



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), Noviembre-Diciembre 2025,
Volumen 9, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i6

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LOS TUMORES GÁSTRICOS NEUROENDOCRINOS: UNA REVISIÓN NARRATIVA

**UPDATE ON THE MANAGEMENT OF
NEUROENDOCRINE GASTRIC TUMORS:
A NARRATIVE REVIEW**

Breidys Judith Arzuza Torres
Universidad Metropolitana, Colombia

Jose Manuel Bautista Bedoya
Universidad del Cauca, Colombia

Ricardo Alfonso Cabrera Salgado
Universidad Libre, Colombia

Karen Natalia Estupiñan Alegría
Fundación Universitaria San Martín, Colombia

Jesica Fernanda Andrade Chaves
Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i6.22153

Actualización en el Manejo de los Tumores Gástricos Neuroendocrinos: Una Revisión Narrativa

Breidys Judith Arzuza Torres¹Breidysarzuza19@gmail.com<https://orcid.org/0009-0005-4125-0043>Universidad Metropolitana
Barranquilla - Colombia**Jose Manuel Bautista Bedoya**jmbbmed@gmail.com<https://orcid.org/0009-0002-2327-6635>Universidad del Cauca
Popayan -Colombia**Ricardo Alfonso Cabrera Salgado**ricalfcasaluc@gmail.com<https://orcid.org/0009-0000-8053-7681>Universidad Libre
Cali - Colombia**Lisbeth Lectamo Caicedo**llectamocaicedo@hotmail.es<https://orcid.org/0000-0002-7674-0035>Universidad Santiago de Cali
Cali - Colombia**Karen Natalia Estupiñan Alegría**karenestupiñanemed@gmail.com<https://orcid.org/0009-0003-7916-4912>Fundación Universitaria San Martín
Cali - Colombia**Jesica Fernanda Andrade Chaves**Jessfrdezchaves10@gmail.com<https://orcid.org/0009-0003-5378-0485>Universidad Cooperativa de Colombia
Pasto - Colombia

RESUMEN

Introducción: Los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs) son neoplasias raras, pero con un aumento en su incidencia. Se clasifican en tres tipos: I, II y III, que varían en comportamiento clínico y terapéutico. Objetivo: Este artículo revisa los avances en el diagnóstico y manejo de los G-NETs, con un enfoque en las estrategias terapéuticas actuales y emergentes. Metodología: Se realizó una revisión narrativa, integrando estudios recientes sobre diagnóstico, estadificación y tratamiento de los G-NETs. La búsqueda bibliográfica se efectuó en bases de datos como MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras, utilizando términos MeSH relevantes. Resultados: El manejo de los G-NETs varía según el subtipo. Los tumores tipo I se manejan principalmente con resección endoscópica y vigilancia. Los tumores tipo II requieren tratamiento del gastrinoma subyacente, mientras que los tipo III, más agresivos, demandan resección quirúrgica radical. En la enfermedad metastásica, las terapias con análogos de somatostatina y la terapia con radionúclidos son opciones viables. **Conclusiones:** Aunque los avances en el tratamiento de los G-NETs han mejorado los resultados, siguen existiendo desafíos, especialmente en casos avanzados y metastásicos. Se requiere investigación adicional para optimizar las estrategias terapéuticas.

Palabras clave: tumores neuroendocrinos, neoplasias gástricas, gastrinas, gastrinoma, síndrome de Zollinger-ellison

¹ Autor principal

Correspondencia: Breidysarzuza19@gmail.com

Update on the Management of Neuroendocrine Gastric Tumors: A Narrative Review

ABSTRACT

Introduction: Gastric neuroendocrine tumors (G-NETs) are rare neoplasms with increasing incidence.

They are classified into three types: I, II, and III, which differ in clinical behavior and management.

Objective: This article reviews advances in the diagnosis and management of G-NETs, focusing on

current and emerging therapeutic strategies. **Methodology:** A narrative review was conducted,

integrating recent studies on diagnosis, staging, and treatment of G-NETs. The bibliographic search was

performed in databases such as MEDLINE, EMBASE, and Cochrane, using relevant MeSH terms.

Results: The management of G-NETs varies by subtype. Type I tumors are mainly managed with

endoscopic resection and surveillance. Type II tumors require treatment of the underlying gastrinoma,

while type III tumors, more aggressive, demand radical surgical resection. In metastatic disease,

somatostatin analog therapy and peptide receptor radionuclide therapy are viable options. **Conclusions:**

Although advances in G-NET treatment have improved outcomes, challenges remain, especially in

advanced and metastatic cases. Further research is needed to optimize therapeutic strategies.

Keywords: neuroendocrine tumors, stomach neoplasms, gastrins, gastrinoma, zollinger-ellison syndrome

*Artículo recibido 10 diciembre 2025
Aceptado para publicación: 10 enero 2026*



INTRODUCCIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) son un grupo de tumores raros, pero con un aumento en su incidencia en las últimas décadas. Estas neoplasias se originan en células con propiedades hormonales, lo que a menudo explica la variedad de manifestaciones clínicas asociadas. Las NEN abarcan desde los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET) hasta los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados (NEC), con una gama de potencial maligno que varía significativamente. Mientras que los NEC suelen ser tumores agresivos y malignos, los NET presentan un comportamiento menos invasivo y son más heterogéneos en términos de agresividad(1–4). Aunque en ocasiones el término “carcinoide” se utiliza de manera intercambiable con cualquier neoplasia neuroendocrina, su definición ha evolucionado con el tiempo. Originalmente acuñado en 1907, el término "carcinoide" se usaba para describir los tumores gastrointestinales de crecimiento lento, con citoplasma polimórfico y núcleos prominentes. Hoy en día, este término se refiere específicamente a los NET bien diferenciados no pancreáticos del tracto gastrointestinal(5,6).

Dentro de las NEN gástricas, los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs) constituyen un subtipo particularmente raro, cuya prevalencia ha aumentado en los últimos 30 años. Estos tumores suelen originarse en las células enterocromafines-like (ECL) del estómago. La gestión de los G-NET depende de factores como su ubicación, tamaño y características histológicas. Según el sistema de clasificación patofisiológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los G-NETs se dividen en tres tipos: I (el más común), II (el menos común) y III(2,7,8). Los tipos I y II se asocian comúnmente con hipergastrinemia, siendo el tipo I relacionado con la gastritis atrófica y el tipo II vinculado a síndromes como el de Zollinger-Ellison. Estos tumores suelen ser multifocales y menos agresivos que los de tipo III. En cambio, los tumores de tipo III, que generalmente no están asociados con hipergastrinemia, se caracterizan por ser de grado más alto y presentan una forma clínica más agresiva, a menudo como un tumor único(9,10). El manejo de los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs) varía según su agresividad y características clínicas, lo que se refleja en su clasificación en tres tipos distintos (Figura 1).

Los G-NETs presentan una clasificación que refleja diferencias clave en su comportamiento, tamaño y características histológicas.



El tipo I, que representa el 75%-80% de los G-NETs, se asocia con gastritis atrófica y se observa predominantemente en mujeres. En contraste, los tumores tipo III (15%-25% de los casos) son más agresivos y con mayor potencial maligno, presentándose generalmente como tumores singulares, más grandes y de mayor grado(2,9).

En cuanto a la epidemiología, los G-NETs, aunque raros, han mostrado un aumento en su incidencia global. Representan entre el 0.3% y el 1.8% de todas las malignidades gástricas. Según la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. (SEER), la incidencia de los carcinoides gástricos es de 1.4 por cada 100,000 personas, con un aumento de 15 veces en la tasa de diagnóstico de 1973 a 2012[1]. Este incremento en la incidencia se ha atribuido, en parte, a los avances en la endoscopia y la inmunohistoquímica, que han permitido una mejor detección y seguimiento de estos tumores. Además, algunos estudios sugieren que el uso extendido de inhibidores de la bomba de protones (IBP) podría estar relacionado con la proliferación de células ECL, aunque no existe evidencia suficiente para confirmar una relación causal(1,5,8).

Los carcinoides gástricos son más frecuentes en mujeres, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 0.5 por cada 100,000 personas en un análisis del SEER de 13,279 casos entre 2000 y 2019. En cuanto a la edad, la mayoría de los diagnósticos se realizan en pacientes mayores de 50 años, con un 81% de los casos diagnosticados entre 2016 y 2018 en este grupo de edad. Este patrón se repite en los distintos subtipos de G-NET, siendo el tipo I más común en mujeres y personas de raza blanca(1,5,8).

