

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LAS TUNAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“DR. ZOILO ENRIQUE MARINELLO VIDAURRETA”**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**TÍTULO:** **Tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNEG).**

**Autores:**

**Noel Alejandro Alarcón Cabrera.\***

**Daniel Alejandro Leyva Téllez.\*\***

**Leyanet Ortíz Olano.\*\*\***

**Tutor:**

**Dra. Tahimí Nápoles Macías .**

**Asesora:**

**Dra.C Sara Elena Panizo Bruzón.**

\*Estudiante de segundo año de Medicina, brigada 7, alumno ayudante de Cirugía Plástica y Caumatología.

\*\*Estudiante de cuarto año de Medicina, brigada 2, alumno ayudante de Neurocirugía.

\*\*\*Estudiante de cuarto año de Medicina, brigada 2, alumno ayudante de Cirugía General .

**Las Tunas 2023**

**“Año 65 de la Revolución”**

**RESUMEN**

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNEG), también llamados tumores carcinoides gastrointestinales, son neoplasias derivadas de células neuroendocrinas. Pueden formarse en todo el sistema gastrointestinal, siendo los lugares de origen más frecuente el intestino delgado el íleon, o en el grueso el recto, afectando su posición dentro de este sistema su clasificación y características anatomopatológicas. Con el objetivo de describir las características principales de esta afección haciendo especial énfasis en su morfología, se realizó un estudio investigativo que tuvo como resultado la definición del tumor carcinoide intestinal como concepto, así como su clasificación y características en cada una. Se hace referencia de forma significativa a la morfología tanto macroscópica como microscópica de esta afección. Para ello, se consultaron 34 artículos originales de autores reconocidos, seleccionados en bases de datos bibliográficas de alto prestigio internacional.

**Palabras claves:** tumor carcinoide intestinal, tumores neuroendocrinos gastrointestinales, clasificación, características.

**INTRODUCCIÓN**

Una neoplasia se define literalmente como “nuevo crecimiento”, una masa anormal de tejido, cuyo crecimiento excede al de los tejidos normales y no está coordinado con el mismo y que persiste, de esta manera excesiva, tras el cese de los estímulos que llevan lugar a este cambio. También se plantea que es un tejido de neoformación con grave trastorno del crecimiento y la diferenciación celular, que adquiere un desarrollo autónomo, fuera de las leyes del metabolismo y la morfotasis normal, que es de carácter irreversible y progresivo y que puede obedecer múltiples causas capaces de producir mutaciones e importantes cambios genéticos y extragenéticos en la estructura celular.1

Desde la antigüedad se tiene conocimiento sobre el cáncer, ya que en documentos médicos cuya procedencia y antigüedad data de los años 1600 a.C se han encontrado registros de este trastorno, siendo considerados los primeros del mundo. Se sabe que fue Hipócrates, como padre de la medicina el primero en darle nombre a estos tumores utilizando la palabra karkinos (que en griego significa “cangrejo”) para describir bultos ulcerosos que no sanan, y karkinoma para los tumores malignos.2

Esta afección es la segunda causa principal de muerte en el mundo que afecta hoy en día a más de 32 millones de personas a nivel mundial. En la actualidad las neoplasias ocupan en Cuba el primer lugar como causa de muerte, seguidas de las enfermedades cardiovasculares. Su incremento ha sido significativo en el presente siglo. Afectan ambos sexos y a cualquier edad, tienen mayor incidencia en la cuarta década de la vida en adelante.1 Por otra parte los tumores carcinoides intestinales son raros y muchas veces difíciles de detectar por ser de lento crecimiento y asintomáticos hasta su fase avanzada.

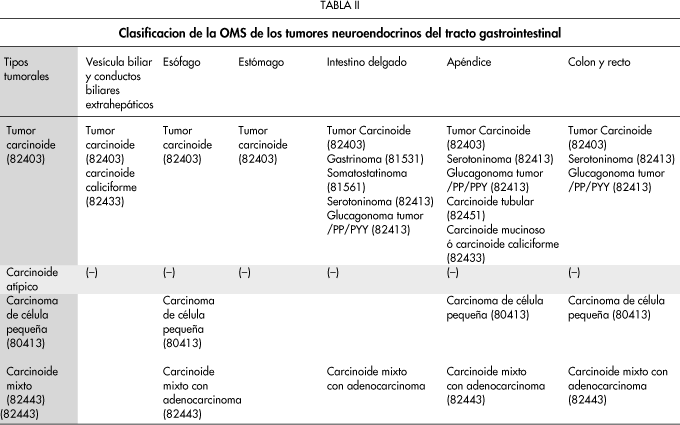
Se realiza la siguiente revisión bibliográfica teniendo en cuenta varias bibliografías de carácter nacional como internacional, con el objetivo de describir las principales características de los tumores carcinoides intestinales.

