

Avances recientes en el tratamiento del melanoma: terapias dirigidas e inmunoterapia

Recent advances in the treatment of melanoma: targeted therapies and immunotherapy

María José Ortiz Vela

ORCID: 0009-0009-3060-2372

Investigadora independiente, Ecuador

Stefany Katherine Correa Villavicencio

ORCID: 0009-0004-9091-2237

Investigadora independiente, Ecuador

Julissa Deyaneira Martínez González

ORCID: 0009-0000-6044-2538

Investigadora independiente, Ecuador

Estefany Carolina Frías Mena

ORCID: 0009-0004-5373-7257

Investigadora independiente, Ecuador

María Angélica Mendoza Intriago

ORCID: 0000-0002-2359-760X

Investigadora independiente, Ecuador

Zammyrha Michelle Tapia Flores

ORCID: 0009-0001-4251-5593

Universidad de las Américas, Ecuador

Yiria Rosario Collantes Santos

ORCID: 0009-0004-6091-0644

Universidad Central del Ecuador, Ecuador

Karyn Alejandra Villagómez Ortiz

ORCID: 0009-0003-5830-8243

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

RESUMEN

El melanoma, un tipo de cáncer de piel altamente agresivo, ha experimentado avances significativos en su tratamiento durante los últimos años gracias al desarrollo de terapias dirigidas e inmunoterapia. Las terapias dirigidas han revolucionado el manejo del melanoma metastásico, especialmente en pacientes con mutaciones específicas como BRAF, mediante el uso de inhibidores selectivos que bloquean vías moleculares clave en el crecimiento tumoral. Por otro lado, la inmunoterapia ha marcado un hito al potenciar la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y destruir células tumorales. Agentes como los inhibidores de puntos de control inmunitario (anti-CTLA-4 y anti-PD-1) han demostrado mejorar la supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado, ofreciendo una nueva esperanza en casos previamente considerados intratables. Pese a estos avances, persisten desafíos significativos, como la resistencia adquirida a las terapias dirigidas y la variabilidad en la respuesta a la inmunoterapia. La investigación actual se centra en estrategias combinadas que integren ambas modalidades terapéuticas, así como en el desarrollo de biomarcadores predictivos que permitan personalizar los tratamientos. Este artículo revisa los avances recientes en el campo, destacando tanto los logros como las áreas pendientes de mejora, con el objetivo de optimizar las opciones terapéuticas y los resultados clínicos en pacientes con melanoma.

Palabras clave: Melanoma, Terapias dirigidas, Inmunoterapia, Avances recientes, Tratamiento, Terapias combinadas.

ABSTRACT

Melanoma, a highly aggressive type of skin cancer, has seen significant advances in its treatment in recent years thanks to the development of targeted therapies and immunotherapy. Targeted therapies have revolutionized the management of metastatic melanoma, especially in patients with specific mutations such as BRAF, through the use of selective inhibitors that block key molecular pathways in tumor growth. On the other hand, immunotherapy has marked a milestone by enhancing the immune system's ability to recognize and destroy tumor cells. Agents such as immune checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4 and anti-PD-1) have been shown to improve overall survival in patients with advanced melanoma, offering new hope in cases previously considered untreatable. Despite these advances, significant challenges remain, such as acquired resistance to targeted therapies and variability in response to immunotherapy. Current research focuses on combined strategies that integrate both therapeutic modalities, as well as the development of predictive biomarkers that allow treatments to be personalized. This article reviews recent advances in the field, highlighting both achievements and areas for improvement, with the goal of optimizing therapeutic options and clinical outcomes in patients with melanoma.

