

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo de final de grado

**EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CON
LINFOCITOS INFILTRANTES TUMORALES EN PERSONAS
CON MELANOMA METASTÁSICO**

Revisión bibliográfica

Autora: Amaia Feligreras Valentín

Tutora: Dra. Carmen Bertran Noguer

Universidad de Girona

Curso 2023/2024

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Abstract	3
3. Justificación	4
4. Marco teórico	5
4.1 La piel	5
4.2 El Melanoma	6
4.2.1 Definición y etiología	6
4.2.2 Epidemiología	7
4.2.3 Diagnóstico y estadificación del melanoma	9
4.2.4 Tratamiento convencional empleado en cada estadio	11
4.3 La terapia con linfocitos infiltrantes tumorales	14
4.3.1 Definición, proceso de generación, administración y post administración. 14	
4.3.2 Efectos adversos y limitaciones	16
4.4 El papel de la enfermera durante la terapia	18
4.5 Objetivos de desarrollo sostenibles	20
5. Objetivos	21
6. Materiales y métodos	22
7. Resultados	22
8. Discusión	31
9. Limitaciones.....	35
10. Aplicabilidad de los resultados	36
11. Futuras líneas de investigación	36
12. Conclusiones	36
13. Bibliografía	38

1. RESUMEN

Introducción: En los últimos años, ha habido un incremento en la incidencia del melanoma cutáneo, lo que se ha traducido en un aumento de la mortalidad asociada a esta enfermedad. Recientemente, las posibilidades de tratamiento eran escasas, con la quimioterapia y, en ciertos casos, la interleucina-2 (IL-2), como las únicas opciones disponibles y reconocidas. No obstante, la inmunoterapia ha emergido como una alternativa esperanzadora, debido al hallazgo de la relación entre el tumor y las células del sistema inmunitario de la persona con esta afectación, pudiendo ser crucial para el curso de la enfermedad, evidenciando mejoras sustanciales en la supervivencia de personas con melanoma en fases avanzadas.

Objetivo: Aportar evidencia científica sobre el uso de la terapia con linfocitos infiltrantes tumorales como tratamiento del melanoma metastásico.

Materiales y métodos: Se ha llevado a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed y Elsevier durante los meses de enero a abril de 2024. La búsqueda se ha limitado a estudios publicados en lengua inglesa entre los años 2018 y 2024. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron un total de 10 artículos para su análisis en este estudio.

Resultados: Los estudios obtenidos respaldan que la terapia con linfocitos infiltrantes de tumores muestran tasas de respuesta superiores al 60% en comparación con otras terapias con células T disponibles. También se ha observado que la terapia conduce a una mejora en la supervivencia general y en la evolución de la enfermedad.

Conclusiones: Los resultados de la revisión bibliográfica respaldan la efectividad del tratamiento con linfocitos infiltrantes de tumores en personas con melanoma metastásico. No obstante, surgen algunas limitaciones, como la necesidad de realizar estudios de fase II y III, mejorar el método y el tiempo de expansión de los TIL, así como proporcionar capacitación a los profesionales involucrados en esta terapia.

Palabras clave: *Melanoma maligno, Linfocitos infiltrantes tumorales, melanoma maligno cutáneo, inmunoterapia.*

2. ABSTRACT

Introduction: In recent years, there has been an increase in the incidence of cutaneous melanoma, which has resulted in an increase in mortality associated with this disease. Recently, treatment options have been slim, with chemotherapy and, in certain cases, IL-2, the only available and recognized options. However, immunotherapy has emerged as a hopeful alternative, due to the discovery of the relationship between the tumor and the cells of the individual's immune system, which may be crucial for the course of the disease, showing substantial improvements in the survival of individuals with melanoma in advanced stages.

Objective: Provide scientific evidence on the use of tumor-infiltrating lymphocyte therapy as a treatment for metastatic melanoma.

Material and methods: An exhaustive bibliographic review has been carried out using the PubMed and Elsevier databases during the months of January to April 2024. The search has been limited to studies published in English between 2018 and 2024. After applying the criteria inclusion and exclusion, a total of 10 articles were selected for analysis in this study.

Results: The selected studies support that tumor-infiltrating lymphocyte therapy shows response rates greater than 60% compared to other available T cell therapies. The therapy has also been observed to lead to an improvement in overall survival and disease progression.

Conclusion: The results of the literature review support the effectiveness of treatment with tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma. However, some problems arise that require attention, such as the need for phase II and III clinical trials, improve the method and expansion time of TILs, as well as provide training to professionals involved in this therapy.

Keywords: *Malignant melanoma, Tumor Infiltrating Lymphocytes, cutaneous malignant melanoma, Immunotherapy.*

3. JUSTIFICACIÓN

Dada a la creciente prevalencia del melanoma cutáneo y su alta tasa de mortalidad, se están llevando a cabo esfuerzos significativos en la búsqueda de tratamientos efectivos para abordar esta enfermedad. La investigación de nuevas terapias está en curso, lo que resalta la importancia de mantenerse informado sobre los avances y descubrimientos más recientes en este campo.

En cuanto a la importancia de la revisión bibliográfica sobre el melanoma cutáneo y su incidencia, es esencial para abordar el objetivo 3 de Salud y Bienestar de los objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS) de las Naciones Unidas por diversas razones. La primera es la prevención y control de la enfermedad, el melanoma es un tipo de cáncer potencialmente mortal y que está en aumento. Una revisión bibliográfica proporciona información sobre las tendencias de incidencias, factores de riesgo, métodos de prevención y avances en el tratamiento, ayudando así a formular políticas e implementar medidas preventivas efectivas.

Por otro lado, puede servir como herramienta educativa para aumentar la conciencia pública sobre el tipo de cáncer y sus factores de riesgo. La difusión de información actualizada puede ayudar al desarrollo de comportamientos saludables, como la protección solar adecuada y la detección temprana de los cambios en la piel. Esto ayuda a una rápida detección, reduciendo así la incidencia y mortalidad asociada.

Por último, la revisión bibliográfica puede identificar aquellos vacíos en el conocimiento y áreas que requieren más investigación, además del desarrollo de políticas basadas en la evidencia.

Por otra parte, el objetivo 5 de Igualdad de Género de los ODS, la revisión bibliográfica sobre el melanoma cutáneo ayuda a revelar disparidades en la incidencia, diagnóstico y tratamiento en diferentes grupos demográficos, incluidos hombres y mujeres. Se conoce que la incidencia es mayor en mujeres que en hombres, lo que pide investigar si las mujeres tienen un acceso desigual a la atención médica y tratamiento, lo que puede resaltar en la necesidad de medidas de equidad. Otro aspecto es la investigación y desarrollo de políticas centradas en el género. La revisión puede destacar la importancia de considerar el género en la investigación, por ejemplo, teniendo en cuenta que la incidencia es mayor en mujeres, guiar las investigaciones futuras y políticas para abordar las necesidades específicas de este género, promoviendo a su vez la igualdad (1).

4. MARCO TEÓRICO

Dentro de este contexto, se explican las alteraciones de la piel, enfocándonos específicamente en el melanoma cutáneo debido al incremento notable en los últimos años. Además, se analiza la terapia con linfocitos infiltrantes tumorales, una forma de inmunoterapia utilizada como opción de tratamiento secundario en personas con cáncer, particularmente en aquellos afectados/as por melanoma metastásico.

4.1 LA PIEL

La piel es el mayor órgano del cuerpo, siendo vulnerable a influencias externas como la radiación solar, variaciones de temperatura, elementos físicos y sustancias químicas, desempeñando así un papel crucial como defensora de nuestro organismo. Asimismo, su condición proporciona alerta sobre posibles afecciones internas o irregularidades que pueden surgir a nivel celular. Es un órgano complejo con variables funciones; secretora, protectora, termorreguladora, activadora de vitamina D o sensorial (2).

Compuesta por tres capas anatómicas y funcionalmente diversas, que a pesar de sus diferencias, establecen interconexiones complejas: la epidermis, la dermis y la hipodermis.

La epidermis es la capa de la piel con mayor número de células y con una dinámica de recambio extraordinariamente grande. La dermis en cambio, es la estructura de soporte de la piel y le proporciona resistencia, elasticidad y capacidad de adaptación a movimientos y cambios de volumen, constituyendo la mayor masa de la piel. Por último, la hipodermis está formada por tejido adiposo. Se trata de tejido conectivo laxo donde muchas de sus fibras se fijan a las de la dermis, formando puntos de anclaje, fijando así la piel a las estructuras subyacentes (3).

Las afecciones cutáneas representan un desafío significativo para la salud pública, dado que afectan a una proporción considerable, entre el 30% y 70% de la población mundial. Las enfermedades cutáneas constituyen un conjunto diverso de afecciones, abarcando desde trastornos crónicos como la psoriasis y la dermatitis tópica, hasta cánceres de piel que impactan a una gran parte de la población, sin dejar de lado las enfermedades raras o menos comunes. Entre estas afecciones, el cáncer de piel emerge como una amenaza seria para la vida de las personas (4).

Los cánceres cutáneos más comunes comprenden el carcinoma basocelular, el carcinoma escamoso y el melanoma, mientras que existen otros tumores menos habituales, como el linfoma y los tumores asociados a las glándulas cutáneas, pelo y uñas (2).

El término cáncer se refiere a un conjunto extenso de enfermedades caracterizadas por la proliferación descontrolada de células anómalas, las cuales se dividen, crecen y se diseminan sin restricciones en diversas partes del cuerpo. Las células normales siguen un programa de división y muerte establecido, en cambio, las células cancerosas o tumorales “pierden” la capacidad de muerte programada lo que conlleva a una multiplicación casi sin límite. Este aumento descontrolado conduce a la formación de masas conocidas como “tumores” o “neoplasias”, que a medida que se expanden, pueden llegar a destruir y reemplazar los tejidos normales (5).

4.2 EL MELANOMA

4.2.1 Definición y etiología

El melanoma es un tipo de cáncer de piel cuyo origen está en unas células llamadas melanocitos ubicado en la epidermis. Estas células son las encargadas de producir la melanina, el pigmento que da color a nuestra piel y que además, permite protegerla de los rayos ultravioletas (6). Los melanocitos se encuentran en diversas áreas del cuerpo como los ojos, los oídos, las meninges, el sistema gastrointestinal y el sistema genitourinario, aunque en esta revisión bibliográfica nos centraremos especialmente en el melanoma cutáneo (7).

Los melanocitos se distinguen de otras células epidérmicas al no adherirse a un patrón de tejido convencional, ni poseer estructuras de contacto intracelular. Estas singularidades los predispone a separarse tras la mitosis, lo cual podría contribuir, al menos en parte, a una cierta tendencia a la diseminación precoz de las células tumorales.

A contrario de otros cánceres de la piel, el melanoma presenta una notable propensión a generar metástasis tanto en el sistema linfático como en el sanguíneo, a veces de manera temprana (8).

La incidencia del melanoma se ve principalmente influenciada por dos factores de riesgo clave: la exposición a los rayos ultravioletas (UV) y la predisposición genética. Entre los factores de riesgo se encuentran aquellos que se pueden modificar, como la exposición a UV y el uso de cámaras de bronceado, así como factores inmodificables como la genética, el tipo de piel, la ubicación de residencia y la cantidad de nevos presentes en la persona (7).

Como se menciona, la mayoría de los melanomas se relacionan con una exposición a los rayos solares ya sea de forma continuada/largos periodos de tiempo (por ejemplo personas del sector de la construcción durante el verano, el sector agrícola, etc.), o ya sea por exposiciones intermitentes e intensas (quemaduras en la piscina, playa...).