**DESARROLLO**

El tumor carcinoide intestinal es un cáncer raro de crecimiento lento (poco activo) que se forma en las células que producen hormonas en el revestimiento del tubo gastrointestinal (el estómago y los intestinos). Se suele presentar en el intestino delgado, el recto o el apéndice (bolsa pequeña en forma de dedo en el intestino grueso). Tener un tumor carcinoide gastrointestinal aumenta el riesgo de que aparezcan otros cánceres en el aparato digestivo. También se llama tumor neuroendocrino gastrointestinal.3,4,5,6,7,8,9,10.

Se caracteriza por la producción de serotonina, calicreína, bradicinina, histamina, prostaglandinas y taquicinina, que son las responsables de las manifestaciones clínicas, aunque no se conoce con exactitud cuál de ellas es la responsable.Generalmente, su malignidad no es muy elevada, pero la ausencia o aparición tardía de sintomatología implica que se detecte después de una larga evolución, lo cual dificulta la terapéutica.3,4,5

La clasificación de los tumores carcinoides gastrointestinales ha variado a través de los años. Los tumores neuroendocrinos se pueden clasificar o describir de muchas maneras diferentes, incluido según dónde se ubican, el aspecto de las células tumorales bajo un microscopio y la rapidez con que las células crecen y se dividen.11,12,13( Ver Tabla1 y Tabla 2)

Tabla1

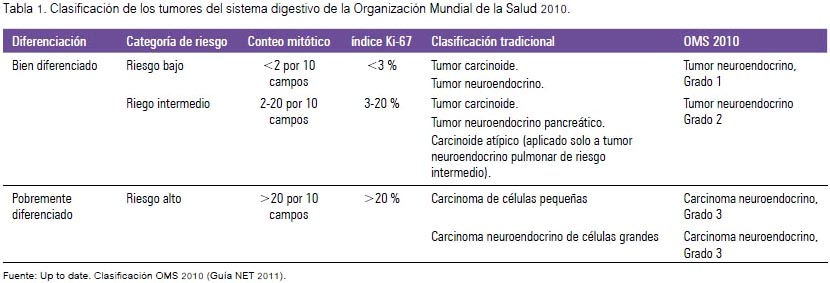


Tabla 2

Clasificaciones dan énfasis en el grado de diferenciación del fenotipo neoplásico basándose en el potencial maligno encontrándose divididos en: tumores bien diferenciados (en su mayoría benignos),carcinomas endocrinos bien diferenciados donde las células están bien diferenciadas y su aspecto es más similar a las células sanas(potencial maligno bajo)y carcinomas endocrinos poco diferenciados donde sus células no están bien diferenciadas y su aspecto es menos similar al de las células sanas(muy malignos), además estos carcinomas endocrinos mal diferenciados se dividen en los tipos de células grandes y de células pequeñas según el aspecto de sus células bajo el microscopio. La conducta biológica de un tumor carcinoide puede cambiar con la localización tumoral, su tamaño o el índice de proliferación (Ki-67). Estas características, junto con otras asociaciones como los datos de invasión vascular, cambios biomoleculares tumorales, presencia de receptores de somatostatina y detección de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina (en tejidos y sangre periférica), son variables imprescindibles en la categorización de los tumores neuroendocrinos11.