Keywords: Melanoma, Targeted therapies, Immunotherapy, Recent advances, Treatment, Combination therapies.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que, aunque representa un pequeño porcentaje de los casos de cáncer cutáneo, es responsable de la mayoría de las muertes asociadas a este tipo de neoplasias debido a su alta capacidad para metastatizar. En las últimas décadas, los avances en la comprensión de su biología molecular han permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, transformando el abordaje clínico de esta enfermedad (1). Entre las innovaciones más destacadas se encuentran las terapias dirigidas y la inmunoterapia, que han demostrado mejorar significativamente la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado o metastásico. Las terapias dirigidas se enfocan en mutaciones específicas, como las del gen BRAF, presentes en aproximadamente el 50% de los melanomas (2). Por otro lado, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento oncológico mediante el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario, como los anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1, que potencian la respuesta inmunológica del paciente contra las células tumorales (1,2). Este artículo revisa los avances recientes en estas modalidades terapéuticas, destacando sus mecanismos de acción, eficacia clínica y los desafíos asociados a su implementación, con el objetivo de proporcionar una visión integral del estado actual y futuro del tratamiento del melanoma.

METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión narrativa se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas reconocidas, incluyendo PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos controlados como DeCS y MeSH, tales como "melanoma", "terapias dirigidas", "inmunoterapia", "tratamiento del cáncer" y "inhibidores de puntos de control inmunitario". Estos términos se combinaron mediante operadores booleanos como AND, OR y NOT para optimizar la búsqueda y garantizar la inclusión de estudios relevantes. Se establecieron criterios de inclusión que abarcaron artículos publicados en los últimos 10 años, en inglés o español, estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis enfocados en avances terapéuticos en melanoma. Se excluyeron artículos duplicados, estudios con población pediátrica exclusivamente y aquellos con información limitada o irrelevante al tema. En total, se revisaron 150 artículos, de los cuales 18 fueron seleccionados para análisis detallado tras cumplir con los criterios establecidos. Esta metodología permitió sintetizar información actualizada y relevante sobre las estrategias terapéuticas más prometedoras en el manejo del melanoma.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Introducción al melanoma: epidemiología y factores de riesgo

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que se origina en los melanocitos, las células responsables de producir melanina, el pigmento que da color a la piel. Aunque representa aproximadamente el 1% de los cánceres de piel, es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con esta enfermedad debido a su alta capacidad de invasión y metástasis. En las últimas décadas, su incidencia ha aumentado de manera significativa en todo el mundo, convirtiéndolo en un problema de salud pública global (1).

La epidemiología del melanoma muestra variaciones geográficas notables. Es más prevalente en poblaciones caucásicas y en regiones con alta exposición a la radiación ultravioleta (UV), como Australia, Nueva Zelanda, América del Norte y Europa del Norte. Factores como el adelgazamiento de la capa de ozono y los cambios en los hábitos de exposición solar han contribuido al aumento de casos. En contraste, las tasas son considerablemente más bajas en personas con piel más oscura debido a la mayor cantidad de melanina, que actúa como un protector natural contra los efectos dañinos de la radiación UV (1).

Entre los factores de riesgo más destacados se encuentran la exposición acumulativa e intermitente a la radiación UV, particularmente durante la infancia y la adolescencia. Las quemaduras solares graves en estas etapas aumentan significativamente el riesgo de desarrollar melanoma en la vida adulta. Asimismo, el uso de camas de bronceado artificiales ha sido identificado como un factor de riesgo importante, especialmente en personas jóvenes. Otros factores incluyen antecedentes familiares de melanoma, la presencia de múltiples nevos (lunares) atípicos o displásicos, piel clara, cabello rubio o pelirrojo, ojos claros y un sistema inmunológico debilitado (1,2).

La genética también desempeña un papel relevante. Mutaciones en genes como CDKN2A y BRAF están asociadas con un riesgo elevado de melanoma. Las personas con síndromes genéticos específicos, como el síndrome del nevo displásico o xeroderma pigmentoso, también tienen una mayor predisposición (2).

