

**Agencia de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de Andalucía**

**Consejería de Salud**

**Informe sobre consulta específica**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATA-  
MIENTO INMUNOTERÁPICO CON CÉLU-  
LAS KILLER ACTIVADAS MEDIANTE IN-  
TERLEUKINAS (LAK) EN EL MELANOMA  
METASTÁSICO**

**Sevilla, diciembre de 2001**

**Informe 1/2002**



**Luis Montoto 89, 4ª Planta**

**41071 Sevilla**

**ESPAÑA - SPAIN**

**Teléfono +34 955006838, Fax +34 955006845**

**Email: [aetsa@csalud.junta-andalucia.es](mailto:aetsa@csalud.junta-andalucia.es)**

**Título:** EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO INMUNOTERÁPICO CON CÉLULAS KILLER ACTIVADAS MEDIANTE INTERLEUKINAS (LAK) EN EL MELANOMA METASTÁSICO.

**Tipo de informe:** Informe de consulta específica.

**Autor:** Víctor Sarmiento González-Nieto

**Documentación:** Antonio Romero Tabares

María Jesús Pírez

**Dirección:** José Antonio Valverde Albacete

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	4
ESTADO DEL CONOCIMIENTO ACERCA DE LA SEGURIDAD Y DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS LAK EN EL MELANOMA MALIGNO .....	6
Método .....	6
Seguridad .....	7
Eficacia .....	7
IMPLICACIONES SANITARIAS, ORGANIZATIVAS, ECONÓMICAS Y ÉTICAS .....	9
Referencias.....	10
Anexo 1 Bibliografía seleccionada.....	14

## RESUMEN EJECUTIVO

**Título:** Eficacia y seguridad del tratamiento inmunoterápico con células killer activadas mediante interleukinas (LAK) en el melanoma metastásico.

**Autor:** Víctor Sarmiento González-Nieto, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

**Solicitado por:** SAS. Dir. Gral. Asistencia Sanitaria.

**Fecha de inicio:** 20/11/2001

**Fecha de finalización:** 18/12/2001

### **Resumen:**

Objetivos del estudio: reunir la información necesaria para estimar el impacto sanitario, económico, ético y organizativo de la financiación del tratamiento con células LAK en pacientes con melanoma maligno metastásico.

Método: revisión no sistemática de la literatura.

Conclusiones principales: no se prevén repercusiones sanitarias, éticas o sociales negativas en la no-financiación de los tratamientos con células LAK en pacientes con melanoma maligno metastásico. Los pacientes con este grave problema de salud deben tener acceso a algún tipo de terapia sistémica que haya demostrado un mínimo de resultados favorables, a ser posible en ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que el brazo control es tratado mediante dacarbacina.

## INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno de los melanocitos que son células derivadas de la cresta neural. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel, pero también pueden encontrarse en otras localizaciones como mucosas, retina y leptomeninges, donde migran los melanocitos.

Según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo en España se produjeron 639 fallecimientos por melanoma maligno cutáneo en 1995, lo que supuso el 0,7% de todas las defunciones por cáncer ocurridas en ese año y una tasa de mortalidad de 1,6 por 100.000 habitantes. Esta misma fuente informa que: “La incidencia del melanoma maligno cutáneo ha aumentado espectacularmente en los últimos años, habiéndose multiplicado la tasa de mortalidad por melanoma maligno cutáneo por 3,3 en varones y por 2,5 en mujeres en los últimos veinte años en España. Si la incidencia de melanoma continuara incrementándose a la velocidad actual, dentro de diez años el riesgo que tendría una persona de presentar un melanoma durante su vida sería del 1%. Debido a su magnitud, este incremento no se puede atribuir únicamente a un artefacto producido por el diagnóstico o la certificación, y las perspectivas a corto y medio plazo, en el contexto de las tendencias observadas en el sur de Europa, hacen prever que continuará el crecimiento de la mortalidad por este tumor maligno”.(1)

En la Unión Europea, las tasas más elevadas corresponden a los países del norte (Dinamarca, Finlandia y Suecia) y centro (Austria), mientras que los países del sur de Europa (España, Grecia y Portugal) presentan las tasas de mortalidad más bajas. Las tasas de Dinamarca: 8,8 por 100.000 en hombres y 11,7 en mujeres y las de Suecia: 11,0 y 11,1 por 100.000 en hombres y mujeres respectivamente, pueden servir de referencia comparativa.