La clasificación de la organización mundial de la salud (OMS), por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos en un sistema TNM con estratificación por grados según la tasa mitótica y el índice de Ki-67, es la más aceptada en la actualidad.El sistema de estratificación en grados nació del estudio tumores del llamado intestino anterior (bronquios, estomago, duodeno, páncreas y vías biliares), y posteriormente con el análisis de los tumores carcinoides gastrointestinales bien diferenciados del intestino medio y posterior (desde el ligamento de Treitz hasta el recto incluyendo apéndice). Se toma en cuenta el índice mitótico y el índice de Ki-67, de la siguiente forma12,13:

\*Según el índice mitótico y de se clasifican en:

-Carcinoide típico:

Es un tumor muy bien conocido en órganos cuyo revestimiento interno procede embriológicamente del endodermo: pulmón, tubo digestivo, hígado y otros. Su frecuencia varía a lo largo del tracto gastrointestinal, que por relación con el origen embriológico ha sido agrupado como intestino anterior, medio y posterior. Su tamaño es muy variable, aunque suele aparecer como tumores circunscritos, ricamente vascularizados, sin necrosis. Los patrones de crecimiento, característicos y armoniosos, forman nidos con empalizada periférica (Tipo A), grupos de borde festoneado (Tipo B) o rosetas y glánadulas (Tipo C) con formas mixtas. Por técnicas de inmunohistoquímica o ultraestructura, se puede determinar su contenido citoplásmico.

La frecuencia de síndrome carcinoide asociado a ellos varía con la localización. La misma serotonina que lo produce sirve para su detección con métodos no invasivos, que se facilita con el marcaje del octreótrido, un análogo de la serotonina descrito en 1976.Ya desde la publicación clásica de Askanazy y la de Hakansonse sabe que este tipo de tumor es más frecuente en pacientes con hipergastrinemia, por gastritis crónica atrófica tipo A (A-CGA) o por síndrome de Zollinger-Ellinson (ZES). Dado que estas formas difieren en comportamiento biológico del carcinoide esporádico sin hipergastrinemia, se propuso una clasificación separada, que es la que actualmente ha sido aceptada por la OMS y prevalece14,15.

-Carcinoide atípico:

Aunque no reconocido por la clasificación de la OMS, es de uso por la convicción del grupo de Capella sobre el interés pronóstico de su demarcación separada del carcinoide típico. Su frecuencia varía según las series.13

No es tan fácil incluir a un tumor dentro de este grupo, ya que se debe pensar en él: detectar en la tinción simple de Hematoxilina-Eosina los caracteres morfológicos de diferenciación neuroendocrina, por encima de otros: formación de rosetas, carácter finamente granular del citoplasma, cromatina en finos grumos, etc. Una vez sospechado, se debe confirmar con marcadores de diferenciación neuroendocrina, que deben hacerse inexcusablemente para establecer el diagnóstico.Y ello es muy importante, porque este subtipo tumoral tiene unas características de comportamiento que difieren radicalmente de los carcinoides típicos: en particular, la extraordinaria frecuencia de diseminación linfática submucosa, particularmente en las formas yeyunales y la no respuesta a quimioterapia convencional.

Lo que lo hace distinto del carcinoide no es sólo el comportamiento: al microscopio siempre tiene áreas de necrosis y abundantes mitosis, que nunca se ven en el carcinoide.Es, pues, uno de los muchos tumores en los que la correlación clínico-patológica es clara. El problema radica en que algunos de los carcinoides típicos tienen el mismo comportamiento agresivo que los atípicos, y ello debilita el poder de esta subclasificación de los carcinoides.

\*Según características de las células:

-Carcinoma de célula pequeña:

La OMS la admite como una forma de carcinoma neuroendocrino del tracto gastrointestinal. Es más frecuente en el esófago que en otras localizaciones. Suele ser un tumor de tamaño muy variable. Para diagnosticarlo, además de la morfología de célula pequeña difusa, debe demostrarse, como en los otros tumores de su grupo, la diferenciación neuroendocrina.

-Carcinoma de células mixto:

Se muestran tanto características histológicas de adenocarcinoma como de neoplasias celulares endocrinas que deben contribuir a un 30% del tumor y se aprecian tanto separadas (principalmente) como unidas.

\*Según el índice de Ki-67:

G1 (˂2 mitosis/10 Campos de alto poder (HPF) y/o índice Ki-67 ≤ 2%), G2 (2-20 mitosis/HPF y/o Ki-67 entre 3-20%) y G3 (˃ 20 mitosis / HPF y Ki-67 ˃ 20%), G4 (Ki67>20%, coteo mitótico x50 CGA >20.