Es importante destacar que el diagnóstico temprano del melanoma es crucial para mejorar el pronóstico. Las

campañas de concienciación sobre la protección solar, el autoexamen regular de la piel y los controles dermatológicos periódicos son herramientas clave para detectar lesiones sospechosas en etapas iniciales. Esto, combinado con los avances recientes en terapias dirigidas e inmunoterapia, ha permitido mejorar significativamente las tasas de supervivencia en pacientes con melanoma avanzado (2).

Biología molecular del melanoma: mutaciones clave y vías implicadas

La biología molecular del melanoma ha sido objeto de extensos estudios, lo que ha permitido identificar mutaciones clave y vías moleculares implicadas en su desarrollo y progresión. Estas alteraciones han proporcionado una base sólida para el diseño de terapias dirigidas, transformando el panorama del tratamiento de esta enfermedad (3).

Entre las mutaciones más relevantes se encuentran aquellas en el gen BRAF, presentes en aproximadamente el 50% de los melanomas cutáneos. La mutación más común, BRAF V600E, conduce a la activación constitutiva de la vía de señalización MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos), promoviendo la proliferación celular y la supervivencia tumoral. Este descubrimiento ha llevado al desarrollo de inhibidores específicos de BRAF, como vemurafenib y dabrafenib, que han demostrado una mejora significativa en la supervivencia de pacientes con melanoma avanzado portadores de esta mutación (3).

Otra alteración genética frecuente en el melanoma es la mutación en el gen NRAS, presente en aproximadamente el 15-20% de los casos. Esta mutación también activa la vía MAPK, aunque a través de un mecanismo diferente. Sin embargo, a diferencia de las mutaciones en BRAF, aún no se dispone de inhibidores específicos aprobados para NRAS, lo que resalta la necesidad de continuar investigando en esta área (3).

Adicionalmente, los genes supresores de tumores como CDKN2A y PTEN también desempeñan un papel crucial en la patogénesis del melanoma. Las mutaciones o deleciones en CDKN2A interfieren en la regulación del ciclo celular, mientras que las alteraciones en PTEN afectan negativamente la vía PI3K/AKT, contribuyendo a la proliferación descontrolada y resistencia a la apoptosis (4).

Por otro lado, las mutaciones en KIT son más frecuentes en subtipos específicos de melanoma, como el melanoma acral y mucoso. Estas alteraciones han permitido el uso de inhibidores de tirosina quinasa, como imatinib, en pacientes seleccionados (4).

Además de estas mutaciones genéticas, las vías inmunológicas han cobrado relevancia en el tratamiento del melanoma. La interacción entre los linfocitos T y las células tumorales está mediada por puntos de control inmunológico, como CTLA-4 y PD-1/PD-L1. Los inhibidores de estos puntos de control, como ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab y pembrolizumab (anti-PD-1), han revolucionado el tratamiento del melanoma metastásico, logrando respuestas duraderas en un subgrupo significativo de pacientes (4).

Evolución de las terapias dirigidas: inhibidores de BRAF y MEK

La introducción de los inhibidores de BRAF y MEK ha marcado un hito significativo en el tratamiento del melanoma avanzado, particularmente en pacientes con mutaciones específicas en el gen BRAF, presentes en aproximadamente el 40-50% de los casos. Estas terapias dirigidas han transformado el panorama clínico al ofrecer una alternativa efectiva y personalizada frente a las estrategias tradicionales (5).

El descubrimiento de la mutación V600E en el gen BRAF, que conduce a una activación constitutiva de la vía MAPK/ERK, fue un avance clave que permitió el desarrollo de inhibidores específicos como vemurafenib y dabrafenib. Estos agentes bloquean selectivamente la actividad de la proteína BRAF mutada, interrumpiendo la señalización anómala que promueve la proliferación celular en el melanoma. Los estudios iniciales demostraron mejoras significativas en la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia convencional (5).