Cuando los daños que se producen por la radiación solar superan la propia capacidad de nuestro cuerpo para poder reparar el daño, provoca mutaciones en estas células, generando su pérdida de capacidad de regulación en la proliferación, esto es, en su habilidad para multiplicarse. Si esta mutación no es detenida por las propias células, o el sistema inmunitario no es capaz de destruirlas y detenerlas, es cuando aparece el melanoma (6).

El melanoma es el cáncer de piel con mayor mortalidad en la actualidad, por ello es crucial el reconocimiento temprano de las lesiones sospechosas para el comienzo del estadiaje y tratamiento. Además, es crucial prevenir este tipo de cáncer mediante la protección ante la exposición solar, especialmente durante la infancia (7,8).

4.2.2 Epidemiología

A pesar de que se pueden prevenir muchos casos, el melanoma cutáneo (MC) es la forma más grave de cáncer de piel, representando aproximadamente 1 de cada 5 cánceres de piel. Los cánceres de piel conforman el grupo más prevalente de cánceres diagnosticados globalmente, con una estimación de más de 1.5 millones de casos nuevos en 2020 (9).

La prevalencia de MC en España está en aumento. Entre los años 2002 y 2022, la tasa de incidencia anual según la edad y expresada por cada 100.000 personas, ha experimentado un aumento tanto en hombres como en mujeres. En cuanto a las mujeres, los casos han pasado de 10.5 a 16.3 casos, mientras que en los hombres ha pasado de 10.8 a 14.4 casos por cada 100.000 habitantes. Estos datos se derivan de la infografía sobre "Melanoma cutáneo en España", elaborada por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (10,11).

Tabla 1: Evolución de las tasas ajustadas por edad por cada 100.000 personas (10,11).

	2002	Aumento	2022
♂	10,8	+ 1,6% anual	14,6

♀	10,5	+ 2,5% anual	16,3
---	------	--------------	------

Fuente: Elaboración propia.

En el año 2022, se dieron un total de 7.474 nuevos casos de melanoma, lo que representa una incidencia de 16 casos por cada 100.000 personas/año. Se estima que 4.097 mujeres y 3.377 hombres recibieron el diagnóstico de esta patología, situando al MC como el noveno cáncer más común en mujeres y el undécimo en hombres.

Si se clasificara por grupos de edad, incluyendo hombres y mujeres, la mayor incidencia se dio en el grupo de 65 años o más, abarcando el 44% de los casos, seguido por el grupo de 45 a 64 años con un 39% de los casos, y finalmente, el grupo de 0 a 44 años con un 17% de incidencia.

Respecto a la mortalidad, en el 2020 se registraron 1.079 defunciones por melanoma, 655 en hombres y 424 en mujeres. Estos datos hacen que el melanoma sea el 18º cáncer más mortal en mujeres, y el 21º en hombres (10,11).

Tabla 2: Distribución de casos nuevos por grupos de edad (hombres y mujeres) 2020 (10,11).

0 - 44 años	45 - 64 años	≥ 65 años
17%	39%	44%

Tabla de elaboración propia.

Según datos publicados en la organización mundial de la salud (OMS) y extraídos de International Agency for Research on Cancer (IARC), se calcula que durante el año 2020, se identificaron alrededor de 325.000 casos recientes de melanoma a nivel global, y aproximadamente unas 57.000 personas fallecieron debido a esta enfermedad.

Los expertos de la IARC proyectan que entre 2020 y 2040, la cantidad de casos nuevos de melanoma cutáneo se incrementará más del 50%, superando los 500.000 casos por año. Además, anticipan que el número de fallecimientos atribuidos a este cáncer aumentará más de dos tercios, alcanzando casi 100.000 por año (9).

4.2.3 Diagnóstico y estadificación del melanoma

Una indicación clave de la presencia de melanoma es la aparición de un lunar nuevo en la piel o la alteración en tamaño, forma o color de uno ya existente. Al evaluar el melanoma, es esencial considerar los factores de riesgo en el diagnóstico, al mismo tiempo que se aplica la regla de predicción conocida como “regla ABCDE”: **A**simetría (no concuerda la simetría entre una mitad y la otra del lunar o marca de nacimiento), **B**ordes (irregulares, poco definidos), **C**olor (la coloración no muestra uniformidad y podría presentar variaciones como sombras en tonalidades marrones o negras, hasta manchas rosadas, rojas, azules o blanquecinas), **D**ímetro (diámetro inferior a 6mm) y **E**volución (cambios en el color, forma y tamaño) (12).

Frente a cualquier indicio de ABCDE, es esencial descartar la posible existencia del melanoma. El reconocimiento del “signo del patito feo”, la presencia de una lesión con aspecto diferente a las demás y la percepción de la persona acerca de cambios recientes en la lesión, constituyen datos de más relevancia en la evaluación inicial y en el diagnóstico (13).

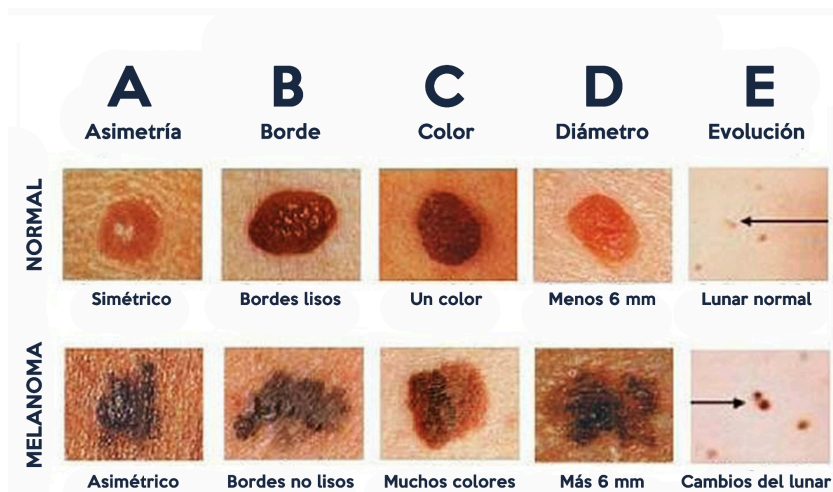


Figura 1: Aplicación de la regla ABCDE para el diagnóstico del melanoma (14).

No obstante, las características ABCDE pueden manifestarse en lesiones benignas y con frecuencia están ausentes (con excepción de la característica “E”) en las primeras etapas del melanoma y en el melanoma nodular (15). Por ello, su diagnóstico debe basarse en una biopsia por escisión de espesor total con un margen lateral mínimo. El informe histológico debe seguir la clasificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.

Michielin, et al. mencionan que en el caso de personas con enfermedad avanzada (melanoma metastásico), es imprescindible llevar a cabo un estudio de mutaciones genéticas, con el fin de evaluar la potencial utilidad de la terapia dirigida con linfocitos T. Se estudian las mutaciones en los genes B-RAF, N-RAS (más frecuentes en melanomas que presentan metástasis) (16).

Las guías clínicas adoptan de manera uniforme la estadificación clínica según la octava edición de la estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) establecido por AJCC (17). Esta se basa en tres piezas claves de información: la extensión del tumor principal (T), la propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N), y la propagación (metástasis) a sitios distantes (M) (12). La categoría del tumor (T), se determina según el grosor del tumor de Breslow (medida de la profundidad hasta la que ha crecido un melanoma en la piel (18)) y la presencia o ausencia de ulceración. La clasificación de ganglios (N) señala la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales y en sitios regionales que no son ganglionares. Por último, la categoría M, que indica la presencia de metástasis a distancia, se subdivide de manera más detallada según la ubicación específica de dicha metástasis.

Después de establecer los grupos T,N,M, estos se integran para la obtención de un estadio global, identificado mediante números romanos del 0 al IV, y en ocasiones subdividido utilizando letras mayúsculas (17).

Tabla 3: Estadios del melanoma según el sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis de la American Joint Committee on Cancer (12,19,20).

Etapa según AJCC	Descripción de la etapa del melanoma	
Estadio 0	Se hace referencia al melanoma <i>in situ</i> , las células tumorales están localizadas exclusivamente en la capa superficial de la piel, es decir, en la epidermis. Poco probable que se haya propagado a los ganglios linfáticos adyacentes o a partes distantes del cuerpo.	
Estadio I	IA	El grosor del tumor es inferior a 0,8 mm, sin ulceración.
	IB	Los tumores de más de 1,0 mm y como máximo 2,0 mm, sin ulceración.
Estadio II	IIA	El grosor del tumor es de 1,0 - 2,0 mm con ulceración. O un grosor de 2,0 mm - 4,0 mm, sin ulceración. No hay evidencia de diseminación a ganglios linfáticos cercanos, ni metástasis.
	IIB	El tumor tiene un grosor de 2,0 mm - 4,0 mm, con ulceración.

		O tiene un grosor superior a 4,0 mm, sin ulceración. No hay evidencia de diseminación a ganglios linfáticos cercanos, ni metástasis.
	IIC	Tumor con grosor superior a 4,0 mm, con ulceración. No hay evidencia de diseminación a ganglios linfáticos cercanos, ni metástasis.
Estadio III	<p>Esta fase se caracteriza por un melanoma que ha experimentado diseminación a nivel local o a través del sistema linfático, alcanzando un ganglio linfático regional próximo al sitio de origen del cáncer, o a una ubicación en la piel en la trayectoria hacia un ganglio linfático.</p> <p>El estadio III se subdivide en cuatro categorías, A, B, C o D, tomando en consideración el tamaño del melanoma, la presencia de afectación de los ganglios linfáticos, si el tumor primario tiene lesiones satélites o en tránsito, y la presencia de ulceraciones observables bajo un microscopio.</p>	
Estadio IV	<p>El tumor puede ser de cualquier grosor y puede estar o no ulcerado. Este estadio describe un melanoma que ha realizado una diseminación a otras áreas del cuerpo mediante el torrente sanguíneo. El estadio IV también se evalúa en función de la ubicación de la metástasis distante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - M1a: Diseminado solo hacia la piel y/o tejidos blandos distantes. - M1b: Cáncer diseminado a pulmón. - M1c: Cáncer diseminado a cualquier otra parte que no involucra el sistema nervioso central (SNC). - M1d: El cáncer se ha diseminado al SNC, incluido cerebro, médula espinal y/o líquido cefalorraquídeo. 	
<p>Abreviaturas AJCC: American Joint Committee on Cancer, SNC: Sistema nervioso central., M: Metastasis.</p>		

Fuente: Elaboración propia.

4.2.4 Tratamiento convencional en cada estadio del melanoma cutáneo

En el tratamiento del melanoma cutáneo, la estrategia varía según el estadio en el que se encuentre. Desde intervenciones locales para estadios iniciales, hasta enfoques más amplios que incluyen terapias sistémicas para estadios avanzados.

En el caso del melanoma en estadio 0, el abordaje principal suele ser la cirugía, específicamente una escisión amplia. Este procedimiento implica la extirpación de un tumor u otra lesión anómala, en este caso el melanoma, junto con un margen reducido de piel normal circundante. La muestra resultante se envía al laboratorio para un análisis microscópico, y en caso de detectarse células cancerosas en los bordes, podría considerarse una segunda escisión más extensa en la zona afectada (21,22). Este ciclo se repite hasta que ya no se detectan más células cancerosas. A esta forma de cirugía se le denomina cirugía de Mohs o cirugía micrográfica de Mohs, que busca extraer la cantidad mínima de tejido normal necesario (23).

A pesar de la falta de ensayos aleatorizados específicos para este estadio, Asin, et al. sugieren la utilización de márgenes de escisión de 0,5 centímetros (cm). En lugar de optar por la cirugía, algunos y algunas profesionales de la medicina podrían contemplar la posibilidad de emplear radioterapia. Sobre todo, su uso está indicado en lentigos malignos en los cuales está contraindicada la cirugía (8,22).