En esta revisión, nos centraremos en los avances más recientes en el manejo de los G-NETs, abordando las estrategias terapéuticas actuales y las innovaciones en la cirugía. A lo largo del artículo, destacaremos los desafíos persistentes y las áreas donde aún existe falta de consenso, con el objetivo de proporcionar una visión integral y actualizada que guíe el tratamiento de estos tumores. Nuestro enfoque está orientado a optimizar la atención de los pacientes, considerando los avances en diagnóstico y tratamiento que han mejorado el pronóstico de esta población en crecimiento.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión narrativa con un enfoque integrador, orientada a sintetizar y contextualizar los avances terapéuticos en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs). El objetivo principal de esta revisión fue proporcionar una visión comprensiva y actualizada de las



estrategias terapéuticas emergentes, integrando tanto las terapias convencionales como las innovadoras, con especial énfasis en el tratamiento de tumores avanzados y metastásicos. Este enfoque narrativo permitió una exploración detallada de las diferentes modalidades de tratamiento, desde las intervenciones quirúrgicas hasta las terapias farmacológicas dirigidas, sin restringirse a un tipo específico de estudio, lo que facilitó un análisis más amplio de la literatura disponible.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos más relevantes, incluyendo MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Cochrane Library, OVID, ClinicalKey y Scopus, sin restricciones temporales, con el fin de incorporar estudios tanto históricos como recientes. Se incluyeron artículos en inglés y español, abarcando una variedad de tipos de estudios: desde ensayos clínicos de fases I, II y III, hasta revisiones sistemáticas y metaanálisis que evalúan la eficacia y seguridad de los tratamientos. También se consideraron guías clínicas actualizadas que orientan el manejo de los G-NETs, así como reportes de caso que ilustran enfoques innovadores en el tratamiento de casos complejos.

Se seleccionaron artículos relevantes que aborden los G-NETs desde diversas perspectivas, como las intervenciones farmacológicas, las terapias dirigidas y los enfoques quirúrgicos, con especial énfasis en el manejo de tumores difíciles de tratar, avanzados o metastásicos. Los criterios de inclusión se basaron en la relevancia temática de los estudios, su impacto en el tratamiento de los G-NETs, y la calidad de la evidencia presentada. Se priorizaron aquellos estudios que ofrecieron una visión clínica, inmunopatológica y traslacional, alineándose con los principios de la medicina de precisión en el tratamiento de estos tumores.

La búsqueda se llevó a cabo utilizando descriptores MeSH y DeCS relevantes, como "Neuroendocrine Tumors", "Stomach Neoplasms", "Gastrins", "Somatostatin", "Peptide Receptor Radionuclide Therapy" y "Somatostatin Analogs", los cuales fueron combinados mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT) para construir estrategias de búsqueda específicas que permitieran identificar intervenciones emergentes y basadas en dianas moleculares. Esto permitió una exploración exhaustiva de las terapias que han mostrado eficacia en el tratamiento de los G-NETs, así como las áreas en las que aún es necesario continuar con la investigación para mejorar los resultados terapéuticos.



RESULTADOS

De la fisiología a la enfermedad: Mecanismos y factores implicados

La patogénesis de los G-NETs gástricos se puede dividir en dos categorías: dependientes de gastrina e independientes de gastrina. Las células parietales gástricas secretan ácido en respuesta a varios estímulos, como la acetilcolina, la histamina y la gastrina, que activan las células ECL del fondo gástrico. La gastrina, secretada por las células G en el antro gástrico, estimula la liberación de histamina por las células ECL, la cual activa las células parietales para la producción de ácido. La disfunción de este proceso, mediante un aumento de gastrina, está asociada con el desarrollo de los G-NETs de tipo I y II(11-13).

Los G-NETs tipo I están vinculados a la gastritis atrófica, un proceso inmunológico que lleva a hipoclorhidria o aclorhidria, lo que genera un ciclo de retroalimentación positiva que aumenta los niveles de gastrina. Esto hiperestimula las células ECL, resultando en hipertrofia y neoplasia. Los G-NETs tipo II están relacionados con síndromes como los gastrinomas esporádicos o el síndrome de Zollinger-Ellison, en los que la gastrina se secreta de manera autónoma, sin la capacidad de retroalimentación negativa, lo que también causa la hiperestimulación de las células ECL y el desarrollo de tumores(11,14,15).

Por otro lado, los G-NETs tipo III suelen ser esporádicos y no dependen de la gastrina. Algunos proponen la existencia de un tipo IV de G-NETs, que se comportan de manera similar al tipo III, pero con características de carcinomas neuroendocrinos (NEC) y un defecto en la secreción de ácido gástrico, o bien como tumores no derivados de ECL. Sin embargo, la asociación de estos tumores con el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) sigue siendo incierta(16,17).

Los G-NETs gástricos pueden presentar síntomas generales de cáncer gástrico, como pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas y sangrado gastrointestinal. Los tumores tipo I son de bajo grado y suelen crecer lentamente, con un riesgo de malignidad inferior al 3%, siendo a menudo asintomáticos y detectados incidentalmente en endoscopia.

Cuando son sintomáticos, pueden causar dolor abdominal, hemorragias y vómitos. Su tasa de supervivencia es alta, similar a la de la población general(11,18,19).



Los G-NETs tipo II tienen una tasa de metástasis mayor (10%-30%) y una supervivencia a 5 años de aproximadamente 70%. Estos tumores a menudo se asocian con síntomas del síndrome de Zollinger-Ellison, como acidez, úlceras gástricas y diarrea(18,19).

En contraste, los G-NETs tipo III son los más agresivos, con el mayor potencial maligno y la tasa de supervivencia más baja. Estos tumores suelen presentar síntomas solo en etapas avanzadas, y sus manifestaciones incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y pérdida de peso(20,21). En casos de metástasis hepática o enfermedad avanzada, los pacientes pueden desarrollar síndrome carcinoide, con síntomas como rubor, palpitaciones y diarrea debido al aumento de serotonina circulante. Este síndrome también puede estar asociado con enfermedad valvular derecha, lo que provoca síntomas cardíacos(22). El manejo de los G-NETs requiere un entendimiento profundo de su fisiopatología. Estos tumores pueden originarse por mecanismos dependientes o independientes de la gastrina, lo que influye en su comportamiento clínico y terapéutico (Figura 2).

Detección y clasificación del tumor: Estrategias modernas

El diagnóstico de los G-NETs gástricos generalmente comienza con una endoscopia superior (EGD) para observar directamente la mucosa gástrica y tomar biopsias de lesiones sospechosas. Los tumores tipo I, por lo general, se descubren incidentalmente durante endoscopias realizadas por otros motivos. Durante la endoscopia, los tumores se presentan como lesiones pequeñas y polipoides, comúnmente en el cuerpo y fondo gástrico. La ecografía endoscópica (EUS) puede ayudar a evaluar la profundidad de invasión y la afectación ganglionar(23–26).

El diagnóstico definitivo se confirma mediante el examen histopatológico de la biopsia, con tinciones inmunohistoquímicas que incluyen cromogranina A y sinaptofisina para confirmar el origen neuroendocrino. El índice Ki-67 es crucial para determinar el grado del tumor y su potencial maligno(27,28).

En cuanto a las pruebas de laboratorio, la cromogranina A sérica es el biomarcador más utilizado, especialmente en tumores tipo I y II. Para los tumores tipo II, se deben medir los niveles de gastrina sérica, ya que en el síndrome de Zollinger-Ellison, la gastrina eleva la proliferación de las células ECL(29,30). Es recomendable suspender los inhibidores de la bomba de protones (IBP) al menos 2 semanas antes de las pruebas para evitar alterar los resultados(31).



Para la estadificación, se utilizan imágenes de TC o RM abdominal y pélvica, que permiten evaluar la carga tumoral y posibles metástasis(32,33). Además, la imagenología con receptores de somatostatina, como el PET con Galio-68 DOTATATE, es útil para detectar metástasis y guiar decisiones terapéuticas, como el uso de análogos de somatostatina(34,35). En casos avanzados, cuando los tumores pierden la expresión de estos receptores, el PET con FDG puede identificar tumores de mayor actividad metabólica(34,35). La clasificación TNM del AJCC es la más comúnmente utilizada. Los estadios I y II incluyen tumores con invasión local limitada y sin metástasis, mientras que el estadio III implica tumores con extensión a la serosa o ganglios linfáticos cercanos. El estadio IV incluye tumores metastásicos(36). El diagnóstico y clasificación de los G-NETs se basa en diversas técnicas endoscópicas, biomarcadores y estudios de imagenología avanzada, cada uno contribuyendo a la caracterización y el manejo adecuado del paciente (Figura 3).

Manejo de los tumores gástricos neuroendocrinos Tipo I

El manejo de los G-NETs tipo I se centra principalmente en la resección endoscópica y la vigilancia en caso de tumores pequeños (< 1,0 cm) y de bajo grado (G1 o bajo G2). En casos de tumores más grandes (> 2,0 cm) o aquellos con características de alto riesgo o grado (G3 o alto G2), se considera una resección más extensa o cirugía, según las recomendaciones de la North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) y otras entidades. Si varios tumores pequeños no son resecables o si hay recurrencia, los pacientes a menudo inician tratamiento con análogos de somatostatina. Para los tumores pequeños únicos o pocos, se debe realizar una resección completa (R0). Si la resección es incompleta (R1), los siguientes pasos dependen del grado; para los de bajo grado, se recomienda repetir la resección endoscópica, mientras que los tumores de grado más alto requieren resección quirúrgica, según el enfoque escalonado de la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)(37–39).