Sin embargo, el uso exclusivo de inhibidores de BRAF se asocia con un desarrollo frecuente de resistencia adquirida, lo que limita su eficacia a largo plazo. Este desafío impulsó la investigación hacia estrategias combinadas, dando lugar al uso concurrente de inhibidores de MEK, como trametinib y cobimetinib, que actúan sobre una molécula downstream en la misma vía MAPK/ERK. La terapia combinada no solo mejora las tasas de respuesta y prolonga la supervivencia general, sino que también reduce la incidencia de resistencia al tratamiento, al atacar múltiples puntos de la cascada de señalización (5,6).

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que las combinaciones de inhibidores de BRAF y MEK, como dabrafenib-trametinib o vemurafenib-cobimetinib, ofrecen beneficios superiores en términos de control tumoral y perfil de seguridad en comparación con las monoterapias. Además, estas combinaciones han mostrado una reducción en los efectos secundarios relacionados con la activación paradójica de la vía MAPK, como el desarrollo de carcinomas cutáneos

secundarios (6).

A pesar de estos avances, persisten retos importantes. La resistencia secundaria y la recurrencia del melanoma siguen siendo problemas críticos que limitan el impacto duradero de estas terapias. La investigación actual se centra en comprender los mecanismos moleculares subyacentes a esta resistencia y en explorar nuevas combinaciones terapéuticas, incluyendo la integración con inmunoterapia, para mejorar los resultados clínicos (6).

Resistencia a terapias dirigidas: mecanismos y estrategias para superarla

El tratamiento del melanoma ha avanzado significativamente en la última década, particularmente con el desarrollo de terapias dirigidas que han mejorado la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la resistencia a estas terapias sigue siendo un desafío crítico. Este fenómeno puede ser intrínseco, cuando las células tumorales son insensibles desde el inicio del tratamiento, o adquirido, cuando el melanoma desarrolla mecanismos de evasión tras una respuesta inicial favorable (7).

Entre los mecanismos más comunes de resistencia a terapias dirigidas se encuentran las mutaciones secundarias en genes clave como BRAF y NRAS, que reactivan la vía de señalización MAPK, anulando el efecto de los inhibidores específicos. Además, la activación compensatoria de vías paralelas, como PI3K-AKT-mTOR, contribuye al crecimiento tumoral independiente de la señalización bloqueada. Otros factores incluyen la plasticidad fenotípica de las células tumorales, que permite su transición a estados más agresivos y resistentes, así como el papel del microambiente tumoral, donde interacciones con células inmunes y factores secretados pueden promover la resistencia (7).

Para abordar este problema, se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas. Una de las más prometedoras es la combinación de inhibidores dirigidos a distintas vías moleculares, como BRAF y MEK, lo que ha demostrado reducir la probabilidad de resistencia al bloquear múltiples puntos críticos de señalización. Asimismo, la integración de terapias dirigidas con inmunoterapia ha mostrado sinergias potenciales al combinar los efectos citotóxicos directos con la activación del sistema inmune contra las células tumorales (7,8).

La identificación temprana de biomarcadores predictivos y dinámicos también es esencial para personalizar el tratamiento y detectar señales de resistencia antes de la progresión clínica. Herramientas como biopsias líquidas y análisis genómicos avanzados permiten monitorear cambios moleculares en tiempo real, facilitando ajustes terapéuticos oportunos (8).

Otra línea prometedora es el desarrollo de agentes dirigidos a componentes del microambiente tumoral, como inhibidores de citoquinas proinflamatorias o moduladores de células inmunes supresoras. Estas estrategias buscan alterar el entorno que favorece la resistencia y potenciar la eficacia de los tratamientos (8).

Desarrollo y avances en inmunoterapia: inhibidores de puntos de control inmunológico

El desarrollo de la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del melanoma, especialmente a través de los inhibidores de puntos de control inmunológico. Estas terapias han demostrado ser altamente efectivas al potenciar la respuesta del sistema inmunológico contra las células tumorales. Los principales objetivos de esta estrategia terapéutica incluyen las moléculas CTLA-4, PD-1 y PD-L1, que desempeñan un papel crucial en la regulación de la inmunidad (9).