Aún siendo un tumor maligno, mientras esté bien localizado y tenga poca profundidad la supervivencia tras la extirpación quirúrgica es elevada (hasta el 95% a los 5 años si el tumor no rebasa la unión dermoepidérmica)(2). Si el tumor alcanza estadios avanzados, la mortalidad a corto plazo es muy elevada y en base a ello se justifica iniciar terapias sistémicas a pesar de que los beneficios de estas no están aún bien definidos. A grosso modo, estadio avanzado supone cualquiera de las situaciones siguientes: el tumor es de más de 4 mm de espesor, el tumor se ha diseminado al tejido corporal situado bajo la piel, hay tumores adicionales que han crecido a un centímetro del tumor original (tumores satélites), el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos del área, existen tumores satélites que han crecido entre el tumor original y los ganglios linfáticos del área(estadio III) o bien que el tumor se ha diseminado a otros órganos o a ganglios linfáticos alejados del tumor original (estadio IV). La supervivencia media de los pacientes con melanoma una vez que metastatiza es de 6-9 meses(3;4), lo cual unido a que se trata de personas generalmente jóvenes (media en torno a los 51 años(4)), hace que se ensayen tratamientos sistémicos experimentales en estos pacientes con frecuencia.

Las principales terapias sistémicas en el melanoma son la quimioterapia citotóxica y la inmunoterapia. Entendiendo la inmunoterapia como la terapia que emplea

agentes para modificar la respuesta inmune del propio cuerpo, hay numerosas modalidades terapéuticas que pueden recibir este nombre, en el caso del melanoma maligno las más empleadas, y mejor justificadas, son el empleo de interferón alfa y de interleukina 2, siendo también objeto de investigación constante diversas modalidades de inmunoterapia celular.

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Las células LAK son células mononucleares de sangre periférica que se activan por la acción de linfocinas (interleukina 2 principalmente) y pasan a tener capacidad destructiva celular, en este caso antitumoral, su nombre en inglés resume esta idea: "Lymphokine-activated killer". Las células mononucleares que se activan son principalmente "natural killer" y también linfocitos T citotóxicos. Sabiendo que las células LAK están presentes en la respuesta inmune ante el tumor, una vez que fue posible producir interleukina-2 recombinante (IL-2r), se comenzaron ensayos, primero en animales y luego en humanos, en los que se administraba IL-2r. Tras comprobar que las células LAK pueden ser generadas "in vitro" incubando células mononucleares extraídas al paciente junto con IL-2r se realizaron ensayos terapéuticos combinando la infusión de IL-2r y de células LAK incubadas<sup>1</sup>. Dentro de la inmunoterapia celular, la modalidad de introducir células inmunocompetentes en pacientes se denomina inmunoterapia adoptiva (IA).

El principal preparado comercial que interviene en este tratamiento es la aldesleukina, que es una formulación de interleukina-2 (IL-2r) recombinante, que produce la Corporación Chirón (en España: Chirón Ibérica), bajo el nombre de Proleukín (puede encontrarse información sobre el producto en las páginas que el Instituto de Investigación y Desarrollo Químico Biológico mantiene en Internet). La pauta de tratamiento combinado de IL-2r y células LAK es la siguiente: 600,000 IU/kg i.v. cada 8 horas durante 5 días. Dejar descansar durante los días 6 y 7. Las células LAK son recogidas del paciente los días 8 al 12 e incubadas con IL-2. Los días 12, 13 y 14, las células LAK son devueltas al paciente. Desde el día 12 al 16 se administra aldesleukina 600.000 UI/kg. i.v. cada 8 horas. Este ciclo de 16 días se debe repetir al cabo de 7 semanas. (El tratamiento aislado con IL-2r suele hacerse con las mismas dosis cada 8 horas hasta completar dos ciclos de 14 dosis separados por un descanso de 9 días).

