

Caracterización de Tumores Neuroendocrinos en pacientes adultos del Hospital Regional de Talca

CARLA CLAVELLE ROA,¹ DANIEL RIVEROS GALAZ²

Characterization of Neuroendocrine Tumors in Adult Patients at the Regional Hospital of Talca

1. Médico internista. Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Regional de Talca. Talca, Chile.

2. Médico familiar mención adultos. Hospital Regional de Talca. Talca, Chile.

Correspondencia

Carla de los Ángeles Clavelle Roa
carla.clavelle@gmail.com

Recibido: 04-04-2025

Aceptado: 22-04-2025

Abstract

Introduction: Neuroendocrine tumors are rare neoplasms originating in the neuroendocrine system and exhibiting heterogeneous clinical behavior. Several registries and characterizations exist worldwide, with prevalence rates close to 0.5% of malignant neoplasms and an increasing incidence. In Chile, a multicenter study represents the first characterization of patients in the country. However, this study included few patients, and an updated report on these tumors is unknown. **Objective:** To perform a demographic, clinical, and histopathological characterization of patients treated in the Maule region from 2011 to 2021. **Materials and methods:** An observational, analytical, and descriptive study was conducted. Convenience sampling was used, and various statistical tests were applied depending on the variables to be evaluated. **Results:** Mean age: 58.9 years (60% women); Location: 59% PEG (appendiceal 28.3%) vs. 41% non-PEG (pulmonary 40.5%), 43% in stage IV at diagnosis, 47.8% grade G3; 78% chromogranin-A positive; Treatment: 42% curative surgery (74% R0 margins); Overall survival: median 54 months; Significant prognostic factors: early stage ($p<0.01$), R0 margins ($p<0.01$), PEG location ($p<0.05$), and female gender ($p<0.05$). **Conclusion:** This first record of NETs in the Maule region confirms a predominance of PEG locations and a late diagnosis. The high frequency of appendiceal NETs and the better prognosis associated with surgery with R0 margins are noteworthy. The results provide local epidemiological data to optimize the management of these patients.

Keywords: Neuroendocrine tumors, epidemiology, survival, Chile, hospital registry.

Resumen

Introducción: Los tumores neuroendocrinos son neoplasias infrecuentes con origen en el sistema neuroendocrino y comportamiento clínico heterogéneo. A nivel mundial, existen varios registros y caracterizaciones con prevalencias cercanas al 0,5% de las neoplasias malignas e incidencia en aumento. En Chile, existe un estudio multicéntrico que corresponde a la primera caracterización de los pacientes nacionales. Sin embargo, este estudio incluyó a pocos pacientes y se desconoce que exista un reporte actualizado de estos. **Objetivo:** Realizar una caracterización demográfica, clínica e histopatológica de

los pacientes atendidos en la región del Maule en el periodo de tiempo 2011-2021. **Material y métodos:** Estudio observacional, analítico y descriptivo, se realiza un muestreo por conveniencia y se aplican diferentes pruebas estadísticas según las variables a evaluar. **Resultados:** Edad media: 58.9 años (60% mujeres), Localización: 59% GEP (apendicular 28.3%) vs 41% no-GEP (pulmonar 40.5%), 43% en estadio IV al diagnóstico, 47.8% grado G3; 78% positivos para cromogranina-A, Tratamiento: 42% cirugía curativa (74% márgenes R0), Supervivencia global: mediana 54 meses, Factores pronósticos significativos: estadio temprano ($p < 0.01$), márgenes R0 ($p < 0.01$), localización GEP ($p < 0.05$) y género femenino ($p < 0.05$). **Conclusión:** Este primer registro de TNE en el Maule, confirma predominio de localizaciones GEP y diagnóstico tardío. Destaca la alta frecuencia de TNE apendiculares y mejor pronóstico asociado a cirugía con márgenes R0. Los resultados proporcionan datos epidemiológicos locales para optimizar el manejo de estos pacientes.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos, epidemiología, supervivencia, Chile, registro hospitalario.

Introducción

Los Tumores Neuroendocrinos¹ (TNE) corresponden a un grupo de neoplasias heterogéneas, con diferente grado de funcionalidad, producción hormonal, comportamiento biológico y clínico (en algunos el síndrome carcinóide). Son poco frecuentes y están originadas en el sistema neuroendocrino.

