

AVALIAÇÃO DA COMPETÊNCIA IMUNOLÓGICA NAS NEOPLASIAS E IMUNOTERAPIA

LUIZ FERNANDO JOBIM *

O autor apresenta os diversos componentes do sistema imunológico e seu papel no surgimento e crescimento de neoplasias. São apresentadas algumas drogas e suas ações sobre o estado imunológico.

ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Dois tipos básicos de resposta imunológica são responsáveis pelo combate ou rejeição aos antígenos que no organismo humano venham a penetrar, ou simplesmente aparecer após alterações de estruturas teciduais normais.

A defesa humoral é feita por intermédio dos anticorpos produzidos pelos linfócitos B ou plasmócitos. Estas proteínas são classificadas em cinco classes (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e algumas em subclasses.

A linha de defesa «mediada por células» ou chamada de imunidade celular, caracteriza-se por células linfóides que se desenvolvem sob a influência do timus (Linfócitos T). Estas células, quando em contato com antígenos, transformam-se em célu-

las maiores (linfoblastos) e estas produzem as linfocinas as quais eliminam os antígenos diretamente ou estimulam a fagocitose.

Nos dois sistemas, humoral ou celular, existem células de memória, que permanecem com perfeito conhecimento dos antígenos previamente expostos (qualidade esta intimamente ligada aos receptores de membrana celular). A função dos mecanismos de defesa, após a destruição ou neutralização antigênica é facilitar a fagocitose. Neste último fato, os macrófagos apresentam seu papel de importância no tripé imunológico.

Os sistemas de defesa por intermédio de linfócitos T, linfócitos B macrófagos e outros mecanismos paralelos como sistema do complemento, em conjunto, realizam a proteção do organismo contra antígenos estranho. As células tumorais apresentam-se antigênicas para o sistema imunológico e, estando este em condições adequadas, as mutações neoplásicas que ocorrem constantemente nos diversos tecidos, são neutralizadas e destruídas pelo sistema de vigilância.

As células tumorais são antigênicas

* Chefe da Unidade de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Professor Titular de Imunopatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Auxiliar de Ensino do Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre.

para o sistema de vigilância e este fato é devido a pequenas diferenças na membrana celular, conhecidas por Antígenos Tumoriais Específicos (A. T. E.). Em tumores induzidos por vírus foi possível demonstrar a relação entre A. T. E. e o tipo específico de vírus, o que não acontece com tumores induzidos por substâncias químicas carcinogênicas. Nesta última situação os A. T. E. são diferentes embora ocasionados pelas mesmas substâncias.

A reatividade do sistema de vigilância é induzida tanto por A. T. E. provenientes de tumores iniciados por vírus ou por carcinogênios. As evidências experimentais sugerem que a imunidade celular provavelmente é mais importante que a produção de anticorpos na determinação de defesa contra as células portadoras de A. T. E. (27)

A maioria dos tumores experimentais é capaz de matar o hospedeiro e a existência de A. T. E. nas células tumorais em multiplicação não assegura a sua rejeição. O fato de um tumor desenvolver-se não indica necessariamente a inexistência de A. T. E. A rejeição das células tumorais em animais necessita estimulação específica do sistema imune contra os A. T. E., mas esta deverá acontecer antes da indução ou transplantação do tumor. Existem evidências que os A. T. E. são antígenos fracos, assim como fraca é a resposta imunológica contra eles.

Em determinadas situações onde existe uma alteração imunológica, tornando o sistema deficiente, células malignas podem multiplicar-se sem que as defesas consigam reagir. Vá-

rios exemplos do papel da vigilância imunológica são conhecidos:

1) Pacientes com imunodeficiências Primária Congênita tem certamente maior incidência de neoplasia.

2) Na população geral, a incidência de neoplasias é maior nos dois extremos da vida. Exatamente onde existem defesas imunes menos efetivas.

3) Administração prolongada de agentes imunossuppressores e irradiação resultam em maior incidência de câncer em humanos e animais de laboratório.