El aislamiento, la activación in vitro, la diferenciación y la expansión de las células inmunocompetentes requiere personal especialmente entrenado, laboratorios altamente especializados y el seguimiento de los procedimientos de "Buena Práctica de Laboratorio" y las reglas UNI EN ISO 9002.

Dado que el tratamiento con células LAK se ha ensayado siempre asociado al tratamiento con IL-2r, se incluye también información relativa a este producto terapéutico.

---

<sup>1</sup> Previamente se había ensayado tratamientos en los que se activaban células "killer" con fitohemaglutinina (PAK).

## ESTADO DEL CONOCIMIENTO ACERCA DE LA SEGURIDAD Y DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS LAK EN EL MELANOMA MALIGNO

### MÉTODO

Se realizó una búsqueda inicial en las bases de datos de INAHTA y de la Cochrane Library. Se buscaron referencias bibliográficas en CINAHL desde 1999, en EMBASE- Evidence Based Medicine desde 1996 y en MEDLINE desde 1995 hasta Noviembre de 2001, con la siguiente estrategia de búsqueda:

```
#1 explode 'Immunotherapy-' / all subheadings in MJME
#2 melanoma and #1
#3 explode 'Melanoma-' / drug-therapy ,immunology ,therapy in MESH
#4 #1 and (#3 or #1)
#5 (tg=animal) not (tg=human)
#6 #4 not #5
#7 #6 and ((PT=CLINICAL-TRIAL) or (PT=REVIEW))
```

Adicionalmente se realizaron búsquedas en Pubmed con los términos “LAK” y “clinical-trial” y otras para hallar artículos específicos mencionados en la literatura consultada. Tras la lectura de los abstract, se seleccionaron 12 artículos que se consideraba que podían aportar un adecuado conocimiento sobre el tema. Estos artículos aparecen en el Anexo 1 para destacarlos de la restante bibliografía consultada.

Además se ha buscado en Internet (WWW) información sobre el producto comercial, localizándose las páginas que les son dedicadas por la “Corporación Chiron”<sup>2</sup>, por el “Instituto de Investigación Químico Biológico”<sup>3</sup>, por “National Drug Data File Medscape”<sup>4</sup> y por el “Foro Hipócrates en Internet”<sup>5</sup>.

---

<sup>2</sup> [http://www.proleukin.com/patients/proleukin/clinical\\_trials.html](http://www.proleukin.com/patients/proleukin/clinical_trials.html)

<sup>3</sup> <http://www.igb.es/CBasicas/Farma/Farma04/A068.htm>

<sup>4</sup> [http://promini.medscape.com/drugdb/search\\_results\\_disease.asp?search\\_text=malignant\\_melanoma](http://promini.medscape.com/drugdb/search_results_disease.asp?search_text=malignant_melanoma)

Los resultados de la búsqueda proporcionaron exclusivamente revisiones sobre el tema planteado, lo cual se explica porque todos los ensayos clínicos finalmente detectados son anteriores al periodo de búsqueda. Sin embargo, al encontrarse revisiones de calidad suficiente no ha parecido necesario recurrir a las fuentes originales.

## SEGURIDAD

El tratamiento con células LAK incubadas añade sólo un pequeño riesgo adicional al importante riesgo que conlleva la infusión de altas dosis de IL-2r, pues al requerir una vía central añade las complicaciones del empleo de esta vía (infecciones, rotura de vasos). Por sus importantes efectos adversos el tratamiento con IL-2r, a las altas dosis recomendadas, debe quedar restringido a personas con funciones pulmonar y cardiaca normales comprobadas mediante pruebas funcionales respiratorias y prueba de estrés, además sólo debe ser administrado en un hospital bajo supervisión de un médico especializado en tratamientos antitumorales y estando disponible el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. La administración de Proleukín® ha sido asociada con el síndrome de pérdida capilar (pérdida del tono vascular y extravasación de proteínas y líquido plasmático) que puede causar la muerte, con arritmias cardíacas, ángor, infarto de miocardio, insuficiencia respiratoria, sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal, edema y trastornos cognitivos y conductuales. De acuerdo a la información que proporcionan las páginas que la Corporación Chirón dedica al producto en la WWW, el tratamiento con IL-2r habría producido la muerte del 2% de los pacientes con melanoma tratados, diversos efectos adversos graves, potencialmente mortales, se presentan en proporciones de 1 a 3% de los pacientes tratados y el 10% de los pacientes presentarían efectos adversos menos graves. Puesto que la IL-2r debilita la quimiotaxis de los neutrófilos existe un aumento de riesgo de sepsis y endocarditis bacteriana, por lo que se emplea conjuntamente profilaxis antibiótica. Existen fórmulas de administración con dosis decrecientes con menores efectos tóxicos que podrían ser consideradas en caso de demostrarse una igualdad de efectos beneficiosos(5).

