



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

E. U. de Enfermería y Fisioterapia

Titulación: GRADO EN ENFERMERÍA

TRABAJO FIN DE GRADO

Tipo de Trabajo:

Trabajo de revisión bibliográfica sistemática

**Estudio del tratamiento del melanoma avanzado
con linfocitos infiltrantes de tumores**

Estudiante: Clara Sánchez Nieto

Tutora: Dra. Marina Holgado Madruga

Salamanca, Mayo de 2019

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, la Dra. Marina Holgado Madruga, por todo lo que he aprendido. Por ayudarme a superarme a mí misma.

A mis padres, por haber hecho posible todo lo que hoy soy, gracias a su esfuerzo y la confianza depositada en mí.

A la Escuela Universitaria de Enfermería y Fisioterapia, por formarme como profesional.

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1.Cáncer.....	5
2.2.El melanoma	5
2.2.1. Definición.....	5
2.2.2. Estadificación del melanoma.....	6
2.2.3. Tratamiento clásico del melanoma	6
2.2.4. Terapia celular adoptiva con linfocitos infiltrantes de tumores (TIL ACT) en melanoma metastásico	7
2.2.4.1. Generación de los TIL. Pasos	8
2.2.4.2. Pre-acondicionamiento: quimioterapia y radioterapia	9
2.2.4.3. Interleucina 2	10
3. JUSTIFICACIÓN	10
4. OBJETIVOS	11
4.1.Objetivo general.....	11
4.2.Objetivos específicos	11
5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN	11
5.1.Estrategia de búsqueda	11
5.2.Criterios de inclusión y de exclusión de los artículos	12
5.3.Evaluación de la calidad de los estudios	12
5.4.Datos recogidos de los artículos revisados	13
6. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	15
6.1.Tablas de resultados	15
6.2.Análisis de eficacia	25
6.3.Análisis de seguridad	26
7. DISCUSIÓN	28
8. CONCLUSIONES	30
9. BIBLIOGRAFÍA	31

ABREVIATURAS

ACT: Adoptive Cell Therapy (Terapia Celular Adoptiva).

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Comité Conjunto Americano sobre Cáncer)

CR: Complete Responses (Respuestas Completas).

Cy: Cyclophosphamide (Ciclofosfamida).

CyFlu: Cyclophosphamide and Fludarabine (Ciclofosfamida y Fludarabina).

EA: Efecto Adverso.

EJ: Escala de Jadad.

HLA: Human Leukocyte Antigen (Sistema de Antígeno Leucocitario Humano).

IL-2: Interleucina 2.

IV: Intravenoso/a.

MeSH: Medical Subject Headings (Encabezados de materia médica).

N/E: No Especifica.

NCBI: National Center for Biotechnology Information (Centro Nacional para la Información Biotecnológica).

NE: Nivel de Evidencia.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Objective Response (Respuesta objetiva).

PBMCs: Peripheral Blood Mononuclear Cells (Células Mononucleares de Sangre Periférica).

PD: Progressive Disease (Progresión de la Enfermedad).

PR: Partial Responses (Respuestas Parciales).

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos).

SC: Subcutáneo/a.

SD: Stable Disease (Enfermedad Estable).

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

TBI: Total Body Irradiation (Irradiación Total del Cuerpo).

TIL: Tumor Infiltrating Lymphocytes (Linfocitos Infiltrantes de Tumores).

Treg: Células T reguladoras.

TTO: Tratamiento.

UICC: Union for International Cancer Control (Unión para el Control Internacional del Cáncer).

1. RESUMEN.

El término cáncer engloba un conjunto de enfermedades potencialmente letales. Se produce a partir de una alteración en los genes que controlan la proliferación, diferenciación y muerte celular.

Definimos melanoma como aquel tumor que se origina de los melanocitos. Supone aproximadamente el 1,5% de todos los cánceres, con una incidencia incrementada hasta 20 veces en las últimas dos décadas mundialmente.

Dadas estas estadísticas y la falta de eficacia del tratamiento en estadios avanzados, es necesario el desarrollo de nuevas terapias.

La inmunoterapia ha irrumpido en el campo oncológico con resultados prometedores. El estudio de la terapia con linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) en melanoma supone una importante línea de investigación en desarrollo.

El objetivo de este trabajo consiste en el estudio de la eficacia y seguridad de los TIL en el tratamiento del melanoma metastásico.

Con este fin, hemos realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed utilizando los términos clave: “Lymphocytes, Tumor-Infiltrating”, “Immunotherapy, Adoptive”, “Melanoma”, “Melanoma-Specific Antigens”, “Melanoma, Cutaneous Malignant” y “Clinical Trial”.

Definimos la eficacia como la respuesta objetiva del tumor en términos de regresión tumoral y evaluada según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) y analizamos la seguridad del tratamiento mediante el estudio de los efectos adversos.

Concluimos que el uso de los TIL en el tratamiento del melanoma es una terapia eficaz en términos de regresión tumoral. Esta técnica, por lo general, es bien tolerada y los efectos adversos observados son atribuidos al régimen de pre-acondicionamiento y administración de interleucina 2.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. El cáncer.

El cáncer engloba a un conjunto de enfermedades potencialmente letales. Se produce a partir de una alteración en los genes que controlan la proliferación, diferenciación y muerte de una célula, lo que origina una división descontrolada de la misma ⁽¹⁾.

Desde un punto de vista biológico, el cáncer es un trastorno que se desarrolla en múltiples etapas, adquiriendo durante su desarrollo capacidades características. Entre ellas se encuentran: mantener la actividad celular proliferativa, evitar la acción de los mecanismos supresores del crecimiento, resistir al sistema de control de muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis y activar la invasión y la metástasis, así como la capacidad de reprogramar el metabolismo energético de las células y de eludir la destrucción inmune.

Las causas subyacentes son la inestabilidad del genoma, que genera diversidad genética, y la inflamación, que promueve la adquisición de estas características. Junto con las células cancerosas son importantes las células normales que las rodean, constituyendo un microambiente que contribuye al desarrollo del fenotipo tumoral ⁽²⁾.

2.2. El melanoma.

2.2.1. Definición.

Es uno de los tipos de cáncer cutáneo de los melanocitos, células especializadas en la producción del pigmento melanina. Puede nacer como un lunar en la piel (nevus), o en otros tejidos, como el ojo. Las zonas más frecuentes de aparición son las manos, la región plantar y el lecho ungueal. Zonas menos comunes son los epitelios de los ojos (úvea, conjuntiva), boca, genitales y ano ⁽³⁾.

De los distintos tipos de cáncer de piel, el melanoma es el más predispuesto al crecimiento y metástasis a otras áreas, lo cual lo convierte en la forma más peligrosa dentro de este grupo de tumores. De no tratarse precozmente, su pronóstico puede resultar grave, debido a su propagación rápida por la vía linfática o hemática ⁽⁴⁾.

Se trata de un tumor relativamente infrecuente. Supone aproximadamente el 1,5% de los tumores en ambos sexos. No obstante, datos epidemiológicos de las últimas décadas registran un aumento en la incidencia y mortalidad del melanoma ⁽⁴⁾.

Respecto a la incidencia, se ha visto incrementada hasta 20 veces en las últimas dos décadas a nivel mundial. En la actualidad, se diagnostican al año unos 160.000 casos en el mundo, 79.000 en hombres y 81.000 en mujeres ⁽⁴⁾.

Estos datos se asocian a factores como las innovaciones diagnósticas y el envejecimiento poblacional, pero resulta determinante el factor externo ambiental, fundamentalmente la exposición a la radiación solar ⁽⁵⁾.