4) Células cancerosas, células hematológicas, tecidos e órgãos podem ser transplantados em pacientes, e animais imunossuprimidos, embora exista a barreira da histocompatibilidade.

5) Acontecem completas regressões das neoplasias transplantadas em pacientes e animais de laboratório submetidos a imunossupressão; quando esta é retirada, as metástases são inclusive rejeitadas.

6) Existem curas espontâneas de neoplasias clinicamente comprovadas, assim como de tumores microscópicos. O câncer no homem e animais de laboratório provoca resposta imune demonstrável.

7) Timectomia em camundongos, torna estes animais susceptíveis à indução ou transplantação de certos tumores.

8) Imunizando-se apropriadamente poderemos torná-los resistentes ao desenvolvimento de neoplasias.

9) Regressões dramáticas em animais e humanos tem sido induzidas por uso de fator de transferência, BCG e outros estímulos imunológicos.

O câncer, de certa forma, desenvol-

ve-se em pacientes imunodeprimidos e, com a evolução da neoplasia aumenta a depressão imunológica do hospedeiro. A avaliação da resposta imunológica do paciente permite formular um prognóstico em relação ao futuro. A depressão imunológica é relativamente proporcional ao mau prognóstico do hospedeiro.

Com esta finalidade introduziu-se vários testes na tentativa de formular uma idéia geral a respeito da doença.

EXPLORAÇÃO NÃO ESPECÍFICA

1) TESTES «IN VIVO». REAÇÕES CUTÂNEAS

Dinitroclorobenzeno: Este produto químico apresenta a capacidade de desenvolver uma dermatite de contato em 95% das pessoas normais, quando aplicado na pele. Entre a sensibilização dos linfócitos T e o aparecimento de lesão tipo hipersensibilidade retardada, passam-se 14 dias. Utilizando-se a técnica de Catona o Col. aplica-se na parte volar do antebraço duas doses em áreas de 2cm de diâmetro.

A concentração maior é 2000 microgramas/0,1 ml e a menor de 50 microgramas/0,1 ml, avaliando-se da seguinte maneira:

- ++++: Reação positiva em ambas as concentrações aplicadas
- +++ : Reação positiva na dose de 2000 microgramas/0,1 ml
- ++ : Reação positiva após reaplicação da dose mínima após 14 dias
- + : Reação positiva vista pela microscopia de biópsias dos

locais, caracterizando-se por infiltrados de linfócitos e macrófagos visualizados na região de junção dermo-epidérmica com extensão para epiderme.

Testes Intradérmicos: A utilização de antígenos comuns encontrados no meio ambiente tem como finalidade demonstrar a imunidade celular em relação aos mesmos. Normalmente a população deverá reagir a pelo menos três testes com PPD, Candidina, Tricofitina, Vírus da Caxumba, estreptoquinase/estreptodornase, Toxoplasmina e Escherichia Coli, tendo em vista que a maioria destes antígenos já devem ter sensibilizado a população adulta. A falta de resposta a testes intradérmicos com estes antígenos denota uma diminuição da imunidade celular.

Recentemente foi introduzido por Bonforte e colaboradores o teste intradérmico com fitohemaglutinina. Esta substância é um mitógeno para linfócitos T e a reação deverá ser positiva na maioria das pessoas normais.

2) TESTE IN VITRO:

Número de Linfócitos e Monócitos no sangue Periférico: Diminuições acentuadas denotam uma deficiência nas células responsáveis pela imunidade celular (Linfócitos T), imunidade humoral (Linfócitos B) e fagocitose (monócitos).

Estimulação Linfocitária com Mitógenos: A cultura de linfócitos utilizando-se mitógenos e posteriormente, a incorporação de um aminoácido essencial (Timidina) marcada com trítio

tio, possibilita-nos observar numericamente a utilização da timidina pelos núcleos das células em divisão. As contagens realizam-se em um contador de cintilações Beta (Liquid Scintillation Counter), e os resultados nada mais são que a observação da função linfocitária, devendo ser comparadas culturas de pacientes com cultura de pessoas normais. Os mitógenos mais utilizados são fitohe-maglutinina, pokeweed e concanavalina A. O primeiro destina-se mais a estimular linfócitos T e os demais ao estímulo das duas populações linfocitárias.

