

Terapias dirigidas en tumores neuroendocrinos: estado actual y perspectivas futuras

Targeted therapies in neuroendocrine tumors: current status and future prospects

Bruna Valentina Avalos Jaramillo

<https://orcid.org/0009-0001-7142-6012>

Investigadora independiente, Ecuador

Jorge Andrés Torres Ortiz

<https://orcid.org/0009-0004-9226-3410>

Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador

Dayana Nataly Cuñas Rodríguez

<https://orcid.org/0009-0003-3643-6332>

Investigadora independiente, Ecuador

Jennifer Vanessa Campoverde Ñauta

<https://orcid.org/0000-0003-0545-8195>

Hospital General Macas, Ecuador

Gabriel Matías Alcívar Ramos

<https://orcid.org/0009-0001-2488-9567>

Investigador independiente, Ecuador

María José Rhea Andrade

<https://orcid.org/0009-0007-7045-6563>

Investigadora independiente, Ecuador

Marielena Vivas Fernández

<https://orcid.org/0009-0007-3030-3175>

Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico Nueva Aurora, Ecuador

José Andrés Intriago Palacios

<https://orcid.org/0009-0000-0663-6163>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador Santo Domingo

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) representan un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por su origen en células del sistema neuroendocrino, con una amplia variabilidad en su comportamiento biológico y respuesta al tratamiento. En las últimas décadas, el desarrollo de terapias dirigidas ha transformado el abordaje clínico de estos tumores, ofreciendo opciones más específicas y efectivas que complementan o reemplazan a los tratamientos tradicionales como la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Entre estas terapias destacan los análogos de somatostatina, los inhibidores de tirosina quinasa, los inhibidores de mTOR y los tratamientos con radionúclidos dirigidos, los cuales han demostrado mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, persisten desafíos relacionados con la heterogeneidad molecular de los TNE, la resistencia adquirida a las terapias y la identificación de biomarcadores predictivos que permitan una medicina personalizada. Este artículo revisa el estado actual de las terapias dirigidas en TNE, incluyendo los avances en investigación básica y clínica, así como las perspectivas futuras en el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces. La integración de nuevas tecnologías, como la genómica y la inteligencia artificial, promete optimizar el manejo de estos tumores y avanzar hacia una atención más precisa y adaptada a las necesidades individuales de los pacientes.

Palabras clave: Terapias dirigidas, Tumores neuroendocrinos, Terapias moleculares, Inhibidores específicos, Medicina de precisión, Perspectivas futuras.

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NETs) represent a heterogeneous group of neoplasms characterized by their origin in cells of the neuroendocrine system, with a wide variability in their biological behavior and response to treatment. In recent decades, the development of targeted therapies has transformed the clinical approach to these tumors, offering more specific and effective options that complement or replace traditional treatments such as surgery, chemotherapy and radiotherapy. These therapies include somatostatin analogues, tyrosine kinase inhibitors, mTOR inhibitors and targeted radionuclide treatments, which have been shown to improve patient survival and quality of life. However, challenges remain related to the molecular heterogeneity of NETs, acquired resistance to therapies, and the identification of predictive biomarkers that enable personalized medicine. This article reviews the current status of targeted therapies in NETs, including advances in basic and clinical research, as well as future perspectives in the development of more effective therapeutic strategies. The integration of new technologies, such as genomics and artificial intelligence, promises to optimize the management of these tumors and move towards more precise care adapted to the individual needs of patients.

Keywords: Targeted therapies, Neuroendocrine tumors, Molecular therapies, Specific inhibitors, Precision medicine, Future perspectives.