G1 y G2 son tumores bien diferenciados que expresan cromogranina A y sinaptofisina. Los G3 son tumores mal diferenciados, con necrosis, bajos niveles de cromogranina A y tinción intensa con sinaptofisina. Estos conllevan un peor pronóstico. Los G4 son pobremente diferenciados13.

\*Según su localización y subtipos se clasifican en:

-Esófago:

En esta localización, los tumores neuroendocrinos carcinoides suelen ser grandes e infiltrantes, con características microscópicas típicas, por lo que cabe deducir que se detectan en estadios avanzados por carecer de síntomas neuroendocrinos y retardar la presentación de la clínica obstructiva.

Los tumores de célula pequeña son indistinguibles de su contrapartida pulmonar. Expresan marcadores neuroendocrinos y ocasionalmente tienen zonas de diferenciación escamosa o glandular.

-Estómago16:

La gastrina se ha demostrado como un potente agente trófico para las células neuroendocrinas gastrointestinales, habiéndose descrito morfológicamente una secuencia desde displasia a neoplasia como etapas hacia la malignización en los pacientes con hipergastrinemia. Esto tiene lugar en las personas con gastritis crónica atrófica autoinmune (A-CAG), en el síndrome de Zollinger-Ellinson (ZES), y en la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (MEN-1) con ZES asociado. Pero parece que la gastrina por sí sola no es suficiente, como lo corroboran los casos de ZES esporádico. Sin embargo, la frecuencia de carcinoides se eleva notablemente en pacientes en los que el ZES se da en un contexto de MEN-1, enfermedad asociada a mutación en el gen de la menina, en el cromosoma 11q13 considerado como gen supresor.16

El grupo de Capella reconoce estos tres subtipos de carcinoide gástrico: Tipo I, asociado con gastritis crónica atrófica autoinmune (A-CAG); Tipo II, asociado con MEN-1 y ZES, y Tipo III, esporádico, o no asociado con hipergastrinemia o A-CAG. Esta clasificación se apoya en diferencias clinicopatológicas: los de Tipo I y II se presentan hiperplasias y displasias de las células enterocromafines y suelen ser tumores pequeños y múltiples. Los de Tipo III suelen ser grandes y no funcionantes, aunque hay casos con síndrome carcinoide atípico sin diarrea. Al microscopio, en los Tipos I y II se observa el característico aspecto "carcinoide" de ordenación regular en trabéculas o nódulos formados por células monomorfas con escasas mitosis o grado 1 de la clasificación de Rindi. Pero en el Tipo III , las células tienen un mayor índice mitótico y necrosis, es decir, características de grado 2 de Rindi, con mayor tendencia invasora. Por ello, las formas esporádicas suelen ser más agresivas que las Tipo I y II.17

Otros autores han definido una clasificación de 4 tipos 18:

•Tipo 1: asociado con gastritis atrófica.

• Tipo 2: forma esporádica.

• Tipo 3: asociado con gastrinoma y MEN-1.

• Tipo 4: abarca otros tipos de carcinomas endocrinos y mixtos.

Ventajas de esta última clasificación radica en que las estirpes tumorales de células enterocromafines (tipos 1-3) se separan de las estirpes no semejantes a células enterocromafines (tipos 2 y 4). Además las condiciones hipergastrinémicas son consecutivas (tipo 1 y 2) y el grado de malignidad sigue un patrón ascendente, siendo el tipo 1 el de menor potencial maligno y el tipo 4 el de mayor potencial maligno. Una desventaja de esta clasificación es que en la práctica clínica es difícil e innecesario distinguir el tipo 3 del 4; por lo que la estratificación en 3 tipos es también válida.18

Duodeno19,20:

Son raros, suelen concentrarse entre la primera y segunda porción del duodeno. Suelen ser pequeños. Los secretores de gastrina tienen morfología de carcinoides típicos grado 1. Tienden a confundirse con adenocarcinomas debido a que ambos pueden presentar en el análisis histológico un patrón insular. Los secretores de somatostatina tienen con frecuencia cuerpos de psamoma y apariencia glandular y también son grado 1. Pero a pesar de su apariencia, pueden tener un comportamiento muy agresivo.

Pacientes con neurifibromatosis grado I tienen riesgo elevado de tumores periampulares, que suelen ser somatostatinomas.