Cultura Mista de Linfócitos: A cultura mista de células halogênicas, utilizando-se timidina tritiada é outra técnica para avaliação da função de imunidade celular. As células em cultura são geneticamente diferentes e estimulam-se mutuamente, promovem mitose e incorporação aos núcleos do isótopo radiativo ligado à timidina. A verificação numérica é feita em contagens por minuto, usando um contador de partículas Beta.

Eletroforese de Proteínas e Imunoglobulinas: Na eletroforese observa-se a existência de gamaglobulinas. Utilizando a imunodifusão radial podemos estudar a presença qualitativa e quantitativa de cada imunoglobulina, lembrando que as mesmas são produzidas pelos linfócitos B:

IgG = 700 — 1700 mg/dl

IgA = 200 — 400 mg/dl

IgM = 80 — 160 mg/dl

ESTUDO DAS SUBPOPULAÇÕES DE LINFÓCITOS

a) Formação de Rosetas Espontâ-

neas com Eritrócitos de Carneiro (E): Os linfócitos T apresentam receptores de membrana para eritrócitos de carneiro, possibilitando o estudo desta subpopulação in vitro. Em nossa experiência, 52% dos linfócitos circulantes formam rosetas com E. Existe diminuição de linfócitos T na lepra lepromatosa, pénfigo foliáceo, deficiências imunológicas como Wiskott-Aldrich (em fase tardia), pacientes em uso de imunossupressão e nos doentes com neoplasias em fase adiantada ou terminal.

b) Formação de Rosetas com Eritrócitos de Carneiro (E), Sensibilizados com Anticorpo (A) e Complemento (C): Os linfócitos B apresentam receptores de membrana para fração C_{3b} do complemento. Com a finalidade de estudar este tipo de células utilizar-se o fato anterior, procurando realizar rosetas em que o receptor ativo represente o complemento. Eritrócitos de Carneiro (E) são sensibilizados com anticorpos (A) de coelho anti-eritrócitos de carneiro; desta forma revestimos as células de anticorpos em doses subaglutinantes; a seguir adicionamos complemento de camundongo (C) que por sua reação com os componentes do anticorpo específico (A), recobrem os eritrócitos com as frações pelas quais os linfócitos apresentam receptores. Após incubação a 37°C, durante 1 hora, dos linfócitos dos pacientes com o complexo EAC, podemos contar o número de rosetas formadas com linfócitos B. Aproximadamente 17% dos linfócitos apresentam-se marcados por este método.

c) Identificação de Linfócitos B por

Imunofluorescência: Os linfócitos B apresentam imunoglobulinas em sua membrana e deste fato poderemos, utilizando incubações com anti-imunoglobulinas humanas marcadas com fluoresceína, observar ao microscópio fluorescente quais células apresentavam-se reatoras ao marcador fluorescente. Aproximadamente 20% das células linfóides são reatoras por este método.

EXPLORAÇÃO ESPECÍFICA

1) TESTES IN VIVO. REAÇÕES CUTÂNEAS:

Utilizando-se das observações sobre transplantes de tumores em animais de laboratório, iniciou-se a testar a imunidade celular (linfócitos T) por intermédio de reações intradérmicas com preparações de membranas de células tumorais autólogas ou alógenas. As reações decorrentes destes testes demonstram a presença de reatividade celular aos antígenos tumorais autólogos, alógenos e contra os antígenos de histocompatibilidade das células alógenas.

2) TESTES IN VITRO: TRANSFORMAÇÃO BLÁSTICA DOS LINFÓCITOS EM PRESENÇA DE CÉLULAS TUMORAIS:

As células tumorais autólogas estimulam os linfócitos T (in vitro e in vivo) a transformarem-se em células blásticas produtoras de linfocinas capazes de destruir os antígenos representados pelas células tumorais. A incorporação de timidina tritiada pelos linfócitos T transformados (in vitro), quando cultivados com células do tumor, facilmente traduz o

grau de reatividade do hospedeiro frente à doença. Pacientes com baixa incorporação são os que apresentam piores prognósticos, pois estão deprimidos em relação ao tumor que os atinge.