El sistema neuroendocrino deriva embriológicamente en las células de la cresta neural. Su propiedad nerviosa² está dada por gránulos densos ubicados en los núcleos de las neuronas serotoninérgicas que almacenan monoaminas y su característica endocrina,³ es que sus células son capaces de sintetizar y secretar estas monoaminas. El sistema neuroendocrino se encuentra disperso en el todo el organismo, principalmente en los núcleos cerebrales, glándulas endocrinas (Islotes de Langerhans, tiroides, paratiroides, suprarrenales, gónadas) y como sistema neuroendocrino difuso representado principalmente en órganos mucosos de origen endodérmico como el epitelio de tracto gastrointestinal. Las localizaciones más frecuentemente descritas⁴ se encuentran asociadas a la ubicación de estos grupos celulares, destacando como sitios más frecuentes a nivel del sistema nervioso central, aparato respiratorio, laringe, gastrointestinal, tiroides, piel, mama, y aparato urogenital. La evidencia coincide con que los reportes de sitios pri-

marios con mayor afectación corresponden al aparato gastroenteropancreático y pulmones.⁵ El mayor registro con que se cuenta actualmente a nivel mundial es el registro SEER⁶ (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Estos datos arrojan una prevalencia aproximada de 0,5% de las neoplasias malignas⁷ y una incidencia que va en aumento, con registros de 1973 de 1,09 por cada 100.000 habitantes hasta 2012 de 6,9 por cada 100.000 habitantes. Este aumento en la incidencia se podría explicar por mejoras en las técnicas diagnósticas y en el mejor conocimiento que se tiene de esta enfermedad actualmente, lo que determina una mayor pesquisa. En EE.UU. se tienen bajas tasas de prevalencia y una incidencia de 5,86 por cada 100.000 habitantes/año. Los TNE son más frecuentes en mujeres que en hombres en una relación 2,5:1.⁸ La presentación al momento del diagnóstico es del 50% de los individuos con enfermedad irresecable o metastática y los sitios primarios más frecuentes son el tracto gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) en 62 al 67% y pulmón (no-GEP) en 22 al 27% de los casos.

Existen diferencias geográficas en cuanto a tasas de incidencia.⁹ De esta forma, es posible mencionar que los TNE-GEP son más frecuentes en afroamericanos¹⁰ y los carcinoides bronquiales son más frecuentes en población caucásica.¹¹ Respecto a registros latinoameri-

canos, la incidencia y prevalencia están muy subreportadas, existiendo algunos registros en países como México (n= 127), Brasil (n= 1000), Colombia (n= 284), Argentina (n= 532). Un estudio observacional en Argentina¹² reportó 532 casos de TNE que incluyeron 461 TNE-GEP y 71 TNE bronquiales. El 26,9% de los TNE-GEP se localizaron en el intestino delgado, seguido del páncreas (25,2%), colon recto (12,4%), apéndice (7,6%), gástrico (6,9%), esófago (2,8%) y duodeno (2,0%), con un 16,3% adicional informado como de origen desconocido.

En cambio, en Brasil,¹³ un estudio que incluyó a 1.000 pacientes clasificó la mayoría de los tumores como torácicos (71,6%), seguidos de TNE-GEP (20,2%), cabeza y cuello (1,5%), piel (0,9%), tracto genitourinario (0,6%), suprarrenal (0,4%), biliar (0,3%), próstata (0,3%), esófago (0,1%), mama (0,2%), riñón (0,1%), ovario (0,2%), y 3,6% clasificados como de origen desconocido.

En Chile,¹⁴ el 2019 se publicó el primer registro multicéntrico de tumores neuroendocrinos en el que participaron los hospitales: Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Hospital Dr. Sotero del Río, Hospital Regional de Concepción, Hospital Base de Valdivia, Hospital Base de Osorno y Hospital de Punta Arenas. Este registro incluyó a 166 pacientes, con una media de edad al diagnóstico de 53 años y una media de sobrevida global de 110 meses, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. La mayoría de los tumores fueron GEP (98 pacientes). Además, se observó que los pacientes tenían peor sobrevida global cuando el tumor primario era no-GEP, se diagnosticaba en estadio IV, tenían márgenes quirúrgicos R1-R2 o Ki-67/Cromogranina-A elevados.

No existe en la región del Maule un registro de pacientes con diagnóstico de TNE ni tampoco una contribución al estudio publicado en Chile. Por lo tanto, mediante el presente estudio, se pretende realizar el primer registro de TNE realizado en el Hospital Regional de

Talca, el cual cumple funciones como centro de referencia en la región del Maule, para el manejo médico de este tipo de tumores.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y analítico que aborda a los pacientes diagnosticados con tumores neuroendocrinos del Hospital Regional de Talca, en el periodo comprendido entre enero de 2011 y marzo de 2021. Se realizó un muestreo por conveniencia de resultados de biopsias de tumores neuroendocrinos obtenidos de la base de datos del Servicio de Anatomía-patológica del Hospital Regional de Talca. Se realizó revisión de fichas clínicas físicas, de los datos contenidos en sistema informático SisMaule y revisión de informes físicos de biopsias. Se diseñó una base de datos sin considerar datos sensibles de los pacientes.

