenido en las últimas dos décadas^{3,4,9}. La aparición en pacientes menores de 30 años, como en nuestro caso, es extremadamente rara y plantea interrogantes sobre posibles factores genéticos de susceptibilidad que requieren investigación adicional.

El diagnóstico definitivo requiere estudio histopatológico exhaustivo con inmunohistoquímica, donde marcadores como sinaptofisina, cromogranina A e INSM1 identifican el componente neuroendocrino, mientras que marcadores epiteliales confirman la naturaleza adenocarcinomatosa^{2,7}. En nuestro caso, la inmunohistoquímica fue fundamental para establecer el diagnóstico, mostrando sinaptofisina positiva en el componente neuroendocrino y p63, CDX2, CK19, AE1/AE3 positivos en el componente epitelial con diferenciación escamosa.

En enfermedad metastásica con fenotipo NEC dominante, la primera línea recomendada sigue siendo platino más etopósido (cisplatino o carboplatino), estrategia que además puede utilizarse como puente en escenarios de crisis visceral mientras se completa la caracterización patológica y molecular, tal como ocurrió en este caso^{6,8}. La respuesta inicial favorable a carboplatino–etopósido de emergencia, con mejoría clínica y bioquímica, respaldó la presencia de un componente neuroendocrino dominante y justificó la rotación posterior a cisplatino–etopósido como primera línea planificada.

El perfil genómico observado (microsatélites estables, baja carga mutacional, KRAS G12D, TP53 p.R175H, APC con frameshift) es coherente con la biología intestinal y tiene implicaciones terapéuticas directas. La mutación KRAS G12D descarta el beneficio de terapia anti-EGFR, mientras que el perfil MSS/TMB bajo hace improbable el beneficio con inmunoterapia^{13,14,15,16}. La constelación de mutaciones APC/TP53/KRAS respalda el origen intestinal del tumor, coherente con los hallazgos en PET-TC que localizaron el primario en asa ileal.

Tras progresión a platino–etopósido no existe un estándar único establecido, pero la evidencia más consistente respalda FOLFIRI como segunda línea. Los datos del estudio PRODIGE 41-BEVANEC indican que añadir bevacizumab a FOLFIRI no mejora la supervivencia global frente a FOLFIRI solo, aunque puede considerarse en casos seleccionados^{10,11,12}. En nuestro paciente, el rápido deterioro clínico impidió el inicio de la segunda línea planificada. La mutación ERBB2 R678Q identificada es de significado clínico incierto. Se trata de una alteración en la región yuxtamembrana con potencial activación demostrado en modelos preclínicos, pero con accionabilidad clínica variable en tumores colorrectales y sin evidencia específica en NEC/MiNEN, por lo que su uso

terapéutico se restringe actualmente a protocolos de investigación^{17,18}.

El pronóstico de los MiNEN está determinado por el componente de mayor agresividad biológica, habitualmente el neuroendocrino de alto grado^{1,6}. En nuestro caso, la evolución clínica agresiva con supervivencia de aproximadamente cinco meses desde el diagnóstico refleja el comportamiento típico de estos tumores cuando presentan componente NEC dominante y enfermedad metastásica extensa.

Este caso subraya varios puntos clave:¹ la utilidad del platino–etopósido como intervención inicial y, en crisis visceral, como puente hasta completar la caracterización;² la importancia de la caracterización molecular para guiar decisiones terapéuticas;³ la coherencia de rotar a cisplatino–etopósido al confirmarse MiNEN con predominio NEC; y ⁴ la necesidad urgente de ensayos clínicos que optimicen la segunda línea y exploren dianas moleculares accionables en subgrupos definidos, dado el escaso rendimiento de la inmunoterapia no seleccionada y la resistencia primaria a anti-EGFR en presencia de KRAS mutado.