MECANISMO IMUNOLÓGICOS RELACIONADOS COM CRESCIMENTO DO TUMOR

Os mecanismos que podem afetar o crescimento dos tumores operam em vários níveis, são altamente complicados e pouco conhecidos. Com as descobertas dos A. T.E e com o desenvolvimento dos transplantes de tumores em animais, sabemos que a maioria dos tumores humanos apresentam A. T. E. (24). A produção de anticorpos, na tentativa de ajudar a vencer a doença, pode infelizmente prejudicá-la. Fatores bloqueadores foram demonstrados no soro de animais com neoplasias, impedindo a destruição das células tumorais pela imunidade celular. Estes fatores foram detectados «in vitro» e «in vivo», facilitando o crescimento celular (17) (28). Os soros dos animais onde os tumores regrediram ou foram removidos não apresentam este fator. O fator bloqueador foi demonstrado em melanomas e neuroblastomas (18) e originalmente pensava-se que eram anticorpos, existindo hoje evidências a favor de serem complexos formados por anticorpos anti-tumor e antígenos tumorais (29). Em contraste com estes fatores, Helstroms e col. (2) (16) demonstraram um fator desbloqueador no soro de alguns doentes, capaz de inibir o efeito bloqueador do soro de outro paciente.

AValiação Imunológica

EXPLORAÇÃO NÃO ESPECÍFICA	VALORES MÉDIOS	CÉLULAS ESTUDADAS
TESTES IN VIVO: REAÇÕES CUTÂNEAS:		
DNCB	+	T
PPD	+	T
CANDIDINA	+	T
TRICOFITINA	+	T
CANUMBA	+	T
ESTREPTOQUINASE/ESTREPTODORNASE	+	T
ESCHERICHIA COLI	+	T
TONOPLAMINA	+	T
TESTES IN VITRO:		
Nº DE CÉLULAS/mm³ DE SANGUE: LINFÓCITOS	1500-3000	T+B
ESTIMULAÇÃO LINFOCITÁRIA COM MITÓGENOS: MONÓCITOS	300-600	MONÓCITOS
PHA		B
PWM		T
CON A		T+B
CULTURA MIXTA DE LINFÓCITOS		T
ELETROFORESE E IMUNOGLOBULINAS:		
ALFA 1	2-4(g/l)	-
ALFA 2	4-8	B
BETA	8-12	B
GAMA	12-16	B
IgG	800-1600 mg/100ml	B
IgA	200-400	B
IgM	80-160	B
SUB-POPULAÇÕES DE LINFÓCITOS:		
FORMAÇÃO DE ROSETAS ESPONTÂNEAS COM ERITRÓCITOS DE CARNEIRO (E)	52%	T
FORMAÇÃO DE ROSETAS COM ERITRÓCITOS SENSIBILIZADOS COM ANTICORPO E COMPLEMENTO (EAC)	17%	Bimacrófagos
IMUNOFLORESCÊNCIA DE MEMBRANA LINFOCITÁRIA	20%	B
TESTES IN VIVO: REAÇÕES CUTÂNEAS:		
COM CÉLULAS TUMORAIS AUTÓLOGAS		T
COM CÉLULAS TUMORAIS HALOGENICAS		T
TESTES IN VITRO:		
TRANSFORMAÇÃO BLÁSTICA DE LINFÓCITOS EM PRESENÇA DE CÉLULAS TUMORAIS		T

O fator desbloqueador parece ser os anticorpos.

Macrófagos são capazes de destruir células de linfomas e sarcomas pelo simples contato direto, por intermédio de mecanismo imunológico específico. Para que isto aconteça é necessário um reconhecimento das células tumorais pelos monócitos e este fator de reconhecimento deve aderir às células indesejáveis. O fator de reconhecimento apresenta-se deficiente nos pacientes com câncer avançado. A falta deste mecanismo contribui para o crescimento tumoral.