Su comportamiento se relaciona con el nivel de invasión, particularmente si rebasan la submucosa o dan metástasis y con el tipo de hormona que producen. Son agresivos la mitad de los asociados a ZES-MEN-1 y losesporádicos con ZES. Los gastrinomas asociados a ZES tienen peor pronóstico que las formas no funcionantes.

Hígado y páncreas21:

La clasificación de la OMS no contempla los carcinoides primarios hepáticos, que deben ser incluidos en el capítulo de "otros". Aunque extraordinariamente infrecuentes y siempre descartando metástasis de un primario extrahepático, han sido descritos probablemente de origen en las vías biliares intrahepáticas, como se pueden ver a lo largo de todo el tracto de las vías biliares y páncreas. El origen embriológico común de estas estructuras lo justifica.

Yeyuno-ileon19:

En el íleon se originan más comúnmente los tumores carcinoides y a su vez son las neoplasias más frecuentes del intestino delgado. Un 17% del total de TNEG se encuentran en el íleon. La mayoría de estos se localizan a 60 cm de la válvula ileocecal.

Los tumores neuroendocrinos de esta zona suelen ser múltiples en el 25-30% de los casos. Forman nódulos que protruyen desde la submucosa a la mucosa y con frecuencia invaden muscular y peritoneo, causando fibrosis y cuadros obstructivos.

Su patrón microscópico de crecimiento, al igual que sucede en otros carcinoides, es armonioso y puede hacer mezcla de patrones. La secreción de sus vesículas suele ser similar a su contrapartida, la célula enterocromafin de la zona: producen sustancia P y otras taquiquininas, como la neurokinina A; encefalina, somatostatina, etc. Pero su apariencia microscópica no se correlaciona con el pronóstico, que parece depender de su capacidad metastásica. Los tumores de menos de 1 cm que no invaden vasos, se localizan en mucosa y submucosa y no son funcionantes, se curan con resección completa. La agresividad está marcada por invasión más allá de la submucosa o las metástasis.

Apéndice22,23,24:

El apéndice es uno de los lugares más comunes para el desarrollo de los TNEG. Hacia el principio del siglo XXI se consideraba al apéndice como el sitio más común de origen de TNEG, abarcando hasta un 75% del total de los tumores carcinoides, sin embargo ha sido desplazado en los últimos años por el íleon y recto. Estos tumores se diagnostican generalmente en la cuarta o quinta década de la vida y son más frecuentes en mujeres. En niños y adolescentes las neoplasias carcinoides del apéndice son los tumores gastrointestinales epiteliales más comunes, usualmente diagnosticados de forma incidental luego de una apendicetomía.Suelen ser asintomáticos en el ápex y sólo en algunos casos los localizados en otras porciones del apéndice dan síntomas de apendicitis, pero rara vez dan síndrome carcinoide, que cuando está presente, suele asociarse a formas avanzadas de la enfermedad. Las formas de carcinoides de células caliciformes tienen la peculiaridad de infiltrar con células dispersas, como los carcinomas difusos gástricos, por lo que son difíciles de sospechar macroscópicamente. De forma similar, el carcinoide tubular tiene un patrón diferente del carcinoide clásico, por lo que suele ser mal diagnosticado: forma cordones y glándulas dispersas, que pueden contener mucina en su luz. Junto con los caliciformes, se agrupa como formas mixtas adeno-carcinoides.El factor de riesgo más importante es el tamaño del tumor y la invasión del meso apéndice.22,23,24

La OMS los sublcasifica según su producción hormonal, atendiendo especialmente a las formas productoras de serotonina, glucagón y péptido Y.

Se pueden clasificar los tumores carcinoides del apéndice en dos tipos: carcinoides típicos y carcinoides atípicos, entre ellos los de células caliciformes y los tumores adenocarcinoides. Los primeros son clínicamente silentes, usualmente pequeños (˂ 1 cm) y casi no producen metástasis. Los carcinoides atípicos constituyen una familia variada de neoplasias con morfologías distintas y comportamiento maligno. La sobrevida a 5 años en distintos subtipos puede ser hasta 42%; y de 17% a tres años en los subtipos más malignos25,26.