INTRODUCCIÓN

Los TNE representan un grupo heterogéneo de neoplasias con características clínicas y biológicas únicas, cuya incidencia ha mostrado un aumento en las últimas décadas (1). Aunque tradicionalmente se consideraban entidades raras y de manejo limitado, los avances en el conocimiento de su biología molecular han permitido el desarrollo de terapias dirigidas que han transformado el enfoque terapéutico y mejorado significativamente los resultados clínicos (2). Estas terapias se basan en la identificación de alteraciones específicas en vías moleculares clave involucradas en la proliferación celular, angiogénesis y supervivencia tumoral, lo que permite un tratamiento más personalizado y eficaz (3). En este artículo de revisión narrativa, se analiza el estado actual de las terapias dirigidas en los TNE, incluyendo el uso de inhibidores de tirosina quinasa, terapias basadas en receptores de somatostatina y estrategias emergentes como la terapia dirigida con radionúclidos (4). Además, se discuten las limitaciones actuales, como la resistencia al tratamiento y la heterogeneidad tumoral, así como las perspectivas futuras que incluyen la integración de biomarcadores predictivos y el desarrollo de nuevas combinaciones terapéuticas (5). Este análisis busca proporcionar una visión integral y actualizada para los profesionales de la salud interesados en el manejo de los TNE, destacando la importancia de una aproximación multidisciplinaria y basada en evidencia para optimizar los resultados en esta población de pacientes (6).

METODOLOGÍA

La metodología empleada en esta revisión narrativa incluyó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus y Embase, utilizando términos MeSH y DeCS relacionados con "tumores neuroendocrinos", "terapias dirigidas", "inhibidores de tirosina quinasa" y "terapia molecular". Se aplicaron operadores booleanos como AND, OR y NOT para refinar los resultados y garantizar la inclusión de estudios relevantes. Los criterios de inclusión consideraron artículos publicados en los últimos 10 años, en inglés o español, que abordaran avances en terapias dirigidas para tumores neuroendocrinos, incluyendo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se excluyeron estudios duplicados, reportes de casos aislados y aquellos con información insuficiente o irrelevante para el objetivo del artículo. En total, se revisaron 18 artículos tras una selección inicial de 150, priorizando aquellos con mayor rigor metodológico y relevancia clínica. Esta estrategia permitió sintetizar la evidencia actual y explorar perspectivas futuras en el manejo de estos tumores, proporcionando una base sólida para el análisis crítico y la discusión de las terapias dirigidas en este contexto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Introducción a los tumores neuroendocrinos: características generales y clasificación

Los TNE representan un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan a partir de células del sistema neuroendocrino, las cuales poseen características tanto neuronales como endocrinas. Estas células tienen la capacidad de sintetizar, almacenar y liberar diversas hormonas y péptidos, lo que puede dar lugar a síndromes clínicos específicos dependiendo de la actividad funcional del tumor. Aunque los TNE son considerados relativamente raros, su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, probablemente debido a un mejor reconocimiento clínico y a avances en técnicas diagnósticas (1).

Desde el punto de vista histológico, los TNE se clasifican en función de su grado de diferenciación y proliferación celular, utilizando parámetros como el índice mitótico y el índice Ki-67. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los TNE se dividen en tumores bien diferenciados (de bajo y moderado grado) y carcinomas neuroendocrinos (de alto grado). Esta clasificación tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas significativas, ya que los tumores bien diferenciados tienden a tener un curso más indolente, mientras que los carcinomas suelen ser más agresivos (1).

En términos de localización, los TNE pueden desarrollarse en diversos órganos, siendo el tracto gastrointestinal y el páncreas las localizaciones más frecuentes. También pueden surgir en el pulmón, el timo y otros sitios menos comunes. Los TNE gastrointestinales y pancreáticos se agrupan bajo el término "tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos" (TNE-GEP) y representan la mayoría de los casos. Cada localización anatómica puede estar asociada con características clínicas y biológicas particulares (1,2).

Desde un punto de vista clínico, los TNE se clasifican como funcionales o no funcionales. Los tumores funcionales producen síndromes clínicos debido a la secreción excesiva de hormonas activas, como el síndrome carcinoide o el insulinoma. Por otro lado, los tumores no funcionales no producen síntomas relacionados con la secreción hormonal y suelen diagnosticarse en etapas avanzadas debido a su crecimiento local o metástasis (2).