Outros fatores importantes no desenvolvimento das neoplasias são as drogas, radiação e infecções virais capazes de diminuir a reatividade imune.

O declínio do vigor imunológico com o envelhecimento é proporcional à diminuição da imunidade celular e esta é um fator importante no desenvolvimento e crescimento tumoral.

Grande importância no crescimento celular é a possibilidade das células tumorais liberarem antígenos que poderão bloquear os receptores dos linfócitos T citotóxicos ou formarem complexos com os anticorpos circulantes, bloqueando as células neoplásicas por intermédio da fração Fab. Em humanos a atividade bloqueadora relaciona-se com o estágio clínico do tumor, estando presente em associação com o crescimento da neoplasia, desaparecendo com a retirada e reaparecendo com a recidiva (7).

O misterioso desaparecimento de metástases pulmonares de hipernefoma ou de coriocarcinoma após a retirada do tumor primário é perfeita-

mente lógica. A cirurgia, retirando a grande massa de antígenos, favorece o aumento da imunidade celular contra os focos metastáticos, devido à eliminação do fator bloqueador (antígeno tumoral e complexos de antígeno tumoral-anticorpo). Após a cirurgia, os linfonodos de drenagem do tumor primário começam a largar na circulação linfócitos que reconhecem os A. T. E.

ANTIGENOS FETAIS RELACIONADOS AOS TUMORES

Durante as modificações celulares relacionadas com a malignização pode existir uma retrodiferenciação, a qual leva a um aumento da expressão da informação genética que está reprimida na célula do adulto. O resultado é a formação de componentes embrionários ou fetais por células revertidas a períodos embrionários. Estes elementos fetais entram em circulação e são detectáveis por técnicas imunológicas, facilitando o diagnóstico de alguns tipos de tumores.

Os principais antígenos fetais são o antígeno carcinoembrionário (CEA) e a alfa 1-fetoproteína. O CEA foi descoberto por Gold e Freedman em 1965 (11) (12), estando presente em adenocarcinomas do aparelho gastrointestinal e no sistema digestivo fetal durante os primeiros seis meses de gestação (10) (12). O CEA é achado na superfície de células, utilizando-se a imunofluorescência (13), no interior das mesmas células intestinais (14) e também no soro de pacientes com adenocarcinomas digestivos. A alfa 1-fetoproteína é sintetizada pelo feto

aparecendo no soro até as duas primeiras semanas de vida (19). Esta proteína tem sido encontrada no soro de adultos com tumores primários do fígado (Hepatomas) e tumores embrionários do ovário e testículo. Recentemente foi observada em carcinoma gástrico e prostático (1) (21) (23), hepatite viral (31) e cirrose (25). De 380 pacientes com hepatoma, 68% apresentam alfa 1-fetoproteína no soro (32). A presença desta globulina pode ser observada por radio-imunoensaio, eletroforese de contra-corrente ou imuno-difusão em agar.

ANTÍGENOS DE GRUPO SANGÜÍNEO NA MEMBRANA DE CÉLULAS TUMORAIS

Davidsohn e colaboradores (5) (6) (20) desenvolveram uma técnica para o diagnóstico precoce de metástases de carcinomas. Iso-antígenos A, B e H, presentes nos eritrócitos e nas células epiteliais normais, não são detectados em células de carcinomas. 355 carcinomas primários (colo de útero, pulmão, pâncreas e estômago) e 578 metastáticos dos mesmos órgãos foram estudados (4). Com raras exceções a perda dos iso-antígenos precedeu a formação de metástases à distância. A técnica utilizada foi uma modificação da reação de aglutinação de Coombs, adaptada para tecidos.

IMUNORESTAURAÇÃO

O conceito da vigilância imunológica contra células tumorais gerou muitos trabalhos experimentais sobre oncogênese e estado imunológico. As obser-

vações de que a imunossupressão facilita o surgimento de tumores, assim como, a demonstração de que pacientes com deficiências imunológicas apresentam mais neoplasias, levou os imunologistas a tentarem a imunoestimulação para promoverem a imunore restauração.