Objetivos

Caracterizar al grupo de pacientes adultos diagnosticados con TNE del Hospital Regional de Talca. Específicamente, se propuso: a) describir variables demográficas, variables clínicas y variables histológicas; b) analizar variables clínico-histológicas y su impacto en el pronóstico; c) relacionar tipos de estrategias terapéuticas y pronóstico; d) construir curvas de sobrevida y e) generar una línea de base para comparar con otros registros futuros.

Criterios de inclusión y de exclusión: El registro incluyeron pacientes ≥ 16 años con diagnóstico de tumor neuroendocrino confirmado por histología, que hayan sido atendidos, al menos, en 1 oportunidad en el Hospital Regional de Talca. Se excluyeron pacientes < 16 años o con registro incompletos, que no hayan tenido seguimiento y con biopsias no compatibles con diagnóstico de TNE, aquellas biopsias con informe repetido u otros diagnósticos definitivos por histología.

Se obtuvieron 128 informes de biopsias, de estas, 14 informes de biopsias correspondían

a pacientes menores de 16 años o con registros incompletos, por lo que inmediatamente fueron excluidas. Además, se determinó que 10 informes de biopsias estaban repetidos o tenían otros diagnósticos no oncológicos definitivos por histología, por lo que también fueron excluidos. De las 104 restantes, excluimos otras 14 biopsias: 1 por tener diagnóstico no concluyente, 3 con otro diagnóstico oncológico y 10 por no contar con seguimiento en Hospital Regional de Talca. Por lo tanto, se incluyeron las biopsias de 90 pacientes para los respectivos análisis.

Análisis estadísticos: a) las variables categóricas ingresadas se expresaron como *porcentajes (%)*; b) las variables continuas fueron expresadas con *media y DS*, con *rangos mínimos y máximos*; c) las comparaciones entre grupos de variables cualitativas fueron analizadas con χ^2 ; d) las variables continuas/cualitativas se analizaron con *T de Student* y, e) realizamos *Curvas de Sobrevida* a través del método de *Kaplan-Meier* y se compararon las diferentes variables a través del método *Log-Rank test*. Las variables fueron analizadas tanto con software SPSS, como Excel optimizado con Real Statistics y Stata. Se estableció significancia estadística con $p \leq 0.05$. Además, se contó con apoyo metodológico y estadístico de la Vicerrectoría de Investigación y Postgrado de la Universidad Católica del Maule.

Resultados

Características de los pacientes

De los 90 pacientes incluidos en nuestro registro, destacamos (Tabla 1 y Figura 1): un promedio de edad al momento del diagnóstico de 58,9 años con una DS de 17,7 años (rango entre 16 y 88 años). El 60% de los pacientes eran mujeres ($n=54$) y el 40% eran hombres ($n=36$). Se objetivó en el 11,1% de los pacientes ($n=10$) historia de otra neoplasia. La mayoría de los pacientes tenía ECOG

performance status 0-1 (47%).

Respecto de la presencia de comorbilidades (Tabla 2), se logró determinar que la gran mayoría de los pacientes no las tenían o desconocía la presencia de estas.

Tan sólo el 24% de los pacientes tenía antecedentes familiares de cáncer. El 38% no los tenía y el restante desconocía este fenómeno. El 68% de los pacientes no fumaba. El 86% de los pacientes no bebía alcohol.

Variables clínicas

El análisis reporta que el 59% de los pacientes (53) se presentó con una variante GEP y el 41% de éstos (37) fueron no-GEP. La Tabla 3 grafica la distribución por sitios u órganos en tumores GEP, destacándose como más frecuentes la apendicular (cerca del 28% de esta categoría) y gástrica (cerca del 21% del grupo). A diferencia de éstos, los tumores no-GEP (Tabla 4) más frecuentes órgano-específico fueron en pulmón (cerca del 41% del grupo) y luego en otros sitios (54% de esta categoría).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes estaban relacionadas con síntomas del órgano específico (65%), el 14% correspondió a formas incidentales y tan sólo el 10% al síndrome carcinoide (de éstos, flushing asociado a diarrea fue lo más frecuente, con un 5% del total). Respecto del estadio al momento del diagnóstico, destaca que el 43% de los pacientes se encontraba en etapa IV, el 10% en etapa III, 13% en etapa II y 34% en etapa I.