El lentigo maligno (LM) representa una forma de melanoma cutáneo en su etapa *in situ*, manifestándose comúnmente en áreas expuestas al daño solar, especialmente en la nariz y mejillas de personas de edad avanzada. Constituye alrededor del 10% de los melanomas y se distingue por una fase de crecimiento *in situ* más prolongada en comparación con otros subtipos, pudiendo transcurrir décadas antes de volverse invasivo (24).

El tratamiento habitual para el melanoma en estadio I, implica la cirugía para extirpar el tumor junto con tejido sano adyacente, esto es, una escisión amplia. La amplitud del margen se determina según el grosor y la localización específica de este (21,22).

Las directrices actuales de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para la cirugía del melanoma sugiere la eliminación inicial de la lesión con un margen estrecho de 1 a 3 mm. Posteriormente, en una segunda intervención quirúrgica (IQ), se amplían los márgenes de acuerdo con el espesor de Breslow. No se consideran apropiados márgenes quirúrgicos más extensos en la extirpación inicial, debido a la posibilidad de interferir con el drenaje linfático local y afectar con ello en la precisión de identificación del ganglio centinela (25).

En algunos casos, el personal sanitario puede sugerir la exploración de los ganglios linfáticos, mediante una biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), con el propósito de descartar que haya cáncer en los ganglios linfáticos adyacentes (22). El ganglio linfático centinela, es el primer sitio al que es más probable que se diseminen las células cancerosas del tumor primario. En ocasiones, puede haber más de un ganglio linfático centinela (26).

Durante muchos años, se ha sugerido la BSGC como herramienta para la estadificación del melanoma cutáneo, aportando información pronóstica en los estadios I y II. Esta técnica puede influir en las decisiones diagnósticas o terapéuticas futuras (25). Se ha desarrollado de tal manera que llega a reemplazar la linfadenectomía electiva (disección o extirpación de un ganglio linfático que puede verse afectado por la propagación de una enfermedad tumoral (27)) en el tratamiento del MC (28).

Un resultado negativo en la BSGC indica que el cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a otros órganos. En cambio, un resultado positivo señala la presencia de cáncer en este ganglio, con la posibilidad de que se haya extendido a otros ganglios linfáticos cercanos (regionales) y a otros órganos (27).

Similar al enfoque para el MC en estadio I, la práctica estándar para el melanoma cutáneo en estadio II implica la cirugía de escisión amplia. La amplitud del margen se determina según el grosor y la localización específica de este. Durante el procedimiento, se puede realizar el mapeo de los ganglios linfáticos y llevar a cabo la BSGC (21,22).

Para algunos usuarios diagnosticados con melanoma en estadio II, se aconseja la administración del interferón alfa post-cirugía, con el objetivo de disminuir la probabilidad de recurrencia del cáncer (21). No obstante, su aplicación genera controversia, ya que se ha evidenciado su utilidad únicamente en la prolongación del periodo libre de enfermedad, sin afectar o modificar la supervivencia global. Además, su tolerancia es limitada, con frecuentes efectos secundarios notables, como síntomas pseudogripales, mielosupresión, hepatotoxicidad y neurotoxicidad. Estos efectos adversos suelen requerir la reducción de la dosis e incluso la interrupción del tratamiento.

En el estadio III, el cáncer ya se ha diseminado a nivel local o a través del sistema linfático. Se recomienda optar por la cirugía como tratamiento principal en caso de enfermedad regional, siempre que sea factible. En situaciones donde se confirme la presencia de ganglio centinela positivo, se aconseja llevar a cabo una linfadenectomía terapéutica. En el caso de que la cirugía no sea viable, los enfoques terapéuticos se regirán por los mismos protocolos aplicados en situaciones de enfermedad metastásica. Tras la IQ, se puede sugerir la aplicación de inmunoterapia o terapia dirigida con el objetivo de prevenir una posible recurrencia del cáncer (8).

El tratamiento adyuvante con dosis altas de interferón-alfa, según el esquema de Kirwood es el único tratamiento que ha demostrado en los diferentes ensayos clínicos un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad. La perspectiva de su supervivencia global se encuentra en una situación incierta. La toxicidad asociada a este tratamiento, aunque es rápidamente reversible con la suspensión o ajuste del tratamiento, su incidencia limita la aplicación en muchas personas.

Otra alternativa, es la aplicación de radioterapia en las zonas donde se haya realizado la extirpación de los ganglios linfáticos, especialmente cuando se ha identificado la presencia de cáncer en varios de estos ganglios.

Por último en la etapa IV, el melanoma ya se ha propagado (metástasis) a los ganglios linfáticos distantes o a otras áreas del cuerpo. La elección del tratamiento para personas en estadio IV se verá determinado según el estado de salud general del individuo, así como por la magnitud y características específicas de la enfermedad metastásica. En términos generales, a menos que sea posible realizar la cirugía, el enfoque terapéutico se orientará hacia un tratamiento paliativo.

La opción principal para el tratamiento en personas con un número limitado de metástasis es la cirugía. En ocasiones, es posible realizar la extirpación de metástasis en órganos internos, siendo esta decisión influenciada por la cantidad, ubicación y el riesgo de provocar síntomas. Aquellas metástasis que generan síntomas pero no son susceptibles de extirpación pueden recibir tratamiento mediante radiación, inmunoterapia, terapia dirigida o quimioterapia.

La radioterapia se considera una opción válida para el tratamiento paliativo de las metástasis, siendo más efectiva en metástasis subcutáneas y ganglionares. La quimioterapia está indicada en las personas con metástasis múltiples, especialmente si éstos/as son sintomáticas (8,22).

4.3 TERAPIA CON LINFOCITOS INFILTRANTES TUMORALES (TIL)

4.3.1 Definición, proceso de generación, administración y post administración

La terapia con células TIL (del inglés Tumour-infiltrating Lymphocytes o Linfocitos infiltrantes de tumor) utiliza las propias capacidades del sistema inmunitario para combatir activamente el cáncer. Estos linfocitos infiltrantes son células inmunitarias que residen en el tejido tumoral de las personas. Con frecuencia, los linfocitos presentes en los tumores muestran una actividad reducida o se encuentran en baja cantidad, lo que impide una eliminación efectiva de las células cancerosas, y como consecuencia, los tumores siguen creciendo. Por ello, la terapia

TIL consiste en recuperar la funcionalidad de estos linfocitos, y hacerlos crecer en el laboratorio para posteriormente, volver a administrarlos al usuario (29).

Los TIL generalmente se dividen en TIL intratumorales y estromales (iTIL y sTIL). Los iTIL son linfocitos raros dentro de los grupos de células tumorales, por lo que su detección es complicada, mientras que los sTIL se encuentran con frecuencia en el estroma del tumor y son fácilmente detectables (30).

Es necesario realizar una biopsia del tumor antes de llevar a cabo esta terapia, con el fin de obtener los linfocitos infiltrantes. Una de las restricciones clave de este enfoque, es que el usuario tenga una lesión accesible para la obtención de la muestra (29). Para el crecimiento inicial de los TIL, el tejido tumoral se puede cortar en fragmentos o convertirlo en una suspensión unicelular mediante digestión enzimática, desagregación física o aspiración con aguja fina. A continuación, se cultivan los fragmentos tumorales o suspensiones unicelulares en un medio completo con interleucina-2 (IL-2) (31). Los IL-2 son una citocina elaborada por los linfocitos T, funcionan como un factor de crecimiento y actividad de estos, induce todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de los linfocitos B, fortaleciendo así la respuesta inmunitaria y potenciando la actividad de las células capaces de destruir las células cancerosas (32). A partir de este punto inicial, se procede a su multiplicación en un biorreactor a lo largo de 14 días. Las células resultantes al finalizar este periodo, son las que se infundirán en las personas (29). Las células T infiltradas en el entorno tumoral, una vez aisladas, forman una población celular diversa. Para obtener células T efectoras con capacidad antitumoral, es esencial llevar a cabo un proceso de selección o cribado de estas células (31).

Tras un periodo de cultivo de 14 días, la muestra se conservará a baja temperatura hasta su posterior administración a la persona en el Servicio de Hematología. El ingreso del usuario/a se programa con una semana de anticipación, debido a la necesidad de aplicar una terapia inmunosupresora antes de la infusión de los TILs.

La dosis completa de TILs se divide y se congela en tres bolsas de 120 ml cada una, y son administradas en un único día. Cada infusión, que comprende tanto el proceso de descongelación como la administración intravenosa, tiene una duración de 20 a 30 minutos, siempre y cuando la personas no presente reacciones adversas a la medicación (33).

Durante la administración de la terapia TILs, las sensaciones son mínimas. Esta forma de tratamiento, se infunde a través de la vía intravenosa, utilizando el mismo acceso que la personas tiene una vez hospitalizado/a. La única sensación ligeramente peculiar se describe

como un aliento o sabor a “berberecho”. Esta particularidad se atribuye al uso de dimetilsulfóxido (DMSO) como agente criopreservante; al ser una sustancia altamente volátil, se elimina mediante la exhalación, generando ese olor/sabor característico (34).

La terapia TIL es empleada en el tratamiento de tumores sólidos humanos como en el melanoma, en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, entre otros tumores sólidos (30).

4.3.2 Efectos adversos y limitaciones

La transferencia de células T como terapia puede manifestar efectos secundarios de manera variada entre los usuarios. La naturaleza y gravedad de estos efectos dependerá de la salud previa de la persona, el tipo y estadio del cáncer, la modalidad específica de la terapia de transferencia de células T aplicada, y la dosis administrada (35).

Dentro de los efectos adversos encontramos los inmuno-relacionados: el tratamiento con TILs puede causar alteraciones del sistema inmune, ya que se administra una cantidad elevada de linfocitos T con expresión PD-1 (36). La PD-1, es una proteína que se encuentra en las células T que ayuda al cuerpo a mantener las respuestas inmunitarias bajo control (37).

Otros efectos adversos son: segundos tumores, reacciones autoinmunes, sabor metálico, náuseas, vómitos, reacciones alérgicas en usuarios con alergia a la gentamicina, reacción infusional a consecuencia de la administración de un hemoderivado: fiebre, escalofríos, rash cutáneo; síndrome de lisis tumoral (insuficiencia renal y diselectrolitemia, un desequilibrio de los niveles de sodio, potasio, etc.) y, síndrome de liberación de citocinas (36).

El síndrome de liberación de citocinas, es un efecto secundario grave. Este síndrome ocurre cuando las células T transferidas, u otras células inmunitarias reaccionan con las nuevas células T, provocando liberar una gran cantidad de citocinas en sangre. El aumento de estas provocan fiebre, náuseas, dolor de cabeza, rash cutáneo, aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial baja y dificultad para respirar.

Por otro lado, la terapia TIL tiene el potencial de desencadenar el síndrome de fuga capilar, este implica la fuga de líquidos y proteínas desde pequeños vasos sanguíneos hacia los tejidos circundantes. Este fenómeno conduce a una peligrosa disminución de la presión arterial, a su vez, puede desencadenar una insuficiencia multiorgánica y shock cardiocirculatorio (35).

En lo que respecta a los desafíos y limitaciones de la terapia TIL, la primera etapa implica la extracción de estos linfocitos, un procedimiento que conlleva la realización de una cirugía para extirpar el tejido tumoral. Este método invasivo puede generar ansiedad y, en algunos casos, presentar riesgos para las personas con cáncer. Además, la accesibilidad del tumor no siempre es garantizada, especialmente cuando se trata de nódulos o depósitos subcutáneos. Para determinar con precisión la ubicación de las lesiones y facilitar la resección tumoral, en ocasiones se requieren intervenciones radiológicas, pero este tipo de equipamiento no está disponible en todos los lugares (30). Una restricción adicional de la terapia TIL es el plazo de 6 a 8 semanas necesarias para la expansión y preparación de estas células, el cual se percibe como extenso en comparación con la rápida evolución del tumor en el organismo de la persona.