## EFICACIA

Crosby y colaboradores en su revisión sobre las terapias sistémicas en el melanoma maligno(6) concluyen que no hay pruebas, procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que muestren la superioridad de terapia sistémica alguna sobre el mejor tratamiento paliativo o placebo. Tomando en consideración que los pacientes con melanoma maligno frecuentemente reciben terapia sistémica y que no parece ético privar de ella a un grupo de estos pacientes, recomiendan que futuras comparaciones se hagan con un grupo que reciba dactinomicina, que es el agente quimioterapéutico simple que más ha sido probado.

En relación con la eficacia del empleo de células LAK en el melanoma la revisión de Atkins(3), haciendo referencia a los ensayos clínicos de McCabe(7) y de Rosenberg(8), concluye que la adición de células LAK al tratamiento con IL-2r no ha

---

<sup>5</sup> <http://www.hipocrates.com/>



podido mostrar el suficiente beneficio como para justificar su empleo. La revisión de Bear concluye, de forma similar, que las células LAK añaden poco beneficio al tratamiento con IL-2, basándose en los trabajos de Rosenberg (8;9), de Dutcher (10) y de Koretz (11) y Bordignon y colaboradores(12), revisando los estudios de McCabe y de Rosenberg(9),encuentram que el tratamiento con células LAK incubadas podría mejorar ligeramente el número de respuestas completas y la duración de la respuesta positiva.

Por otro lado, reuniendo las citas de los originales en que se basan las revisiones consultadas, puede observarse que todos los estudios que emplean células LAK en el melanoma maligno son anteriores a 1994(7;9-11;13), lo cual se correspondería con el fracaso de la búsqueda bibliográfica inicialmente planteada. Además, entre los ensayos clínicos detectados por nuestra búsqueda bibliográfica, específica para detectar estudios en los que se empleasen células LAK posteriores a 1994, ninguno emplea células LAK en el tratamiento de pacientes con melanoma(14-32). Esto da lugar a hipotetizar de que se trata de una técnica en regresión.

Sin embargo, los resultados de algunos ensayos clínicos que emplean IL-2r y que son recogidos en la literatura revisada, merecen ser tenidos en consideración, entre otros motivos para conocer la magnitud de la respuesta al tratamiento aislado, a la que el uso de células LAK no ha mostrado un efecto favorable adicional. Según estos ensayos un subgrupo de pacientes tratados con dosis elevadas de IL-2r consiguen remisiones completas y algunos de ellos supervivencias prolongadas. La proporción de los que consiguen la remisión completa<sup>6</sup> sería del 7% según la revisión de Bear y col. (33) y entre el 4 y el 6% según la revisión de Atkins(3). La duración media de la respuesta sería de 6.5 meses (entre 4 y 96 meses, con el intervalo superior abierto)(3).Un subgrupo mayor de pacientes obtendrían una regresión parcial (10% según la revisión de Bear y col.(33). Manejando la información que presenta el grupo EORTC (ver nota al pie) la tasa de respuesta conjunta, completa y parcial, estaría entre el 21 y el 41%(5), la supervivencia media de los pacientes tratados con IL-2r sola o en combinación con otros tratamiento sistémicos (quimioterapia y/o interferón alfa) alcanzaría 10,5 meses(34), llegando a vivir 5 años el 10.4% de estos pacientes(34), en contraste con la supervivencia del 4% en 5 años de la mayor parte de las series(3). Considerando los resultados obtenidos con IL-2r en pacientes con melanoma maligno metastásico la FDA aprobó su empleo en estos pacientes en 1998.