Variables histológicas y de inmunohistoquímica

De los pacientes que se sometieron a resección quirúrgica con vaciamiento ganglionar (39), el 31% tenía afectación ganglionar.

Del total de pacientes, la Sinaptofisina estaba presente en 70 de ellos, en 11 pacientes no se informó y en 19 estaba ausente. Al mismo tiempo, la medición de Cromogranina-A reportó resultados positivos en el 78%, en el 10% estaba negativa y no se reportó en el 12% restante.

La Tabla 5 resume el grado de diferenciación al momento del diagnóstico.

En términos del tratamiento, 61 pacientes se sometieron a cirugía y en 29 no se estimó necesario que fuera parte del tratamiento. Los márgenes quirúrgicos se clasificaron como R0 en el 74%, R1 en 11% y R2 en 15%. La cirugía se ofreció de manera curativa en el 42% de los casos y, al 58% se le ofreció terapia sistémica, tal como se describe en la Tabla 6.

Análisis de sobrevida

La mediana de sobrevida general fue de 54 meses. Evidenciándose mejores resultados y con significancia estadística en las mujeres. Los pacientes diagnosticados en etapa I, II y III, comparados con los en etapa IV, también mantuvieron diferencias significativas en la sobrevida. Los tumores GEP presentaron mayores tasas de sobrevida respecto de los no-GEP.

En los pacientes en que la cirugía se planteó con intención curativa, quienes mantuvieron márgenes quirúrgicos como R0 tuvieron diferencias en sobrevida estadísticamente significativas respecto de quienes fueron R1, R2 o, simplemente no fueron operados. La ausencia de necrosis en la pieza anatomopatológica también fue determinada como un factor pronóstico, respecto de la presencia de esta.

En las Figuras 2 a la 6, se grafican las curvas de sobrevida que se estiman más importantes de mostrar.

Discusión

Este estudio, que fue planteado como la primera y se constituye aún como la única medición sistemática de TNE en la región del Maule, reporta algunos hallazgos que son coincidentes con lo descrito en la bibliografía nacional e internacional. Sin embargo, en algunos de los aspectos evaluados y a diferencia de lo que se estimaba, se ha logrado determinar diferencias significativas con los otros registros existentes. En nuestro registro, destaca que la presencia de TNE es más frecuente en mujeres

que en hombres, pero en una proporción menor que lo descrito en la literatura (1,5:1). Con una edad media de presentación en los 58 años y, en términos de lo descrito, corresponde a un grupo etario similar al resto de los registros. En la mayoría de los pacientes no estaba presente el antecedente familiar de cáncer.

Coincidentemente con la bibliografía, en este estudio se determinó que los tumores GEP son los más frecuentes, pero dentro de esta categoría, la presentación apendicular fue la de mayor prevalencia (a diferencia de los reportes nacionales e internacionales), fenómeno que no tiene una explicación tan clara. Al igual que en las otras mediciones disponibles, los tumores no-GEP tienen como localización más frecuente la pulmonar.

Frente a los registros internacionales, se determinó que cerca de la mitad de los pacientes se encontraba en etapas avanzadas e irresecables. En este estudio, la mayoría de los pacientes fueron sometidos a cirugía con intención curativa, la cual reportó mejores tasas de sobrevida respecto de quienes no fueron operados o, en los que la cirugía no logró márgenes quirúrgicos adecuados.

Respecto de la sobrevida, como uno de los hitos más relevantes, los pacientes de este estudio presentaron tiempos de sobrevida inferiores y con diferencias estadísticamente significativas respecto del otro estudio nacional disponible, 54 meses promedio versus 110 meses, respectivamente. Una posible explicación a esto obedece, a que a partir del año 2016 se cuenta con equipo de especialistas debidamente formados en oncología, por lo que anterior a ello, los pacientes no recibían de manera sistemática y apropiada las terapias médico-oncológicas complementarias.

Finalmente, este estudio entrega datos concretos y útiles respecto variables demográficas y del comportamiento clínico de pacientes con TNE en la región del Maule, que fueron atendidos en el Hospital Regional de Talca.