En contraste, después de extirpar el tumor, sólo es posible aislar y expandir una fracción de los TIL. En el contexto del melanoma, alrededor de un tercio de los TIL aislados no logran expandirse. Adicionalmente, la creación de un cultivo TIL personalizado con actividad antitumoral específica para cada persona y el requerimiento de acceder a centros especializados y bien equipados, junto con la necesidad de contar con experiencia técnica para el cultivo y la expansión de TIL, representan otros desafíos en el camino de esta terapia (35).

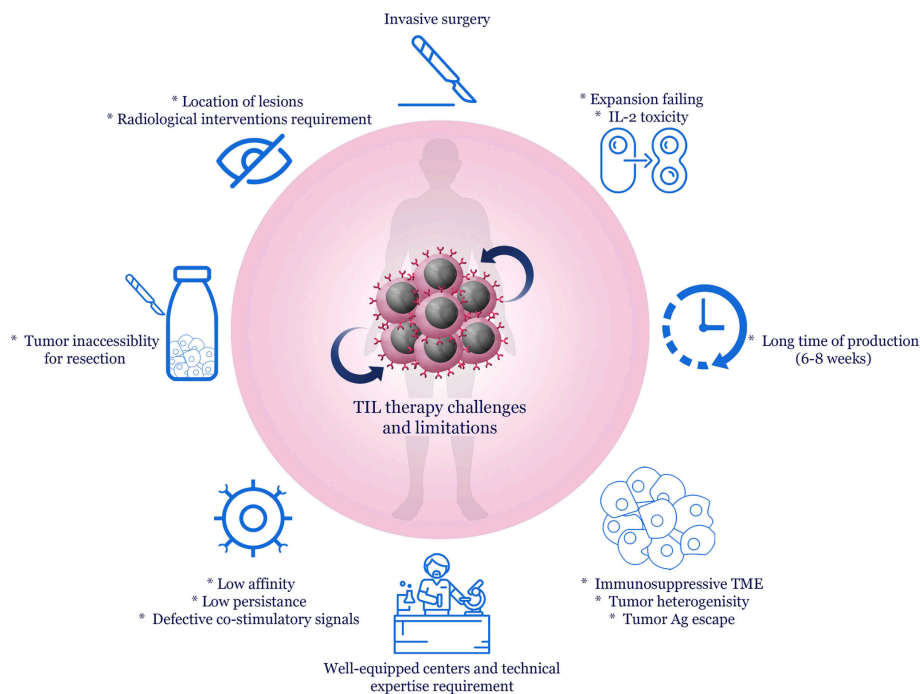


Figura 2: Resumen de las principales limitaciones de la terapia TIL (35).

4.4 EL PAPEL DE LA ENFERMERA Y ENFERMERO DURANTE LA TERAPIA

El rol de la enfermera/o en la administración de terapias celulares es esencial para garantizar la correcta preparación de los usuarios como su monitorización, además de la detección precoz de cualquier efecto adversos que pueda surgir, interviniendo de manera oportuna y apropiada.

En cuanto a la preparación de la persona en el día de la infusión TIL, es necesario registrar la saturación de oxígeno inicial, la frecuencia respiratoria, la temperatura, el pulso y la presión arterial de la persona. Además, es preceptivo seguir las indicaciones médicas y los protocolos establecidos para la administración de todos los medicamentos requeridos con anterioridad.

El equipo de enfermería del centro se encarga de preparar el material necesario. Esto implica la preparación del conjunto inicial de administración y los filtros con suero salino, los cuales se conectan a una extensión en forma de Y. Posteriormente, se procede a conectar el tubo al catéter venoso central del usuario. Finalmente, al llegar el producto de infusión a la unidad, el enfermero/a asume la responsabilidad de verificar meticulosamente las 5C: persona correcta con su correspondiente brazalete, medicamento correcto, dosis correcta, hora correcta y vía correcta. Además de la correcta comprobación de alergias y verificación de la permeabilidad de la vía venosa central o PICC.

Asimismo, antes de administrar los TIL, es crucial asegurar un entorno seguro mediante la organización adecuada de la habitación. Esto permite que tanto el personal de enfermería como la persona atendida tengan acceso a todos los elementos necesarios, como el suministro de oxígeno y la toma de aspiración. Otro punto fundamental previo a la infusión, el personal de enfermería debe informar a la persona sobre el procedimiento, su duración y los posibles efectos adversos que puedan surgir, además de la importancia de comunicar cualquier síntoma que experimente. Durante todo el proceso, se debe brindar apoyo psicológico a la persona.

Durante la administración de los TIL, es responsabilidad de enfermería realizar una monitorización fisiológica de la persona cada 10 o 15 minutos, ajustando este intervalo si la condición de la persona durante la infusión se vuelve inestable. La saturación de oxígeno debe ser vigilada continuamente y, si es necesario, administrar oxígeno para mantenerla dentro de los parámetros adecuados. Por otro lado, es crucial mantener la asepsia en todo momento, garantizando un uso adecuado del equipo para prevenir cualquier riesgo de infección asociado al catéter. A lo largo del procedimiento de administración, es esencial estar atento/a a la aparición de posibles efectos adversos, dado que las personas podrían presentar reacciones

alérgicas, como náuseas, enrojecimiento, erupciones cutáneas, dificultad para respirar y escalofríos.

Los efectos adversos potenciales pueden estar vinculados a la temperatura de infusión de las células criopreservadas. Cuando la temperatura es baja, puede aumentar el riesgo de reacciones alérgicas e infecciones. Si la temperatura se mantiene en niveles conservados, los efectos adversos asociados pueden incluir mal sabor de boca, náuseas y vómitos, arritmias, hipertensión, hemoglobinuria, émbolos micro-pulmonares, entre otros síntomas.

Después de completar la transfusión, el personal de enfermería debe estar atento a cualquier efecto secundario que pueda surgir. Este seguimiento debe realizarse cada media hora durante las primeras dos horas, luego cada hora durante las dos siguientes horas y finalmente cada cuatro horas. Todo el procedimiento y actuaciones necesarias deben quedar registradas en el programa informático empleado en el centro donde se ha llevado a cabo el procedimiento (38).

5. OBJETIVOS

Los objetivos que orienta la revisión bibliográfica son los siguientes:

Objetivo principal:

Aportar evidencia científica sobre el uso de terapias con linfocitos infiltrantes tumorales como tratamiento del melanoma metastásico.

Objetivos específicos:

- Identificar los tratamientos convencionales empleados en las personas con melanoma.
- Conocer la efectividad del tratamiento con linfocitos infiltrantes tumorales en el tratamiento del melanoma metastásico.
- Conocer los efectos adversos y limitaciones de su uso.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Para elaborar este trabajo, se llevó a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica en diversas bases de datos, incluyendo “Pubmed”, “Elsevier”, durante los meses de enero a X del 2024. Además, se efectuó una búsqueda en repositorios de datos como “Scopus”, “Cochrane Library” y “Scielo”, sin embargo, los resultados obtenidos no cumplieron los criterios de inclusión. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda de información fueron “Malignant melanoma”, “Tumor Infiltrating Lymphocytes”, “cutaneous malignant”, “Immunotherapy” , combinadas mediante el operador booleano “AND”.

Criterios de inclusión:

- Información publicada entre los años 2018 y 2024.
- Ensayos clínicos realizados desde 2012 hasta 2024 realizados.
- Artículos disponibles con acceso gratuitos.
- Publicaciones en lengua inglesa o española.
- Publicaciones de cualquier tipo de metodología.
- Estudios centrados en la terapia con linfocitos infiltrantes tumorales en el melanoma metastásico.

Criterios de exclusión:

- Artículos cuyo propósito principal no sea evidenciar la eficacia de la terapia en el melanoma metastásico.
- Artículos incompletos.
- Publicaciones que no respondan al objetivo de la revisión bibliográfica.

Tabla 4: Algoritmo de búsqueda según las palabras claves y criterios de inclusión y exclusión

Base de datos y número de búsquedas empleando el vocabulario MeSH y operadores booleanos	
Medline Pubmed n = 195	Elsevier n = 5
Total de artículos iniciales encontrados	
n = 200 artículos	
Artículos válidos descartando los duplicados	
n = 145 artículos	
Artículos válidos según los criterios de inclusión y exclusión	
n = 10 artículos	

Fuente: Elaboración propia

7. RESULTADOS

A continuación, se detalla el procedimiento de búsqueda empleado en diversas bases de datos para llevar a cabo la revisión bibliográfica. En total se han seleccionado 10 artículo.

Tabla 4: Tabla de resultados siguiendo los niveles de evidencia y grados de recomendación de Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN).

Año	Autores/as	Título	Diseño	Revista	Base de datos	Objetivo artículo	Conclusión	Niv. Evide.
2012	Wu R, et al. (39)	Adoptive T-cell Therapy Using Autologous Tumor-infiltrating Lymphocytes for Metastatic Melanoma: Current Status and Future Outlook.	Revisión bibliográfica	The cancer Journal	Pubmed	Llevar a cabo una revisión bibliográfica en la que se aporta información acerca de las diferentes terapias con células T que se están desarrollando en la actualidad para el melanoma. Se centran en la terapia celular adoptiva TIL y su éxito, además de analizar su futuro y los nuevos enfoques terapéuticos.	Se evidencia que entre las alternativas de terapias con células T, el tratamiento utilizando linfocitos infiltrantes tumorales combinados con IL-2 ha exhibido una tasa de respuesta que supera el 50%.	1++
2012	Ellebaek, et al. (40)	Adoptive cell therapy with autologous tumor infiltrating lymphocytes and low-dose Interleukin-2 in metastatic melanoma patients.	Ensayo piloto	Journal of Translational Medicine	Pubmed	Ensayo piloto en personas con melanoma metastásico. Evaluar la factibilidad de la terapia celular adoptiva en conjunto de dosis reducidas de IL-2.	Se lograron respuestas completas y sostenidas tras el tratamiento mediante terapia celular adoptiva junto con dosis reducidas de IL-2, lo que resultó en una notable disminución de la toxicidad asociada a este enfoque terapéutico.	2+
2015	Geukes Foppen MH, et al. (41)	Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer.	Revisión bibliográfica	Molecular Oncology	Elsevier	Realizar una revisión bibliográfica en la que se aborden los nuevos desarrollos sobre los TIL y su potencial como tratamiento en personas con melanoma metastásico.	El entendimiento del microentorno tumoral está creciendo, junto con el descubrimiento de la especificidad tumoral de los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y el desarrollo de nuevas técnicas para aislar células. Este avance está potenciando la eficacia de la terapia, lo que se traduce en una mejora notable del pronóstico y la supervivencia.	1++
2016	Andersen R, et al. (42)	Long-Lasting Complete Responses in Patients with Metastatic Melanoma after Adoptive Cell Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and an Attenuated IL2 Regimen	Ensayo aleatorizado fase I y II	Clinical Cancer Research	Pubmed	Realizar un ensayo aleatorio de fase I/II con el propósito de investigar la obtención de resultados empleando dosis reducidas de IL-2 posterior a la infusión de TIL y quimioterapia no mieloablativa.	La terapia de células T con un régimen de IL-2 en disminución produce respuestas completas y duraderas en personas con melanoma resistente a tratamientos convencionales. Se requieren ensayos aleatorios de mayor envergadura para determinar si la eficacia clínica es comparable con la terapia de TIL seguida de IL2 en dosis altas administrado en bolo.	2++
2016	Goff S, et al. (43)	Randomized, Prospective Evaluation Comparing Intensity of Lymphodepletion Before Adoptive Transfer of	Ensayo aleatorizado fase II.	Journal of Clinical Oncology	Pubmed	Analizan el valor de incluir irradiación corporal total en la transferencia adoptiva de linfocitos infiltrantes de tumores mediante un enfoque aleatorio. Para ello llevan a cabo un estudio de fase II.	Obtuvieron como resultado que la transferencia celular ha demostrado contribuir a regresiones completas y sostenidas en un 24% de los personas con melanoma metastásico, además de prolongar la supervivencia en un promedio de más de 3 años.	2+

		Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma						
2019	Dafni U, et al. (44)	Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis.	Revisión sistemática y metanálisis.	Annals of oncology	Pubmed	Realizar una revisión bibliográfica desde 1988 hasta 2018 con el fin de localizar investigaciones que analizaron la administración de TIL junto con IL-2 post quimioterapia no mieloablativa (NMA) en personas con melanoma metastásico previamente tratados.	Los resultados manifiestan que la terapia TIL se muestra como un tratamiento efectivo para personas con melanoma cutáneo avanzado, según lo respalda el metanálisis. Sin embargo, en la actualidad, este enfoque solo se implementa en un pequeño número de centros en todo el mundo.	1+
2020	Van den Berg JH, et al. (45)	Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up.	Ensayo aleatorizado fase III	J Immunother Cancer	Pubmed	Realizan un estudio clínico de fase I/II con el propósito de valorar la viabilidad y potencial beneficio de un ensayo clínico de fase III más avanzado.	La efectividad clínica del estudio y la reducción del tumor se evidencian en la muestra de personas recolectada, respaldadas por la capacidad de los TIL para combatir el tumor in vitro.	2++
2020	Zidlik V, et al. (46)	Tumor infiltrating lymphocytes in malignant melanoma - allies or foes?	Revisión bibliográfica	Biomedical Papers	Pubmed	Descripción de los problemas en relación con el papel de los linfocitos infiltrantes tumorales en los melanomas malignos.	Los melanomas con una alta densidad de infiltración linfocítica suelen tener mejor pronóstico en comparación con aquellos en los que el infiltrado es bajo o no están presentes. Sin embargo, se ha demostrado que sólo los tumores con alta densidad en TIL mejoran la supervivencia sin recurrencia y la supervivencia global en comparación con los melanomas metastásicos que tienen una baja densidad o carecen de TIL.	1++
2022	Kazemi MH, et al. (30)	Tumor-infiltrating lymphocytes for treatment of solid tumors: It takes two to tango?	Revisión bibliográfica	Frontiers	Pubmed	Realizar una revisión acerca de los avances recientes en la terapia TIL en tumores sólidos como el melanoma, además de discutir los desafíos y nuevas perspectivas de la terapia.	Como resultados se ha obtenido que el uso de quimioterapias no mieloablativas previas a la infusión de TIL en personas con melanoma metastásico, es una estrategia terapéutica eficaz. Respecto a los efectos adversos, la terapia TIL ha mostrado un perfil de seguridad satisfactorio, según lo indicado en los estudios de ensayos clínicos de fase temprana.	1++
2022	Zhao Y, et al. (31)	Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) Therapy for Solid Tumor Treatment: Progressions and Challenges.	Revisión bibliográfica	Cancers	Pubmed	Se lleva a cabo una revisión bibliográfica sobre los ensayos clínicos en los que la terapia con linfocitos infiltrantes tumorales se emplea de manera independiente como en combinación con otras modalidades terapéuticas en personas con tumores sólidos.	La terapia TIL presenta ciertas ventajas notables en el abordaje de tumores sólidos, pero aún se enfrenta a varios retos. El entorno inmunosupresor dentro del tumor sigue siendo el principal obstáculo para el éxito de este enfoque terapéutico.	1++

Fuente: Elaboración propia.

7.1 RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Wu, et al. (39) llevan a cabo una revisión bibliográfica en la que se aporta información acerca de las diferentes terapias con células T que se están desarrollando en la actualidad para el melanoma. Se centran en la terapia celular adoptiva TIL y su éxito, además de analizar su futuro y los nuevos enfoques terapéuticos.

Como resultado, se evidencia que entre las alternativas de terapias con células T, el tratamiento utilizando linfocitos infiltrantes tumorales combinados con IL-2 ha exhibido una tasa de respuesta que supera el 50%.

A pesar de que la terapia TIL ha revelado un notable potencial en personas con melanoma metastásico, aún se encuentran diversos desafíos que necesitan ser abordados. Inicialmente, se discute la escasez de estudios de fase II y III, y la necesidad de llevar a cabo estas investigaciones para lograr la regulación de la terapia TIL como parte integral de la atención estándar. Otro desafío está relacionado con el tiempo requerido para la producción y cultivo de la células T. Es esencial desarrollar métodos que reduzcan este tiempo y mejoren la memoria y propiedades celulares para lograr una mayor persistencia y actividad antitumoral in vivo.

Ellebaek, et al. (40) realizan un ensayo piloto con personas que padecen melanoma metastásico, donde se les administra quimioterapia, infusión de linfocitos infiltrantes de tumores y LD IL-2 como tratamiento. El propósito de este estudio fue evaluar la factibilidad de la terapia celular adoptiva (ACT) empleando inyecciones subcutáneas de IL-2 en dosis reducidas (LD IL-2) en vez de la administración intravenosa de IL-2 en dosis elevadas.

El estudio involucra a individuos/as de entre 18 y 70 años con melanoma metastásico, que presentan enfermedad mensurable y progresiva, excluyendo la afectación del sistema nervioso central. Se incluyeron a personas seropositivos/as en el antígeno del virus de Epstein Barr (EBV) y negativos en infección por hepatitis B, C y VIH. En cambio, no se incluyeron aquellos usuarios que presentaban enfermedades cardíacas o pulmonares comprometidas, enfermedades autoinmunes u otros tumores neoplásicos en tratamiento con esteroides.

11 personas fueron inscritas al estudio aunque solo seis fueron sometidos/as a quimioterapia linfodeplectora, seguida de infusión de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y dos semanas de inyecciones subcutáneas de IL-2 en dosis reducidas.

La administración de IL-2 en dosis reducidas redujo de manera significativa la toxicidad asociada al tratamiento, sin registrar eventos adversos vinculados. Dos de seis personas tratadas mostraron mejoras notables en su condición clínica, con dos de ellos/as alcanzando respuestas completas que continúan hasta el momento. Dos personas mantuvieron una condición estable de su enfermedad durante períodos de 4 y 5 meses, mientras que otros/as dos personas experimentaron progresión de la enfermedad poco después del tratamiento.

En resumen, se lograron respuestas completas y sostenidas tras el tratamiento mediante terapia celular adoptiva junto con dosis reducidas de IL-2, lo que resultó en una notable disminución de la toxicidad asociada a este enfoque terapéutico.

Geukes, et al. (41) Realizan una revisión en la que abordan el desarrollo de los TIL y su potencial como tratamiento para el melanoma. Además, se resaltan posibles direcciones futuras de la terapia.

Se ha observado a través de diferentes modelos en ratones, que la preparación del organismo mediante el uso de quimioterapia o radiación de cuerpo completo mejora las respuestas con células T adoptivas.

Se señala que la presencia de TIL y su asociación con una supervivencia mejorada se ha observado en casi todos los tipos de cánceres humanos investigados. Este hallazgo sugiere la posibilidad de explorar la terapia TIL para tratar otros tipos de tumores sólidos. Hasta el momento actual, la inmunoterapia adoptiva mediante la transferencia de células con TIL ha mostrado un éxito continuo únicamente en el tratamiento del melanoma metastásico.

En conclusión, la terapia TIL ha experimentado un largo proceso de desarrollo y sigue evolucionando para alcanzar mejores resultados en personas. El conocimiento cada vez mayor del microambiente tumoral, la especificidad tumoral de los TIL y nuevas técnicas para aislar las células más reactivas, seguirá impulsando el avance de la terapia con células T para los cánceres metastásicos los próximos años.

Andersen, et al. (42) llevan a cabo un ensayo de fase I/II en el cual el propósito es investigar en mayor profundidad la posibilidad de obtener resultados comparables mediante el uso de dosis reducidas de IL-2, tras la transferencia de TIL posterior a una quimioterapia linfodepleta convencional.

Para ello, seleccionan veinticinco individuos/as con melanoma metastásico en progresión en estadio III o IV, resistentes a tratamientos anteriores, con buen estado clínico y menores de 70 años. Los principales puntos de evaluación incluyeron la seguridad y la factibilidad del tratamiento; mientras que los puntos de evaluación secundarios abarcan la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia general (SG), la supervivencia libre de progresión (SSP) y la respuesta inmunológica.

Como resultado, se presentan toxicidades típicas asociadas con la IL-2, pero las personas pudieron ser manejadas sin dificultad. La evaluación reveló tres respuestas completas y siete respuestas parciales, lo que resultó en una tasa de respuesta objetiva del 42%. La mediana de supervivencia global fue de 21.8 meses. Se observó una relación entre la regresión tumoral y un incremento en el número absoluto de células T con reactividad al tumor infundidas.

En conclusión, la terapia de células T con un régimen de IL-2 en disminución produce respuestas completas y duraderas en personas con melanoma resistente a tratamientos convencionales. Se requieren ensayos aleatorios de mayor envergadura para determinar si la eficacia clínica es comparable con la terapia de TIL seguida de IL2 en dosis altas administrado en bolo.

Goff, et al. (43) analizan el valor de incluir irradiación corporal total en la transferencia adoptiva de linfocitos infiltrantes de tumores mediante un enfoque aleatorio. Para ello llevan a cabo un estudio de fase II.

Se realizó una selección aleatoria de 101 personas, quienes fueron asignados/as para recibir quimioterapia no mieloablativa, ya sea con o sin irradiación corporal total (TBI), antes de la infusión de linfocitos infiltrantes de tumores. Se valoró la supervivencia general, la tasa de respuesta objetiva parcial y completa.

Para el estudio se incluyeron personas con melanoma metastásico, mayores de edad y con una esperanza de vida superior a 3 meses. Debían de tener al menos dos lesiones dianas medibles y un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group inferior a 2. Por último, no era motivo de inclusión alteraciones en la función hepática, renal o de médula ósea. Además, los sujetos debían de mostrar un progresión del melanoma de más de 4 semanas posterior a cualquier tratamiento.

Obtuvieron como resultado que la transferencia celular ha demostrado contribuir a regresiones completas y sostenidas en un 24% de las personas con melanoma metastásico, además de prolongar la supervivencia en un promedio de más de 3 años. Estos hallazgos se mantuvieron consistentes tanto en el caso de infusiones de quimioterapia no mieloablativa con o sin irradiación corporal total (TBI).

Dafni, et al. (44) llevó a cabo una revisión en la base de datos PubMed desde sus inicios en 1988 hasta 2018, con el fin de localizar investigaciones que analizaron la administración de TIL junto con IL-2 post quimioterapia no mieloablativa (NMA) en personas con melanoma metastásico previamente tratados. Se analizó la tasa de respuesta objetiva (TRO), la tasa de respuesta completa (RC), la supervivencia general (SG), duración de la respuesta y la toxicidad. Finalmente 13 estudios fueron elegidos.

Se tomó una muestra de 410 personas con melanoma metastásico, incluyendo aquellos/as que padecen de metástasis cerebral, tratados/as con quimioterapia NMA previa a la infusión de TIL con IL-2. Se administró LD IL-2 en 78 personas, mientras que HD IL-2, se administró en 332 personas. En 183 se administraron Young TIL y a los restantes 227, se les trató con TIL convencionales.