Colon y recto28,29:

Los tumores endocrinos de esta localización son más frecuentes en el recto (54%) seguido del ciego (20%) y sigma (7,5%). Menos del 5% presentan síndrome carcinoide. Los tumores de recto suelen formar masas polipoideas submucosas, de pequeños tamaños y únicos, aunque hay formas mayores y adheridas a capas profundas. En el colon derecho suelen ser mayores.27

En el examen microscópico, suelen adoptar el patrón carcinoide clásico, con gránulos citoplásmicos positivos para serotonina, glucagón, péptido Y, sustancia P, etc.

Una curiosidad inmunohistoquímica de los carcinoides de recto es la positividad para fosfatasa ácida prostática, menos común en carcinoides de otras zonas del tracto gastrointestinal y probablemente en relación con el origen embrionario común con el epitelio prostático.28

Los carcinomas de célula pequeña con diferenciación neuroendocrina de esta localización, corresponden al grado 3 de la clasificación de Rindi. Suelen localizarse en colon derecho y se asocian con frecuencia un adenoma o adenocarcinoma. Suelen tener metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico.

De forma muy aislada, se han descrito carcinomas neuroendocrinos de célula grande de características similares a los del pulmón.29

Los tumores carcinoides de recto son el segundo lugar de origen más frecuente, con porcentajes que van desde un 15% hasta un 27.5%. Se ha presentado en los últimos años un incremento en la incidencia de estos tumores, principalmente debido a los nuevos protocolos de tamizaje con colonoscopía (20). Otro aspecto a tomar en cuenta es la gran cantidad de pacientes asintomáticos (˃ 50%), lo que hace más difícil realizar el diagnóstico. Es de 3 a 4 veces más común en afroamericanos.22,23,30

Es importante destacar que el tumor carcinoide de células enterocromafines es el tipo histológico más común. Esta estirpe tumoral se caracteriza por: propiedades argentafines a la tinción, producción de serotonina y gránulos secretorios pleomórficos. Son de tamaño medio, muestran leve o moderada atipia, la tasa de crecimiento es lenta (menor a 2 mitosis/10 campos de alto poder) y no presentan necrosis tumoral. Se han establecido diferentes patrones de crecimiento tumoral: nodular o insular, trabecular, acinar, tubular y atípico. En los pacientes con TNEG localizado en duodeno, yeyuno distal, íleon y apéndice predomina el patrón insular. En tumores de duodeno y yeyuno se encuentran en orden descendente de frecuencia: gastrinomas, somatostatinomas y paragangliomasgangliocíticos. En los tumores localizados en esófago, hígado y vesícula biliar se encuentra principalmente el patrón pleomórfico con atipia celular. Los tumores del recto se caracterizan por agregados de células pequeñas con necrosis extensa y ocasionalmente células secretoras de moco. Los tumores de estómago y vías biliares no tienen un patrón característico. La histología trabecular es común para ambos sitios. La célula tumoral en todos ellos reproduce con mayor o menor grado de diferenciación las características de la célula neuroendocrina intraepitelial, ubicada en la mucosa, tanto en el revestimiento como en las criptas y aisladamente en la lámina propia. Cuando observamos al microscopio electrónico cualquier parte del tubo digestivo, vemos células aisladas, dispersas, justo en la porción basal de las células epiteliales, entre éstas y la membrana basal. Destacan por un carácter morfológico muy distintivo: la presencia de abundantes gránulos de neurosecreción en su citoplasma. Aunque no tienen conexiones directas con las terminaciones nerviosas de la lámina propia, están muy próximos a éstas. En el páncreas, la distribución de este sistema neuroendocrino es algo diferente, ya que en vez de aparecer dispersas, las células se agrupan en islotes ricamente vascularizados.23