Referencias

1. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002. doi: 10.1016/j.neo.2017.09.002.
2. Scalettar BA, Jacobs C, Fulwiler A, Prah L, Simon A, Hilken L, Lochner JE. Hindered submicron mobility and long-term storage of presynaptic dense-core granules revealed by single-particle tracking. *Dev Neurobiol*. 2012;72(9):1181-95. doi: 10.1002/dneu.20984.
3. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004;25(3):458-511. doi: 10.1210/er.2003-0014.
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
5. Anaizi A, Rizvi-Toner A, Valestin J, Schey R. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung presenting as pseudoachalasia: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:56. doi: 10.1186/s13256-015-0514-y.
6. Cervantes, A., Hall, M. et al. (2021). Gastrointestinal tract tumours: Essentials for clinicians: ESMO. 2021.
7. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7. doi: 10.1159/000080731.
8. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg*. 1996;20(2):168-172. doi: 10.1007/s002689900026.
9. Herrera-Martínez AD, Hofland J, Hofland LJ, Brabander T, Eskens FALM, Gálvez Moreno MA, Luque RM, Castaño JP, de Herder WW, Feelders RA. Targeted Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors: Current Options and Future Perspectives. *Drugs*. 2019;79(1):21-42. doi: 10.1007/s40265-018-1033-0.
10. Avcu S, Ozen O, Bulut MD, Bora A. Hepatic metastases of primary jejunal carcinoid tumor: A case report with radiological findings. *N Am J Med Sci*. 2009;1(6):305-308. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3364631/>.
11. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, Kramer MR. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119(6):1647-1651. doi: 10.1378/chest.119.6.1647.
12. O'Connor JM, Marmissolle F, Bestani C, Pesce V, Belli S, Dominichini E, Mendez G, Price P, Giacomi N, Pairola A, Loria FS, Huer-tas E, Martin C, Patane K, Poleri C, Rosenberg M, Cabanne A, Kujaruk M, Caino A, Zamora V, Mariani J, Dioca M, Parma P, Podesta G, Andriani O, Gondolesi G, Roca E. Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multi-center study. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(5):673-684. doi: 10.3892/mco.2014.332.
13. Younes, R. et al. Neuroendocrine tumors: a registry of 1000 patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2008; 54(4):305-307. doi: 10.1590/s0104-42302008000400014.
14. Pinto MP, Muñoz Medel M, Carrillo D, Retamal IN, Bravo ML, Valenzuela Y, Nervi B, Sánchez C, Galindo H, Ibañez C, Peña J, Balmaceda C, Madrid J, Briones J, Torres J, Nilo F, Guarda FJ, Quintana JC, Orellana P, Mondaca S, Acevedo F, Vicentini D, Cordova-Delgado M, Owen GI, Garrido M. Chilean Registry for Neuroendocrine Tumors: A Latin American Perspective. *Horm Cancer*. 2019;10(1):3-10. doi: 10.1007/s12672-018-0354-5.

Género	Frecuencia	Media edad
Femenino	54	61,1
Masculino	36	58,2
P-value		0,164

Tabla 1. Distribución por género y medias de edad.

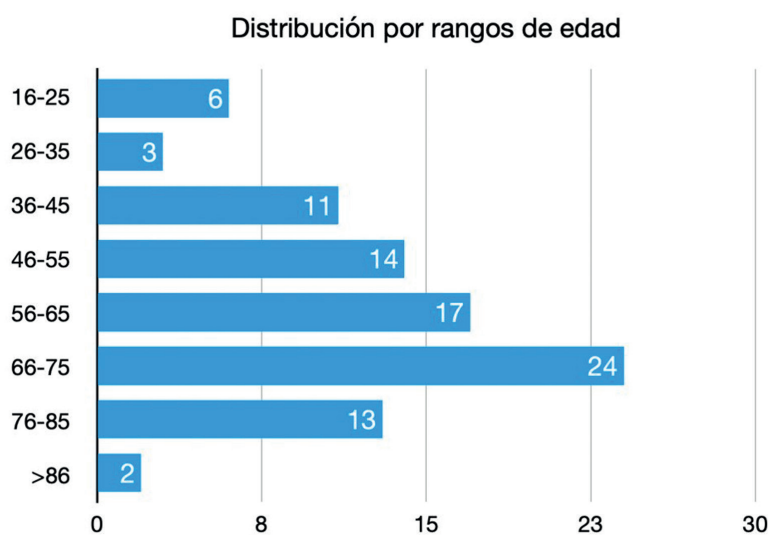


Figura 1. Distribución por rangos etario de pacientes con TNE.