El anticuerpo anti-CTLA-4 fue el primero en ser aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico. CTLA-4 es un receptor que actúa como un regulador negativo en la activación de las células T. Los inhibidores de CTLA-4, como ipilimumab, bloquean esta señal inhibitoria, permitiendo que las células T se activen de manera más efectiva y ataquen las células tumorales (9). Aunque esta terapia ha mostrado beneficios significativos en la supervivencia global, su uso puede asociarse con efectos secundarios inmunomediados que requieren manejo especializado.

Por otro lado, los inhibidores de PD-1 y PD-L1 han mostrado resultados aún más prometedores en términos de eficacia y perfil de seguridad. PD-1 es un receptor expresado en células T, mientras que PD-L1 es su ligando, frecuentemente sobreexpresado en células tumorales para evadir la respuesta inmune. Los anticuerpos monoclonales como nivolumab y pembrolizumab (anti-PD-1) o atezolizumab (anti-PD-L1) bloquean esta interacción, restaurando la capacidad de las células T para reconocer y destruir las células malignas (9,10).

Un avance significativo en este campo ha sido el uso combinado de inhibidores de CTLA-4 y PD-1, lo que ha demostrado mejorar las tasas de respuesta y prolongar la supervivencia en comparación con el uso de monoterapias. Sin embargo, esta estrategia también incrementa el riesgo de toxicidades inmunológicas, lo que subraya la importancia de un manejo clínico cuidadoso (10).

A pesar de los avances logrados, persisten desafíos importantes. No todos los pacientes responden a estas terapias, y

algunos desarrollan resistencia con el tiempo. Por ello, se están investigando biomarcadores predictivos para identificar a los pacientes más propensos a beneficiarse de estas intervenciones. Además, se están explorando nuevas combinaciones terapéuticas y estrategias para superar la resistencia adquirida (10).

Terapias combinadas: sinergia entre terapias dirigidas e inmunoterapia

En los últimos años, el tratamiento del melanoma ha experimentado avances significativos gracias a la combinación de terapias dirigidas e inmunoterapia. Estas estrategias combinadas han demostrado un potencial notable para mejorar los resultados clínicos en pacientes con melanoma avanzado, al aprovechar la sinergia entre mecanismos de acción complementarios (11).

Las terapias dirigidas se enfocan en mutaciones específicas que impulsan el crecimiento tumoral, como las mutaciones en BRAF, presentes en aproximadamente el 50% de los melanomas. Los inhibidores de BRAF y MEK han mostrado una eficacia notable al bloquear estas vías moleculares, reduciendo la proliferación celular y promoviendo la apoptosis tumoral. Sin embargo, su efectividad puede verse limitada por la aparición de resistencia adquirida, lo que subraya la necesidad de estrategias terapéuticas más robustas (11).

Por otro lado, la inmunoterapia, particularmente los inhibidores de puntos de control inmunológico como los anti-PD-1 y anti-CTLA-4, ha revolucionado el tratamiento del melanoma. Estas terapias estimulan el sistema inmunitario del paciente para reconocer y destruir las células tumorales. Aunque muchos pacientes responden favorablemente a la inmunoterapia, una proporción significativa no alcanza una respuesta duradera debido a mecanismos de escape inmunológico (11,12).

La combinación de terapias dirigidas e inmunoterapia busca superar estas limitaciones al aprovechar las fortalezas de ambas estrategias. Los inhibidores de BRAF y MEK no solo reducen la carga tumoral rápidamente, sino que también pueden aumentar la inmunogenicidad del tumor al promover la liberación de antígenos tumorales y mejorar la infiltración de linfocitos T en el microambiente tumoral. Esto establece un entorno más favorable para que la inmunoterapia actúe de manera efectiva (12).

