

**Clasificación histológica de los tumores neuroendocrinos pancreáticos  
(Histological Classification of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms)**

Gabriel Arismendi-Morillo <https://orcid.org/0000-0001-8714-5613>

Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas "Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón". Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 10 de agosto 2022

Aceptado: 10 de septiembre 2022

**RESUMEN**

Para la clasificación de las Neoplasias Pancreáticas Neuroendocrinas, se requiere la evaluación histopatológica y el nivel de proliferación celular. Desde el punto de vista morfológico se clasifican como Tumores Neuroendocrinos, Carcinomas Neuroendocrinos y Neoplasia Mixta Neuroendocrina-Noneuroendocrina. Según el nivel de proliferación celular, determinado mediante el conteo de mitosis y el índice Ki-67, se clasifican en Grados (Grado 1, Grado 2 y Grado 3). Esta clasificación se vincula con el pronóstico y la respuesta a la terapéutica. El pronóstico depende del grado, da tal forma que, la agresividad del comportamiento biológico es proporcional al Grado.

**Palabras claves:** Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos, Clasificación de la OMS 2019.

**ABSTRACT**

For classification of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms, histopathological evaluation and cell proliferation are required. Are classified as Neuroendocrine Tumors, Neuroendocrine Carcinomas and Mixed Neuroendocrine-Noneuroendocrine Neoplasia. According to cell proliferation, determined by the mitotic count and the Ki-67 index, they are classified into Grades (Grade 1, Grade 2 and Grade 3). This classification is linked to prognosis and response to therapy. The prognosis depends on the degree, in such a way that the aggressiveness of the biological behavior is proportional to the degree.

**Key words:** Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms, 2019-WHO Classification.

**Autor de correspondencia:** Gabriel Arismendi-Morillo, Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas "Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón". Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela, correo electrónico: [gabrielarismendi@gmail.com](mailto:gabrielarismendi@gmail.com)



## INTRODUCCIÓN

Todas las neoplasias constituidas predominantemente por diferenciación neuroendocrina, con presencia de gránulos secretores y expresión de marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina y cromogranina), se consideran Neoplasias Neuroendocrinas (1).

La mayoría de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos son esporádicos. Mientras que otros, se vinculan con síndromes genéticos, tales como, Síndrome de Neoplasia Endocrinas Múltiples Tipo 1, Síndrome de von Hippel-Lindau, Neurofibromatosis type 1, Esclerosis Tuberosa y Síndromes de Hiperplasia-Neoplasia de células secretoras de glucagón (2).

## CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

De acuerdo con La Clasificación de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos de la OMS-2019 (3), existen tres grandes categorías o familias:

- a. **Tumores Neuroendocrinos.** Bien diferenciados. Su potencial de generar metástasis o infiltrar los tejidos adyacentes depende de su localización, tipo y grado. Histológicamente tienen una variedad de aspectos histopatológicos. Suelen tener una arquitectura organoide con patrones que incluyen sólido, trabecular, glandular y tubuloacinar. Las células son de tamaño pequeño a mediano, con citoplasma eosinofílico finamente granular. Los núcleos suelen ser redondos u ovalados y están ubicados en el centro con cromatina finamente punteada que les da la clásica apariencia neuroendocrina de sal y pimienta. El estroma suele estar ricamente vascularizado con fibrosis variable. Hay atipia mínima y la necrosis no suele estar presente.
- b. **Carcinomas Neuroendocrinos.** Pobrementemente diferenciados. Su comportamiento biológico es invariablemente agresivo (por definición de alto grado). Histológicamente, se componen de células neoplásicas altamente atípicas y pleomórficas. La variante de células pequeñas generalmente se compone de células pequeñas con núcleos hipercromáticos con nucléolos discretos y citoplasma escaso, mientras que las células grandes tienen un citoplasma eosinofílico de moderado a abundante con núcleos vesiculares y nucléolos prominentes (la clásica cromatina en sal y pimienta es inconspicua).
- c. **Neoplasias mixtas Neuroendocrina-NoNeuroendocrina.** Caracterizadas por la presencia de un componente neuroendocrino, mezclado con uno epitelial de histogénesis no neuroendocrina (por ejemplo: adenocarcinoma). Cada componente debe constituir al menos el 30% de la población celular. Habitualmente, ambos componentes son de alto grado. Las combinaciones más frecuentes son el carcinoma de células acinares-adenocarcinoma ductal, y el componente neuroendocrino puede ser bien diferenciado a pobrementemente diferenciado.

Las tres categorías difieren significativamente en los aspectos genéticos, presentación clínica, características de imágenes, pronóstico y estrategias terapéuticas (1-6).