Para tumores de tamaño intermedio (1,0-2,0 cm), ENETS sugiere realizar una ecografía endoscópica (EUS) para evaluar la profundidad y la afectación de los ganglios linfáticos locales(38). Si el tumor alcanza la capa muscular o se confirma la afectación ganglionar en la EUS, se recomienda la resección quirúrgica de entrada. Para los G2 de tipo I de alto riesgo, se sugiere una resección limitada con muestreo de ganglios linfáticos locales; sin embargo, si el paciente tiene metástasis conocidas, se puede recomendar una gastrectomía más agresiva (considerando gastrectomía subtotal o total según la



localización) con linfadenectomía D2. De lo contrario, los tumores de tamaño intermedio se tratan como los tumores G1 más pequeños, y los siguientes pasos dependen del estado R0 vs R1. En cuanto a la resección quirúrgica de los tumores tipo I, los pacientes se benefician de la inclusión de una antrectomía, ya que la eliminación de las células que secretan gastrina elimina la fuente de esta hormona(38,40,41).

Manejo de los tumores gástricos neuroendocrinos Tipo II

El tratamiento de los G-NETs tipo II se centra en el manejo de los gastrinomas que los alimentan, ya que estos tumores se han observado en algunos casos con regresión cuando se interrumpe el suministro de gastrina mediante análogos de somatostatina o cirugía [68]. El estándar de oro para la resección de gastrinomas, que generalmente se localizan en el duodeno o la cabeza del páncreas, es la pancreatocistoductectomía duodenopancreática (procedimiento de Whipple). Este enfoque quirúrgico es eficaz para eliminar el gastrinoma y controlar la secreción excesiva de gastrina que impulsa el desarrollo del G-NET(42,43).

Si el paciente no es candidato para una cirugía de Whipple debido a comorbilidades o la localización del tumor, entonces se pueden considerar alternativas quirúrgicas más localizadas, como una resección quirúrgica parcial del tumor o una escisión endoscópica, con el objetivo de reducir la carga tumoral y controlar los síntomas[3,63]. En caso de que la cirugía no sea viable o el paciente no sea apto para estos procedimientos, la mejor opción es el tratamiento médico con análogos de somatostatina, que son efectivos en reducir los niveles de gastrina y controlar la progresión del tumor gastrino-dependiente(38,42,43). Este enfoque multidisciplinario es crucial, ya que los tumores tipo II pueden ser difíciles de manejar debido a su dependencia de gastrina, lo que exige una evaluación cuidadosa y un tratamiento adecuado para controlar tanto la secreción hormonal como el crecimiento tumoral.

Manejo de los tumores gástricos neuroendocrinos Tipo III

Los G-NETs tipo III son los tumores más agresivos, por lo que requieren un manejo más invasivo. Dependiendo del tamaño, la localización y la invasividad, se consideran diferentes grados de resección. El cirujano debe decidir la extensión de la resección gástrica necesaria (resección en cuña, gastrectomía subtotal o total) y el grado de muestreo de ganglios linfáticos que se debe realizar. Con los avances en la resección endoscópica, en algunos casos seleccionados, se puede realizar una resección endoscópica menos invasiva o una resección en cuña si el tumor es pequeño (< 1.0-1.5 cm) y tiene un grado bajo



(G1/G2)(38,41,44,45). Esto es especialmente relevante cuando una cirugía extensa representa un riesgo elevado para el paciente. Sin embargo, el uso de resección en cuña en tumores de grado intermedio (G2) o de tamaño intermedio (1.0-2.0 cm) sigue siendo un tema de debate. Aunque el subtipo es importante, investigaciones previas y evidencia más reciente confirman que el tamaño y el grado del tumor son factores determinantes en el pronóstico, y por lo tanto, guían la agresividad de la cirugía(44–47).

Para los tumores de alto grado (G3), se recomienda realizar una resección radical con gastrectomía subtotal o total, acompañada de linfadenectomía, tal como sugieren organizaciones como NANETS y ENETS. Este enfoque agresivo es especialmente crucial en casos de tumores G3 (Ki67 > 20%), enfermedad metastásica o tumores grandes (> 2.0 cm). Además, si la patología postoperatoria muestra metástasis ganglionares, un grado tumoral superior al de la biopsia original, invasión linfovascular o resección incompleta (R1), podría ser necesaria una resección quirúrgica radical subsecuente tras una resección en cuña limitada(48,49). En cuanto al tratamiento neoadyuvante o adyuvante para estos pacientes, aún no existe consenso dentro de la comunidad médica(46,48).

Manejo de la enfermedad metastásica y terapias perioperatorias en tumores gástricos neuroendocrinos

El manejo de los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs) metastásicos depende de múltiples factores, como la localización de las metástasis y la extensión de la enfermedad. En casos de metástasis hepáticas aisladas, especialmente cuando están localizadas en un solo lóbulo, la resección hepática puede ser beneficiosa, ya que tanto los síntomas como la supervivencia se han visto mejorados tras esta intervención. En metástasis de NETs gastrointestinales al hígado, la ablación hepática o la radioembolización, combinadas o no con resección hepática, pueden ser utilizadas para tratar más del 90% de la carga tumoral, aunque es importante notar que la mayor parte de esta evidencia proviene de estudios sobre NETs gastrointestinales en general, no específicamente sobre los carcinoides gástricos debido a su rareza(50–52).

Para pacientes con enfermedad metastásica más extendida, diversas opciones terapéuticas han demostrado ser efectivas. Los análogos de somatostatina, como octreótido LAR y lanreótido, son comúnmente utilizados para controlar los síntomas y ralentizar el crecimiento de tumores bien diferenciados.



Estos medicamentos funcionan al imitar la acción de la somatostatina natural, que inhibe la liberación de diversas hormonas y factores de crecimiento, incluyendo la gastrina. Su principal mecanismo de acción radica en la unión a los receptores de somatostatina en las células tumorales, lo que lleva a la inhibición de la secreción hormonal y a la reducción del crecimiento tumoral(53–56). Estudios previos sugieren que estos agentes también pueden mejorar la supervivencia libre de enfermedad al reducir la proliferación celular y la diseminación de las metástasis(53,56).

La terapia de radionúclidos con receptores de péptidos (PRRT), utilizando Lutecio-177 DOTATATE (un radionúclido emisor beta), ha demostrado un gran potencial en el tratamiento de tumores NET, incluidos los gástricos. Esta terapia se basa en la administración de un radionúclido que se une a los receptores de somatostatina en las células tumorales, lo que permite la emisión de radiación beta directamente en el tumor, reduciendo así la masa tumoral. Los ensayos clínicos, como los NETTER-1 y NETTER-2, han demostrado la eficacia de esta terapia en los tumores neuroendocrinos del intestino medio y en tumores gastroenteropancreáticos, incluidos los gástricos(57–62).

En cuanto a la quimioterapia, los tratamientos utilizados incluyen agentes como 5-fluorouracilo, doxorrubicina y estreptozocina, que han sido eficaces en el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos metastásicos. Estos agentes funcionan inhibiendo la síntesis de ADN en las células tumorales, lo que impide su replicación y causa la muerte celular. Además, capecitabina, oxaliplatino y temozolomida se han propuesto para tratar los carcinomas neuroendocrinos digestivos progresivos, ya que son agentes capaces de interferir en la formación de ADN y reparar el daño celular, deteniendo la proliferación de células malignas(41,63,64).

Everolimus, un inhibidor de mTOR, también ha mostrado efectos antitumorales significativos cuando se combina con octreótido LAR en ensayos clínicos. El mTOR (diana de rapamicina en mamíferos) es una proteína clave en la regulación de la proliferación celular, la supervivencia y la angiogénesis. Al inhibir mTOR, everolimus interrumpe varias vías de señalización celular esenciales para el crecimiento tumoral, especialmente en tumores neuroendocrinos avanzados. Sin embargo, su uso en el síndrome carcinoide no ha sido completamente establecido, lo que subraya la necesidad de estudios adicionales(65,66).



En términos de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, no hay consenso en la comunidad médica sobre su rol en el tratamiento de los G-NETs metastásicos, aunque existen indicios de que podría ser útil en ciertos casos de tumores más agresivos o en progresión rápida. Las guías del National Comprehensive Cancer Network sugieren regímenes que incluyen cabozantinib, especialmente en pacientes que ya han sido tratados previamente con everolimus o Lutecio-177 DOTATATE, junto con PRRT, octreótido y lanreótido, como opciones viables de tratamiento en tumores metastásicos del tracto gastrointestinal(38,45,49,54,63).