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
Sin comorbilidad	24	26,6
HTA	45	50,0
DM2	25	27,7
Hipotiroidismo	6	6,6
Dislipidemia	8	8,8
Otras neoplasias	10	11,1
Otros antecedentes	25	27,7
Desconocidos	2	2,2

Tabla 2. Distribución según presencia de comorbilidades.

Sítio	Frecuencia	Porcentaje
Apendicular	15	28,3
Colorrectal	7	13,2
Intestino delgado	7	13,2
Desconocido	1	1,9
Esófago	3	5,7
Estómago	11	20,7
Hepatobiliar	4	7,5
Pancreático	5	9,5
Total	53	100

Tabla 3. Distribución según localización de los tumores GEP

Sitio	Frecuencia	Porcentaje
Pulmón/timo	15	40,5
Otros	20	54
Desconocido	2	5,5
Total	37	100

Tabla 4. Distribución por localización de los tumores no-GEP

Grado	Frecuencia
G1	38
G2	9
G3	43
Total	90

Tabla 5. Distribución por grado de diferenciación.

Tipo de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía intención curativa	38	42%
Terapia sistémica	52	58%
• ASS • QT • Everolimus • Sunitinib	10	19%
	18	35%
	3	6%
	1	2%

Tabla 6. Tratamiento de los pacientes.

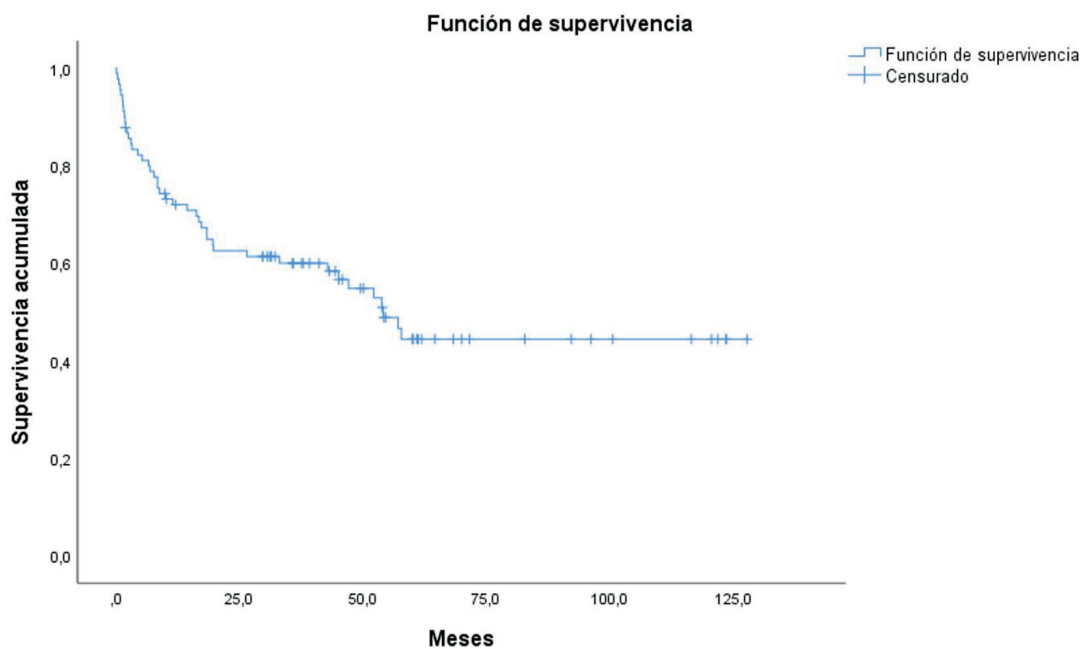


Figura 2. Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier). Mediana en 54 meses.