2.2.2. Estadificación del melanoma.

La determinación del estadio o etapa en la que se encuentra el tumor aporta información sobre si el cáncer se ha extendido, su gravedad y la forma más adecuada de tratamiento ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

El sistema TNM es el más empleado en la estadificación del cáncer. Fue creado y es mantenido por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC). TNM se basa en la extensión del tumor (T), el grado de propagación a ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M). Una vez estos tres parámetros son determinados, se combinan y se asigna una etapa global de 0, I, II, III o IV. En ocasiones, estas etapas se subdividen (ej. IIIA, IIIB) ⁽⁶⁾.

Definimos melanoma avanzado o metastásico como aquel que presenta metástasis desde el lugar donde se origina ⁽⁷⁾.

2.2.3. Tratamiento clásico del melanoma.

El abordaje del melanoma depende directamente del estadio en que se encuentra, así como del estado de salud general del paciente. Este tratamiento incluye:

- Excisión quirúrgica: principal modalidad de tratamiento. El melanoma cutáneo localizado (sin propagación fuera de la lesión primaria) presenta alta probabilidad de curación.
- Tratamiento ganglionar.
 - a) Biopsia de ganglio centinela: útil para la detección de metástasis en tumores primarios con un cierto tamaño (1-4 mm).
 - b) Mapeo linfático y extracción de ganglio linfático centinela: ha de realizarse previamente a la extirpación amplia de la lesión primaria.

- c) Disección ganglionar completa: en caso de estar comprometidos micro o macroscópicamente uno o más ganglios centinela.
 - Interferón alfa-2b: como terapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recaída aun habiéndose practicado la excisión completa (estadios IIB, IIC y III) ⁽⁸⁾.
 - Radioterapia: en ocasiones es administrada tras la extirpación ganglionar para prevenir la recidiva. También puede emplearse en melanoma recurrente o para atenuar los síntomas de la metástasis a otras áreas ⁽⁹⁾.
 - Inmunoterapia:
 - a) Inhibidores del punto de control inmunitario: por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab ⁽¹⁰⁾.
 - b) IL-2 (Interleucina 2): proteína que favorece el crecimiento y la actividad de los linfocitos T y B. El inconveniente es su toxicidad secundaria ⁽¹¹⁾.
 - c) Inhibidores de la transducción de señales: inhibidores de BRAF V600E (vemurafenib, dabrafenib), inhibidores de MEK (trametinib, cobimetinib), inhibidores de c-KIT (dasatinib, nilotinib).
- Tratamientos específicos en estadio II irresecable, estadio IV y recidivante.
- Quimioterapia: dacarbazina, temozolomida. Tratamiento específico en estadio II irresecable, estadio IV y recidivante ⁽⁸⁾.

2.2.4. Terapia celular adoptiva con linfocitos infiltrantes de tumores (TIL ACT) en melanoma metastásico.

La descripción de la presencia de células linfoides en el tejido tumoral se le atribuye a Rudolf Virchow en 1863. Investigaciones posteriores encontraron claras conexiones entre la presencia de estas células en el tumor y el pronóstico clínico del paciente en distintos tipos de cáncer ⁽¹²⁾.

La terapia TIL se basa en la funcionalidad de las células T para combatir el cáncer. Estas células son extraídas del paciente y reproducidas a gran escala en el laboratorio con medios que estimulan su expansión y desarrollo. Posteriormente, el paciente recibe quimioterapia y/o radioterapia con el fin de deprimir las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs: Peripheral Blood Mononuclear Cells).

Tras ello, los TIL son infundidos al paciente oncológico con el objetivo de facilitar un ataque a las células cancerosas y mediar regresiones objetivas del tumor (12) (13).

2.2.4.1. Generación de los TIL. Pasos.

1º. Excisión/metastasectomía. Se estima la necesidad de al menos 3 cm de diámetro para hacer crecer los TIL.

2º. Aislamiento de los TIL y expansión en presencia de IL-2.

Tipo de linfocitos:

- a) “Selected TIL”: en los primeros ensayos se comprobaba el reconocimiento específico de los TIL a células de melanoma autólogas (o alogénicas con HLA compatible). En base a esto, solo se expandían aquellos cultivos reactivos al tumor de forma específica. Este proceso de selección suponía un retraso en la administración de los linfocitos, pudiendo progresar el paciente a una etapa de la enfermedad en la cual el producto ya no fuese efectivo (12).
- b) “Young TIL”: los linfocitos no pasan por el proceso de reconocimiento y selectividad específica del caso anterior. El protocolo de uso de “Young TIL” en combinación con quimioterapia y altas dosis de IL-2 se ha extendido entre los ensayos clínicos de los TIL (13).

Ambos tipos de linfocitos son seleccionados y expandidos mediante el uso de anticuerpo monoclonal anti-CD3 e IL-2. Esto se acompañó de la irradiación de las células alogénicas alimentadoras (12).

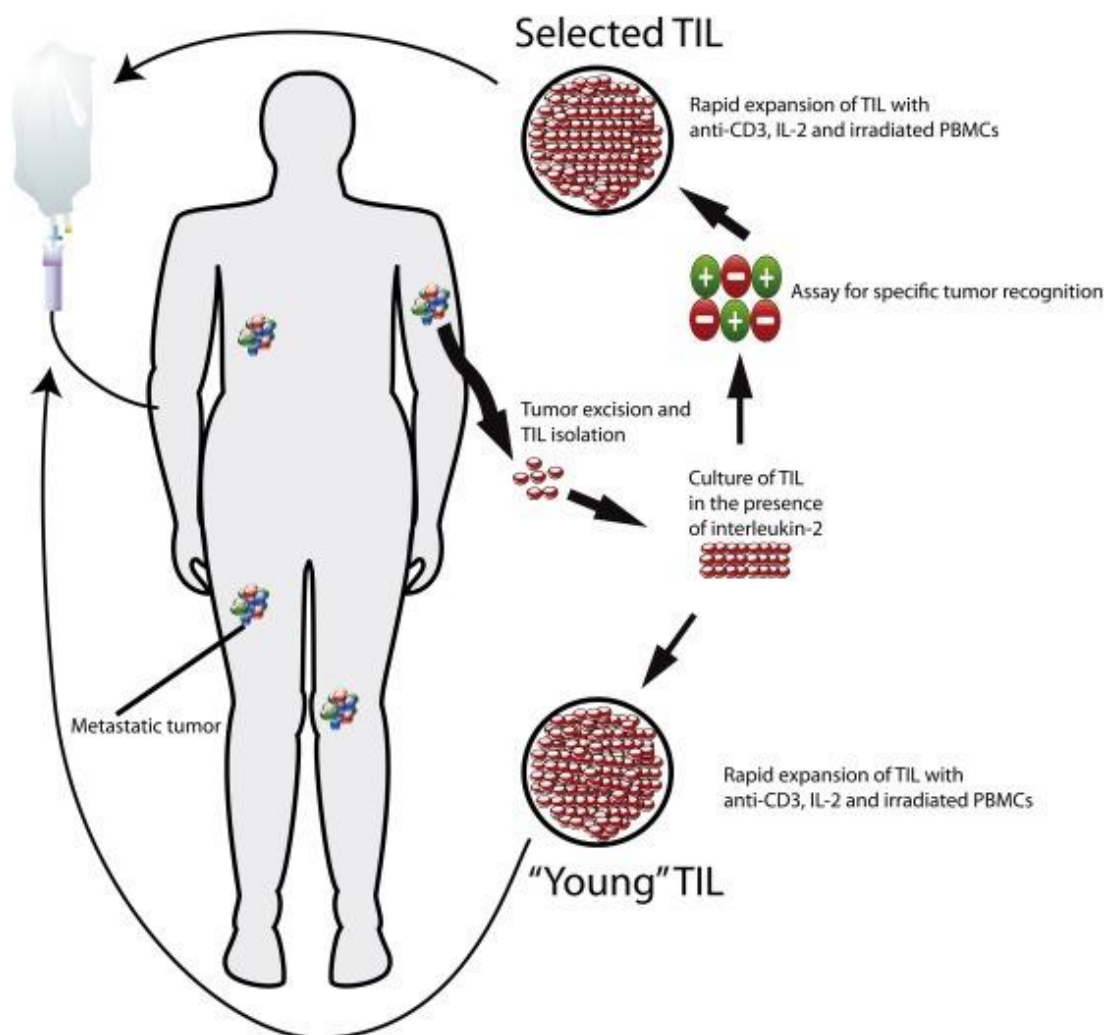


Figura 1.- Descripción esquemática del proceso para la transferencia de TIL ⁽¹²⁾.