Se ha observado como factor beneficioso una alta cantidad de TIL en relación a una mejor respuesta en 122 personas. En cuanto a la cantidad de IL-2, todavía es una pregunta abierta.

Los resultados manifiestan que la terapia TIL se muestra como un tratamiento efectivo para personas con melanoma cutáneo avanzado, según lo respalda el metanálisis. Sin embargo, en la actualidad, este enfoque solo se implementa en un pequeño número de centros en todo el mundo. Post revisión se llega a la conclusión que debido a los resultados positivos y evaluados, se debería motivar en la inversión en infraestructuras para la producción de TIL, además de en la adaptación de prácticas quirúrgicas y formación de los profesionales. La expansión de este tratamiento personalizado a más centros médicos podría garantizar que un número significativo de personas con melanoma avanzado tenga acceso a un tratamiento efectivo.

Van den Berg, et al. (45) realizan un estudio clínico de fase I/II con el propósito de valorar la viabilidad y potencial beneficio de un ensayo clínico de fase III más avanzado.

En el estudio participaron 13 personas, de los cuales 2 se excluyeron debido a la rápida progresión de la enfermedad. Para el ensayo, se incluyeron personas adultas, de 18 años o más, diagnosticados/as de melanoma cutáneo metastásico en estadio IIIc/IV, que presentan al menos una lesión metastásica resecable con un diámetro ≥ 3 cm.

Todos las personas fueron sometidos a una intervención quirúrgica de la metástasis con el fin de cultivar posteriormente los TIL in vitro. Previa a la infusión de los TIL, se les administró quimioterapia no mieloablativa, que incluía ciclofosfamida y fludarabina. Posteriormente, los TIL fueron transfundidos seguidos de HD IL-2.

Respecto a los resultados del estudio, de los 10 individuos/as que recibieron tratamiento, únicamente dos alcanzaron una respuesta completa. Tres personas lograron una respuesta parcial, mientras que uno/a experimentó una estabilización de su enfermedad durante un periodo de 2 meses. Además, cuatro mostraron una progresión de la enfermedad. En relación a la toxicidad, no se registraron fallecimientos atribuibles al tratamiento.

Como conclusión, la efectividad clínica del estudio y la reducción del tumor se evidencian en la muestra de personas recolectadas, respaldadas por la capacidad de los TIL para combatir el tumor in vitro. En concordancia con los descubrimientos de otros centros clínicos sobre la terapia TIL, se ha observado una tasa de respuesta global del 50 % en este estudio, con un destacado 20 % de respuestas completas sostenidas.

Zidlik, et al. (46) llevaron a cabo una revisión bibliográfica centrada en los problemas actuales en relación a los linfocitos infiltrantes tumorales en el melanoma metastásico. Se prioriza una estrategia en donde se evaluó los estudios que emplearon infiltración de TIL en personas con melanoma, y su impacto en la evolución de la enfermedad.

Se realizaron búsquedas exhaustivas en las bases de datos de PubMed, Web of Science databases y Researchgate. Se exploraron artículos publicados desde 1989 hasta 2019, abarcando tanto publicaciones en lengua inglesa como en checo. Se incluyeron publicaciones que hablaban acerca del melanoma, linfocitos infiltrantes de tumores, puntos de control inmunológicos, y el pronóstico de cada estadio.

Se concluye que en la complejidad de la respuesta inmune contra el cáncer destaca el papel crucial de los linfocitos T. Se reconoce que un aumento en el número de estos linfocitos se asocia con una respuesta antitumoral más efectiva, y con mejores resultados clínicos. Múltiples

investigaciones han respaldado la asociación entre un aumento de densidad de TIL y una menor capacidad metastásica.

Han identificado factores locales que promueven la supresión de una respuesta inmune efectiva. Este entorno no solo elude la respuesta inmunológica, sino que también impulsa la progresión tumoral al facilitar la colaboración entre las células inmunitarias y las cancerosas.

Un ejemplo de estos son los linfocitos T reguladores (Treg), que se congregan en la periferia y pueden influir en los linfocitos T que se infiltran en el tumor, potencialmente promoviendo el crecimiento tumoral. Aunque aún no se comprende completamente el papel exacto de los Treg en el desarrollo y progresión del cáncer, en varios estudios con modelos experimentales en animales y humanos, se ha observado concentraciones más altas de Treg en etapas avanzadas de melanoma.

Kazemi, et al. (30) realizan una revisión acerca de los avances recientes en la terapia TIL en tumores sólidos como el melanoma, además de discutir los desafíos y nuevas perspectivas de la terapia.

Los progresos recientes en la comprensión del microambiente tumoral, el agotamiento inmunológico y los puntos de control han permitido abrir el camino al desarrollo de TIL. En la actualidad, se están llevando a cabo múltiples estudios clínicos para evaluar la efectividad de TIL en personas que no han respondido adecuadamente a las inmunoterapias estándares.

Como resultados se ha obtenido que el uso de quimioterapias no mieloablativas previas a la infusión de TIL en personas con melanoma metastásico, es una estrategia terapéutica eficaz. Respecto a los efectos adversos, la terapia TIL ha mostrado un perfil de seguridad satisfactorio, según lo indicado en los estudios de ensayos clínicos de fase temprana.

En conclusión, a pesar de las evidencias que respaldan los beneficios de la terapia TIL, este enfoque terapéutico se encuentra confrontado con múltiples desafíos y restricciones. Uno de ellos, siendo el más destacado la necesidad de personalizar el tratamiento para cada persona, lo que implica la preparación de un producto de infusión específico para cada individuo.

Zhao, et al. (31) Se lleva a cabo una revisión bibliográfica sobre los ensayos clínicos en los que la terapia con linfocitos infiltrantes tumorales se emplea de manera independiente como en combinación con otras modalidades terapéuticas en personas con tumores sólidos. Además, se

abordan las restricciones actuales, las perspectivas futuras y las posibles nuevas orientaciones de TIL en el tratamiento de tumores sólidos.

La inmunoterapia celular ha emergido como una opción en la lucha contra el cáncer. La utilización de terapias como los TIL en el abordaje de tumores sólidos, como el melanoma, ha demostrado una eficacia esperanzadora. La terapia con TIL es una forma de inmunoterapia celular que emplea las células presentes en el entorno del tumor para combatir y eliminar las células tumorales. En la actualidad la terapia TIL se implementa principalmente como opción de tratamiento secundaria, con el melanoma manteniendo su posición como el cáncer más estudiado en la mayoría de los ensayos clínicos.

La incorporación de la quimioterapia no mieloablativa (NMA) o la irradiación corporal total (TBI), antes de la infusión de los TIL, marca un progreso notable en la terapia. Se ha observado que este proceso puede potenciar el efecto de los TIL mediante diversos mecanismos, incluyendo la supresión de los linfocitos T reguladores (Treg).

Actualmente, persisten dudas respecto a las dosis ideales de IL-2. Se ha notado que la administración de dosis elevadas de IL-2 (HD IL-2) después de la infusión de TIL puede mantener y reforzar su crecimiento y actividad. No obstante, esto se asocia con efectos secundarios adversos.

En resumen, la terapia TIL presenta ciertas ventajas notables en el abordaje de tumores sólidos, pero aún se enfrenta a varios retos. El entorno inmunosupresor dentro del tumor sigue siendo el principal obstáculo para el éxito de este enfoque terapéutico.

8. DISCUSIÓN

En los últimos años, ha habido un incremento en la incidencia del melanoma cutáneo, lo que se ha traducido en un aumento de la mortalidad asociada a esta enfermedad. Recientemente, las posibilidades de tratamiento eran escasas, con la quimioterapia y, en ciertos casos, la IL-2, como las únicas opciones disponibles y reconocidas. No obstante, la inmunoterapia ha emergido como una alternativa esperanzadora, debido al hallazgo de la relación entre el tumor y las células del sistema inmunitario del individuo, pudiendo ser crucial para el curso de la enfermedad, evidenciando mejoras sustanciales en la supervivencia de individuos con melanoma en fases avanzadas.

En su revisión bibliográfica, Kazemi, et al. (30) hacen referencia a Steven Rosenberg, reconocido como el padre de la terapia celular adoptiva. En 1982, Rosenberg aisló por primera vez linfocitos infiltrantes tumorales (TIL) de tumores presentes en ratones, demostrando que la combinación de TIL con ciclofosfamida e IL-2 mejoraba la condición en más del 50% de los ratones. Posteriormente, en 1988, Rosenberg llevó a cabo la primera aplicación de la terapia TIL en 20 personas humanas, resultando en una regresión del melanoma metastásico en hasta un 60%, con una duración de 2 a 13 meses. Por otro lado, en la revisión realizada por Wu, et al. (39) hacen referencia al National Cancer Institute (NCI), quienes resumieron su experiencia de una década de ensayos de terapias con TIL en fase II, respaldando las conclusiones obtenidas por Rosenberg. Estos ensayos clínicos conjuntos lograron una tasa de respuesta del 51% y una tasa de remisión completa y sostenida del 13%, la cual se mantuvo durante los próximos 5 años.

En un estudio más actual, Van den Berg, et al. (45) realizaron un ensayo clínico de fase I/II en el Instituto Holandés del cáncer, utilizando terapia TIL en 10 personas con melanoma metastásico desde 2011 hasta 2020, con el propósito de evaluar la viabilidad y actividad clínica del tratamiento. Cada individuo fue sometido a una cirugía de metástasis para cultivar los TIL in vitro. Antes de la infusión de los TIL, se les administró quimioterapia no mieloablativa. Luego los TIL fueron transfundidos junto con HD IL-2. Se realizó una evaluación de las lesiones a las 6 semanas posteriores a la infusión, seguida de revisiones periódicas a las 12 y 18 semanas, y luego cada 3 meses durante un lapso de dos años.

En relación a los resultados, solo dos de las diez personas lograron una respuesta completa. Tres sujetos obtuvieron una respuesta parcial, mientras que uno experimentó una estabilización de su enfermedad durante un período de dos meses. Por último, cuatro personas mostraron una progresión de la enfermedad. En cuanto a la toxicidad, la infusión de los linfocitos

infiltrantes tumorales provocó efectos adversos de bajo grado, tales como disnea, fiebre, náuseas y escalofríos.

Llegaron a la conclusión de que la tasa de respuesta global fue del 50%, dentro de la cual se destacó una tasa del 20% de respuestas completas sostenidas.

Kazemi (30), et al. , Wu, et al. (39) y Van den Berg, et al. (45) coinciden en la efectividad de la terapia con linfocitos infiltrantes, destacando resultados prometedores con una tasa de respuesta parcial de más del 50%, y una tasa de respuesta total cercana al 15%. Además, respaldan su eficacia a largo plazo.

Kazemin, et al. (30) llegaron a la conclusión de que la terapia con linfocitos infiltrantes tumorales es una estrategia terapéutica efectiva, particularmente cuando se combina con linfodepleción no mieloablativa. Después de varios años desde el estudio inicial llevado a cabo por Rosenberg en 1988, el mismo equipo evaluó la efectividad de los TIL en combinación con dosis elevadas de IL-2, con y sin ciclofosfamida, en un grupo de 86 personas con melanoma metastásico. La tasa de respuesta objetiva alcanzó el 34%; sin embargo, entre aquellos que no recibieron ciclofosfamida, la tasa fue del 31%. No se identificaron diferencias significativas entre los dos grupos en términos de respuesta objetiva. En un estudio posterior realizado en 2002, Dudley y su equipo mostraron que la linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina previa a la infusión de TIL promovía una expansión más efectiva y una respuesta más prolongada, contradiciendo los resultados obtenidos por Rosenberg. De las trece personas que fueron evaluados en el estudio, seis de ellos lograron una respuesta parcial objetiva, lo que equivale al 47% de los sujetos.