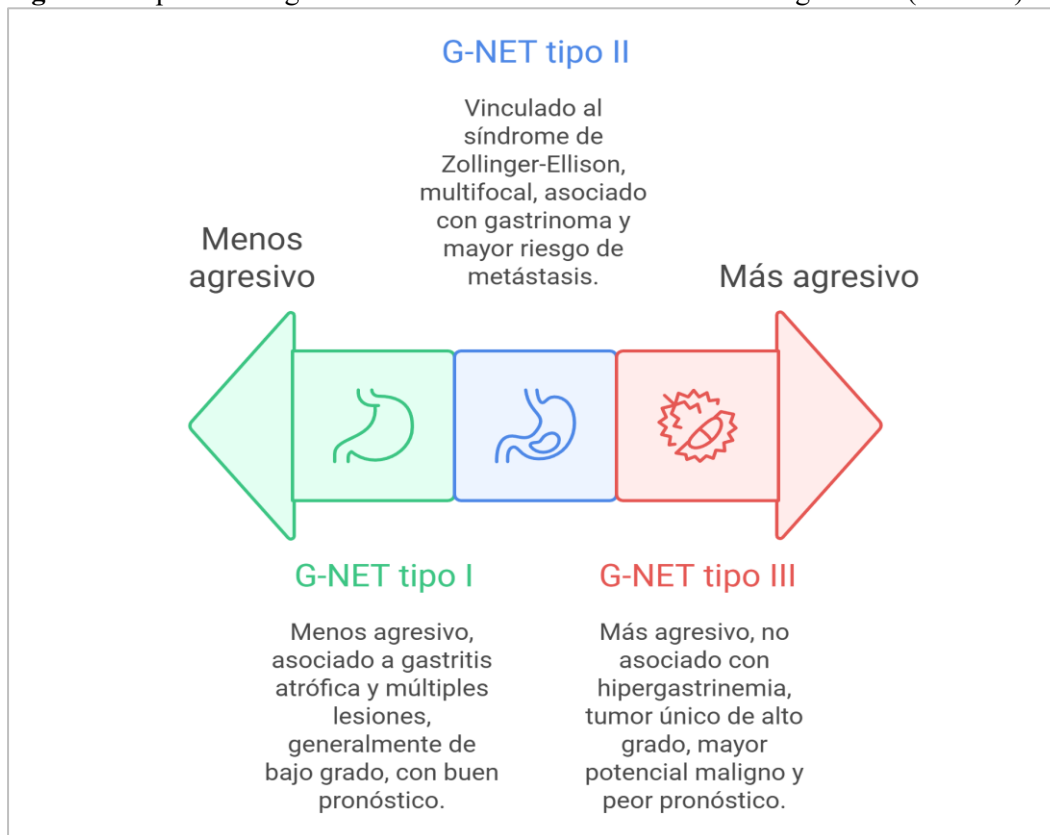
En cuanto a las consideraciones perioperatorias, aunque el síndrome carcinoide no es común en los tumores gástricos neuroendocrinos, los cirujanos deben estar alerta a la posibilidad de crisis carcinoide, una complicación potencialmente mortal. Este síndrome puede desencadenarse por procedimientos menores, estrés emocional severo, inducción de anestesia o manipulación tumoral durante cirugía. Si se sospecha de síndrome carcinoide, se debe evaluar el nivel de 5-hidroxiindolacético ácido (5-HIAA), ya que niveles elevados de 5-HIAA, cromogranina A y carga tumoral se correlacionan con un mayor riesgo de crisis carcinoide. La prevención de la crisis se realiza idealmente con octreótido, un análogo de somatostatina, que imita la acción de la hormona natural para inhibir su liberación endógena. En casos agudos, el octreótido intravenoso se administra de forma inmediata. Evidencia emergente sugiere que el uso de vasopresores podría acelerar la resolución de la crisis durante un episodio intraoperatorio(67–70).

El abordaje clínico de los tumores neuroendocrinos gástricos exige integrar en una sola ruta de decisión la confirmación histológica, la clasificación fisiopatológica y la selección del tratamiento más adecuado según el estadio y el subtipo tumoral, de modo que el proceso asistencial siga una secuencia reproducible desde la sospecha endoscópica inicial hasta el seguimiento multidisciplinario del paciente (Figura 4).



ILUSTRACIONES, TABLAS, FIGURAS.

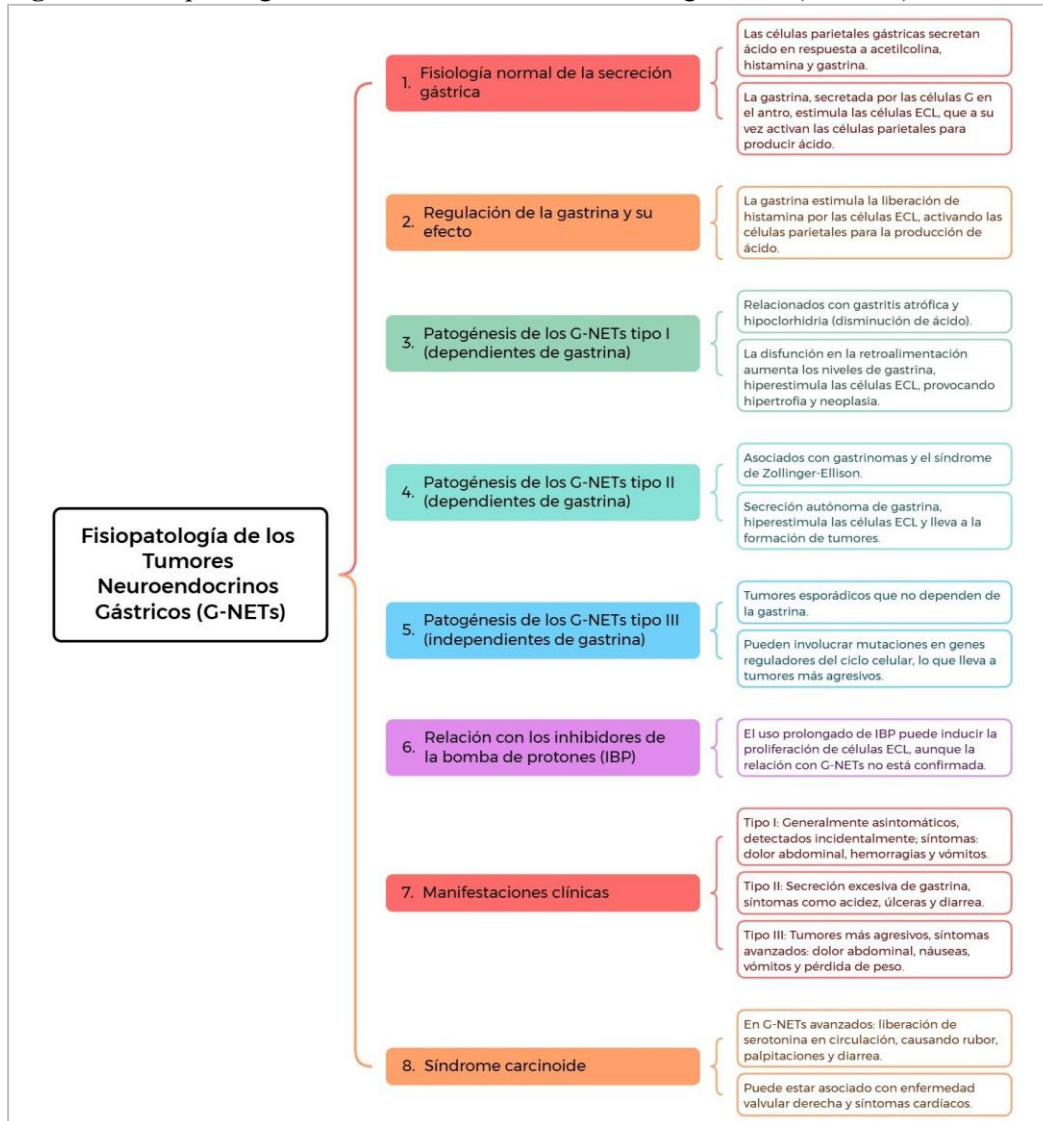
Figura 1. Espectro de agresividad de los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs)



Elaboración propia

Descripción: Espectro de agresividad de los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs), clasificándolos en tres tipos según su comportamiento clínico y patológico. El G-NET tipo I (más hacia la izquierda) es el menos agresivo, asociado con gastritis atrófica y caracterizado por tumores múltiples de bajo grado, con un buen pronóstico. El G-NET tipo II, ubicado en el centro, está vinculado al síndrome de Zollinger-Ellison, presentándose como una neoplasia multifocal y generalmente acompañada de un gastrinoma. Este subtipo tiene un mayor riesgo de metástasis y una agresividad moderada. Finalmente, el G-NET tipo III (más hacia la derecha) es el más agresivo, no asociado con hipergastrinemia, con un tumor único de alto grado y un mayor potencial maligno, lo que se traduce en un peor pronóstico. Este espectro ilustra cómo varía la agresividad de los G-NETs, lo que impacta en las decisiones terapéuticas. Abreviaturas: G-NETs: Tumores Neuroendocrinos Gástricos. Síndrome de Zollinger-Ellison: Trastorno caracterizado por la secreción excesiva de gastrina, lo que provoca una producción gástrica aumentada y la formación de tumores neuroendocrinos gástricos.