A Timosina é um produto das células tímicas que consegue restaurar a imunidade celular de camundongos timectomizados no período neonatal. Transplante de timus também tem este efeito, mas deve ser realizado em animais isogênicos. Este fator é capaz de desenvolver resistência ao crescimento progressivo de tumores em ratos imunossuprimidos, prolongando a sobrevida. Tem sido sugerido que sua maneira de ação é induzir a maturação e diferenciação dos linfócitos T.

O levamisole é uma droga que potencializa a reatividade imunológica em ratos e restaura a deficiência do sistema imunológico com o envelhecimento destes animais. (26). Em humanos restaura a hipersensibilidade retardada (investigada por testes cutâneos), e aumenta a sobrevida de pacientes com tumores. Esta droga teve seu ingresso na terapêutica como ascáricida e seu uso em tumores tem sido avaliada nos últimos anos, devendo-se empregar em doses corretas, pois pode apresentar resultado não satisfatório, quando usada inadequadamente.

O Fator de Transferência foi observado por Lawrence em 1955, quando demonstrou que um extrato de leucócitos de sangue periférico de pessoas sensibilizadas à tuberculina é capaz de transferir esta sensibilização a um recipiente anérgico. Isto quer dizer

que é possível transferir a reatividade ao teste de Mantoux de uma pessoa positiva a outra negativa. O fator de transferência é uma substância de peso molecular pequeno, dializável, extraída de linfócitos e que transfere a imunidade celular. Tem sido utilizado em doenças com deficiência de imunidade celular, síndrome de Wiskott-Aldrich, candidíase mucocutânea, lepra lepromatosa, infecções virais e neoplasias (22). Existem evidências de que este fator apresente característica de especificidade e de não especificidade, podendo ser extraído do baço de pessoas normais ou de sangue periférico de familiares dos pacientes em que será utilizado. Seu uso em neoplasias tem como finalidade a tentativa de induzir uma resposta imune celular contra o tumor, e de restaurar a reatividade imunológica local e sistêmica.

A verificação feita por Mathé de que BCG injetado endovenosamente em camundongos com tumores faz regressar a doença, desde que o número de células neoplásicas não seja superior a 10^5 , animou os imunologistas a tentarem este tipo de estimulação imunológica não específica. A utilização do BCG em imunoterapia tem sido utilizada nos casos de doenças residual mínima após cirurgia, quimioterapia ou radioterapia.

A via de administração do BCG tem sido a de escarificação, com objetivo de introduzir a bactéria na corrente sanguínea, sendo que a manutenção deste estado de infecção deve ser contínua para se obter resultados. As injeções intradérmicas e subcutâ-

neas induzem intensas reações inflamatórias locais capazes de destruir as bactérias localmente, além de alguns trabalhos recentes demonstrarem a possibilidade de que estas vias, assim como a endovenosa, podem suprimir o sistema linforreticular (30). A via oral é a menos utilizada, existindo evidências de que não proporciona estímulo adequado (30). O local de aplicação deverá ser de preferência a via de drenagem linfática para onde existia tumor, podendo-se, conforme o estado de reatividade imunológica do paciente, aplicá-lo em mais de um local. Foi demonstrado que a utilização em quatro pontos pode ser imunossupressora e facilitar o crescimento do tumor nos casos de pacientes com anergia aos testes cutâneos na avaliação prévia. A explicação para o último fato, é que a septicemia nos anérgicos é grande, e conforme o grau de disseminação pode-se deprimir em vez de estimular.

Pannenko e col (15) compararam as diversas fontes de BCG, demonstrando que o ideal a ser utilizado é o BCG fresco, não liofilizado, fabricado pelo Instituto Pasteur. Geffard e col (8) estudaram o efeito de «enhancement» da atividade de linfócitos T supressores com o uso de altas doses de BCG. Crispen e col (3) demonstraram que a população normal vacinada com BCG apresenta menos leucemia do que a não vacinada.