Wu. et al. (39) concluyeron que, si bien la linfodepleción en individuos con melanoma metastásico tratados con TIL ha dado lugar a notables respuestas clínicas, surgen varios desafíos. Uno de estos problemas es la recuperación de las células T, en particular la reaparición de las células reguladoras (Treg) después de la linfodepleción, lo que podría interferir con la actividad antitumoral de los TIL. Para abordar esta cuestión, se consideró la combinación de irradiación corporal total (TBI) con quimioterapia NMA.

Algunos ensayos clínicos han indicado que la inclusión de TBI en el protocolo de quimioterapia NMA podría potenciar la tasa de respuesta. Sin embargo, en el ensayo clínico aleatorizado realizado en 2016 por Goff, et al. (43) no se observó un efecto claro. Goff investigó la utilidad de la irradiación corporal total. Para ello, analizó una muestra aleatoria de 101 personas con melanoma metastásico, los cuales recibieron tratamiento con quimioterapia NMA, con o sin TBI.

Posteriormente, todas las personas recibieron infusión de TIL y HD IL-2. El estudio evaluó la supervivencia general (SG), así como las tasas de respuesta objetiva, tanto parcial como total, mediante un seguimiento de 40,9 semanas. Las toxicidades observadas estuvieron relacionadas con las altas dosis de IL-2. Por otro lado, las personas que recibieron TBI experimentaron un período prolongado de neutropenia en comparación con el grupo tratado con quimioterapia NMA. Además, se observó microangiopatía trombótica en 13 individuos tratados con TBI, lo que representa el 27% del total de personas.

El análisis reveló respuestas completas objetivas en el 24% de las 101 personas tratadas, con una supervivencia global del 51% a los 3 años. La adición TBI no resultó en un aumento de las tasas de respuesta ni en la supervivencia. Se determinó que el régimen de quimioterapia NMA proporcionó una adecuada linfodepleción, lo que permitió una exitosa transferencia de TIL sin la necesidad de TBI.

Respecto a la IL-2, se trata de una citoquina crucial en la estimulación del crecimiento y supervivencia de las células T. Rosenberg evidenció que al combinar TIL con IL-2, se potenciaba el efecto terapéutico en las personas. En 1988, difundió el primer informe acerca del éxito de esta combinación. Actualmente, persiste la incertidumbre sobre las dosis óptimas de IL-2. Se ha observado que administrar dosis elevadas de IL-2 (HD IL-2) tras la infusión de TIL puede mantener, mejorar el crecimiento y actividad de estos. No obstante, la HD IL-2 se asocia con efectos secundarios como hipotensión, oliguria, edema y shock hipovolémico. Por consiguiente, parece pertinente investigar el uso de IL-2 en dosis reducidas (LD IL-2) en combinación con TIL. Desde que se publicó el primer estudio liderado por Rosenberg, se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos. Uno de ellos, realizado por Dafni et al(44), revela que la tasa de respuesta objetiva en personas con melanoma metastásico tratados con TIL e IL-2 desde 1988 hasta 2016 fue del 41%, con una tasa de respuesta completa del 12%. Además, se observó que la TRO y la respuesta completa en personas tratadas con HD IL-2 fue del 43% y 14% respectivamente, mientras que en el grupo que recibió dosis bajas, estas tasas fueron del 35% y el 7% (31).

Ellebaek, et al. (40) realizaron un estudio en un centro de investigación traslacional Danes donde administraban TIL en combinación con inyecciones subcutáneas de LD IL-2. Se obtuvo una muestra de 6 personas que recibieron la infusión de quimioterapia NMA, TIL y dos semanas de LD IL-2. La aplicación de IL-2 en dosis más bajas produjo una reducción significativa en la toxicidad relacionada al tratamiento, sin presentar eventos adversos específicamente relacionados con IL-2. Dos de las 6 personas tratadas exhibieron mejoras notables en su estado clínico, logrando respuestas completas que perduran hasta la fecha.

Otras dos personas mantuvieron una condición estable de su enfermedad durante períodos de 4 y 5 meses, mientras que los dos restantes experimentaron progresión de la enfermedad poco después del tratamiento. En resumen, se lograron respuestas completas y sostenidas tras el tratamiento, disminuyendo también los efectos adversos relacionados.

En otro ensayo clínico de fase II, se trató a 12 personas con TIL seguidos de LD IL-2 durante un periodo de 12 días. No se observaron efectos adversos graves, pero se detectaron toxicidades sanguíneas provocadas por la linfodepleción. Sin embargo, sólo 3 personas lograron una respuesta parcial, sin respuesta completa en ninguno. Los autores sugieren que los resultados insatisfactorios podrían atribuirse al régimen de LD IL-2 (31).

En 2016, Andersen, et al. (42) realizaron un ensayo clínico aleatorizado en fase I/II en el que 25 personas (15 mujeres y 10 hombres) con melanoma metastásico fueron tratados con la infusión de TIL, quimioterapia linfodepletora estándar y LD IL-2. Se evaluó la TRO, la SG, la supervivencia libre de progresión y la respuesta inmunológica. La administración de IL-2 se relaciono con efectos adversos ya conocidos, estos fueron temporales y respondieron de forma adecuada al tratamiento. La mediana de supervivencia libre de progresión para las 25 personas fue de 3.9 meses, y la SG fue de 21.8 meses. La tasa de supervivencia a un año fue del 72%, mientras que a los tres años fue del 40.8%.

Finalmente, un estudio más actual llevado a cabo por Dafni, et al. (44) en 2019, se analizó una muestra de 410 personas con melanoma metastásico que recibieron quimioterapia NMA antes del tratamiento con TIL e IL-2. Se administró LD IL-2 en 78 personas, mientras que HD IL-2, se administró en 332 personas. En relación a uso de altas dosis de IL-2, el TRO fue de 43%, a diferencia que LD IL-2, que fue del 35%. La tasa de respuesta completa estimada para HD IL-2 fue del 14%, mientras que la tasa estimada para LD IL-2 fue del 7%. Para la tasa de supervivencia se examinaron el individual patient data (IPD) de dos estudios en relación al HD IL, donde se mencionó una supervivencia de 17 meses. El ratio de supervivencia al año del grupo HD IL-2 fue del 56.5%, consistentemente elevado en relación al LD IL-2.

Dentro de la cohorte HD-IL-2, entre los 100 que respondieron, el 55,0% progresó y el 45,0% mantuvo su respuesta durante el seguimiento, con una mediana de seguimiento después de la respuesta de 36 meses. La mediana de duración de la respuesta para todos los respondedores en la cohorte HD-IL-2 fue de 21 meses.

En resumen, respecto a las dosis de IL-2 establecidas, Dafni (44) observa una mayor respuesta objetiva y total con HD IL-2 en comparación con LD IL-2. Zhao (31) coincide con estos hallazgos, aunque señala una mayor incidencia de efectos adversos en relación a las altas

dosis, sugiriendo así la investigación de LD IL-2. Ellebaek (40) y Andersen (42) respaldan la administración de LD IL-2 debido a su asociación con menores efectos adversos y resultados prometedores, sin embargo, otro estudio mencionado por Ellebaek, refiere resultados insatisfactorios con LD IL-2, atribuyéndose a la escasa cantidad de interleucina administrada. Todos coinciden en la necesidad de realizar más investigaciones y estudios para determinar las dosis óptimas de IL-2.

Van Den Berg, et al. (45) Ellebaek, et al. (40) y Andersen, et al.(42) concuerdan en la seguridad de la terapia TIL con quimioterapia NMA e IL-2, ya que no se observaron casos de mortalidad relacionados con este tratamiento en sus estudios. En cuanto a la infusión de TIL, están de acuerdo en que provoca efectos adversos leves como disnea, fiebre, náuseas y escalofríos. Todos estos efectos fueron fácilmente tratados mediante hospitalización y no se observaron complicaciones a largo plazo. En lo que respecta a las respuestas secundarias a la quimioterapia NMA, también coinciden en que se presentaron toxicidades hematológicas previsible en todas las personas. Esto se tradujo en una reducción de los niveles de neutrófilos, plaquetas y anemia, requiriendo la administración de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas.

Finalmente, están de acuerdo en que los efectos secundarios de la IL-2 están vinculados con la dosis administrada. Dosis elevadas provocan neutropenia febril en todas las personas de los estudios. Algunos/as experimentaron síntomas como disnea, taquicardia y oliguria. La fiebre fue tratada con antibióticos. Estas toxicidades fueron temporales y se resolvieron en un período de 2-3 días después de suspender el tratamiento.

En resumen, no se dispone de evidencia suficiente que respalde la afirmación de que LD IL-2 puede producir resultados comparables a los de HD IL-2 en términos de respuesta. Por lo tanto, se necesitan investigaciones más amplias para determinar si es factible mantener las tasas de respuestas elevadas utilizando LD IL-2 en combinación con TIL y quimioterapia NMA (31).

9. LIMITACIONES

Las primeras limitaciones, en cuanto a la revisión bibliográfica, están relacionadas con la búsqueda bibliográfica, especialmente ensayos clínicos recientes, lo que requiere extender el periodo de búsqueda a 10 años adicionales. En este contexto, la falta de ensayos clínicos de fase II o fase III complican la justificación de la eficacia del tratamiento.

Otra de las limitaciones halladas, es la dificultad para acceder a publicaciones completas de manera gratuita, ya que la mayoría de ellas son de acceso de pago o solo están disponibles de forma parcial.

10. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

Dado el creciente número de casos de melanoma cutáneo a nivel mundial, y la escasez de investigaciones sobre nuevas terapias para su tratamiento, resulta crucial que estudios como este se enfoquen en la divulgación de nuevas alternativas terapéuticas, como en este caso, la inmunoterapia basada en linfocitos T.

Este estudio ofrece la oportunidad para que enfermería aumente su comprensión y pueda familiarizarse en el abordaje de los efectos adversos de la terapia, lo que les permitirá proporcionar cuidados personalizados y adaptados a las necesidades de cada persona. Con una preparación adecuada, pueden anticiparse a los efectos secundarios, reduciendo la probabilidad de hospitalización y ayudando a calmar la ansiedad que pueda experimentar la persona. Para lograrlo, es necesario crear protocolos y guías de cuidados en enfermería, lo que permitirá un manejo más efectivo de las personas. Así mismo, este estudio pretende resaltar el papel fundamental de enfermería en este ámbito.

11. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Es fundamental llevar a cabo investigaciones que evalúen los protocolos existentes y futuros con el fin de mejorar la seguridad tanto de las personas que reciben el tratamiento como de los profesionales, así como fortalecer los conocimientos en enfermería.

Además, cabe resaltar la ausencia de nuevas líneas de investigación que respalden la seguridad y eficacia del tratamiento con linfocitos infiltrantes tumorales. . Se requiere realizar investigaciones con muestras más amplias para validar su efectividad y promover su reconocimiento como una terapia principal, complementaria a la quimioterapia y la interleucina-2, por ello, este estudio tiene como objetivo ampliar la perspectiva sobre la investigación de nuevas terapias oncológicas, potenciando así el incentivo a la realización de futuros ensayos.

12. CONCLUSIONES

- Los tratamientos convencionales en las personas con melanoma metastásico son la quimioterapia y ocasionalmente la interleucina-2. Estas son las dos únicas alternativas reconocidas y disponibles para personas con melanoma metastásico.