---

<sup>6</sup> Según los criterios EORTC (Grupo Cooperativo de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Melanoma) basados en criterios de la OMS, la Respuesta Completa es la desaparición de toda la enfermedad conocida y la Respuesta Parcial es la reducción del 50% o más del tamaño del tumor.

## **IMPLICACIONES SANITARIAS, ORGANIZATIVAS, ECONÓMICAS Y ÉTICAS**

El bajo número de pacientes con melanoma maligno metastásico (la tasa de prevalencia no debe ser muy superior a la tasa de mortalidad dada la letalidad de la enfermedad) hace que el tratamiento sistémico de éstos tenga poca relevancia sanitaria. El impacto organizativo y económico de las terapias en las que interviene la IL-2r puede alcanzar una mayor magnitud, principalmente debido a la necesidad de que los pacientes deban ser ingresados y estrechamente vigilados durante la aplicación del tratamiento. El empleo de células LAK supondría un aumento del coste del procedimiento que no ha sido posible conocer, pero que se puede prejuizar como alto. Confirmada su eficacia, la administración por sí sola de IL-2r no parece especialmente gravosa, ya que, con los datos publicados en la página del Foro Hipócrates en Internet, el precio de las dosis de Proleukin necesarias para 2 ciclos completos, para una persona de peso medio, sería aproximadamente de 1.300.000 pesetas (7.813 €).

El impacto ético es el que debe ser particularmente tenido en cuenta. Dada la letalidad del melanoma metastásico, dado que algunos tratamientos sistémicos proporcionan expectativas de alargamiento de la supervivencia y dado que la mayor parte de los pacientes suelen entrar en protocolos experimentales de tratamiento (el 84% en un estudio realizado en un Hospital de los EEUUAA(4)) parece aconsejable que el sistema sanitario público contribuya al sostenimiento de alguna forma de terapia sistémica. Sin embargo, dado el carácter experimental de estas terapias, esta contribución sólo puede hacerse condicionalmente a la existencia de protocolos de investigación sólidamente justificados sobre estudios previamente publicados. En cualquiera de las fórmulas en las que el sistema sanitario público pueda contribuir, bien prestando sus instalaciones, bien financiando directamente el estudio, es imprescindible, además, que se asegure que los investigadores den cuenta de sus resultados y de que los pacientes dan su consentimiento debidamente informados. Si bien la inmunoterapia con IL-2r es uno de los tratamientos sistémicos cuyo uso cabría tener en cuenta, el empleo de células LAK es difícilmente justificable en la actualidad.

A la luz del material revisado las conclusiones del presente informe breve son : no se observan repercusiones sanitarias, éticas o sociales negativas en la no-financiación de los tratamientos con células LAK en pacientes con melanoma maligno metastásico; y los pacientes con este grave problema de salud deben tener acceso a algún tipo de terapia sistémica que haya demostrado un mínimo de resultados favorables, a ser posible en ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que el brazo control es tratado mediante dacarbacina.

## REFERENCIAS

- (1) Ministerio de Sanidad y Consumo. Epidemiología y prevención del cáncer en España. Cáncer de piel. Melanoma maligno cutáneo [Internet]. URL: [http://www.msc.es/salud/epidemiologia/cancer/epidemiprevencion/melanoma\\_piel.htm](http://www.msc.es/salud/epidemiologia/cancer/epidemiprevencion/melanoma_piel.htm). [cited 14th December 2001].
- (2) Alegre de Miguel, V. Melanoma [Internet]. Valencia: Universidad de Valencia.. <http://www.uv.es/~vicaleg/CLindex/CLmelanoma/CLmelanoma.htm>. [cited 14th December 2001].
- (3) Atkins MB. Immunotherapy and experimental approaches for metastatic melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:877-902.
- (4) Hillner BE, Kirkwood JM, Agarwala SS. Burden of illness associated with metastatic melanoma: an audit of 100 consecutive referral center cases. *Cancer* 2001; 91:1814-1821.
- (5) Keilholz U, Stoter G, Punt CJ, Scheibenbogen C, Lejeune F, Eggermont AM. Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Suppl 1: S22-S28.
- (6) Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3 - 2001*. Oxford: Update Software; 2001.
- (7) McCabe M, Stablein D, Hawkins M. The modified group C experience-phase III randomized trials of IL2 versus IL2/LAK in advanced renal cell carcinoma and advanced melanoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:213a.
- (8) Rosenberg SA, Lotze M, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987; 361:889.
- (9) Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:622-632.
- (10) Dutcher JP, Gaynor ER, Boldt DH, Doroshow JH, Bar MH, Sznol M et al. A phase II study of high-dose continuous infusion interleukin-2 with lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1991;9:641-648.