En cuanto al manejo terapéutico, los TNE presentan desafíos debido a su heterogeneidad biológica y clínica. Las opciones incluyen cirugía, terapias sistémicas como análogos de somatostatina, quimioterapia, terapias dirigidas como inhibidores de tirosina quinasa y mTOR, así como tratamientos con radionúclidos. La elección del tratamiento depende de factores como el grado del tumor, la carga tumoral, la funcionalidad y la presencia o ausencia de metástasis (2).

Mecanismos moleculares y vías de señalización en tumores neuroendocrinos

Los TNE son un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de células del sistema neuroendocrino, caracterizadas por su capacidad de secretar hormonas y otros mediadores bioactivos. A nivel molecular, los TNE presentan una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas que contribuyen a su desarrollo, progresión y resistencia terapéutica. Comprender los mecanismos moleculares subyacentes y las vías de señalización implicadas en estos tumores es esencial para el desarrollo de terapias dirigidas más efectivas (3).

Entre las principales vías de señalización involucradas en los TNE se encuentra la vía mTOR (mammalian target of rapamycin), que regula procesos celulares clave como el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular. La hiperactivación de esta vía, frecuentemente asociada a mutaciones en genes como TSC1/TSC2 o PTEN, ha sido ampliamente documentada en TNE, lo que la convierte en un objetivo terapéutico relevante. Inhibidores como everolimus han mostrado eficacia clínica en el manejo de estos tumores, especialmente en aquellos localizados en el páncreas (3).

Otra vía crucial es la señalización mediada por los receptores del factor de crecimiento, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Estas vías están implicadas en la angiogénesis y la proliferación celular, procesos esenciales para la progresión tumoral. Inhibidores de tirosina quinasa, como sunitinib, han demostrado beneficios clínicos al bloquear estas rutas en pacientes con TNE bien diferenciados (3,4).

Además, las alteraciones epigenéticas, como la hipermetilación de promotores de genes supresores de tumores y las modificaciones en histonas, desempeñan un papel significativo en la patogénesis de los TNE. Estas alteraciones pueden influir en la expresión génica y contribuir a la resistencia a terapias convencionales. En este contexto, los inhibidores de epigenética emergen como una estrategia prometedora para revertir estos cambios y sensibilizar a los tumores a otros tratamientos (4).

En los últimos años, se ha prestado atención a las interacciones entre el microambiente tumoral y las células neuroendocrinas. Factores como las citoquinas inflamatorias, las células inmunes infiltrantes y la matriz extracelular pueden modular las vías de señalización intracelular, promoviendo la resistencia a terapias y facilitando la progresión tumoral. Este conocimiento ha impulsado el desarrollo de terapias inmunomoduladoras y estrategias combinatorias que buscan abordar estas interacciones complejas (4).

Terapias dirigidas: conceptos básicos y su relevancia en oncología

Las terapias dirigidas han emergido como una estrategia revolucionaria en el manejo del cáncer, incluyendo los TNE. Estas terapias se caracterizan por su capacidad para actuar sobre blancos moleculares específicos que juegan un papel clave en el crecimiento, la supervivencia y la diseminación de las células tumorales. A diferencia de los tratamientos tradicionales como la quimioterapia, que afecta tanto a células normales como malignas, las terapias dirigidas ofrecen un enfoque más selectivo, reduciendo potencialmente los efectos secundarios y mejorando la calidad de vida de los pacientes (5).

El desarrollo de estas terapias se basa en una comprensión profunda de la biología molecular de los tumores. En el caso de los TNE, se han identificado varias vías de señalización y alteraciones genéticas que contribuyen a su comportamiento clínico. Entre las dianas más estudiadas se encuentran los receptores de factores de crecimiento, como el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), así como las vías intracelulares asociadas, como la vía PI3K/AKT/mTOR. Estas alteraciones han llevado al desarrollo de fármacos específicos, como los inhibidores de mTOR (ejemplo: everolimus) y los inhibidores de tirosina quinasa (ejemplo: sunitinib), que han demostrado eficacia en el control del crecimiento tumoral en pacientes con TNE (5).