Los estudios clínicos recientes han explorado diversas combinaciones de estas terapias, mostrando resultados prometedores en términos de tasas de respuesta global y supervivencia libre de progresión. Sin embargo, también han resaltado desafíos importantes, como el incremento en la toxicidad asociada y la necesidad de identificar biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes más adecuados para estas combinaciones (12).

Biomarcadores predictivos y pronósticos en el tratamiento del melanoma

Los biomarcadores predictivos y pronósticos desempeñan un papel fundamental en la personalización del tratamiento del melanoma, permitiendo identificar a los pacientes que tienen mayores probabilidades de responder a terapias específicas y evaluar el curso esperado de la enfermedad. En el contexto del melanoma, la identificación de estos biomarcadores ha sido clave para el desarrollo y optimización de terapias dirigidas e inmunoterapias (13).

Entre los biomarcadores más relevantes se encuentra la mutación en el gen BRAF, presente en aproximadamente el 50% de los melanomas cutáneos. Esta mutación, especialmente la variante V600E, es un biomarcador predictivo que ha permitido el desarrollo de inhibidores específicos como vemurafenib y dabrafenib, los cuales han demostrado mejorar significativamente la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado. Además, la combinación de estos inhibidores con bloqueadores de MEK, como trametinib, ha mostrado resultados prometedores al retrasar la resistencia al tratamiento (13).

Por otro lado, las alteraciones en el gen NRAS y la pérdida de expresión de PTEN también representan biomarcadores importantes, aunque aún no cuentan con terapias dirigidas ampliamente efectivas. Asimismo, las mutaciones en c-KIT son relevantes en subtipos específicos de melanoma, como el acral y mucoso, y pueden predecir la respuesta a inhibidores de tirosina quinasa como imatinib (13,14).

En el ámbito de la inmunoterapia, los niveles de expresión de PD-L1 en las células tumorales y del microambiente tumoral han sido ampliamente estudiados como biomarcadores predictivos. Aunque no son perfectos, niveles elevados de PD-L1 pueden correlacionarse con una mayor probabilidad de respuesta a inhibidores de puntos de control inmunológico, como pembrolizumab y nivolumab. Además, la carga mutacional tumoral (TMB, por sus siglas en inglés) se ha propuesto como un predictor potencial de respuesta a inmunoterapias, ya que un mayor número de mutaciones aumenta la probabilidad de generar neoantígenos reconocidos por el sistema inmunitario (14).

Desde una perspectiva pronóstica, factores como la profundidad del tumor (índice de Breslow), presencia de ulceración y estado del ganglio centinela siguen siendo los principales indicadores utilizados en la práctica clínica para

evaluar el riesgo de progresión y supervivencia. Sin embargo, avances recientes han identificado firmas genómicas y perfiles transcriptómicos que podrían proporcionar información más detallada sobre el pronóstico individualizado (14).

Terapias emergentes: nuevas dianas moleculares y tecnologías innovadoras

Las terapias emergentes en el tratamiento del melanoma han experimentado avances significativos gracias a la identificación de nuevas dianas moleculares y al desarrollo de tecnologías innovadoras. Estas estrategias están transformando el panorama del manejo de esta enfermedad, ofreciendo opciones más personalizadas y eficaces para los pacientes (15).

En el ámbito de las dianas moleculares, se han identificado mutaciones genéticas clave que impulsan el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales. Entre estas, destacan las mutaciones en BRAF, NRAS y c-KIT, que han servido como base para el desarrollo de terapias dirigidas. Los inhibidores de BRAF, como vemurafenib y dabrafenib, junto con los inhibidores de MEK, como trametinib y cobimetinib, han mostrado resultados prometedores al bloquear vías de señalización aberrantes en células tumorales. Sin embargo, la aparición de resistencia a estas terapias sigue siendo un desafío importante, lo que ha llevado a la búsqueda de combinaciones terapéuticas más efectivas (15).