2.2.4.2. Pre-acondicionamiento: quimioterapia y radioterapia.

La linfo-depleción forma parte del protocolo TIL, dando como resultado mejores tasas de respuesta objetiva en estudios comparativos. Entre sus ventajas se encuentran: una más larga persistencia de los TIL, la eliminación de los linfocitos que podrían competir con la terapia o la eliminación de las células T reguladoras (Tregs) ⁽¹²⁾.

El esquema general de pre-acondicionamiento se basa en un régimen preparativo con quimioterapia: ciclofosfamida (60 mg/kg/día durante 2 días) y fludarabina (25 mg/m²/día durante 5 días). Esta es la pauta estándar, pero puede variar ⁽¹²⁾. Igualmente, parte de los estudios incluyen una depresión de las células PBMCs mediante irradiación total corporal (TBI: Total Body Irradiation).

2.2.4.3. Interleucina 2.

La interleucina 2 es una proteína que favorece el crecimiento y actividad de los linfocitos T y B ⁽¹²⁾.

Cuando es sintetizada en el laboratorio recibe también el nombre de aldesleucina y es empleada en el cáncer para estimular el sistema inmunitario ⁽¹¹⁾.

Se trata de uno de los tratamientos típicos para el melanoma metastásico, utilizado durante décadas. Aplicado a la terapia TIL estimula el crecimiento y funcionalidad de los linfocitos infundidos. La pauta normal es de 720.000 UI/kg IV (Intravenoso/a) cada 8 horas tras la infusión y hasta tolerancia ⁽¹²⁾.

El inconveniente de su empleo es su toxicidad secundaria, transitoria pero de gravedad, llegando a requerir en ocasiones cuidados intensivos. Se diseñaron algunas estrategias con el fin de abordar el problema, como la sustitución de los bolos IV por dosis menores aplicadas por la vía SC (Subcutánea), sin embargo no se adoptó esto de forma general ⁽¹²⁾.

3. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer se encuentra entre las primeras causas de fallecimiento a nivel global ⁽¹⁴⁾. El melanoma supone el 1,5% de todos los cánceres con una incidencia que se ha visto incrementada hasta 20 veces en las últimas dos décadas a nivel mundial. En la actualidad, se diagnostican al año unos 160.000 casos en el mundo ⁽⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Debido a estas causas y a la falta de eficacia del tratamiento del melanoma en estadios avanzados, es necesario el desarrollo de nuevas terapias.

En los últimos años la inmunoterapia ha irrumpido en el campo oncológico con resultados prometedores. El estudio de la terapia celular adoptiva con linfocitos infiltrantes de tumores en melanoma supone una importante línea de investigación en desarrollo ⁽¹³⁾.

4. OBJETIVOS.

4.1. Objetivo general.

- El estudio del tratamiento del melanoma avanzado con linfocitos infiltrantes de tumores.

4.2. Objetivos específicos.

- Análisis de la eficacia de los linfocitos infiltrantes de tumores en el tratamiento del melanoma avanzado.
- Descripción de los efectos adversos de los linfocitos infiltrantes de tumores en el tratamiento del melanoma avanzado.

5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN.

5.1. Estrategia de búsqueda.

Los estudios fueron seleccionados mediante la elaboración de una búsqueda sistemática en la base de datos Pubmed del NCBI (National Center for Biotechnology Information) siendo posible el acceso a los artículos completos desde la Biblioteca de la Universidad de Salamanca y del portal Sci-Hub. Se desarrolló la búsqueda partiendo de los términos MeSH (“Medical Subject Headings”) de Pubmed. Estos términos fueron “Lymphocytes, Tumor-Infiltrating”, “Immunotherapy, Adoptive”, “Melanoma”, “Melanoma-Specific Antigens”, “Melanoma, Cutaneous Malignant” y “Clinical Trial”.

En concreto, las búsquedas desarrolladas fueron:

1. (("Lymphocytes, Tumor-Infiltrating"[Mesh]) OR ("Immunotherapy, Adoptive"[Mesh])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR ("Melanoma-Specific Antigens"[Mesh]) OR ("Melanoma, Cutaneous Malignant" [Supplementary Concept])).
2. (((("Lymphocytes, Tumor-Infiltrating"[Mesh]) OR ("Immunotherapy, Adoptive"[Mesh])) AND (("Melanoma"[Mesh]) OR ("Melanoma-Specific Antigens"[Mesh]) OR ("Melanoma, Cutaneous Malignant" [Supplementary Concept]))) AND (("Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])).

La estrategia de búsqueda fue filtrada para los siguientes estudios:

- Ensayos clínicos, meta-análisis, revisiones sistemáticas y series de casos.
- Publicados en los últimos 10 años.
- Desarrollados sobre humanos.

5.2. Criterios de inclusión y de exclusión de los artículos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de publicación <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensayos clínicos ○ Revisión sistemática ○ Meta-análisis ○ Serie de casos • Estudios que expongan la eficacia en términos RECIST y los efectos adversos. • Publicaciones en inglés o español. • Estudios publicados en los últimos 10 años. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cartas, comentarios, revisiones narrativas, opinión de expertos o estudios costo-efectivos. • Estudios que carezcan de información sobre la eficacia y seguridad de la terapia. • Estudios que tratan los linfocitos infiltrantes de tumores como factor pronóstico. • Artículos publicados en idiomas que no sean inglés o español. • Estudios no disponibles en versión completa en Pubmed ni en el portal Sci-Hub.

Tabla 1.- Criterios de inclusión y exclusión.

5.3. Evaluación de la calidad de los estudios.

La calidad metodológica de los trabajos estudiados se evaluó de manera independiente mediante la escala de Jadad (EJ) ⁽¹⁶⁾, que evalúa con un punto cada uno de los 5 criterios expuestos a continuación (el total varía entre 0 y 5 puntos).

- El estudio fue randomizado.
- Se explicó el método de aleatorización.
- El estudio fue a doble ciego.
- Se explicaron las condiciones de enmascaramiento y fueron acertadas.
- Se describieron las pérdidas poblacionales.

La puntuación para cada uno de los estudios seleccionados según esta escala se expone en las tablas de resultados.

Para la clasificación de la evidencia científica de los estudios seleccionados, empleamos el Nivel de Evidencia (NE) ⁽¹⁷⁾. Este sistema establece tal clasificación según la metodología en la elaboración del estudio y el sesgo de información que cada trabajo asume.

El nivel de evidencia para cada uno de los estudios seleccionados según esta escala se expone en las tablas de resultados.

Niveles de Evidencia	
1	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos randomizados y controlados.
2	Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte o de casos control.
3	Estudios no analíticos como informes de casos y serie de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 2.- Niveles de evidencia ⁽¹⁷⁾.

5.4. Datos recogidos de los artículos revisados.

De los trabajos revisados, hemos obtenido como datos la metodología del estudio, las poblaciones totales a estudiar, las poblaciones específicas según diferencias en el tratamiento, las intervenciones realizadas sobre los pacientes (pautas terapéuticas adyuvantes a la administración de los TIL y cultivo de los mismos), la progresión de los tumores según los criterios RECIST, tasa de respuesta objetiva al tratamiento (OR), eventos adversos (EA), problemas en el estudio y notas adicionales sobre el estudio.