## CRITERIOS BÁSICOS PARA LA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Para la clasificación de las Neoplasias Neuroendocrinas Pancreáticas, se requiere la evaluación histopatológica y el nivel de proliferación celular (1-6).

Desde el punto de vista morfológico se clasifican como Tumores Neuroendocrinos y Carcinomas Neuroendocrinos (estos incluyen el de células pequeñas y el de células grandes). Mientras que, según el nivel de proliferación celular, determinado mediante el conteo de mitosis (mediante microscopía óptica) y el índice Ki-67 (mediante inmunohistoquímica), se clasifican en Grados (Grado 1, Grado 2 y Grado 3):

Las Grado 1 tienen  $<2$  mitosis/mm<sup>2</sup> y un índice Ki-67  $<3\%$ ;

Las Grado 2 tienen entre 2-20 mitosis/mm<sup>2</sup> y un índice Ki-67 3-20%;

Las Grado 3 tienen entre  $>20$  mitosis/mm<sup>2</sup> y un índice Ki-67  $>20\%$ .

La combinación de ambos aspectos permite establecer la clasificación o caracterización específica en cada caso:

---

### Clasificación de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos de la OMS-2019 (3).

---

Tumor Neuroendocrino Grado 1

Tumor Neuroendocrino Grado 2

Tumor Neuroendocrino Grado 3

---

Carcinoma Neuroendocrino de células pequeñas

Carcinoma Neuroendocrino de células grandes

---

Neoplasia Mixta Neuroendocrina-Noneuroendocrina.

Combinación Carcinoma Neuroendocrino-Adenocarcinoma Ductal

Tumor neuroendocrino-Adenocarcinoma ductal

Carcinoma Neuroendocrino-Carcinoma de células acinares

Carcinoma de células acinares/Adenocarcinoma Ductal-Carcinoma Neuroendocrino

---

## IMPORTANCIA DE LA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA PARA EL PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Esta clasificación se vincula con el pronóstico y la respuesta a la terapéutica (1-7).

Los factores pronósticos incluyen el tamaño del tumor, el estado funcional, la metástasis y el grado del tumor. Un Ki-67 superior al 5% también se ha asociado con un peor pronóstico. Algunos estudios clínicos demuestran que el pronóstico depende del grado, de tal forma que, la agresividad del comportamiento biológico es proporcional al Grado (i.e.: las neoplasias Grado 3 son más agresivas que las Grado 2 y estas, a su vez, que las Grado 1).

Los Tumores Neuroendocrinos de bajo grado (G1 y G2) y menores de 2 cm, tienen una supervivencia a 10 años de más del 95 %. Los Tumores Neuroendocrinos grado 3, tienen una supervivencia a los 5 años del 22 %, en comparación con la supervivencia a los 5 años del 61 % en los Grado 2. Los carcinomas neuroendocrinos tienen una supervivencia a los 5 años del 17 %.



Respecto a la terapéutica, la respuesta tumoral a los análogos de la somatostatina disminuye en los Tumores Neuroendocrinos de grado superior. Se ha observado una reducción significativa de la eficacia en casos con índice Ki-67 de más del 5%. Por su parte, los análogos de somatostatina no se recomiendan para los Carcinomas Neuroendocrinos.

En los casos de Carcinomas Neuroendocrinos, tienen una respuesta favorable a la quimioterapia basada en cisplatino. Se recomienda una combinación de agentes alquilantes y antimetabolitos junto con la quimioterapia basada en cisplatino, especialmente en tumores con Ki-67 superior al 55% (1,6).

### CONCLUSIONES

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos requieren invariablemente la clasificación histopatológica, dado que, esta se correlaciona con el pronóstico y la respuesta a la terapéutica.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, *et al.* A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018;31:1770–1786.
2. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances. *Adv Anat Pathol* 2019;26:13-30.
3. Gill A.J., Klimstra D.S., Lam A.K. and Washington M.K. (2019). Neuroendocrine neoplasms. In: WHO Classification of Tumours Digestive System Tumours. Edn 5. WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds). IARC Press Lyon. pp 343-370.
4. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, Kondapaneni S, Dasyam A, Tammisetti VS, Salman U, Nazarullah A, Katabathina VS. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. *Radiographics* 2020;40:1240-1262.
5. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* 2017;33:324-330.
6. Fang JM, Shi J. A Clinicopathologic and Molecular Update of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms With a Focus on the New World Health Organization Classification. *Arch. Pathol. Lab Med* 2019;143:1317-1326.
7. Lam AK, Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging. *Histol Histopathol* 2021;36:367-382.