En conclusión, este caso ilustra la presentación excepcional de una MiNEN en un adulto joven, con un curso clínico agresivo determinado por el componente neuroendocrino de alto grado. El diagnóstico definitivo requirió integración entre histología e inmunohistoquímica ante una biopsia inicial inespecífica, y el perfil molecular orientó las decisiones terapéuticas al descartar inmunoterapia y anti-EGFR. La utilización de carboplatino–etopósido como puente en contexto de crisis visceral, previo a la confirmación diagnóstica, resultó una estrategia válida y coherente con la biología tumoral posteriormente confirmada. La presentación en un paciente menor de 30 años, sin antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal y con una constelación genómica de probable origen intestinal, refuerza la necesidad de registros colaborativos internacionales y estudios moleculares que permitan delinear estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas para esta entidad en subgrupos etarios excepcionales.

Bibliografía

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.

2. Frizziero M, Chakrabarty B, Nagy B, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW. Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms: a systematic review of a controversial and underreported entity. *J Pathol Clin Res.* 2022;8(2):77–92. doi:10.1002/cjp2.250
3. Zhang L, Chen Y, Liu L, et al. Incidence, treatment, and survival outcomes of mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: a SEER-based analysis. *Front Oncol.* 2022; 12:1007317. doi:10.3389/fonc.2022.1007317.
4. Khine YY, He Y, Li C, et al. Gastric mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm in a 26-year-old patient: case report and review of the literature. *Front Oncol.* 2024; 14:11614431. doi:10.3389/fonc.2024.11614431
5. Ganesan P, Afzal S, Singh M, et al. Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) of the colon in a patient with ulcerative colitis: a rare case report. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(Suppl 1): S2606. doi: 10.14309/01.ajg.0000969443.25931.84
6. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer.* 2023;129(7):1027–37. doi:10.1002/cncr.34591
7. Rindi G, Klöppel G, Albarello L, et al. Insm1 is a novel marker for neuroendocrine differentiation in MiNEN and NEC. *Histopathology.* 2022;80(5):732–44. doi:10.1111/his.1459
8. Sorbye H, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol.* 2023;35: e13249. doi:10.1111/jne.13249
9. Toor D, Loree JM, Gao ZH, Wang G, Zhou C. Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasms of the digestive system: a mini-review. *World J Gastroenterol.* 2022;28(19):2076–2087. doi:10.3748/wjg.v28.i19.2076
10. McNamara MG, et al. Second-line treatment in advanced extra-pulmonary high-grade neuroendocrine carcinoma: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol.* 2020; 12:1758835920915299. doi:10.1177/1758835920915299
11. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al. FOLFIRI after failure of etoposide–platinum in grade-3 NEC. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(6):751–757. doi:10.1530/ERC-12-0002
12. Walter T, Tougeron D, Baudin E, et al. Bevacizumab + FOLFIRI vs FOLFIRI alone after platinum failure in advanced digestive NEC (PRODIGE 41-BEVANEC): phase II. *Lancet Oncol.* 2023;24(2):202–212. doi:10.1016/S1473-2045(23)00001-3
13. Patel SP, Othus M, Chae YK, et al. Ipilimumab + nivolumab in non-pancreatic neuroendocrine neoplasms (DART SWOG S1609). *Cancer.* 2021;127(17):3194–3201. doi:10.1002/cncr.33591
14. Raj N, Chan JA, Wang J, et al. Pembrolizumab alone and with chemotherapy in extrapulmonary poorly differentiated NEC: phase II. *Oncologist.* 2023;28(7): e597–e605. doi:10.1093/oncolo/oyad096
15. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-RAS mutations and benefit from cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359:1757–1765. doi:10.1056/NEJMoa0804385
16. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1626–1634. doi:10.1200/JCO.2007.14.7116
17. Pahuja KB, Nguyen TT, Jaiswal BS, et al. Oncogenic ERBB2/HER2 transmembrane/juxtamembrane mutations (incl. R678Q) are actionable. *Cancer Cell.* 2018;34(5):792–806.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2018.09.010
18. Loree JM, Bailey AM, Johnson AM, et al. Molecular landscape and outcomes of ERBB2/ERBB3-mutated colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(12):1409–1417. doi:10.1093/jnci/djy134