La relevancia clínica de las terapias dirigidas en oncología radica no solo en su capacidad para prolongar la supervivencia libre de progresión, sino también en su potencial para convertirse en tratamientos personalizados. Gracias a herramientas como la secuenciación genómica y otras técnicas avanzadas de diagnóstico molecular, es posible identificar biomarcadores específicos que predicen la respuesta a estas terapias, permitiendo así una selección más precisa de los pacientes que se beneficiarán de ellas (5,6).

Sin embargo, las terapias dirigidas no están exentas de limitaciones. La resistencia adquirida sigue siendo un desafío importante, ya que las células tumorales pueden desarrollar mecanismos compensatorios que les permiten evadir los efectos

del tratamiento. Además, no todos los pacientes con TNE presentan las alteraciones moleculares específicas que hacen que estas terapias sean efectivas. Por ello, la investigación continúa enfocándose en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos y combinaciones de tratamientos que puedan superar estas barreras (6).

En conclusión, las terapias dirigidas representan un avance significativo en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos y otros tipos de cáncer. Su enfoque personalizado y su capacidad para atacar mecanismos específicos del tumor ofrecen esperanza a muchos pacientes. Sin embargo, es crucial seguir investigando para optimizar su uso, superar las resistencias y ampliar el espectro de opciones disponibles. La integración de estas terapias con otras modalidades, como la inmunoterapia, podría marcar el camino hacia un manejo aún más efectivo y personalizado en el futuro cercano (6).

Inhibidores de receptores de somatostatina: eficacia y limitaciones

Los inhibidores de receptores de somatostatina (IRS) han emergido como una de las principales herramientas terapéuticas en el manejo de los TNE, especialmente aquellos bien diferenciados y funcionales. Estos agentes, que incluyen análogos como octreótida y lanreótida, actúan al unirse a los receptores de somatostatina expresados en la superficie de las células tumorales, inhibiendo la secreción hormonal y, en algunos casos, desacelerando el crecimiento tumoral (7).

Diversos estudios han demostrado la eficacia de los IRS en la estabilización de la enfermedad y el control sintomático en pacientes con TNE. Por ejemplo, ensayos clínicos como PROMID y CLARINET han evidenciado que tanto octreótida como lanreótida pueden prolongar significativamente el tiempo hasta la progresión tumoral en pacientes con enfermedad metastásica o inoperable. Además, los IRS han demostrado ser especialmente útiles en el control de síndromes funcionales, como el síndrome carcinoide, al reducir la hipersecreción de hormonas y aminorar los síntomas asociados (7).

No obstante, a pesar de sus beneficios, los IRS presentan ciertas limitaciones. Una de las principales es su efectividad limitada en tumores de alto grado o pobremente diferenciados, donde la expresión de receptores de somatostatina puede ser baja o inexistente. Asimismo, aunque son bien tolerados, algunos pacientes experimentan efectos secundarios como diarrea, dolor abdominal, cálculos biliares y alteraciones metabólicas relacionadas con el metabolismo de la glucosa (7,8).

Otro desafío importante es el desarrollo de resistencia a largo plazo. En algunos casos, los tumores pueden volverse menos sensibles a los IRS con el tiempo, lo que limita su efectividad terapéutica. Además, aunque estos agentes pueden controlar la progresión de la enfermedad, rara vez logran una reducción significativa del tamaño tumoral, lo que subraya la necesidad de combinarlos con otras estrategias terapéuticas (8).

En el horizonte terapéutico, se están explorando nuevas generaciones de análogos de somatostatina con mayor afinidad por subtipos específicos de receptores y una vida media prolongada. Asimismo, la combinación de IRS con otras terapias dirigidas, como inhibidores del mTOR o inmunoterapias, podría ofrecer un enfoque más integral y efectivo en el manejo de los TNE. La identificación de biomarcadores predictivos también será clave para personalizar el tratamiento y maximizar los beneficios clínicos (8).