Eficacia: definimos la eficacia de la terapia en términos de regresión tumoral evaluada según los **Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)**: método de medición de la forma en que el paciente responde al tratamiento. RECIST permite determinar la respuesta en función de la progresión del tumor tras la terapia a través del uso de técnicas de imagen.

Existen cuatro tipos de respuesta posibles:

- CR (Complete Response): respuesta completa.
- PR (Partial Response): respuesta parcial.
(Estas dos muestran una regresión tumoral objetiva tras el tratamiento).
- SD (Stable Disease): enfermedad estable.
- PD (Progressive Disease): enfermedad en progresión ⁽¹⁸⁾.

Tasa de respuesta objetiva (OR): resultado del sumatorio de las respuestas completas más las respuestas parciales en el estudio, respecto a la población total y expresadas como porcentaje del total ⁽¹⁸⁾.

$$OR = \frac{[(CR \text{ (Complete Responses)} + PR \text{ (Partial Responses)}) \times 100]}{n \text{ (población total)}}$$

En aquellos estudios en que no se recogía la tasa de respuesta objetiva (OR), la hemos calculado en base a los datos expuestos.

Efecto adverso: se entiende por efecto adverso aquel problema de tipo médico que ocurre en el transcurso de la aplicación de un tratamiento o terapia. Pueden ser de distintos grados según su gravedad ⁽¹⁹⁾.

- Grado 0: ausencia de toxicidad.
- Grado 1: toxicidad leve.
- Grado 2: toxicidad moderada.
- Grado 3: toxicidad severa.
- Grado 4: toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante.
- Grado 5: muerte tóxica ⁽²⁰⁾.

6. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.

La búsqueda filtrada de artículos en Pubmed, dio lugar a 129 artículos. En base a los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1), seleccionamos un total de 9 artículos. Los datos de cada uno de ellos se exponen en el siguiente apartado.

6.1. Tablas de resultados.

Con el fin de simplificar los datos aportados en las tablas nos permitimos aclarar los siguientes puntos:

a) Quimioterapia: Ciclofosfamida y Fludarabina (CyFlu): régimen de acondicionamiento previo consistente en:

- Ciclofosfamida (60 mg/kg/día) IV durante 2 días.
- Fludarabina (25 mg/m²/día) IV durante 5 días.

En relación a la dosis, este régimen es considerado no mieloablativo.

b) Dosificación de IL-2: 720.000 UI/ kg IV cada 8 horas durante 5 días o hasta tolerancia.

c) Toxicidad hematológica como EA: se le asignó a todos los pacientes en los que se documenta al menos una de las siguientes:

- Linfopenia
- Neutropenia
- Neutropenia febril
- Trombocitopenia
- Anemia

Título	"Clinical responses in a phase II study using adoptive transfer of short-term cultured tumor infiltration lymphocytes in metastatic melanoma patients"						
Referencia	21	EJ	1	NE	3	Año	2010
Método	Ensayo clínico de fase II						
Descripción de la población	n (total pacientes)	20 pacientes con melanoma metastásico en estadio IV					
	Terapia sistémica previa	20 pacientes (100%)					
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ CyFlu ➤ Infusión IV de TIL ➤ IL-2 ➤ Factor estimulante de colonias de granulocitos ➤ Fluconazol y Aciclovir hasta recuento de neutrófilos aceptable ➤ Sulfametoxazol/Trimetoprim durante 6 meses 						
Resultados	Progresión del tumor según criterios RECIST						
	10 pacientes respondedores (50%)	10 pacientes no respondedores (50%)					
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 8 RP ➤ 2 RC 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 4 SD ➤ 6 PD 					
	Tasa de respuesta objetiva (OR) = (RC+RP)= 50%						
Eventos adversos		n, (%del total de pacientes)					
	Toxicidad hematológica	20 (100%)					
	Cardiovasculares	3 (15%)					
	Infecciosos	1 (5%)					
	Dermatológicos	N/E					
	Gastrointestinales	4 (20%)					
	Renales	5 (25%)					
	Sepsis	N/E					
Muertes relacionadas con el TTO	N/E						
Notas							

Tabla 3.- Resultados del artículo ⁽²¹⁾.

Título	“Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy”						
Referencia	22	EJ	2	NE	1	Año	2011
Método	Ensayo clínico						
Descripción de la población	Población total						
	n (total pacientes)		93 pacientes con melanoma metastásico				
	Terapia sistémica previa		72% al menos 2 tratamientos previos				
	Población específica						
		Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3			
	n	43	25	25			
Diferencias en tratamiento	NO TBI		+2 Gy TBI	+12 Gy TBI			
Intervención	Cohorte 1		Cohorte 2		Cohorte 3		
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ CyFlu ➤ Infusión TIL IV ➤ IL-2 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ CyFlu ➤ TBI 2 Gy ➤ Infusión TIL IV ➤ IL-2 ➤ Células madre hematopoyéticas de factor estimulante de colonias 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ CyFlu ➤ TBI 12 Gy ➤ Infusión TIL IV ➤ IL-2 ➤ Células madre hematopoyéticas de factor estimulante de colonias 		
Resultados	Progresión del tumor según criterios RECIST						
	Cohorte 1		Cohorte 2		Cohorte 3		
	21 pacientes respondedores (49%)		13 pacientes respondedores (52%)		18 pacientes respondedores (72%)		
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 16 RP ➤ 5 RC 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ 8 RP ➤ 5 RC 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ 8 RP ➤ 10 RC 		
OR = (RP+RC) = 49%		OR = (RP+RC) = 52%		OR = (RP+RC) = 72%			
Efectos adversos				n, (% del total de pacientes)			
	Toxicidad hematológica			93 (100%)			
	Cardiovasculares			5 (5%)			
	Infecciosos			5 (5%)			
	Dermatológicos			N/E			
	Gastrointestinales			N/E			
	Renales			5 (5%)			
	Sepsis			1 (1%)			
Muertes relacionadas con el TTO			1 (1%)				
Notas							

Tabla 4.-Resultados del artículo⁽²²⁾.

Título	"Efficacy of adoptive cell transfer of tumor-infiltrating lymphocytes after lymphopenia induction for metastatic melanoma"						
Referencia	23	EJ	1	NE	3	Año	2012
Método	Ensayo clínico						
Descripción de la población	n (total pacientes)	13 pacientes con melanoma en estadio III o IV					
	Terapia sistémica previa	N/E					
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ CyFlu ➤ Infusión IV de TIL ➤ IL-2 						
Resultados	Progresión del tumor según criterios RECIST						
	5 pacientes respondedores (38,5%)	8 pacientes no respondedores (61,5%)					
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 3 RP ➤ 2 RC 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 4 PD ➤ 4 SD 					
	Tasa de respuesta objetiva (OR) = (RC+RP)= 38,5%						
Eventos adversos							n, (% del total de pacientes)
	Toxicidad hematológica						12 (92%)
	Cardiovasculares						N/E
	Infecciosos						N/E
	Dermatológicos						1 (8%)
	Gastrointestinales						N/E
	Renales						1 (8%)
	Sepsis						N/E
Muertes relacionadas con el TTO						N/E	
Notas							

Tabla 5.- Resultados del artículo ⁽²³⁾.