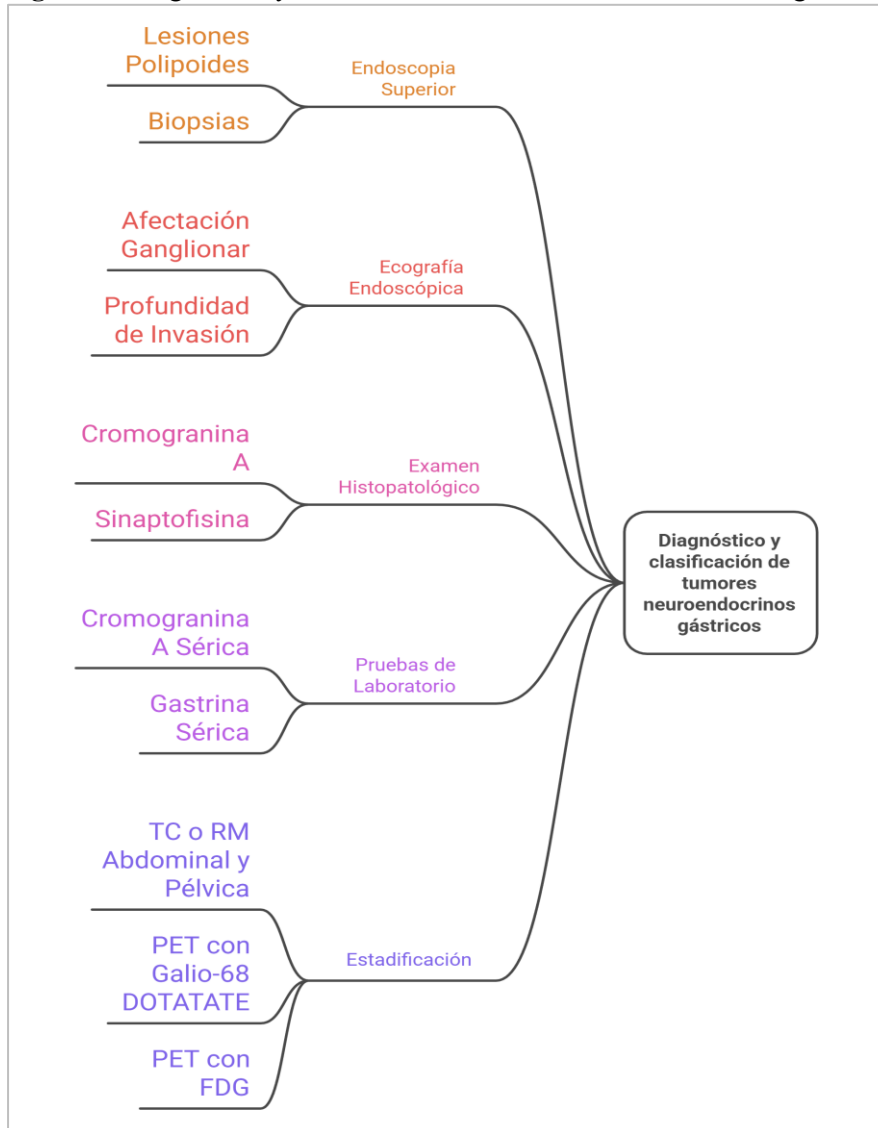
Figura 2. Fisiopatología de los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs)



Elaboración propia.

Descripción: Principales mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs), abordando su origen en las células parietales y ECL, su relación con la gastrina, y las diferencias entre los subtipos de G-NETs (tipo I, II y III). Además, se exploran los factores implicados en cada tipo de tumor, desde la gastritis atrófica asociada al tipo I, hasta la secreción autónoma de gastrina en el tipo II, y los mecanismos independientes de gastrina en el tipo III. También se discute la relación con el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), y las manifestaciones clínicas asociadas, así como el síndrome carcinoide en casos avanzados. Abreviaturas: G-NETs: Tumores Neuroendocrinos Gástricos. IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones.

Figura 3. Diagnóstico y clasificación de tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs)

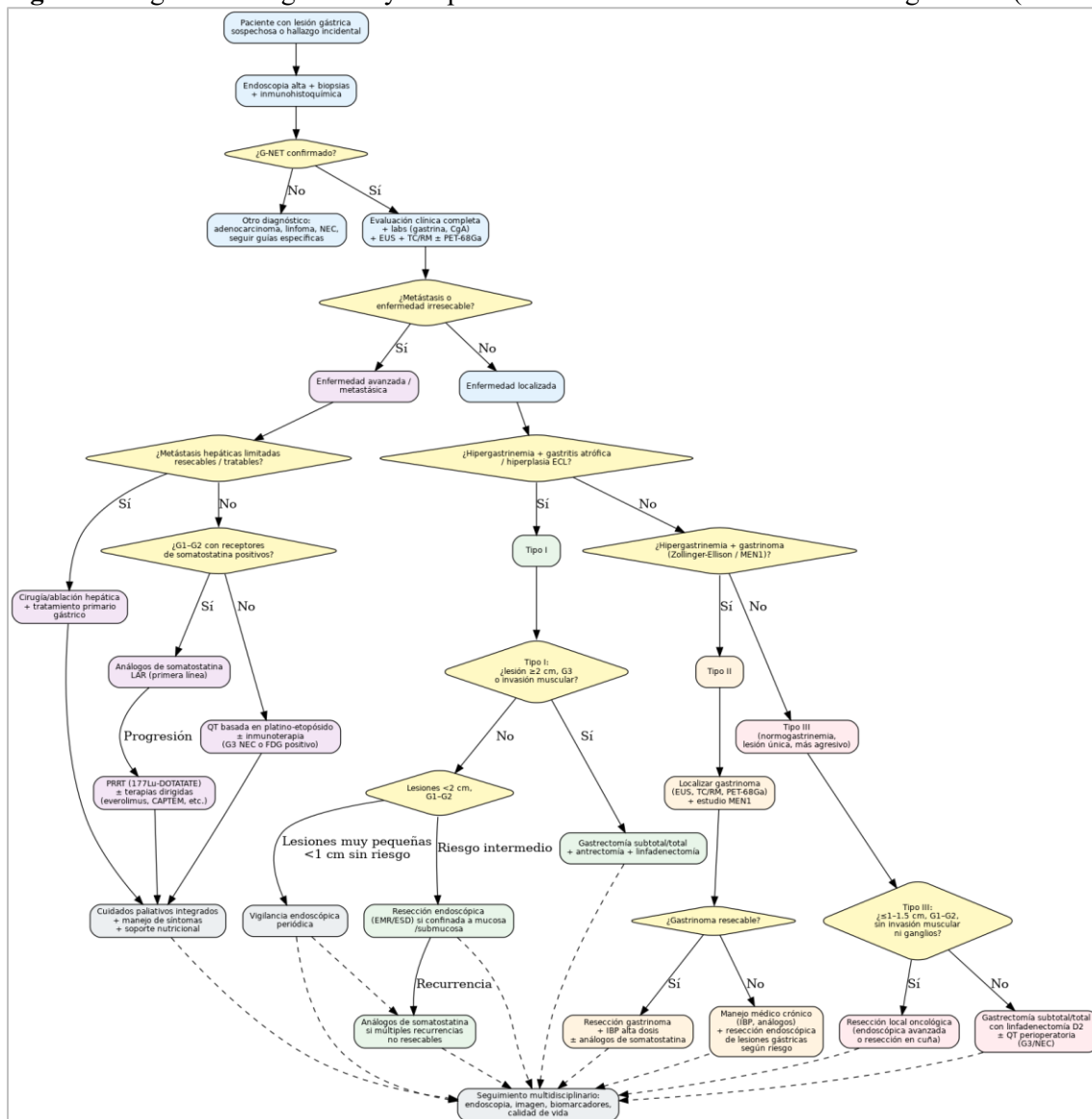


Elaboración propia.

Descripción: Diagnóstico y clasificación de los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs), destacando las diferentes técnicas y biomarcadores utilizados en su identificación y caracterización. Se incluyen pruebas endoscópicas como la endoscopia superior, que permite la observación de lesiones polipoides en el estómago, y la ecografía endoscópica para evaluar la profundidad de invasión y la afectación ganglionar. Se resalta también la importancia de las biopsias gástricas, que se complementan con el análisis histopatológico para confirmar el diagnóstico. En cuanto a los biomarcadores, la cromogranina A y la sinaptofisina son esenciales en la inmunohistoquímica para identificar la naturaleza neuroendocrina del tumor, mientras que los niveles de cromogranina A sérica y gastrina sérica se utilizan para evaluar la carga tumoral y el síndrome de Zollinger-Ellison, respectivamente.

Además, se destacan los estudios de imagen, como la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) abdominal y pélvica, que permiten detectar metástasis y evaluar la extensión tumoral, y el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) con Galio-68 DOTATATE para localizar tumores que expresan receptores de somatostatina. El PET con FDG se emplea para identificar tumores de alta actividad metabólica. Finalmente, se aborda la estadificación, que es crucial para determinar el grado de invasión y el tratamiento adecuado de los G-NETs. Abreviaturas: G-NETs: Tumores Neuroendocrinos Gástricos. TC: Tomografía Computarizada. RM: Resonancia Magnética. PET: Tomografía por Emisión de Positrones. FDG: Fluorodesoxiglucosa. IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones.