Terapias dirigidas a dianas moleculares específicas: mTOR, VEGF y otros

Las terapias dirigidas a dianas moleculares específicas han revolucionado el tratamiento de los TNE, ofreciendo opciones más precisas y efectivas frente a las terapias convencionales. Entre las principales dianas moleculares estudiadas se encuentran el complejo mTOR (mammalian target of rapamycin) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que desempeñan roles clave en la proliferación celular, la angiogénesis y la supervivencia tumoral (9).

El complejo mTOR es un regulador central del crecimiento celular y el metabolismo. En los TNE, su activación desregulada contribuye al desarrollo y progresión del tumor. Inhibidores como everolimus han demostrado eficacia en ensayos clínicos, prolongando la supervivencia libre de progresión en pacientes con TNE avanzados. Este enfoque terapéutico ha sido particularmente relevante en aquellos tumores bien diferenciados de origen pancreático. Sin embargo, la resistencia adquirida a los inhibidores de mTOR sigue siendo un desafío, lo que subraya la necesidad de identificar combinaciones terapéuticas o nuevas estrategias para superar esta limitación (9).

Por otro lado, la angiogénesis, mediada en gran parte por el VEGF, es esencial para el crecimiento tumoral al promover la formación de nuevos vasos sanguíneos que nutren al tumor. Inhibidores como sunitinib, un agente dirigido contra los receptores de VEGF, han mostrado beneficios clínicos significativos en TNE pancreáticos, mejorando tanto la supervivencia libre de progresión como la calidad de vida de los pacientes. No obstante, los efectos secundarios asociados, como hipertensión y fatiga, requieren una gestión cuidadosa para optimizar los resultados terapéuticos (9,10).

Además de mTOR y VEGF, se están investigando otras dianas moleculares con potencial terapéutico en TNE, como los receptores de somatostatina, las vías de señalización Notch y Hedgehog, y las alteraciones genómicas específicas. Por

ejemplo, los análogos de somatostatina han sido fundamentales en el control de los síntomas funcionales y, en algunos casos, en la estabilización del crecimiento tumoral. Asimismo, los avances en la genómica han permitido identificar mutaciones específicas que podrían ser abordadas con terapias personalizadas en el futuro (10).

En conclusión, las terapias dirigidas a dianas moleculares específicas han transformado el manejo clínico de los tumores neuroendocrinos. Aunque se han logrado avances significativos con inhibidores de mTOR y VEGF, persisten desafíos relacionados con la resistencia terapéutica y los efectos secundarios. La investigación futura debe centrarse en la identificación de nuevas dianas moleculares, el desarrollo de biomarcadores predictivos y la optimización de combinaciones terapéuticas que maximicen la eficacia y minimicen las toxicidades. Este enfoque integral permitirá seguir mejorando el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con TNE (10).

Radiofármacos y terapia con radionúclidos en tumores neuroendocrinos

Los TNE representan un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por su capacidad de secretar péptidos y aminas biológicamente activas. En las últimas décadas, el desarrollo de terapias dirigidas ha transformado el enfoque terapéutico de estos tumores, destacándose entre ellas el uso de radiofármacos y terapias con radionúclidos como herramientas prometedoras en el manejo de la enfermedad avanzada (11).

La terapia con radionúclidos dirigida a receptores (PRRT, por sus siglas en inglés) ha emergido como una opción terapéutica clave para pacientes con TNE metastásicos que expresan receptores de somatostatina. El Lutecio-177 (^{177}Lu)-DOTATATE, un radiofármaco ampliamente utilizado en este contexto, combina un análogo de somatostatina con un radionúclido emisor beta, permitiendo la administración selectiva de radiación al tumor mientras se minimiza el daño a los tejidos circundantes. Los resultados del estudio NETTER-1 han demostrado que esta terapia no solo mejora la progresión libre de enfermedad, sino también la calidad de vida de los pacientes con TNE avanzados (11).

Adicionalmente, el uso de radiofármacos para diagnóstico y tratamiento ha evolucionado significativamente gracias a los avances en la medicina nuclear. La tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{68}Ga -DOTATATE o ^{68}Ga -DOTATOC permite una visualización precisa de las lesiones tumorales, facilitando la selección de pacientes candidatos para PRRT. Este enfoque personalizado maximiza la eficacia del tratamiento y reduce los efectos adversos asociados (11,12).