- La terapia TIL ha mostrado ser altamente efectiva como opción de tratamiento en personas con melanoma metastásico, con tasas de respuestas objetivas evidenciadas superiores al 50%, e incluso logrando una regresión tumoral completa en más del 10% de las personas tratadas. La efectividad de este enfoque de inmunoterapia personalizada, que involucra la administración de quimioterapia linfodepletor seguida de TIL e IL-2, ha sido validada por múltiples instituciones médicas de forma independiente. En la actualidad, este tratamiento se emplea como opción de segunda línea, con el melanoma siendo el cáncer más prevalente en la mayoría de los ensayos clínicos.
- Los efectos adversos asociados con la terapia son fácilmente controlables mediante la hospitalización temporal de la persona o la interrupción del tratamiento, no se han observado efectos a largo plazo. En cuanto a las limitaciones, la primera de ellas es la imperativa realización de ensayos clínicos de fase II o III para validar la efectividad del tratamiento. Asimismo, es crucial identificar biomarcadores que faciliten una selección más precisa de las personas idóneas para el tratamiento, con el objetivo de mejorar tanto las tasas de respuestas objetivas y completas como su duración. Finalmente, dado que se trata de un tratamiento personalizado, es necesario preparar el producto de infusión específicamente para cada persona. Además del alto coste asociado, el proceso de producción puede extenderse por más de un mes, lo cual no resulta adecuado para personas con rápida progresión tumoral.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Objetivos de Desarrollo Sostenible. En: Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo [Internet]. Nueva York: PNUD; 2024 [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.undp.org/es/sustainable-development-goals>
2. Moliner Papell E, Malvehy Guilera J. ¿Qué es el Cáncer de Piel? En: Cáncer de piel [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2020 [citado 9 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cancer-de-piel>
3. García Dorado J, Alonso Fraile P. Anatomía y fisiología de la piel. *Pediatría Integral* [Internet]. 2021 [citado el 13 de mayo de 2024];XXIV(3):156.e1-156.e13. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-05/anatomia-y-fisiologia-de-la-piel/>
4. Richard MA, Paul C, Nijsten T, Gisondi P, Salavastru C, Taieb C, et al. Prevalence of most common skin diseases in Europe: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2022 [citado el 13 de mayo de 2024];36(7):1088-96. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.18050>
5. Puente J, de Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?;2019. En: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; 2024 [citado 9 de enero de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
6. Márquez Rodas I, Avilés JA, Mecader E, Escat JL, Parra V, Álvarez A. Melanoma ¿Qué es un melanoma? Definición y causas; 2022. En: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; 2024 [citado 7 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/melanoma?start=1>
7. Obaldía Mata AP, Murillo Baquero F, Cesare Pérez S. Actualización sobre el abordaje del melanoma cutáneo. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2023 [citado el 13 de mayo de 2024];8(1):e937-e937. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/937>
8. Asin Llorca M, Bañuls Roca J, Berrocal Jaime A, Giménez Climent J, González Nebreda M, Guillen Barona C, et al. Guía de prevención y tratamiento del melanoma [Internet]. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2015 [citado 14 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ivo.es/wp-content/uploads/2015/03/GUIA-DE-PREVENCI%C3%93N-Y-TRATAMIENTO-DEL-MELANOMA-CONSELLERIA-DE-SANITAT.pdf>
9. Melanoma Awareness Month 2022; 2022. En: WHO.int [Internet]. Francia: Organización mundial de la salud; 2024 [citado 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/news-events/melanoma-awareness-month-2022>

10. REDECAN y SEOM publican una infografía sobre melanoma cutáneo ; 2022. En: REDECAN [Internet]. Murcia: Red Española de Registros de Cáncer; 2024 [citado 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.redecan.org/es/noticias/22/redecan-y-seom-publican-una-infografia-sobre-melano ma-cutaneo>
11. Ventura. La incidencia del melanoma aumenta en España y llegará a 7.474 casos nuevos en 2022 ; 2022. En: SEOM [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2024 [citado 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/notas-prensa/209425-la-incidencia-del-melanoma-aumenta-en-espana-y-lleg ara-a-7-474-casos-nuevos-en-2022>
12. Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas del cáncer de piel tipo melanoma ; 2023. En: cancer.org [Internet]. San Diego: American Cancer Society; 2024 [citado 14 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8994.00.pdf>
13. López Sabater MB, Fiestas García IM, López Abadal A. El patito feo. Med Gen Fam [Internet]. 2019 [citado el 13 de mayo de 2024];8(3):113-5. Disponible en: <http://mgfy.org/el-patito-feo/>
14. Identificar lunares y melanomas ; 2017. En: Seramed [Internet]. Sevilla: Seramed; 2024 [citado 14 de enero de 2024]. Disponible en: <https://seramed.es/identificar-lunares-y-melanomas/>
15. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Barros AM, Puig S, Malveyh J, et al. Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. Eur J Dermatol EJD [Internet]. 2021 [citado el 13 de mayo de 2024];31(6):771-8. Disponible en: https://www.jle.com/fr/revues/ejd/e-docs/clinical_abcde_rule_for_early_melanoma_detection_3 21868/article.phtml
16. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol [Internet]. 2015 [citado el 13 de mayo de 2024];26(5):v126-32. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47180-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47180-9/fulltext)
17. Pathak S, Zito PM. Clinical Guidelines for the Staging, Diagnosis, and Management of Cutaneous Malignant Melanoma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 8 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572149/>
18. Definición de grosor de Breslow ; 2021. En: Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Bethesda: NCI; 2024 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/grosor-de-br eslow>

19. Melanoma: Estadios ; 2019. En: CancerNet [Internet]. Virginia: American Society of Clinical Oncology; 2024 [citado 8 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/melanoma/estadios>
20. Etapas del melanoma ; 2021. En: Fundación del Melanoma [Internet]. Texas: AIM; 2024 [citado 14 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.aimatmelanoma.org/es/stages-of-melanoma/>
21. Melanoma - Types of Treatment ; 2023. En: CancerNet [Internet]. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2024 [citado 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/melanoma/types-treatment>
22. Tratamiento del cáncer de piel tipo melanoma según la etapa ; 2022. En American Cancer Society; 2024 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/tratamiento/por-etapa.html>
23. Definición de cirugía de Mohs - Diccionario de cáncer ; 2021. En: Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Bethesda: NCI; 2024 [citado 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cirugia-de-mohs>
24. Requena C, Manrique E, Nagore E. El lentigo maligno: actualización y claves en el diagnóstico y el tratamiento. Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]. 2023 [citado el 13 de mayo de 2024];114(5):413-24. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-el-lentigo-maligno-actualizacion-claves-articulo-S0001731023001783>
25. Russo-de la Torre F. Evidencia actual del tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo en un solo tiempo. Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]. 2020 [citado el 13 de mayo de 2024];111(7):541-4. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-evidencia-actual-del-tratamiento-quirurgico-articulo-S0001731020301800>
26. Biopsia de ganglio linfático centinela ; 2019. En: Instituto nacional del cáncer [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2024 [citado 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion/hoja-informativa-ganglio-centinela>
27. Linfadenectomía ; 2023. En: Diccionario Médico [Internet]. Navarra: Clínica Universidad de Navarra; 2024 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/linfadenectomia>

28. Mardon VC, Abeldaño A. Ganglio centinela en el melanoma cutáneo. *Dermatol Argent* [Internet]. 2021 [citado el 13 de mayo de 2024];27(3):86-96. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/2179>
29. Navarro Velázquez S, Pascal Capdevila M. ¿Qué es la terapia TIL? ; 2023. En: *Inmunoterapia* [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2024 [citado 28 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/pruebas-y-procedimientos/inmunoterapia/que-es-la-terapia-til>
30. Kazemi MH, Sadri M, Najafi A, Rahimi A, Baghernejadan Z, Khorramdelazad H, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes for treatment of solid tumors: It takes two to tango? *Front Immunol* [Internet]. 2022 [citado el 13 de mayo de 2024];13:1-23. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1018962>
31. Zhao Y, Deng J, Rao S, Guo S, Shen J, Du F, et al. Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) Therapy for Solid Tumor Treatment: Progressions and Challenges. *Cancers* [Internet]. 2022 [citado el 13 de mayo de 2024];14(17):4160. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/17/4160>
32. Interleucina 2 ; 2020. En: *Pediamecum* [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2024 [citado 30 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/interleucina-2>
33. Navarro Velázquez S, Pascal Capdevila M. ¿Cómo se hace la terapia TIL? ; 2023. En: *Inmunoterapia* [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2024 [citado 30 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/pruebas-y-procedimientos/inmunoterapia/como-se-hace-la-terapia-til>
34. Navarro Velázquez S, Pascal Capdevila M. Antes y durante la administración de TILS ; 2023. En: *Inmunoterapia* [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2024 [citado 30 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/pruebas-y-procedimientos/inmunoterapia/antes-y-durante-la-administracion-de-tils>
35. Terapia de transferencia de células T. En: Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Bethesda: NCI; 2022 [citado 28 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/terapia-transferencia-de-celulas-t>
36. ¿Qué pasa después de tratarme con TILS? ; 2023. En: *Inmunoterapia* [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2024 [citado 14 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/pruebas-y-procedimientos/inmunoterapia/que-pasa-despues-de-tratarme-con-tils>

37. PD-1 - Diccionario de cáncer. En: Instituto nacional del cáncer [Internet]. Bethesda: NCI; 2024 [citado 14 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/pd-1>
38. Clout R, Murray J, Farrell M, Hutt D, Kenyon M. Cell Therapy, Nursing Implications and Care. En: Kenyon M, Babic A, editores. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [citado 15 de mayo de 2024]. p. 101-22. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_7
39. Wu R, Forget MA, 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 Sudbury Mass [Internet]. 2012 [citado el 13 de mayo de 2023];18(2):160-75. Disponible en: https://journals.lww.com/journalppo/abstract/2012/03000/adoptive_t_cell_therapy_using_autologous.9.aspx
40. Ellebaek E, Iversen TZ, Junker N, Donia M, Engell-Noerregaard L, Met Ö, et al. Adoptive cell therapy with autologous tumor infiltrating lymphocytes and low-dose Interleukin-2 in metastatic melanoma patients. J Transl Med [Internet]. 2012 [citado el 13 de mayo de 2024];10:169. Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-10-169>
41. Geukes Foppen MH, Donia M, Svane IM, Haanen JBAG. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. Mol Oncol [Internet]. 2015 [citado el 13 de mayo de 2024];9(10):1918-35. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.molonc.2015.10.018>
42. Andersen R, Donia M, Ellebaek E, Borch TH, Kongsted P, Iversen TZ, et al. Long-Lasting Complete Responses in Patients with Metastatic Melanoma after Adoptive Cell Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and an Attenuated IL2 Regimen. Clin Cancer Res [Internet]. 2016 [citado el 13 de mayo de 2024];22(15):3734-45. Disponible en: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/22/15/3734/79342/Long-Lasting-Complete-Responses-in-Patients-with>
43. 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 for Patients With Metastatic Melanoma. J Clin Oncol [Internet]. 2016 [citado el 13 de mayo de 2024];34(20):2389-97. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.66.7220>
44. Dafni U, Michielin O, Lluesma SM, Tsourti Z, Polydoropoulou V, Karlis D, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced

- cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 13 de mayo de 2024];30(12):1902-13. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32553-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32553-9/fulltext)
45. van den Berg JH, Heemskerk B, van Rooij N, Gomez-Eerland R, Michels S, van Zon M, et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2020 [citado el 13 de mayo de 2024];8(2):e000848. Disponible en: <https://jitc.bmj.com/content/8/2/e000848>
46. Zidlik V, Bezdekova M, Brychtova S. Tumor infiltrating lymphocytes in malignant melanoma - allies or foes?. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov* [Internet]. 2020 [citado el 13 de mayo de 2024];164(1):43-8. Disponible en: https://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-202001-0004_tumor-infiltrating-lymphocytes-in-malignant-melanoma-allies-or-foes.php