- (11) Koretz MJ, Lawson DH, York RM, Graham SD, Murray DR, Gillespie TM et al. Randomized study of interleukin 2 (IL-2) alone vs IL-2 plus lymphokine-activated killer cells for treatment of melanoma and renal cell cancer. *Arch Surg* 1991;126:898-903.
- (12) Bordignon C, Carlo-Stella C, Colombo MP, De Vincentiis A, Lanata L, Lemoli RM et al. Cell therapy: achievements and perspectives. *Haematologica* 1999;84:1110-1149.
- (13) Dillman RO, Oldham RK, Tauer KW, Orr DW, Barth NM, Blumenschein G et al. Continuous interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for advanced cancer: a National Biotherapy Study Group trial. *J Clin Oncol* 1991;9:1233-1240.
- (14) Ueda Y, Sonoyama T, Itoi H, Fujiwara H, Fuji N, Itoh T et al. [Locoregional adoptive immunotherapy using LAK cells and IL-2 against liver metastases from digestive tract cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000;27:1962-1965.
- (15) Xie L, Pang R, Jin Y, Xiang S, Li H. Effects of hepatic artery chemotherapeutic embolization combined with perfusing LAK cells into hepatic artery after radical operation of liver cancer. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2000;8:142-143.
- (16) Boughton BJ, Simpson AW. Acute myeloblastic leukaemia: graft-versus-host and graft-versus-leukaemia responses to autologous IL-2 activated lymphocytes in rapid and slow disease. *Cytokines Cell Mol Ther* 1999;5:1-6.
- (17) Ueda Y, Yamagishi H, Tanioka Y, Fujiwara H, Fuji N, Itoh T et al. Clinical application of adoptive immunotherapy and IL-2 for the treatment of advanced digestive tract cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46 Suppl 1:1274-1279.
- (18) Yano T, Sugio K, Yamazaki K, Kase S, Yamaguchi M, Ondo K et al. Postoperative adjuvant adoptive immunotherapy with lymph node-LAK cells and IL-2 for pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;26:143-148.
- (19) Ferlazzo G, Scisca C, Iemmo R, Cavaliere R, Quartarone G, Adamo V et al. Intralesional sonographically guided injections of lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 for the treatment of liver tumors: a pilot study. *J Immunother* 1997;20:158-163.
- (20) Gold PJ, Thompson JA, Markowitz DR, Neumann S, Fefer A. Metastatic renal cell carcinoma: long-term survival after therapy with high-dose continuous-infusion interleukin-2. *Cancer J Sci Am* 1997;3 Suppl 1:S85-S91.
- (21) Kruit WH, Goey SH, Lamers CH, Gratama JW, Visser B, Schmitz PI et al. High-dose regimen of interleukin-2 and interferon-alpha in combination with lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic renal cell cancer. *J Immunother* 1997;20:312-320.