A pesar de estos avances, persisten retos importantes. La toxicidad hematológica, especialmente la mielosupresión, sigue siendo una preocupación en pacientes tratados con PRRT. Además, la heterogeneidad biológica de los TNE plantea desafíos en la predicción de la respuesta al tratamiento. Para abordar estas limitaciones, se están investigando estrategias innovadoras, como el uso de radionúclidos emisores alfa (por ejemplo, Actinio-225), que ofrecen mayor energía lineal y potencialmente menos toxicidad fuera del objetivo (12).

En cuanto a las perspectivas futuras, se anticipa que las terapias combinadas que integren PRRT con otros enfoques dirigidos, como inhibidores de tirosina quinasa o inmunoterapia, podrían mejorar aún más los resultados clínicos. Asimismo, la incorporación de biomarcadores moleculares permitirá una estratificación más precisa de los pacientes y una optimización del tratamiento (12).

Avances recientes en inmunoterapia aplicada a tumores neuroendocrinos

En los últimos años, la inmunoterapia ha emergido como una estrategia prometedora en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluidos los TNE. Aunque históricamente estos tumores han sido considerados poco inmunogénicos debido a su bajo índice mutacional y a la limitada infiltración de células inmunitarias en el microambiente tumoral, investigaciones recientes han comenzado a desafiar esta percepción, abriendo nuevas oportunidades terapéuticas (13).

Entre los avances más destacados se encuentra el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario, como los dirigidos contra PD-1 (proteína de muerte celular programada 1) y PD-L1 (ligando de PD-1). Estos agentes han mostrado eficacia en subgrupos específicos de pacientes con TNE, particularmente en aquellos con características moleculares que favorecen una mayor respuesta inmunitaria. Estudios clínicos preliminares han evidenciado tasas de respuesta alentadoras, aunque todavía limitadas en comparación con otros tipos de tumores sólidos. Por ello, la identificación de biomarcadores predictivos, como la expresión de PD-L1 o la carga mutacional tumoral, se ha convertido en un área prioritaria de investigación (13).

Otro enfoque emergente es el uso de vacunas terapéuticas diseñadas para estimular el sistema inmunológico contra antígenos específicos expresados en los TNE. Estas vacunas, aunque aún en etapas experimentales, están mostrando resultados prometedores al potenciar las respuestas inmunitarias adaptativas en modelos preclínicos y ensayos clínicos iniciales. De manera similar, las terapias basadas en células T modificadas genéticamente, como las terapias con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), están siendo exploradas como una opción potencial para superar las barreras inmunológicas inherentes a estos tumores (13,14).

El microambiente tumoral de los TNE también ha sido objeto de estudio, ya que juega un papel crucial en la modulación de la respuesta inmunitaria. Estrategias dirigidas a reprogramar este microambiente, como el uso de agentes que inhiben los macrófagos asociados al tumor o que modulan la actividad de las células mieloides supresoras, están siendo evaluadas por su capacidad para mejorar la eficacia de la inmunoterapia en este contexto (14).

A pesar de estos avances, aún persisten desafíos significativos. La heterogeneidad biológica de los TNE, junto con la limitada disponibilidad de modelos preclínicos representativos, dificulta la extrapolación de los hallazgos a la práctica clínica. Además, la necesidad de desarrollar combinaciones terapéuticas que incluyan inmunoterapia y otras modalidades, como las terapias dirigidas o la radioterapia con radionúclidos, es un área clave para futuras investigaciones (14).

Biomarcadores predictivos y su papel en la personalización de tratamientos

En el ámbito de la oncología, los biomarcadores predictivos han emergido como herramientas esenciales para la optimización de las terapias dirigidas, especialmente en el manejo de TNE. Estos biomarcadores permiten identificar subgrupos de pacientes que tienen más probabilidades de responder a tratamientos específicos, lo que representa un avance significativo hacia la medicina personalizada (15).