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se consideran tumores poco frecuentes; sin embargo, el registro norteamericano del programa SEER (Surveillance, Epidemiology and EndResults) muestra un aumento importante de los mismos en las últimas tres décadas, debido en parte a la mejoría en las técnicas de diagnóstico31 . La epidemiología en los TNE es difícil de estimar. La incidencia exacta no se conoce debido a la escasez de registros, aunque se estima que representa aproximadamente el 0.5% de todos los tumores32 . En el registro norteamericano SEER desde 1973 hasta 2002, el 2,2% de un total de 3.122.042 tumores eran TNE31 . Las cifras publicadas según el Registro de Tumores Británicos y el registro norteamericano SEER muestran una tasa de incidencia ajustada de 0,7/100000 a 4,2/100000 habitantes/año respectivamente,19,33. Existe un aumento importante de la incidencia del año 1973 (1,09/100000) al 2004 (5,25/100000) según se muestra en los diferentes análisis de los registros SEER, en todos los lugares de localización así como estadios de la enfermedad.31,34 Además, la prevalencia de los TNE es mayor de lo que se ha pensado hasta ahora como se muestra en los datos publicados recientemente por Yao et al. La prevalencia estimada como el número de pacientes vivos diagnosticados de TNE en los últimos 29 años fue de 103.312 en 2004. Las características de los 35.618 pacientes identificados en la base de datos SEER fueron: edad media al diagnóstico 63 años, un 52% mujeres, un 81% raza caucásica, 12% africanos- americanos, 12% asiáticos y un 1% indios americanos. En cuanto a la extensión, el 40% se trataban de TNE localizados, el 19% presentaron metástasis regionales y el 21% metástasis a distancia, el resto no están descritos. La localización tumoral varió según el sexo. Las mujeres presentaron mayor probabilidad de tener un tumor primario en el pulmón, estómago, apéndice o ciego; y los varones en timo, duodeno, páncreas, yeyuno-íleon o recto. También varió la localización según razas, siendo predominante en el pulmón (30%) en la raza caucásica31 . La media de supervivencia de 35.097 casos del registro SEER fue de 75 meses. Los pacientes en estadios iniciales G1 (bien diferenciados) y G2 (moderadamente diferenciados) presentaron una supervivencia media de 124 y 64 meses respectivamente. Los casos en estadios más avanzados, G3 (poco diferenciados) y G4 (no diferenciados), presentaron supervivencia media de 10 meses. Los factores pronóstico más importantes fueron el estadio tumoral, histología, edad, sexo, raza, período desde el diagnóstico, siendo el principal factor la localización del tumor primario. El pronóstico no ha cambiado de forma sustancial en las últimas tres décadas en los pacientes con enfermedad localizada o con metástasis regionales; sin embargo, observaron una mejora significativa en el pronóstico de los pacientes con TNE con metástasis a distancia entre 1988 y 2004, que Yao et al. Sugieren como posible consecuencia de la introducción del octreótide en 1987.31