Título	"Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies"						
Referencia	24	EJ	3	NE	1	Año	2013
Método	Ensayo clínico de fase II						
Descripción de la población	n (total pacientes)	57 pacientes con melanoma estadio IV					
	Terapia sistémica previa	57 pacientes (100%)					
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ CyFlu ➤ Infusión IV de TIL ➤ IL-2 						
Resultados	Progresión del tumor según criterios RECIST						
	23 pacientes respondedores (40%)	34 pacientes no respondedores (60%)					
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 18 RP (hasta 51 meses) ➤ 5 RC (hasta 52 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 14 SD ➤ 20 PD 					
	Tasa de respuesta objetiva (OR) = (RC+RP)= 40%						
Eventos adversos		n, (% del total de pacientes)					
	Toxicidad hematológica	57 (100%)					
	Cardiovasculares	14 (25%)					
	Infecciosos	N/E					
	Dermatológicos	2 (3,5%)					
	Gastrointestinales	7 (12%)					
	Renales	11 (19%)					
	Sepsis	N/E					
Muertes relacionadas con el TTO	1 (2%)						
Notas	<p>Inicialmente se seleccionaron 80 pacientes: En 8 pacientes no fue posible cultivar TIL. 3 pacientes se negaron a participar en el estudio. 11 pacientes no fueron tratados por el deterioro clínico. 1 paciente falleció por insuficiencia cardíaca antes de recibir TIL.</p>						

Tabla 6.-Resultados del artículo ⁽²⁴⁾.

Título	"A phase I clinical trial combining dendritic cell vaccination with adoptive T cell transfer in patients with stage IV melanoma"						
Referencia	25	EJ	1	NE	3	Año	2014
Método	Ensayo clínico de fase I						
Descripción de la población	n (total pacientes)	8 pacientes con melanoma en estadio V					
	Terapia sistémica previa	N/E					
Intervención	n=6	n=1					
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ Leucoféresis y generación de vacuna de células dendríticas ➤ Cy ➤ 3 vacunaciones de CD ➤ Infusión TIL 2 semanas tras la última vacuna 	Solo recibió vacunaciones de CD					
		n=1 Solo recibió TIL ACT					
Resultados	Progresión del tumor según criterios RECIST						
	1 paciente respondedor (12,5%)	7 pacientes no respondedores (87,5%)					
	➤ 1 RC	N/E					
	Tasa de respuesta objetiva (OR) = (RC+RP)= 12,5%						
Eventos adversos	n, (%del total de pacientes)						
	Toxicidad hematológica	N/E					
	Cardiovasculares	N/E					
	Infecciosos	N/E					
	Dermatológicos	5 (62,5%)					
	Gastrointestinales	N/E					
	Renales	N/E					
	Sepsis	N/E					
Muertes relacionadas con el TTO	N/E						
Notas	<p>En uno de los pacientes no fue posible la expansión de TIL, por lo que recibió solo vacunas de CD.</p> <p>Las metástasis de otra paciente no pasaron las pruebas necesarias para la generación de vacunas de CD, con lo cual recibió solo TIL.</p>						

Tabla 7.- Resultados del artículo ⁽²⁵⁾.

Título	“A pilot trial of the combination of Vemurafenib with adoptive cell therapy in patients with metastatic melanoma”						
Referencia	26	EJ	1	NE	3	Año	2015
Método	Ensayo clínico						
Descripción de la población	n (total pacientes)	11 pacientes con melanoma metastásico no antes tratados con Vemurafenib					
	Terapia sistémica previa	9 pacientes (82%)					
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ Vemurafenib 960 mg/12h durante 2 semanas ➤ Nueva resección metastásica para comparación con la anterior ➤ Suspensión de Vemurafenib ➤ CyFlu ➤ Infusión IV de TIL ➤ Reinicio de Vemurafenib ➤ IL-2 						
Resultados	Progresión del tumor según criterios RECIST						
	7 pacientes respondedores (64%)	4 pacientes no respondedores (36%)					
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 5 RP ➤ 2 RC (hasta 3 años) 	N/E					
	Tasa de respuesta objetiva (OR) = (RC+RP)= 64%						
Eventos adversos							n, (%del total de pacientes)
	Toxicidad hematológica						11 (100%)
	Cardiovasculares						1 (9%)
	Infecciosos						5 (45%)
	Dermatológicos						1 (9%)
	Gastrointestinales						N/E
	Renales						N/E
	Sepsis						N/E
Muertes relacionadas con el TTO						N/E	
Notas							

Tabla 8.- Resultados del artículo ⁽²⁶⁾.

Título	“Adoptive T cell therapy combined with intralesional administrations of TG1042 (adenovirus expressing interferon-γ) in metastatic melanoma patients”						
Referencia	27	EJ	1	NE	3	Año	2015
Método	Ensayo clínico						
Descripción de la población	n (total pacientes)	13 pacientes con melanoma metastásico en estadio III/IV					
	Terapia sistémica previa	N/E					
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ 2 infusiones IV de TIL ➤ Inyección intratumoral de adenovirus TG1042 capaz de expresar IFN- γ ➤ IL-2 SC (6 M IU/día) durante 10 días 						
Resultados	Progresión del tumor según criterios RECIST						
	5 pacientes respondedores (38,5%)	8 pacientes no respondedores (61,5%)					
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 2 RP (hasta 5 meses) ➤ 3 RC (hasta 32 meses tras la terapia) 	N/E					
	Tasa de respuesta objetiva (OR) = (RC+RP)= 38,5%						
Eventos adversos		n, (%del total de pacientes)					
	Toxicidad hematológica	N/E					
	Cardiovasculares	N/E					
	Infecciosos	N/E					
	Dermatológicos	11 (85%)					
	Gastrointestinales	5 (38%)					
	Renales	N/E					
	Sepsis	N/E					
Muertes relacionadas con el TTO	N/E						
Notas							

Tabla 9.- Resultados del artículo ⁽²⁷⁾.

Título	“Randomized, prospective evaluation comparing intensity of lymphodepletion before adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with metastatic melanoma”						
Referencia	28	EJ	3	NE	1	Año	2016
Método	Ensayo aleatorizado prospectivo						
Descripción de la población	Población total						
	n (total pacientes)	101 pacientes con melanoma metastásico					
	Terapia sistémica previa	76% pacientes pre-tratados 26% sin tratamiento previo					
	Población específica						
		Cohorte 1			Cohorte 2		
	n	51			50		
Diferencias en TTO	CyFlu			CyFlu + 1,200 cGy TBI			
Intervención	Cohorte 1			Cohorte 2			
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CyFlu ➤ Infusión IV de TIL ➤ IL-2 ➤ Profilaxis antimicrobiana 			<ul style="list-style-type: none"> ➤ CyFlu ➤ 1,200 cGy (2 Gy 2 veces al día durante 3 días) ➤ Infusión IV de TIL ➤ IL-2 ➤ Células madre hematopoyéticas CD34+ ➤ Profilaxis antimicrobiana ➤ Levofloxacino 			
Resultados	Progresión del tumor según criterios RECIST						
	Cohorte 1			Cohorte 2			
	23 pacientes no respondedores (45%)	28 pacientes no respondedores (55%)		31 pacientes no respondedores (62%)	19 pacientes no respondedores (38%)		
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 11 RP ➤ 12 RC 	N/E		<ul style="list-style-type: none"> ➤ 19 RP ➤ 12 RC 	N/E		
Tasa de respuesta objetiva (OR)=45%			Tasa de respuesta objetiva (OR)=62%				
Efectos adversos				n, (% del total de pacientes)			
				Cohorte 1	Cohorte 2	%	
				(n)	(n)		
	Toxicidad hematológica			25	36	60	
	Cardiovasculares			2	16	18	
	Infecciosos			13	7	20	
	Dermatológicos			N/E	N/E	N/E	
	Gastrointestinales			N/E	N/E	N/E	
	Renales			N/E	N/E	N/E	
Sepsis			2	1	3		
Muertes relacionadas con el TTO			N/E	1	1		
Nota							

Tabla 10.- Resultados del artículo ⁽²⁸⁾.