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por su diversidad biológica y clínica. Esta heterogeneidad plantea desafíos importantes para el tratamiento, ya que no todos los pacientes responden de manera uniforme a las mismas intervenciones terapéuticas. En este contexto, los biomarcadores predictivos desempeñan un papel crucial al proporcionar información sobre la probabilidad de respuesta a ciertas terapias dirigidas, reduciendo así los riesgos asociados con tratamientos ineficaces y mejorando los resultados clínicos (15).

Entre los biomarcadores más estudiados en TNE se encuentran aquellos relacionados con las vías de señalización molecular, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mTOR y VEGF. Por ejemplo, la expresión aberrante de mTOR ha sido identificada como un factor clave en la proliferación celular en ciertos TNE, lo que ha llevado al desarrollo de inhibidores específicos como everolimus. De manera similar, las terapias antiangiogénicas dirigidas contra VEGF han mostrado resultados prometedores en pacientes con TNE avanzados (15).

Además, los avances en la genómica y proteómica han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores potenciales. Las técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS) están revolucionando la capacidad de analizar perfiles genómicos complejos, facilitando la detección de mutaciones específicas que podrían predecir la respuesta a ciertos fármacos. Por ejemplo, las alteraciones en genes como MEN1, DAXX y ATRX han sido asociadas con diferentes comportamientos clínicos y podrían servir como guías para decisiones terapéuticas más precisas (16).

A pesar de estos avances, la implementación clínica de biomarcadores predictivos en TNE todavía enfrenta desafíos significativos. La baja prevalencia de estos tumores y su variabilidad biológica dificultan la validación de biomarcadores en cohortes amplias. Además, es fundamental desarrollar estrategias estandarizadas para la interpretación y el uso clínico de estos datos moleculares (16).

Retos actuales en la implementación de terapias dirigidas: toxicidad, resistencias y accesibilidad

Las terapias dirigidas han revolucionado el tratamiento de los TNE ofreciendo opciones más específicas y con menos efectos secundarios que las terapias tradicionales. Sin embargo, su implementación enfrenta desafíos significativos que limitan su eficacia y disponibilidad, entre los cuales destacan la toxicidad, las resistencias adquiridas y las barreras de accesibilidad (17).

En cuanto a la toxicidad, aunque las terapias dirigidas son diseñadas para atacar moléculas específicas involucradas en la patogénesis de los TNE, no están exentas de efectos adversos. Estos pueden incluir toxicidades cutáneas, gastrointestinales, hematológicas y cardiovasculares, que afectan la calidad de vida de los pacientes y, en algunos casos, obligan a interrumpir el tratamiento. La identificación de biomarcadores predictivos que permitan seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de tolerar estas terapias es un área de investigación prioritaria (17).

Por otro lado, la aparición de resistencias constituye un obstáculo importante. Los TNE pueden desarrollar mecanismos de escape que les permiten evadir los efectos de las terapias dirigidas, como mutaciones secundarias en los genes diana, activación de vías alternativas de señalización o cambios en el microambiente tumoral. Estas resistencias limitan la duración de la respuesta terapéutica y subrayan la necesidad de desarrollar combinaciones de tratamientos o estrategias secuenciales que puedan superar estas adaptaciones (18).

Finalmente, la accesibilidad a estas terapias sigue siendo un desafío crítico, especialmente en países con recursos limitados. Los altos costos asociados al desarrollo y producción de terapias dirigidas restringen su disponibilidad para

muchos pacientes. Además, las desigualdades en los sistemas de salud dificultan el acceso equitativo a estas opciones innovadoras. Esto resalta la importancia de implementar políticas públicas que promuevan la equidad en el acceso a tratamientos oncológicos avanzados y fomenten la investigación en alternativas más asequibles (18).