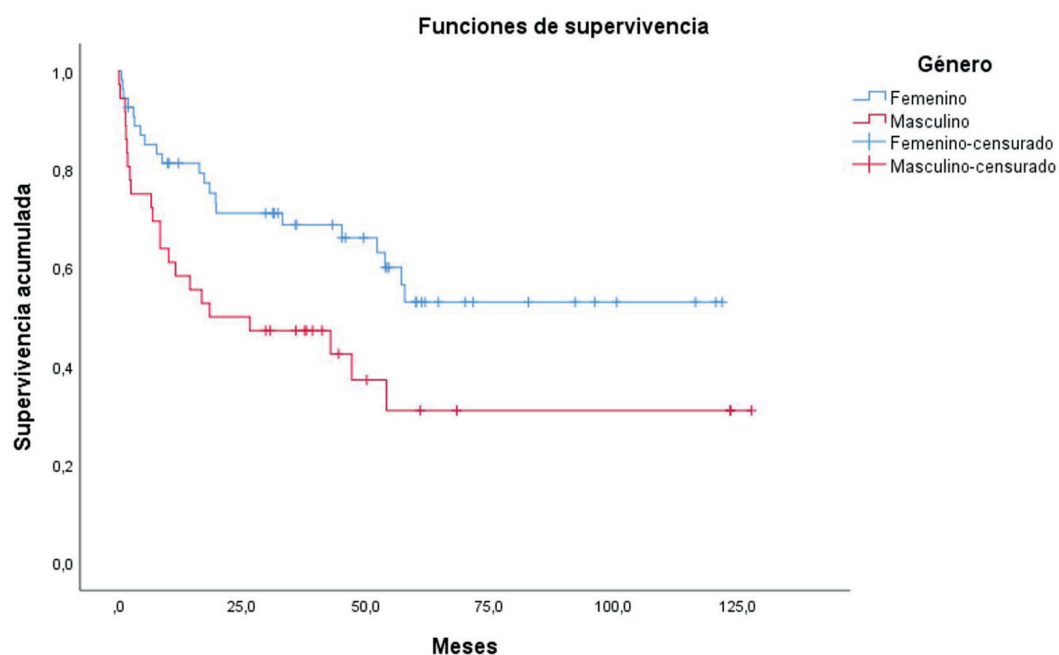


Figura 3. Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) según género.

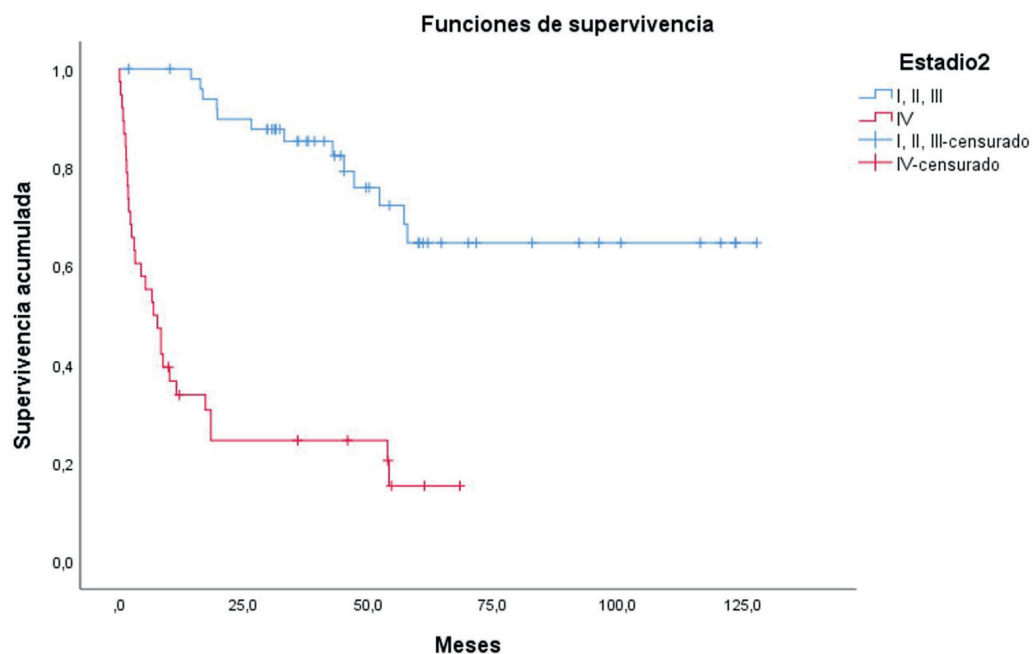


Figura 4. Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) según estadio al momento del diagnóstico.