Por otro lado, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del melanoma avanzado. Los inhibidores de puntos de control inmunológico, como los anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y CTLA-4 (ipilimumab), han demostrado mejorar significativamente la supervivencia a largo plazo en pacientes con melanoma metastásico. Estas terapias potencian la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y destruir las células tumorales. Sin embargo, no todos los pacientes responden a estos tratamientos, lo que subraya la necesidad de identificar biomarcadores predictivos y desarrollar combinaciones que optimicen su eficacia (15,16).

En cuanto a tecnologías innovadoras, los avances en la edición genética mediante CRISPR-Cas9 están abriendo nuevas posibilidades para estudiar las bases moleculares del melanoma y desarrollar terapias personalizadas. Además, el uso de nanopartículas para la entrega dirigida de fármacos está emergiendo como una estrategia prometedora para mejorar la biodisponibilidad y reducir los efectos secundarios de los tratamientos actuales (16).

Otro enfoque innovador es el desarrollo de vacunas terapéuticas basadas en neoantígenos tumorales específicos del paciente. Estas vacunas buscan estimular una respuesta inmunitaria robusta y específica contra las células tumorales, representando un paso hacia la medicina personalizada en oncología (16).

Desafíos actuales y perspectivas futuras en el tratamiento del melanoma

El melanoma, un tipo de cáncer de piel caracterizado por su alta agresividad y capacidad metastásica, continúa representando un desafío significativo en el ámbito de la oncología. A pesar de los avances recientes en terapias dirigidas e inmunoterapia, persisten obstáculos que limitan la eficacia y accesibilidad de los tratamientos actuales. En esta sección, se abordan los desafíos actuales y se exploran las perspectivas futuras en el manejo de este tipo de cáncer (17).

Uno de los principales retos es la heterogeneidad tumoral del melanoma. Las mutaciones genéticas, como las que afectan a BRAF y NRAS, han permitido desarrollar terapias dirigidas específicas, pero no todos los pacientes responden a estos tratamientos. Además, la resistencia adquirida sigue siendo un problema frecuente, lo que subraya la necesidad de identificar nuevos biomarcadores predictivos y desarrollar estrategias combinatorias más efectivas (17).

En cuanto a la inmunoterapia, aunque ha revolucionado el tratamiento del melanoma avanzado mediante inhibidores de puntos de control inmunitario como el anti-CTLA-4 y el anti-PD-1, no todos los pacientes obtienen beneficios duraderos. La falta de respuesta en un porcentaje significativo de casos podría atribuirse a factores como la inmunosupresión tumoral en el microambiente o la ausencia de infiltración de células T en el tumor. Estas limitaciones resaltan la importancia de investigar combinaciones terapéuticas que potencien la respuesta inmune o modifiquen el microambiente tumoral (17).

Otro desafío importante es la toxicidad asociada a las terapias actuales. Tanto las terapias dirigidas como las inmunoterapias pueden provocar efectos adversos significativos que afectan la calidad de vida de los pacientes e incluso requieren la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el desarrollo de estrategias que minimicen estos efectos secundarios es esencial para mejorar la tolerabilidad y adherencia al tratamiento (18).

En términos de perspectivas futuras, la investigación se está enfocando en varias áreas prometedoras. Por un lado, los avances en tecnologías como la secuenciación genética y la inteligencia artificial están facilitando el diseño de tratamientos personalizados basados en el perfil molecular del tumor. Por otro lado, el desarrollo de nuevas generaciones de inmunoterapias, incluidas las terapias celulares adoptivas como los linfocitos T con receptores quiméricos (CAR-T), ofrece esperanza para superar las limitaciones actuales (18).

Asimismo, se están explorando estrategias combinatorias que integren terapias dirigidas, inmunoterapia y radioterapia, con el objetivo de maximizar la eficacia terapéutica. La investigación en biomarcadores también es fundamental para identificar a los pacientes que tienen mayor probabilidad de beneficiarse de terapias específicas (18).