Título	“Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study”						
Referencia	29	EJ	1	NE	3	Año	2017
Método	Ensayo monocéntrico de fase II						
Descripción de la población	n (total pacientes)	20 pacientes con melanoma uveal metastásico					
	Terapia sistémica previa	12 pacientes (57%) más de dos regímenes previos					
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metastasectomía y cultivo de TIL ➤ CyFlu ➤ Infusión IV de TIL ➤ IL-2 						
Resultados	Progresión del tumor según criterios RECIST						
	7 pacientes respondedores (35%)	13 pacientes no respondedores (65%)					
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 6 RP (3-9 meses) ➤ 1 RC (hasta 21 meses) 	N/E					
	Tasa de respuesta objetiva (OR) = (RC+RP)= 35%						
Eventos adversos							n, (%del total de pacientes)
	Toxicidad hematológica						21 (100%)
	Cardiovasculares						11 (52%)
	Infecciosos						5 (24%)
	Dermatológicos						3 (14%)
	Gastrointestinales						N/E
	Renales						3 (14%)
	Sepsis						1 (5%)
Muertes relacionadas con el TTO						1 (5%)	
Notas	Una mortalidad por sepsis y fallo multiorgánico dejó de ser evaluable para estudio.						

Tabla 11.- Resultados del artículo ⁽²⁹⁾.

6.2. Análisis de la eficacia.

El porcentaje global de respuesta objetiva de toda la población estudiada en los artículos seleccionados (n=336) oscila en torno al 48,8%. Cabe destacar el incremento de la OR en la Cohorte número 3 del artículo recogido en Tabla 4 ⁽²²⁾, alcanzando un 72% de respuesta al adicionar a los TIL la TBI (12 Gy TBI - 2 Gy dos veces al día durante 3 días). Usando la misma terapia, observamos una de las OR más altas en la Cohorte 2 del artículo recogido en Tabla 10 ⁽²⁸⁾ (62%). La adición de TBI supone el mayor porcentaje de respuesta en este estudio.

En cuanto a la terapia clásica de los TIL (con pre-acondicionamiento basado en ciclofosfamida y fludarabina más administración de IL-2), los artículos recogidos en Tabla 3 ⁽²¹⁾, Tabla 4 (Cohorte 1) ⁽²²⁾, Tabla 5 ⁽²³⁾, Tabla 6 ⁽²⁴⁾, Tabla 10 ⁽²⁸⁾ (Cohorte1) y Tabla 11 ⁽²⁹⁾, nos dan una media de respuesta del 43,6%.

El porcentaje menor de respuesta objetiva se observó en el artículo recogido en la Tabla 6 ⁽²⁴⁾, en el que se expone la combinación de vacunación con células dendríticas y los TIL (OR de 12,5%). En este, se excluyó la fludarabina del régimen de pre-acondicionamiento.

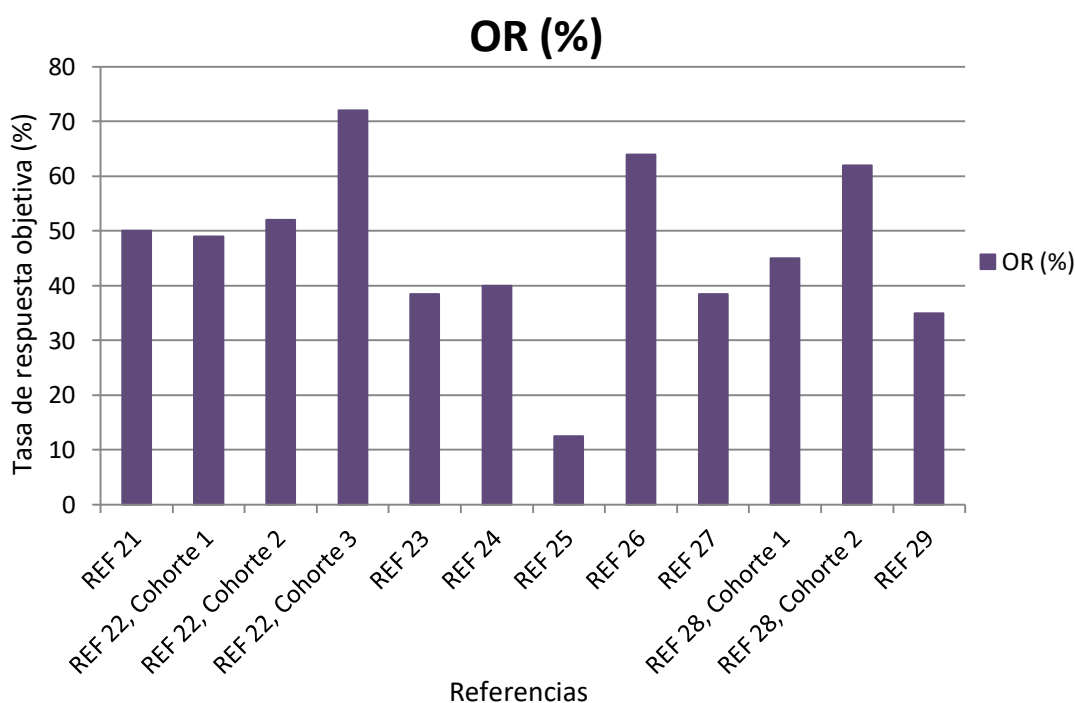


Gráfico 1.- Tasa de respuesta objetiva de cada estudio.

6.3. Análisis de la seguridad.

Es necesario tener presente que la mayoría de los 336 pacientes evaluados en esta revisión sistemática habían sido previamente tratados en numerosas ocasiones y presentaban un estado avanzado de la enfermedad.

En base a la heterogeneidad de los datos aportados por los estudios, se seleccionaron los efectos adversos más comunes en los pacientes tratados con los TIL. Considerando el 100% como el número total de efectos adversos documentados (independientemente del tipo), encontramos los siguientes porcentajes:

- Toxicidades hematológicas: linfopenia, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, anemia (63%)
- EA cardiovasculares: FA, microangiopatía trombótica, trombosis (12%)
- EA infecciosos: (6%)
- EA dermatológicos: erupciones, reacciones en el punto de punción, vitíligo (5%)
- EA gastrointestinales: náuseas y vómitos (4%)
- EA renales: IRA (8%)
- Sepsis (1%)
- Defunciones relacionadas con el TTO (1%)

El Gráfico 2 representa el porcentaje en que se dio cada uno de los EA observados en la población de cada estudio revisado.

El Gráfico 3 representa la proporción en que se dio cada EA con respecto al total de casos de EA documentados.

Efectos adversos (%)

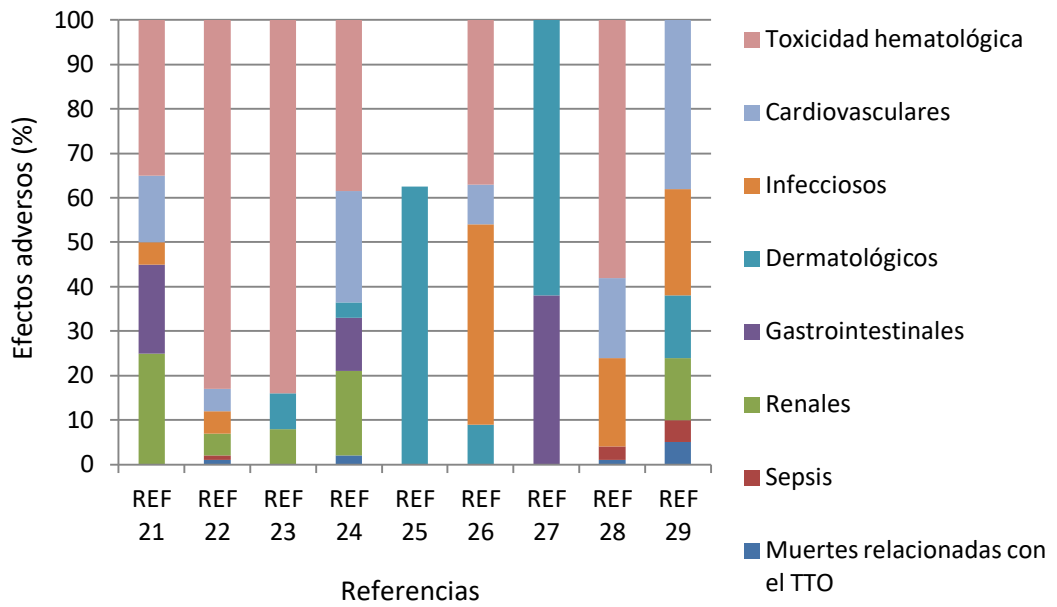


Gráfico 2.- Porcentaje de cada EA en la población de cada estudio.