Figura 4. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de los tumores neuroendocrinos gástricos (G-NETs)



Elaboración propia.



Descripción: Abordaje diagnóstico y terapéutico propuesto de los G-NETs que inicia con la identificación de una lesión gástrica sospechosa o un hallazgo incidental, seguida por endoscopia alta con biopsias e inmunohistoquímica; si no se confirma un G-NET, se redirige hacia otros diagnósticos como adenocarcinoma, linfoma o NEC, mientras que si se confirma, se realiza una evaluación integral con historia clínica, determinación de gastrina y CgA, EUS, TC/RM y, según el riesgo, PET-68Ga para descartar enfermedad avanzada o irresecable; la presencia de metástasis orienta hacia un bloque específico de manejo de enfermedad metastásica y, en ausencia de estas, se clasifica la enfermedad localizada mediante nodos que interrogan por hipergastrinemia con gastritis atrófica/hiperplasia ECL (tipo I), hipergastrinemia asociada a gastrinoma o MEN1 (tipo II) o normogastrinemia con lesión única más agresiva (tipo III). A partir de esa clasificación, el algoritmo despliega para el tipo I decisiones escalonadas según tamaño, grado y profundidad: tumores grandes (≥ 2 cm, G3 o con invasión muscular) se tratan con gastrectomía subtotal o total con antrectomía y linfadenectomía, mientras que las lesiones intermedias se manejan con resección endoscópica avanzada (EMR/ESD) y las muy pequeñas (< 1 cm y bajo riesgo) con vigilancia; en caso de recurrencia múltiple no resecable se añaden análogos de somatostatina LAR. Para el tipo II se plantea la localización del gastrinoma mediante EUS, TC/RM y PET-68Ga y, si es resecable, su extirpación quirúrgica combinada con IBP a altas dosis y/o análogos de somatostatina, adaptando el manejo de las lesiones gástricas al esquema del tipo I; si el gastrinoma no es resecable, el tratamiento se centra en el control médico crónico y la resección endoscópica de lesiones sintomáticas. En el tipo III, un nodo discrimina las lesiones pequeñas ($\leq 1-1,5$ cm, G1-G2 y sin ganglios) candidatas a resección local oncológica frente a tumores de mayor tamaño, mayor grado o con factores de alto riesgo que se derivan a gastrectomía oncológica con linfadenectomía D2, con posibilidad de QT perioperatoria en G3/NEC. El bloque de enfermedad avanzada/metastásica valora primero si las metástasis hepáticas son limitadas y tratables, en cuyo caso se prioriza cirugía o ablación hepática asociada al tratamiento del primario; si no lo son, otro nodo revisa la positividad de receptores de somatostatina y el grado tumoral para indicar análogos de somatostatina LAR como primera línea en G1-G2 SSTR-positivos, reservando PRRT (^{177}Lu -DOTATATE) y/o terapias dirigidas (como CAPTEM u otros esquemas) ante progresión, y QT basada en platino-etopósido \pm inmunoterapia para G3 NEC o tumores predominantemente FDG positivos; finalmente, todos los caminos convergen en un



nodo de cuidados paliativos integrados y en un nodo global de seguimiento multidisciplinario que incluye endoscopia, imagen seriada, biomarcadores y valoración de calidad de vida. Abreviaturas: G-NET: tumor neuroendocrino gástrico; NEC: carcinoma neuroendocrino; EUS: ecografía endoscópica; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; PET-68Ga: tomografía por emisión de positrones con 68Ga-DOTATATE; CgA: cromogranina A; ECL: células enterocromafines-like; MEN1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1; G1/G2/G3: grados histológicos 1, 2 y 3 según índice Ki-67; EMR: mucosectomía endoscópica; ESD: disección submucosa endoscópica; IBP: inhibidor de la bomba de protones; QT: quimioterapia; PRRT: terapia con radionúclidos dirigida a receptores peptídicos; LAR: formulación de liberación prolongada (long-acting release); CAPTEM: combinación de capecitabina y temozolomida; FDG: 18F-fluorodesoxiglucosa.

CONCLUSIONES

El manejo de los tumores neuroendocrinos gástricos sigue siendo un desafío clínico, dadas sus características raras y la complejidad en su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, el avance en las técnicas de imagenología, los tratamientos dirigidos y la mayor comprensión de la fisiopatología han permitido una mejora significativa en la atención de estos pacientes. A pesar de los progresos, persisten importantes lagunas en el conocimiento sobre las mejores estrategias terapéuticas, especialmente en tumores agresivos o metastásicos. La investigación continua y la colaboración multidisciplinaria son esenciales para mejorar el pronóstico de los pacientes, optimizar los enfoques quirúrgicos y farmacológicos, y establecer protocolos más estandarizados que guíen el manejo clínico de estos tumores.

Además, el futuro del tratamiento de los G-NETs gástricos parece estar en la personalización de la terapia, adaptando los enfoques según el subtipo tumoral, el grado, y la respuesta individual a las terapias. La integración de nuevas tecnologías, como la PRRT y los tratamientos basados en moléculas específicas, abre nuevas puertas para el tratamiento de metástasis y enfermedad avanzada. En este contexto, el desafío para la comunidad médica es no solo mejorar los tratamientos disponibles, sino también enfocar los esfuerzos en la prevención y la detección temprana de los tumores, lo que podría transformar la trayectoria clínica de los pacientes y ofrecerle mejores perspectivas a largo plazo.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abbott, A., Sakellis, C. G., Andersen, E., Kuzuhara, Y., Gilbert, L., Boyle, K., Kulke, M. H., Chan, J. A., Jacene, H. A., & Van den Abbeele, A. D. (2018). Guidance on (177)Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy from the Experience of a Single Nuclear Medicine Division. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(3), 237–244. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.209148>
- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. In *CA: a cancer journal for clinicians* (Vol. 67, Issue 2, pp. 93–99). <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- Ammann, M., Kinney, M. A. O., Gudmundsdottir, H., Santol, J., Thiels, C. A., Warner, S. G., Truty, M. J., Kendrick, M. L., Smoot, R. L., Anderson, A. L., Halfdanarson, T. R., Nagorney, D. M., & Starlinger, P. P. (2024). Comparison of Octreotide and Vasopressors as First-Line Treatment for Intraoperative Carcinoid Crisis. In *Annals of surgical oncology* (Vol. 31, Issue 6, pp. 3976–3977). <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15264-2>
- Campana, D., Ravizza, D., Ferolla, P., Faggiano, A., Grimaldi, F., Albertelli, M., Ricci, C., Santini, D., Brighi, N., Fazio, N., Colao, A., Ferone, D., & Tomassetti, P. (2017). Risk factors of type 1 gastric neuroendocrine neoplasia in patients with chronic atrophic gastritis. A retrospective, multicentre study. *Endocrine*, 56(3), 633–638. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1099-y>
- Caplin, M. E., Pavel, M., Ćwikła, J. B., Phan, A. T., Raderer, M., Sedláčková, E., Cadiot, G., Wolin, E. M., Capdevila, J., Wall, L., Rindi, G., Langley, A., Martinez, S., Blumberg, J., & Ruzsniowski, P. (2014). Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine*, 371(3), 224–233. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316158>
- Castillo, J. G., Filsoufi, F., Adams, D. H., Raikhelkar, J., Zaku, B., & Fischer, G. W. (2008). Management of patients undergoing multivalvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *British Journal of Anaesthesia*, 101(5), 618–626. <https://doi.org/10.1093/bja/aen237>



- Choi, C. K. (2014). Anesthetic considerations and management of a patient with unsuspected carcinoid crisis during hepatic tumor resection. *Middle East Journal of Anaesthesiology*, 22(5), 515–518.
- Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., & Xu, Y. (2017). Trends in the Incidence , Prevalence , and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*, 3(10), 1–2. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
- Dasari, A., Wallace, K., Halperin, D. M., Maxwell, J., Kunz, P., Singh, S., Chasen, B., & Yao, J. C. (2025). Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in the US. *JAMA Network Open*, 8(6), e2515798. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.15798>
- Dell’Unto, E., Esposito, G., Rinzivillo, M., Marasco, M., Annibale, B., & Panzuto, F. (2024). Type 3 gastric neuroendocrine neoplasms: the rising promise of conservative endoscopic management. *Frontiers in Medicine*, 11, 1327864. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1327864>
- Delle Fave, G., O’Toole, D., Sundin, A., Taal, B., Ferolla, P., Ramage, J. K., Ferone, D., Ito, T., Weber, W., Zheng-Pei, Z., De Herder, W. W., Pascher, A., & Ruzniewski, P. (2016). ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*, 103(2), 119–124. <https://doi.org/10.1159/000443168>
- Eads, J. R., Halfdanarson, T. R., Asmis, T., Bellizzi, A. M., Bergsland, E. K., Dasari, A., El-Haddad, G., Frumovitz, M., Meyer, J., Mitra, E., Myrehaug, S., Nakakura, E., Raj, N., Soares, H. P., Untch, B., Vijayvergia, N., & Chan, J. A. (2023). Expert Consensus Practice Recommendations of the North American Neuroendocrine Tumor Society for the management of high grade gastroenteropancreatic and gynecologic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer*, 30(8). <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0206>
- Engevik, A. C., Kaji, I., & Goldenring, J. R. (2020). The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiological Reviews*, 100(2), 573–602. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2019>
- Exarchou, K., Kamieniarz, L., Tsoli, M., Victor, A., Oleinikov, K., Khan, M. S., Srirajaskanthan, R., Mandair, D., Grozinsky-Glasberg, S., Kaltsas, G., Howes, N., Pritchard, D. M., & Toumpanakis, C. (2021). Is local excision sufficient in selected grade 1 or 2 type III gastric neuroendocrine neoplasms? *Endocrine*, 74(2), 421–429. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02775-1>
- Exarchou, K., Stephens, N. A., Moore, A. R., Howes, N. R., & Pritchard, D. M. (2022). New