- (22) Haruta I, Yamauchi K, Aruga A, Komatsu T, Takasaki K, Hayashi N et al. Analytical study of the clinical response to two distinct adoptive immunotherapies for advanced hepatocellular carcinoma: comparison between LAK cell and CTL therapy. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1996;19:218-223.
- (23) Sankhla SK, Nadkarni JS, Bhagwati SN. Adoptive immunotherapy using lymphokine-activated killer (LAK) cells and interleukin-2 for recurrent malignant primary brain tumors. *J Neurooncol* 1996;27:133-140.
- (24) Benyunes MC, Higuchi C, York A, Lindgren C, Thompson JA, Buckner CD et al. Immunotherapy with interleukin 2 with or without lymphokine-activated killer cells after autologous bone marrow transplantation for malignant lymphoma: a feasibility trial. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:283-288.
- (25) Kimura H, Yamaguchi Y. Adjuvant immunotherapy with interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells after noncurative resection of primary lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13:31-44.
- (26) Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, Sell KW, Walther PJ, O'Connell M et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:824-832.
- (27) Mao G, Gao Z, Wang Q. [Intrapeural administration of LAK cells combined with rIL2 in the treatment of advanced lung cancer with malignant pleural effusion]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1995;18:83-84, 127.
- (28) Watanabe J, Hattori T, Satoh M, Akimoto M. [Combined immunotherapy using interferon-alpha, interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells--improvement of quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1995;86:1156-1163.
- (29) Cao GW, Yang WG, Du P. [Observation of the effects of LAK/IL-2 therapy combining with Lycium barbarum polysaccharides in the treatment of 75 cancer patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1994;16:428-431.
- (30) Keilholz U, Scheibenbogen C, Brado M, Georgi P, Maclachlan D, Brado B et al. Regional adoptive immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated killer (LAK) cells for liver metastases. *Eur J Cancer* 1994;30A:103-105.
- (31) Sparano JA, Fisher RI, Weiss GR, Margolin K, Aronson FR, Hawkins MJ et al. Phase II trials of high-dose interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in advanced breast carcinoma and carcinoma of the lung, ovary, and pancreas and other tumors. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994;16:216-223.
- (32) Gambacorti-Passerini C, Hank JA, Albertini MR, Borchert AA, Moore KH, Schiller JH et al. A pilot phase II trial of continuous-infusion interleukin-2 followed by lymphokine-activated killer cell therapy and bolus-infusion interleukin-2 in renal cancer. *J Immunother* 1993;13:43-48.

- (33) Bear HD, Hamad GG, Kostuchenko PJ. Biologic therapy of melanoma with cytokines and lymphocytes. *Semin Surg Oncol* 1996;12:436-445.
  
- (34) Keilholz U, Conradt C, Legha SS, Khayat D, Scheibenbogen C, Thatcher N et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2921-2929.

## ANEXO 1 BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

- Atkins MB. Immunotherapy and experimental approaches for metastatic melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 877 - 902, viii.
- Baron Saura JM, Pizarro RA, Berrocal JA, Gonzalez BM. [Interleukin-2 and adoptive immunotherapy: their biological aspects and clinical application in oncology]. *Rev Clin Esp* 1991; 188: 468-472.
- Bear HD, Hamad GG, Kostuchenko PJ. Biologic therapy of melanoma with cytokines and lymphocytes. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 436-445.
- Bordignon C, Carlo-Stella C, Colombo MP et al. Cell therapy: achievements and perspectives. *Haematologica* 1999; 84: 1110-1149.
- Hillner BE, Kirkwood JM, Agarwala SS. Burden of illness associated with metastatic melanoma: an audit of 100 consecutive referral center cases. *Cancer* 2001; 91: 1814-1821.
- Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001; 11: 75-81.
- Keilholz U, Stoter G, Punt CJ, Scheibenbogen C, Lejeune F, Eggermont AM. Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Suppl 1:S22-8.
  - Keilholz U, Conradt C, Legha SS et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2921-2929.
- Leong SP. Immunotherapy of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 1355-1358.
- Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3782-3793.
- Nicolet CM, Surfus JM, Hank JA, Sondel PM. Transcription factor activation in lymphokine activated killer cells and lymphocytes from patients receiving IL-2 immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 1998; 46: 327-337.
- Philip PA, Flaherty L. Treatment of malignant melanoma with interleukin-2. *Semin Oncol* 1997; 24: S32-S38.
- Semino C, Martini L, Queirolo P et al. Adoptive immunotherapy of advanced solid tumors: an eight year clinical experience. *Anticancer Res* 1999; 19: 5645-5649.