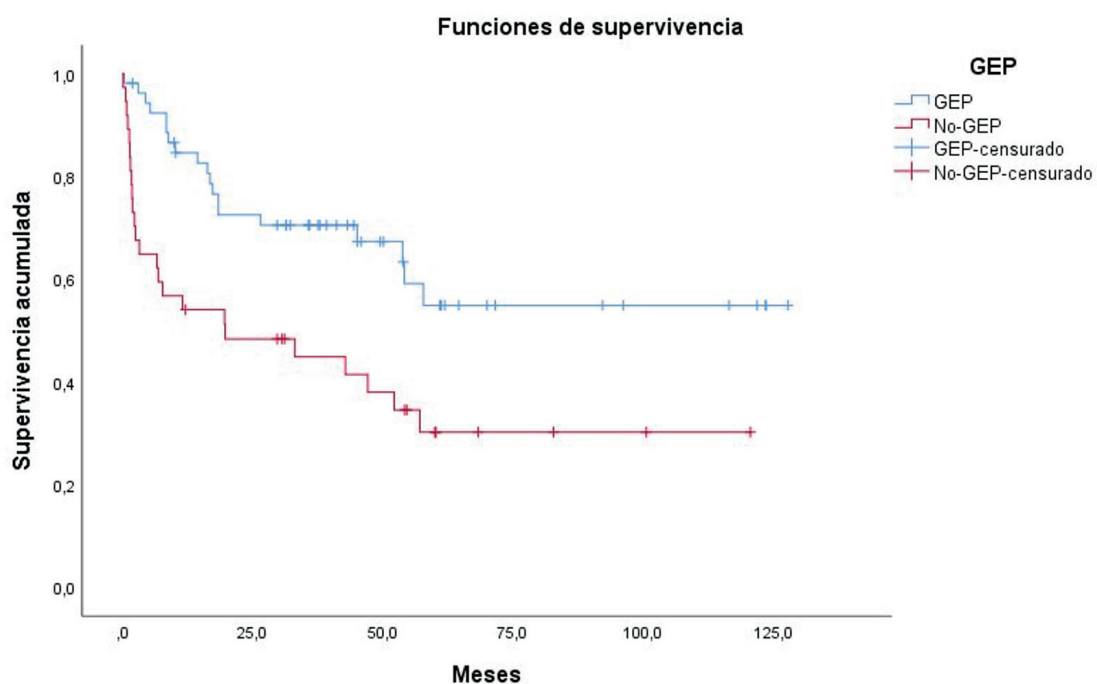


Figura 5. Curvas de sobrevivencia (Kaplan-Meier) según tipo de NET - GEP vs no-GEP-.

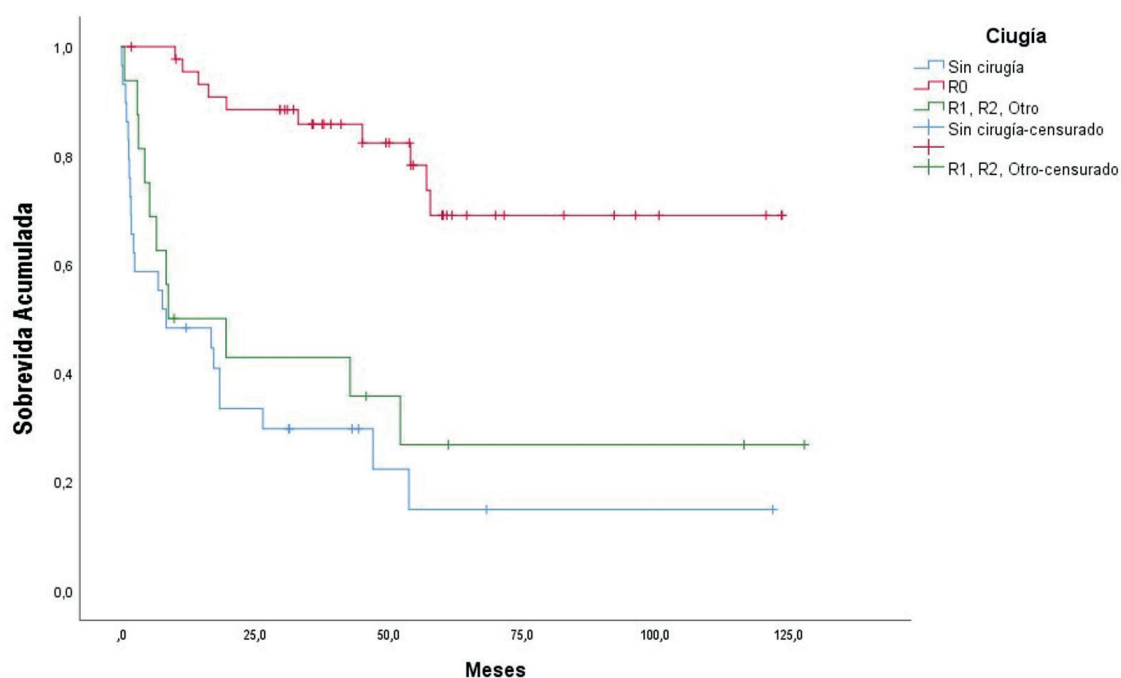


Figura 6. Curvas de sobrevivencia (Kaplan-Meier) según márgenes quirúrgicos.