- Developments in Gastric Neuroendocrine Neoplasms. *Current Oncology Reports*, 24(1), 77–88.
<https://doi.org/10.1007/s11912-021-01175-y>
- Fang, C., Wang, W., Feng, X., Sun, J., Zhang, Y., Zeng, Y., Wang, J., Chen, H., Cai, M., Lin, J., Chen, M., Chen, Y., Li, Y., Li, S., Chen, J., & Zhou, Z. (2017). Nomogram individually predicts the overall survival of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *British Journal of Cancer*, 117(10), 1544–1550. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.315>
- Felder, S., Jann, H., Arsenic, R., Denecke, T., Prasad, V., Knappe-Drzikova, B., Maasberg, S., Wiedenmann, B., Pavel, M., Pascher, A., & Pape, U. F. (2019). Gastric neuroendocrine neoplasias: manifestations and comparative outcomes. *Endocrine-Related Cancer*, 26(9), 751–763.
<https://doi.org/10.1530/ERC-18-0582>
- Guo, X., Zhao, X., Huang, G., & Yu, Y. (2024). Advances in Endoscopic Diagnosis and Treatment of Gastric Neuroendocrine Neoplasms. *Digestive Diseases and Sciences*, 69(1), 27–35.
<https://doi.org/10.1007/s10620-023-08180-0>
- Haastrup, P. F., Jarbøl, D. E., Thompson, W., Hansen, J. M., Søndergaard, J., & Rasmussen, S. (2021). When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterology*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000563>
- Hamada, K., Irisawa, A., Horikawa, Y., Shiwa, Y., Techigawara, K., Ishikawa, M., Nagahashi, T., Fukushima, D., Nishino, N., Sakuma, H., & Honda, M. (2023). Neuroendocrine tumor of the ampulla of Vater treated with endoscopic papillectomy: A case report. *DEN Open*, 3(1), e191.
<https://doi.org/10.1002/deo2.191>
- Hope, T. A., Abbott, A., Colucci, K., Bushnell, D. L., Gardner, L., Graham, W. S., Lindsay, S., Metz, D. C., Pryma, D. A., Stabin, M. G., & Strosberg, J. R. (2019). NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with (177)Lu-DOTATATE. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 60(7), 937–943. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.230607>
- Huang, S.-F., Kuo, I.-M., Lee, C.-W., Pan, K.-T., Chen, T.-C., Lin, C.-J., Hwang, T.-L., & Yu, M.-C. (2015). Comparison study of gastrinomas between gastric and non-gastric origins. *World Journal of Surgical Oncology*, 13, 202. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0614-6>



- Hutchinson, L. (2014). Neuroendocrine cancer: CLARINET: new option for NETS. *Nature Reviews. Endocrinology*, 10(10), 577. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.133>
- Kaliszewski, K., Ludwig, M., Greniuk, M., Miłkowska, A., Zagórski, K., & Rudnicki, J. (2022). Advances in the Diagnosis and Therapeutic Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NENs). *Cancers*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/cancers14082028>
- Kidd, M., & Gustafsson, B. I. (2012). Management of gastric carcinoids (neuroendocrine neoplasms). *Current Gastroenterology Reports*, 14(6), 467–472. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0289-x>
- Kitay, A. M., Schneebacher, M.-T., Schmitt, A., Heschl, K., Kopic, S., Alfadda, T., Alsaihati, A., Link, A., & Geibel, J. P. (2018). Modulations in extracellular calcium lead to H(+)-ATPase-dependent acid secretion: a clarification of PPI failure. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 315(1), G36–G42. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00132.2017>
- Klöppel, G. (2011). Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer*, 18 Suppl 1, S1-16. <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0013>
- Klöppel, G., Rindi, G., Perren, A., Komminoth, P., & Klimstra, D. S. (2010). The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. In *Virchows Archiv: an international journal of pathology* (Vol. 456, Issue 6, pp. 595–597). <https://doi.org/10.1007/s00428-010-0924-6>
- Kobayashi, N., Takano, S., Ito, K., Sugiura, M., Ogawa, M., Takeda, Y., Okubo, N., Suzuki, A., Tokuhisa, M., Kaneta, T., Utsunomiya, D., Hata, M., Inoue, T., Hosono, M., Kinuya, S., & Ichikawa, Y. (2021). Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTA(0)-Tyr(3)-octreotate in combination with amino acid solution infusion in Japanese patients with somatostatin receptor-positive, progressive neuroendocrine tumors. *Annals of Nuclear Medicine*, 35(12), 1332–1341. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01674-9>
- Komarnicki, P., Musiałkiewicz, J., Stańska, A., Maciejewski, A., Gut, P., Mastorakos, G., & Ruchała, M. (2022). Circulating Neuroendocrine Tumor Biomarkers: Past, Present and Future. *Journal of Clinical Medicine*, 11(19). <https://doi.org/10.3390/jcm11195542>
- Kong, L., Yan, C., Nie, S., Jin, H., & Li, X. (2024). Comparison of proximal and distal gastric neuroendocrine carcinoma based on SEER database. *Scientific Reports*, 14(1), 25956.



<https://doi.org/10.1038/s41598-024-76689-z>

- Krieg, S., Roderburg, C., Fung, S., Luedde, T., Knoefel, W. T., & Krieg, A. (2022). Nuclear survivin is a prognosticator in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 148(9), 2235–2246. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04013-1>
- Kulkarni, H. R., Schuchardt, C., & Baum, R. P. (2013). Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu labeled somatostatin analogs DOTATATE and DOTATOC: contrasting renal dosimetry in the same patient. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, 194, 551–559. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27994-2_32
- Kulke, M. H., Anthony, L. B., Bushnell, D. L., de Herder, W. W., Goldsmith, S. J., Klimstra, D. S., Marx, S. J., Pasiaka, J. L., Pommier, R. F., Yao, J. C., & Jensen, R. T. (2010). NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*, 39(6), 735–752. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ebb168>
- Kunz, P. L., Reidy-Lagunes, D., Anthony, L. B., Bertino, E. M., Brendtro, K., Chan, J. A., Chen, H., Jensen, R. T., Kim, M. K., Klimstra, D. S., Kulke, M. H., Liu, E. H., Metz, D. C., Phan, A. T., Sippel, R. S., Strosberg, J. R., & Yao, J. C. (2013). Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*, 42(4), 557–577. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31828e34a4>
- Lawrence, B., Gustafsson, B. I., Chan, A., Svejda, B., Kidd, M., & Modlin, I. M. (2011). The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 40(1), 1–18, vii. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.005>
- Liu, E. H., Solorzano, C. C., Katznelson, L., Vinik, A. I., Wong, R., & Randolph, G. (2015). AACE/ACE disease state clinical review: diagnosis and management of midgut carcinoids. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(5), 534–545. <https://doi.org/10.4158/EP14464.DSC>
- Liu, K. Y., Goldrich, D. Y., Ninan, S. J., Filimonov, A., Lam, H., Govindaraj, S., & Illoreta, A. M. (2021). The value of (68) Gallium-DOTATATE PET/CT in sinonasal neuroendocrine tumor