Os mecanismos de ação do BCG parecem ser o estímulo à fagocitose (liberação de enzimas lisossômicas com destruição das células tumorais) e a restauração da imunidade celular ineficaz, com resultados favoráveis na

eliminação das células com A. T. E. Em vários tipos de tumores tem sido utilizada a imunoterapia com BCG, tendo nos últimos tempos sido associada a quimioterapia, ou seja, utilizada inter-quimioterapia. Esta última maneira de aplicação é a tentativa de imunorestauração dos efeitos supressivos das drogas e da doença, sob o sistema imunológico. Existe sobrevida maior nos pacientes com câncer de mama, submetidos a este tratamento combinado, do que em relação ao uso de drogas somente (9).

O BCG tem sido usado com êxito em leucemias e tumores sólidos. O melanoma é outra indicação ao BCG, devendo-se ressaltar o tratamento intratumoral para pacientes com boa reatividade imunológica, principalmente nos reatores à tuberculina. Nesta última patologia observa-se regressões inclusive de metástases à distância.

A imunoterapia está longe de ser a resolução de nossos problemas na área oncológica, mas é mais uma ajuda no caminho das resoluções. Além disto, não é totalmente inócua, pois já existem casos fatais de infecção generalizada pelo BCG, anafilaxia e granulomas hepáticos. Ressaltamos a necessidade de dedicação à imunologia para utilizarmos de seus benefícios, devendo, na medida do possível, os serviços de oncologia contarem com especialistas e laboratório adequado.

SUMMARY

The author presents the components of the immunologic system and its role in the emergence and growth of neoplasms. He presents some drugs and their actions on the immunologic status.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. ALPERT, E.; PINN, V. W.; ISSELBACHER, K. J. — Alpha-fetoprotein in a patient with gastric carcinoma metastatic to the liver. *The New England Journal of Medicine*, 285(19):1058-9, Nov. 1971.
2. BANSAL, S. C. & SJÖGREN, H. O. — Unblocking serum activity in vitro in the polyoma system may correlate with antitumor effects of antiserum in vivo. *Nature [New Biol]*, 133:76-7, Sept. 1971.
3. CRISPEN, R. G. & ROSENTHAL, S. R. — BCG vaccination and cancer mortality. *Cancer, Immunology, Immunotherapy*, 1(3):42, 1976.
4. DAVIDSOHN, I. — Early immunologic diagnosis and prognosis of carcinoma. Philip Levine Award Address. *American Journal of Clinical Pathology*, 57:715-30, June 1972.
5. DAVIDSOHN, I.; NI, L. Y.; STEJSKAL, R. — Tissue isoantigens A, B, and H in carcinoma of the stomach. *Archives of Pathology*, 92(6):456-64, Dec. 1971.
6. DAVIDSOHN, I.; KOVARIK, S.; LEE, C. L. — A, B and O substances in gastrointestinal carcinoma. *Archives of Pathology*, 81(5):381-90, May 1966.