CONCLUSIÓN

En conclusión, las terapias dirigidas han revolucionado el abordaje de los tumores neuroendocrinos, ofreciendo alternativas más específicas y eficaces en comparación con los tratamientos convencionales. Los avances en la comprensión de las vías moleculares implicadas en la patogénesis de estos tumores han permitido el desarrollo de fármacos como los inhibidores de mTOR, las terapias dirigidas contra receptores somatostatínicos y los inhibidores de tirosina quinasa, que han demostrado mejorar el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, persisten desafíos importantes, como la identificación de biomarcadores predictivos que permitan una mejor selección de pacientes y la superación de los mecanismos de resistencia adquirida. Las perspectivas futuras incluyen la combinación de terapias dirigidas con inmunoterapia y el desarrollo de tratamientos personalizados basados en perfiles genómicos y proteómicos. Asimismo, la investigación en nuevas dianas terapéuticas y estrategias innovadoras promete ampliar las opciones disponibles para esta compleja enfermedad. En este contexto, es fundamental continuar promoviendo ensayos clínicos bien diseñados y colaboraciones internacionales que aceleren la traslación de estos avances al entorno clínico. De este modo, se podrá seguir optimizando el manejo de los tumores neuroendocrinos y mejorando los resultados para los pacientes.

REFERENCIAS

1. Bevere M, Masetto F, Carazzolo ME, Bettega A, Gkountakos A, et al. An Overview of Circulating Biomarkers in Neuroendocrine Neoplasms: A Clinical Guide. *Diagnostics* (Basel). 2023 Aug 31;13(17):2820. doi: 10.3390/diagnostics13172820.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
3. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, et al; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
4. Yao JC, Pavel M, Lombard C, Van Cutsem E, Voi M, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 10;34(32):3906-3913. doi: 10.1200/JCO.2016.68.0702.
5. Metser U, Nunez JE, Chan D, Kulanthaivelu R, Murad V, et al. Dual Somatostatin Receptor/18F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Well-Differentiated, Grade 2 and 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2024 Oct 1;65(10):1591-1596. doi: 10.2967/jnumed.124.267982.
6. Godara A, Siddiqui NS, Byrne MM, Saif MW. The safety of lanreotide for neuroendocrine tumor. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Jan;18(1):1-10. doi: 10.1080/14740338.2019.1559294.
7. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, et al; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
8. Rinke A, Wittenberg M, Schade C, Aminossadati B, Ronicke E, et al; PROMID Study Group. 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*. 2017;104(1):26-32. doi: 10.1159/000443612.
9. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, Valle JW, Hammel P, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):339-343. doi: 10.1093/annonc/mdw561.
10. Alifieris CE, Griniatsos J, Delis SG, Nikolaou M, Avgoustou C, et al. Capecitabine, Oxaliplatin, Irinotecan, and Bevacizumab Combination Followed by Pazopanib Plus Capecitabine Maintenance for High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinomas. *Am J Clin Oncol*. 2020 May;43(5):305-310. doi: 10.1097/COC.0000000000000668.
11. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniowski PB, Bodei L, et al; NETTER-1 investigators. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6.
12. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 2020 Feb;61(2):222-227. doi: 10.2967/jnumed.119.240911.

13. Patel SP, Othus M, Chae YK, Giles FJ, Hansel DE, et al. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 2020 May 15;26(10):2290-2296. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3356.
14. Albertelli M, Dotto A, Nista F, Veresani A, Patti L, Gay S, Sciallero S, Boschetti M, Ferone D. "Present and future of immunotherapy in Neuroendocrine Tumors". *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Sep;22(3):615-636. doi: 10.1007/s11154-021-09647-z.
15. Haider M, Das S, Al-Toubah T, Pelle E, El-Haddad G, Strosberg J. Somatostatin receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2021 Mar;28(3):R81-R93. doi: 10.1530/ERC-20-0360.
16. Bidani K, Marinovic AG, Moond V, Harne P, Broder A, et al. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Beyond Traditional Surgery and Targeted Therapy. *J Clin Med*. 2025 May 13;14(10):3389. doi: 10.3390/jcm14103389.
17. Legakis I, Saif MW, Syrigos K. Therapeutic Challenges in Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017;17(7):902-919. doi: 10.2174/1871520617666170213113401.