**Conclusiones**

Los tumores carcinoides gastrointestinales son un grupo infrecuente de neoplasias de crecimiento lento, que se forma en las células que producen hormonas en el revestimiento del tubo gastrointestinal (el estómago y los intestinos). Se suele presentar con mayor frecuencia en el intestino delgado en el íleon o en el intestino grueso en el recto con alto potencial maligno, por lo cual se deben tomar siempre en cuenta en el estudio de las neoplasias gastrointestinales. La mayoría de los tumores carcinoides intestinales se diagnostican de forma tardía dado que cursa de manera asintomática hasta estados muy avanzados o se descubre de forma incidental, es importante tener en cuenta que su incidencia parece estar aumentando desde que se descubrió siendo más frecuentes en la mediana edad, con ligero predominio del sexo femenino. Con el tiempo se han ocurrido cambios respecto a en que regiones del intestino se manifiesta con mayor frecuencia, teniendo estas manifestaciones regionales sus características propias y particulares.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Colectivo de autores, 2014, Patología General, Editioral Ciencias Médicas, La Habana.
2. Cono Sur, Calidad de vida, De la sanación a la medicina de presición: la historia de la oncología, Abril 19, 2022.
3. Cipriano Abad. Tumores cardíacos (II). Tumores primitivos malignos. Tumores metastásicos. Tumor carcinoide. Revista española de cardiología. Vol. 51, Núm. 2, Febrero 1998.
4. Mauricio Iribarren, Gonzalo de Castro, Georgina Freiría, Hermelinda Pardellas, Reyes Meléndez, Hipólito Piñeiro et al. Variabilidad clínica del tumor carcinoide evolucionado. CirEsp 2004; 76(1):48-52.
5. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thak- ker RV, et al. Tumor carcinoide y foramen oval permeable. Cartas Científicas.
6. Kumar, Abbas, Fausto. Robins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. Año: 2005. 7º Edición. Editorial: Elsevier. Idioma: Español.
7. Josep MariaAlegret, María Teresa Subirana, Eugenio Marcuello, Antoni Bayés-Genís, Pere Ferrés y Miquel Torner. Afectación valvular triscuspídea y pulmonar en un caso de síndrome carcinoide. Revista Española de Cardiología 1997; 50: 532-534.
8. María del Carmen Ávila Casado, Virgilia Soto Abraham, Teresa Fortoul. Valvulopatías no reumáticas. Vol. 74, Supl. 2, 60 Aniversario/Abril-Junio 2004:S474-S477.
9. Elizalde, I; Borda, F. Tratamiento actual del tumor carcinoide. Publicado en GastroenterolHepatol. 2002;25:508-13. - vol.25 núm 08.
10. M. ArtaizUrdaci. J. Moreno Arribas. M. García López. Valvulopatías en situaciones especiales. Medicine. 2009; 10(41) :2782-90.
11. Domenichini, E. (2009) Claves en el diagnóstico histopatológico de los TNE-GEP. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 39(1), 10-14.
12. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2000.
13. Rindi, G. (et al). (2007) TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. VirchowsArch 451, 757–762.
14. Askanazy M. Pathogenese der Magenkrebse und uberihrengelegentlichenUrsprungangeborenenepithelialenKeimer in der Magenwand. Dtsch Med Wochennschr 1923; 49:49-51.
15. Hakanson R, Sundler F eds. Mechanisms for the development of gastric carcinoids (proceedings of an International Symposium, Mondal, Sweden, February 6, 1985). Digestion 1986; 35 (Suppl 1)1-152.
16. Creutzfeldt W. The achlorydria-carcinoid sequence: role of gastrin. Digestion 1988; 39:61-79.
17. Rindi G, Azzoni, C, La Rosa S, Klersy C, Palotti D, Rappel S, Solte M, Capella C, Bordi C, Solcia E. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. Gastroenterology 1999; 116:532-42.
18. Borch, K. (et al). (2005). Gastric Carcinoids: Biologic Behavior and Prognosis After differentiated Treatment in Relation to Type. Ann Surg, 242, 64–73.
19. Modlin, I. M., Lye, K. D. & Kidd, M. (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. American CancerSociety. 97, 934–959.
20. Burke, A. P., Sobin, L. H., Federspiel, B. H., et al (1990). Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologicstudy of 99 cases. ArchPatholLabMed, 114, 700-704.
21. Soga, J. (2005). Carcinoids of the pancreas: An analysis of 156 cases. Cancer; 104, 1180-1187.
22. Beard, L. N. & Thompson, W. M. (2003) Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract. ContemporaryDiagnosticRadiology. 26(25), 1-5.
23. Feldman, M., Friedman, L. &Brend, L. (2012). Sleisenger and Fordtran´s Gastrointestinal and Liver Disease. (9º ed). Chapter 31: Gastrointestinalcarcinoid tumors (gastrointestinal neuroendocrine tumors) and the carcinoid syndrome. USA: Elsevier.
24. Dall´Igna, P. (et al). (2005) Carcinoid Tumor of the Appendix in Childhood: The experience of Two Italian Institutions. Journal of PediatricGastroenterology and Nutrition, 40, 216–219.
25. Abt, A. B. & Carter, S. L. (1976) Goblet cell carcinoid of the appendix. An ultrastructural and histochemical study. Arch Pathol Lab Med, 100, 301-306. 18.
26. Kabbani, W., Houlihan, P. S. &Luthra, R., et al (2002). Mucinous and nonmucinousappendiceal adenocarcinomas: Different clinicopathological features but similar genetic alterations. ModPathol, 15, 599-605.
27. Rosemberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. Am J Surg 1985; 149:775-9.
28. Federspiel BH, Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM. Rectal and colonic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. Cancer 1990; 65:135-40.
29. Travis WD, Linnoliola RI, Tosokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB, Nieman L, Chrousos G, Pass H, Doppmann J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, inmunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. Am J SurgPathol 1991; 15:529-53.
30. Vishal, G. (et al). (2009). Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Southern medical journal. 102(10): 1032-1040.
31. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States. J ClinOncol. 2008;26:3063-3072.
32. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology. 2004;80:3-7.
33. Newton JN, Swerdlow AJ, Dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grohome-Smith OG, Primitesta P et al. The epidemiology of carcinoid tumors in England and Scotland. Br J Cancer.1994;70:939-42.
34. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. http://seer.cancer.gov/ csr/1975\_2004/.