7. DILUZIO, N. R. et alii — Macrophage recognition-factor depletion after administration of particulate agents and leukemic cells. *Journal Reticuloendothelial Society*, 12:314-23, Sept. 1972.
8. GEFFARD, M. & ORBACH-ARBOUYS, S. — Enhancement of T supressor activity in mice by high doses of BCG. *Cancer, Immunology, and Immunotherapy*, 1(1/2):41-3, 1976.
9. GUTTERMAN, J. U. et alii — Immunotherapy of breast cancer, malignant melanoma, and acute leukemia with BCG: prolongation of disease free interval and survival. *Cancer, Immunology, and Immunotherapy*, 1(1/2):99-107, 1976.
10. GOLD, P. — Antigenic reversion in human cancer. *Annual Review of Medicine*, 22:85-94, 1971.
11. GOLD, P. & FREEDMAN, S. O. — Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *Journal of Experimental Medicine*, 121(3):439-62, Mar. 1965.
12. GOLD, P. & FREEDMAN, S. O. — Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *Journal of Experimental Medicine*, 122(3):467-81, Sept. 1955.
13. GOLD, P.; GOLD, M.; FREDMAN, S. O. — Celular location of carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *Cancer Research*, 28:1331-4, July 1968.
14. GOLD, P.; KRUPPEY, J.; ANSARI, H. — Position of the carcinoembryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of tumor cell surface. *Journal National Cancer Institute*, 45:219-25, Aug. 1970.
15. HALLE-PANNENKO, O.; BOURUT, C. H.; KAMEL, M. — Comparison of various BCG preparations in the European Organization for Ressearch and treatment of Cancer — Institut de Cancérologie et d'Immungenétique; Experimental screening for systemic immunity adjuvants applicable to cancer immunotherapy. *Cancer, Immunology and Immunotherapy*, 1(1/2):17-23, 1976.
16. HELLSTRÖM, I. et alii — Serum factors in tumor free patients canceling the bloking of cell-mediated tumor immunity. *International Journal of Cancer*, 8:185-91, Sept. 1971.
17. HELLSTRÖM, I.; & HELLSTRÖM, K. E. — Colony inhibition studies on blocking and nonblocking serum effect on cellular immunity to Moloney sarcoma. *International Journal of Cancer*, 5:195-201, Mar 1970.
18. HELLSTRÖM, K. E.; HELLSTRÖM, I. — Immunity to neuroblastomas and melanomas. *Annual Review of Medicine*, 23(1):19-38, 1972.
19. KANG, K. Y. et alii — L Fetoprotein in ill infants. *The New England Journal of Medicine*, 287(1):48, July. 1972.
20. KOVARIK, S.; DAVIDSONHON, I.; STEJSKAL, R. — ABO antigens in

- cancer. Detection with the mixed cell agglutination reaction. *Archives of Pathology*, 86(1):12-21, July. 1968.
21. KOZOWER, M. et alii — Positive alpha-fetoglobulin in a case of gastric carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 285 (19): 1059-60, Nov. 1971.
 22. LEVIN, A.S.; SPITLER, L. E.; FUNDENBERG, H. H. — Transfer factor. I. Methods of therapy. In: BERGSMAN, R. & GOOD, R. A. ed. — *Immunologic deficiencies in man*. Baltimore, Wilkins, 1975.
 23. MEHLMAN, D. J.; BUCKLEY, B. H.; WIERNIK, P. H. — Serum alpha-fetoglobulin with gastric and prostatic carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 285(19):1060-1, Nov. 1971.
 24. MORTON, D.L. — Immunotherapy of cancer, *Cancer*, 30(6):1647-55, 1972.
 25. PURVES, L. R. & GEDDES, E. W. — A more sensitive test for alpha-fetoprotein. *The Lancet*, 1:47-8, Jan. 1972.
 26. RENOUX, G.; RENOUX, M. Restauration par le phenylimidothiazole de la réponse immunologique des souris âgées. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences; D: Sciences Naturelles*, 174: 3034-5, May. 1972.
 27. SJOGREN, H.O. Transplantation methods as a tool for detection of tumor-specific antigens. *Progress in Experimental Tumor Research*, 6:283, 322, 1965.
 28. SJOGREN, H. O.; BANSAL, S. C. — Antigens in virally induced tumors. in: AMOS, B.; ed. — *Progress in Immunology*. New York, Academic Press, 1971, v. 13, p. 921-38.
 29. SJOGREN, H. O. et alii — Suggestive evidence that the «blocking antibodies» of tumor-bearing individuals may be antigen-antibody complexes. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68:1372-5, June. 1971.
 30. SIMMLER, M. C.; SCHWARZENBERG, L.; MATHÉ, G. — Attempts at non-specific cell-mediated immunorestitution of immunodepressed cancer patients with BCG. *Cancer, Immunology*, 1(3):157-61, 1976.
 31. SMITH, J. B. — Occurrence of alpha-fetoprotein in acute viral hepatitis. *International Journal of Cancer*, 8:421-4, Nov. 1971.
 32. STILLMAN, A. & ZAHNHECK, N. — Recent advances in immunological diagnosis of digestive tract cancer. *The American Journal of Digestive Disease*, 15(10): 1002-18, Nov. 1970.