Efectos adversos (%)

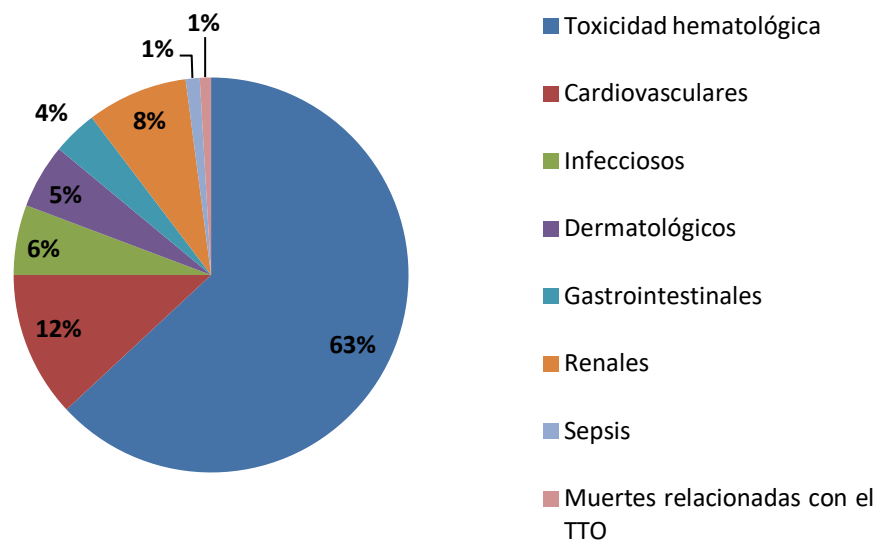


Gráfico 3.- Proporción en que se dio cada EA.

7. DISCUSIÓN.

Actualmente, el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel global. Según la OMS, casi una de cada seis defunciones es debida a esta patología⁽³⁰⁾. En 2018 la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer registró 18,1 millones nuevos casos de cáncer y 9,6 millones de defunciones a causa de la enfermedad a escala mundial⁽³¹⁾.

El melanoma supone el 1,5% de todos los cánceres, siendo más frecuente en el sexo femenino y dentro de un rango de edad entre 40 y 70 años. Datos de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) revelan que la incidencia del melanoma se ha incrementado hasta 20 veces en las últimas dos décadas en el mundo⁽³²⁾. En la actualidad, se diagnostican al año unos 160.000 casos a nivel mundial, 79.000 en hombres y 81.000 en mujeres⁽⁴⁾.

Hasta ahora, la quimioterapia y la IL-2 habían sido las modalidades de tratamiento más empleadas en el melanoma metastásico, pero en los últimos años los inhibidores de cinasas⁽³³⁾, los TIL y los inhibidores del punto de control inmunitario han ganado protagonismo, mejorando la supervivencia del paciente con melanoma avanzado⁽¹²⁾.

En esta revisión sistemática hemos analizado el uso de los TIL en el tratamiento del melanoma metastásico. Observamos la aparición de respuestas objetivas de regresión tumoral aproximadamente en un 48,8% de toda la población estudiada en los artículos seleccionados (n=336). Los estudios recogidos en las Tabla 3⁽²¹⁾, Tabla 4 (Cohorte 1)⁽²²⁾, Tabla 5⁽²³⁾, Tabla 6⁽²⁴⁾, Tabla 10 (Cohorte 1)⁽²⁸⁾ y Tabla 11⁽²⁹⁾, estudian la terapia TIL basada en pre-acondicionamiento quimioterápico, infusión de los TIL e IL-2, mientras que el resto de estudios y cohortes presentan esta en combinación con otros agentes contra el cáncer, como TBI (Total Body Irradiation: Radiación Corporal Total), vacunas de células dendríticas o el inhibidor de BRAF V600E Vemurafenib.

El 48,8% de la OR de los pacientes tratados con los TIL contrasta con la obtenida en otros tratamientos para el melanoma. Así, es superior a la respuesta obtenida en estudios con combinaciones de quimioterápicos como cisplatino, vinblastina y dacarbazina, con tasas de respuesta del 20-35%. Supera también a la

respuesta de 19,5%-35% obtenida con bioquimioterapia (dacarbazina, IL-2 e interferón alfa-2b) o al 16% registrado con el uso de IL-2 en altas dosis.⁽³³⁾ En comparación con el uso de los inhibidores del punto de control inmunitario, la tasa de respuesta de los TIL destaca sobre el 16% conseguido con ipilimumab o el 21% de la combinación del mismo con nivolumab⁽³⁴⁾. Por otro lado, el resultado con los TIL se aproxima a la OR del 48% observada en estudios de Vemurafenib como tratamiento del melanoma avanzado⁽³³⁾.

Cabe destacar en todos los trabajos analizados la presencia del pre-acondicionamiento quimioterápico. Este y el aporte de IL-2 dan lugar a la gran mayoría de toxicidades descritas en esta revisión, atribuyéndose pocos efectos adversos a la terapia los TIL en sí misma⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

En base a lo anterior, algunos trabajos buscan evitar el pre-acondicionamiento con quimioterapia y/o radioterapia, así como la necesidad de aporte de IL-2, en un intento de aumentar la seguridad de los TIL. Ejemplo de ello es el artículo recogido en la Tabla 7⁽²⁵⁾, en el cual la vacunación con células dendríticas busca suplir parte de la necesidad de quimioterapia e IL-2.

No obstante, en la actualidad el régimen de acondicionamiento previo sigue siendo considerado necesario. En cuanto a las toxicidades derivadas de los bolos de altas dosis IV de IL-2, algunos estudios la suministraron a dosis más bajas por la vía subcutánea⁽¹²⁾.

Generalmente, los estudios realizados hasta la fecha sobre los TIL en melanoma incluyen pacientes en situación de metástasis, cuya enfermedad fue recurrente al resto de terapias convencionales, con lo cual fueron pre-tratados numerosas veces. A pesar de haber demostrado resultados positivos en el tratamiento del melanoma, hay distintos problemas que deben ser corregidos antes de incluir a los TIL en la corriente principal de tratamiento de este cáncer. Mejoras en el protocolo de expansión de los TIL o la identificación de biomarcadores predictivos para seleccionar a los pacientes mejor predispuestos a esta terapia son algunos de los objetivos de las investigaciones actuales⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽³²⁾.

8. CONCLUSIONES.

1. El uso de los linfocitos infiltrantes de tumores en el tratamiento del melanoma es una terapia eficaz en términos de regresión tumoral objetiva.
2. Esta terapia, por lo general, es bien tolerada y los efectos adversos observados son atribuidos al régimen de pre-acondicionamiento y la administración de IL-2.

9. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) ¿Qué es el cáncer? - National Cancer Institute [Internet] 1980 [actualizado 2015 Feb 9; citado 2019 Ene 20].
Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- 2) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. [Internet]. 2011 Mar 4 [citado 2019 Ene 20]; 144 (5): 646-74.
Disponible en: <https://www.cell.com/abstract/S0092-8674%2811%2900127-9>
- 3) ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? – SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet] [citado 2019 Ene 20].
Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?showall=1>
- 4) Evolución del melanoma | Asociación Española Contra el Cáncer [Internet] [citado 2019 Feb 2].
Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/melanoma/evolucion-melanoma>
- 5) Asin Llorca M. Guía de prevención y tratamiento del melanoma. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2006 [citado 2019 Feb 2].
Disponible en: <https://www.ivo.es/wp-content/uploads/2015/03/GUIA-DE-PREVENCI%C3%93N-Y-TRATAMIENTO-DEL-MELANOMA-CONSELLERIA-DE-SANITAT.pdf>
- 6) AJCC- ¿Qué es la estadificación del cáncer? [Internet] [citado 2019 Feb 2].
Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>
- 7) Melanoma avanzado | Melanoma | Cancer Research UK [Internet] [citado 2019 Mar 7]. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/melanoma/advanced-melanoma>
- 8) Tratamiento del melanoma (PDQ®)—Versión para profesionales de salud - National Cancer Institute [Internet] 1980 [citado 2019 Feb 10].
Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq>
- 9) Radioterapia para el cáncer de piel tipo melanoma [Internet] [citado 2019 Feb 24].

Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/tratamiento/radioterapia.html>

- 10) García H. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en melanoma avanzado. :9. [citado 2019 Feb 10].

Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-ipilimumab-Yervoy-melanoma.pdf>

- 11) Definición de interleucina 2 humana genotecnológica - Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute [Internet] 2011 [citado 2019 Feb 22].

Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/interleucina-2-humana-genotecnologica>

- 12) Geukes Foppen MH, Donia M, Svane IM, HaanenJBAG. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. Mol Oncol. [Internet] 2015 Dic; [citado 2019 Feb 27]; 9(10):1918-35.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5528735/>

- 13) Wu R, Forget M-A, Chacon J, Bernatchez C, Haymaker C, Chen JQ, et al. Adoptive T-cell Therapy Using Autologous Tumor-infiltrating Lymphocytes for Metastatic Melanoma: Current Status and Future Outlook. Cancer J. 2012 Mar; [citado 2019 Feb 27]; 18(2):160-75.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453018>

- 14) AACR Press Office. World Cancer Research Day: New Global Statistics Highlight the Need for Research. Cancer Research Catalyst. [Internet] [citado 2019 Mar 3].

Disponible en: <https://blog.aacr.org>

- 15) OMS | Datos y cifras sobre el cáncer. WHO [Internet] [citado 2019 Mar 3].

Disponible en: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>

- 16) Cascaes da Silva F, Valdivia Arancibia BA, da Rosa Iop R, Filho PJBG, da Silva R. Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud (ACIMED). 2013 [citado 2019 Mar 13]; 24(3):295-312.

Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=45751>

- 17) Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev chil infectol. [Internet] 2014 Dic [citado 2019 Mar 13]; 31(6):705-18.
Disponible en: <http://paginas.facmed.unam.mx/deptos/sp/wp-content/uploads/2013/12/Monterola-C.-Jerarquizacion-de-la-evid.-Niv-de-evidencia-y-grados-de-recomen-Rev-Chilena-2014.pdf>
- 18) Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response Criteria in Oncologic Imaging: Review of Tradictional and New Criteria. RadioGraphics [Intenet] 2013 Ago 30 [citado 2019 Abr 7]; 33(5):1323-41.
Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.335125214>
- 19) Definición de efecto adverso- Diccionario de cáncer- National Cancer Institute [Internet]. [citado 2019 Abr 10].
Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/efecto-adverso>
- 20) Peña Sánchez C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. Oncología [Internet] Barcelona. 2005 Feb [citado 2019 Abr 10]; 28(2):24-9.
Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000200004
- 21) Besser MJ, Shapira-Frommer R, Treves AJ, Zippel D, Itzhaki O, Hershkovitz L, et al. Clinical responses in a phase II study using adoptive transfer of short-term cultured tumor infiltration lymphocytes in metastatic melanoma patients. Clin Cancer Res [Internet] 2010 May 1 [citado 2019 Feb 25]; 16(9):2646-55.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406835>
- 22) Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. Clin Cancer Res [Internet]. 2011 Jul 1 [citado 2019 Feb 25]; 17(13):4550-7.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498393>

- 23) Pilon- Thomas S, Kuhn L, Ellwanger S, Janssen W, Royster E, Marzban S, et al. Efficacy of adoptive cell transfer of tumor-infiltrating lymphocytes after lymphopenia induction for metastatic melanoma. *J Immunother* [Internet]. 2012 Oct [citado 2019 Feb 25]; 35(8):615-20.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996367>
- 24) Besser MJ, Shapira-Frommer R, Itzhaki O, Treves AJ, Zippel DB, Levy D, et al. Adoptive transfer of tumor- infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies. *Clin Cancer Res* [Internet] 2013 Sept 1[citado 2019 Feb 25]; 19(17):4792-800.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690483>
- 25) Poschke I, Lövgren T, Adamson L, Nyström M, Andersson E, Hansson J, et al. A phase I clinical trial combining dendritic cell vaccination with adoptive T cell transfer in patients with stage IV melanoma. *Cancer Immunol Immunother* [Internet] 2014 Oct 4 [citado 2019 Feb 26]; 63(10):1061-71.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993563>
- 26) Deniger DC, Kwong MLM, Pasetto A, Dudley ME, Wunderlich JR, Langahn MM, et al. A Pilot Trial of the Combination of Vemurafenib with Adoptive Cell Therapy in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 Ene 15 [citado 2019 Feb 26]; 23(2):351-62.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093487>
- 27) Khammari A, Nguyen J-M, Saint-Jean M, Knol A-C, Pandolfino M-C, Quereux G, et al. Adoptive T cell therapy combined with intralesional administrations of TG1042 (adenovirus expressing interferón γ) in metastatic melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2015 Jul 7 [citado 2019 Mar 2]; 64(7):805-15.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25846669>
- 28) Goff SL, Dudley ME, Citrin DE, Somerville RP, Wunderlich JR, Danforth DN, et al. Randomized, Prospective Evaluation Comparing Intensity of Lymphodepletion Before Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Before Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jul 10 [citado 2019 Mar 8]; 34(20):2389-97.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217459>

- 29) Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, Sherry RM, Klebanoff CA, Goff SL, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Jun [citado 2019 Mar 8]; 18(6):792-802.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395880>
- 30) OMS | Datos y cifras sobre el cáncer. WHO [Internet]. 2014 [citado 2019 Mar 14].
Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 31) En 2018 ha habido 18,1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo/Noticias/SINC [Internet] [citado 2019 Mar 14].
Disponible en: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/En-2018-ha-habido-18-1-millones-de-nuevos-casos-de-cancer-en-el-mundo>
- 32) Comunicado SEOM - Avances en Melanoma – SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet] [citado 2019 Mar 25].
Disponible en: <https://seom.org/notas-prensa/106120-comunicado-seom--avances-en-melanoma>
- 33) Batus M, Waheed S, Ruby C, Petersen L, Bineas SD, Kaufman HL. Optimal Management of Metastatic Melanoma: Current Strategies and Future Directions. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2013 Jun 16; [citado 2019 Abr 4]; 14(3):179-94.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677693>
- 34) Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottscha de LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur Journal of Cancer*. 2017 Abr; [citado 2019 May 3]; 75:47-55.
Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214657>