CONCLUSIÓN

En conclusión, los avances recientes en el tratamiento del melanoma han transformado significativamente el panorama terapéutico para esta enfermedad. Las terapias dirigidas, como los inhibidores de BRAF y MEK, han demostrado ser altamente efectivas en pacientes con mutaciones específicas, proporcionando respuestas rápidas y mejorando la supervivencia global. Por otro lado, la inmunoterapia, especialmente los inhibidores de puntos de control inmunitarios como anti-PD-1 y anti-CTLA-4, ha revolucionado el manejo del melanoma metastásico al aprovechar el sistema inmunológico del paciente para combatir el cáncer. A pesar de estos progresos, persisten desafíos importantes, como la resistencia a los tratamientos dirigidos y los efectos secundarios asociados a la inmunoterapia. Además, la identificación de biomarcadores predictivos sigue siendo una necesidad crítica para optimizar las estrategias terapéuticas y personalizar los tratamientos. El futuro del manejo del melanoma probablemente combinará enfoques terapéuticos y explorará nuevas dianas moleculares y estrategias inmunológicas. En resumen, aunque el melanoma continúa siendo un desafío clínico significativo, los avances en terapias dirigidas e inmunoterapia ofrecen una esperanza renovada para los pacientes, marcando una nueva era en la lucha contra esta enfermedad compleja y agresiva. La investigación continua será clave para superar las limitaciones actuales y mejorar aún más los resultados clínicos.

REFERENCIAS

1. Arnold M, et al. Global burden of cutaneous melanoma attributable to ultraviolet radiation in 2019. *International Journal of Cancer*. 2021;148(6):1385-1393. doi: 10.1002/ijc.33365
2. Whiteman DC, et al. Melanoma epidemiology and risk factors: A global perspective. *Seminars in Oncology*. 2020;47(6):367-375. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.09.002
3. Hayward NK, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2021;545(7653):175-180. doi: 10.1038/nature22071
4. Shain AH, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(11):1022-1031. doi: 10.1056/NEJMoa1909337
5. Robert C, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(12):1139-1148. doi: 10.1056/NEJMoa2005494
6. Long GV, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutant melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(12):1185-1194. doi: 10.1056/NEJMoa2005493
7. Lim SY, et al. Mechanisms and strategies to overcome resistance to targeted therapies in melanoma. *Cancer*. 2020;126(S9):1910-1924. doi: 10.1002/cncr.32789
8. Hugo W, et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Cell*. 2019;165(1):35-44. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.027
9. Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(2):127-136. doi: 10.1056/NEJMoa1904037
10. Weber JS, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: Results from a phase I study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(22):2365-2374. doi: 10.1200/JCO.19.02742
11. Atkins MB, Larkin J. Immunotherapy combined with targeted therapy in advanced melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(9):485-500. doi:10.1038/s41571-021-00514-2
12. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(7):428-442. doi:10.1038/s41571-022-00590-9
13. Robert C, Marabelle A, Hershman H, Caramella C, Rouby P, Fizazi K. Immunotherapy discontinuation and biomarker-guided retreatment in patients with advanced melanoma: A review. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1883-1891. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4426
14. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Paving the way for personalized treatment in melanoma: The role of predictive biomarkers. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):e398-e408. doi:10.1016/S1470-2045(20)30233-9
15. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2021;371(6536):1160-1165. doi:10.1126/science.abe5512
16. Sullivan RJ, Weber J, Patel SP, et al. Novel approaches to targeting the tumor microenvironment in melanoma. *Nat Med*. 2022;28(5):1028-1040. doi:10.1038/s41591-022-01754-9

17. Long GV, Dummer R, Hamid O, et al. Continuous innovation in melanoma therapy: Current challenges and future directions. *J Clin Oncol*. 2020;38(18):2100-2113. doi:10.1200/JCO.19.03032
18. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168 (updated in 2021). doi:10.1056/NEJMra1703481