- management: A case series. *Head & Neck*, 43(6), E30–E40. <https://doi.org/10.1002/hed.26695>
- Nagao, S., Yabuuchi, Y., Tanaka, K., Morihisa, Y., Kobayashi, T., Akiyama, S., Tanke, G., Wada, M., Morita, S., Inoue, S., Hobyung, C., Yamashita, D., & Inokuma, T. (2024). Multiple Gastric Neuroendocrine Tumors Associated with Long-term Use of a Proton Pump Inhibitor and a Potassium-competitive Acid Blocker. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 63(14), 2001–2010. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2857-23>
- Nikou, G. C., Toubanakis, C., Moulakakis, K. G., Pavlatos, S., Kosmidis, C., Mallas, E., Safioleas, P., Sakorafas, G. H., & Safioleas, M. C. (2011). Carcinoid tumors of the duodenum and the ampulla of Vater: current diagnostic and therapeutic approach in a series of 8 patients. Case series. *International Journal of Surgery (London, England)*, 9(3), 248–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2010.12.003>
- Nobels, F. R., Kwekkeboom, D. J., Coopmans, W., Schoenmakers, C. H., Lindemans, J., De Herder, W. W., Krenning, E. P., Bouillon, R., & Lamberts, S. W. (1997). Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(8), 2622–2628. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.8.4145>
- Ohlsson, H., Gålne, A., Trägårdh, E., Malmström, M., Sundlöv, A., & Almquist, M. (2022). Relationship between somatostatin receptor expressing tumour volume and health-related quality of life in patients with metastatic GEP-NET. *Journal of Neuroendocrinology*, 34(6), e13139. <https://doi.org/10.1111/jne.13139>
- Pak, L. M., Yang, T., & Wang, J. (2019). Further Classification for Node-Positive Gastric Neuroendocrine Neoplasms. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 23(4), 720–729. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3845-3>
- Panzuto, F., Magi, L., Esposito, G., Rinzivillo, M., & Annibale, B. (2021). Comparison of Endoscopic Techniques in the Management of Type I Gastric Neuroendocrine Neoplasia: A Systematic Review. *Gastroenterology Research and Practice*, 2021, 6679397. <https://doi.org/10.1155/2021/6679397>
- Panzuto, F., Ramage, J., Pritchard, D. M., van Velthuysen, M.-L. F., Schrader, J., Begum, N., Sundin,



- A., Falconi, M., & O'Toole, D. (2023). European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *Journal of Neuroendocrinology*, 35(8), e13306. <https://doi.org/10.1111/jne.13306>
- Pavel, M. E., Hainsworth, J. D., Baudin, E., Peeters, M., Hörsch, D., Winkler, R. E., Klimovsky, J., Lebwohl, D., Jehl, V., Wolin, E. M., Öberg, K., Van Cutsem, E., & Yao, J. C. (2011). Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 378(9808), 2005–2012. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61742-X)
- Pawlik, T. M. (2020). Management of Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. In *Surgical oncology clinics of North America* (Vol. 29, Issue 2, pp. xiii–xiv). <https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.02.001>
- Pellegrino, F., Granata, V., Fusco, R., Grassi, F., Tafuto, S., Perrucci, L., Tralli, G., & Scaglione, M. (2023). Diagnostic Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Technique Optimization and Tips and Tricks for Radiologists. *Tomography (Ann Arbor, Mich.)*, 9(1), 217–246. <https://doi.org/10.3390/tomography9010018>
- Pyun, D.-K., Moon, G., Han, J., Kim, M.-H., Lee, S. S., Seo, D.-W., & Lee, S.-K. (2004). A carcinoid tumor of the ampulla of Vater treated by endoscopic snare papillectomy. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 19(4), 257–260. <https://doi.org/10.3904/kjim.2004.19.4.257>
- Rinke, A., Wittenberg, M., Schade-Brittinger, C., Aminossadati, B., Ronicke, E., Gress, T. M., Müller, H.-H., & Arnold, R. (2017). Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology*, 104(1), 26–32. <https://doi.org/10.1159/000443612>
- Sachs, G., Shin, J. M., Vagin, O., Lambrecht, N., Yakubov, I., & Munson, K. (2007). The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41 Suppl 2(Suppl 2), S226-42. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31803233b7>
- Sadowski, S. M., Millo, C., Cottle-Delisle, C., Merkel, R., Yang, L. A., Herscovitch, P., Pacak, K., Simonds, W. F., Marx, S. J., & Kebebew, E. (2015). Results of (68)Gallium-DOTATATE



- PET/CT Scanning in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Journal of the American College of Surgeons*, 221(2), 509–517. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.005>
- Sato, Y., Hashimoto, S., Mizuno, K.-I., Takeuchi, M., & Terai, S. (2016). Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World Journal of Gastroenterology*, 22(30), 6817–6828. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i30.6817>
- Shah, S. C., Piazuelo, M. B., Kuipers, E. J., & Li, D. (2021). AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*, 161(4), 1325-1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>
- Singh, S., Halperin, D., Myrehaug, S., Herrmann, K., Pavel, M., Kunz, P. L., Chasen, B., Tafuto, S., Lastoria, S., Capdevila, J., García-Burillo, A., Oh, D.-Y., Yoo, C., Halfdanarson, T. R., Falk, S., Folitar, I., Zhang, Y., Aimone, P., de Herder, W. W., & Ferone, D. (2024). [(177)Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, p. *Lancet*, 403(10446), 2807–2817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00701-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00701-3)
- Singla, S., LeVea, C. M., Pokuri, V. K., Attwood, K. M., Wach, M. M., Tomaszewski, G. M., Kuvshinoff, B., & Iyer, R. (2016). Ki67 score as a potential predictor in the selection of liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors: a single institutional experience. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 7(3), 441–448. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.02.02>
- Sok, C., & Shah, M. M. (2024). ASO Author Reflections: Simplifying the Fundamentals of Gastric Neuroendocrine Tumor Management. *Annals of Surgical Oncology*, 31(3), 1519–1520. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14820-6>
- Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., Hendifar, A., Yao, J., Chasen, B., Mittra, E., Kunz, P. L., Kulke, M. H., Jacene, H., Bushnell, D., O’Dorisio, T. M., Baum, R. P., Kulkarni, H. R., Caplin, M., Lebtahi, R., Hobday, T., Delpassand, E., Van Cutsem, E., ... Krenning, E. (2017). Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *The New England Journal of Medicine*, 376(2), 125–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
- Strosberg, J. R., Yao, J. C., Bajetta, E., Aout, M., Bakker, B., Hainsworth, J. D., Ruzniewski, P. B.,



- Van Cutsem, E., Öberg, K., & Pavel, M. E. (2015). Efficacy of octreotide long-acting repeatable in neuroendocrine tumors: RADIANT-2 placebo arm post hoc analysis. *Endocrine-Related Cancer*, 22(6), 933–940. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0314>
- Tomassetti, P., Migliori, M., Caletti, G. C., Fusaroli, P., Corinaldesi, R., & Gullo, L. (2000). Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *The New England Journal of Medicine*, 343(8), 551–554. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008243430805>
- Tsoucalas, G., Karamanou, M., & Androustos, G. (2011). The eminent German pathologist Siegfried Oberndorfer (1876-1944) and his landmark work on carcinoid tumors. *Annals of Gastroenterology*, 24(2), 98–100. pmid:24713679
- Tsuboi, M., Niikura, R., Hayakawa, Y., Hirata, Y., Ushiku, T., & Koike, K. (2020). Distinct Features of Autoimmune Gastritis in Patients with Open-Type Chronic Gastritis in Japan. *Biomedicines*, 8(10). <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100419>
- Vannella, L., Lahner, E., & Annibale, B. (2012). Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. In *World journal of gastroenterology* (Vol. 18, Issue 12, pp. 1279–1285). <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i12.1279>
- Vanoli, A., La Rosa, S., Miceli, E., Klersy, C., Maragliano, R., Capuano, F., Persichella, A., Martino, M., Inzani, F., Luinetti, O., Di Sabatino, A., Sessa, F., Paulli, M., Corazza, G. R., Rindi, G., Bordi, C., Capella, C., & Solcia, E. (2018). Prognostic Evaluations Tailored to Specific Gastric Neuroendocrine Neoplasms: Analysis Of 200 Cases with Extended Follow-Up. *Neuroendocrinology*, 107(2), 114–126. <https://doi.org/10.1159/000489902>
- Woltering, E. A., Wright, A. E., Stevens, M. A., Wang, Y.-Z., Boudreaux, J. P., Mamikunian, G., Riopelle, J. M., & Kaye, A. D. (2016). Development of effective prophylaxis against intraoperative carcinoid crisis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 32, 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.03.008>
- Wu, Z., Shang, G., Zhang, K., Wang, W., Fan, M., & Lin, R. (2024). A nomogram incorporating treatment data for predicting overall survival in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a population-based cohort study. *International Journal of Surgery (London, England)*, 110(4), 2178–2186. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001080>



- Xu, Z., Wang, L., Dai, S., Chen, M., Li, F., Sun, J., & Luo, F. (2021). Epidemiologic Trends of and Factors Associated With Overall Survival for Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Network Open*, 4(9), e2124750. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.24750>
- Yang, M., Zeng, L., Zhang, Y., Wang, W.-G., Wang, L., Ke, N.-W., Liu, X.-B., & Tian, B. (2015). TNM staging of pancreatic neuroendocrine tumors: an observational analysis and comparison by both AJCC and ENETS systems from 1 single institution. *Medicine*, 94(12), e660. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000660>
- Yao, J. C., Phan, A. T., Chang, D. Z., Wolff, R. A., Hess, K., Gupta, S., Jacobs, C., Mares, J. E., Landgraf, A. N., Rashid, A., & Meric-Bernstam, F. (2008). Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(26), 4311–4318. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.7858>
- Zhou, X.-P., Sun, L.-B., Liu, W.-H., Song, X.-Y., Gao, Y., Xing, J.-P., & Gao, S.-H. (2025). Development and validation of predictive models for distant metastasis and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Scientific Reports*, 15(1), 9510. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92974-x>

