

SOCIEDAD ARGENTINA DE UROLOGIA
SESION DEL 30 DE OCTUBRE DE 1975

RESPUESTA INMUNOLOGICA EN CIEN PACIENTES
CON CANCER GENITOURINARIO

Dres. Feierstein, J.N.	*
Glait, H.M.	*
Rojas, A.F.	*
Scorticati, C.	**
Cartelli, E.	**
Olivari, A.J.	***

INTRODUCCION

Está bien establecido que existe una relación entre la competencia inmune y el pronóstico en pacientes con cáncer. Esta vinculación ha sido utilizada para intentos terapéuticos desde fines del siglo pasado, comenzando con los trabajos de Coley en 1891, basados en la observación de la evolución de un paciente con sarcoma que desarrolló una erisipela (5).

Hace cerca de 50 años Rénaud observó que la sensibilidad tuberculínica estaba disminuida en pacientes con cáncer (13). Durante la última década estos hallazgos fueron confirmados por numerosos autores. La comprobación de un incremento en la aparición de linfomas y otros tumores en pacientes bajo tratamiento inmunosupresivo por trasplante renal revela la importancia de los factores inmunológicos en las enfermedades malignas (1). Se ha acumulado evidencia sobre la existencia de antígenos tumorales específicos en neoplasias humanas.(7).

Convendrá exponer algunos aspectos generales de la inmunidad para crear una base común que facilite la discusión de nuestro estudio. Las reacciones del organismo puestas en juego contra sustancias extrañas (virus, bacterias, hongos y células tumorales) pueden dividirse en dos tipos:

A) La inmunidad celular: expresada por los fenómenos de hipersensibilidad retardada, dentro de los cuales el linfocito T es el principal protagonista; célula madura que enfrentada con el antígeno es capaz de desdiferenciarse a blasto para producir nuevas células hijas (clon) inmunocompetentes que reconocen a este antígeno y lo atacarán. Esta capacidad se emplea para efectuar cultivos de linfocitos y recibe el nombre de "transformación blástica". Estos fenómenos requieren un tiempo de latencia más prolongado que los humorales y de ahí su nombre de hipersensibilidad retardada o de tipo tuberculínico.

B) La inmunidad humoral mediada por inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) cuyo agente precursor son las células plasmáticas, generadas a su vez por un linfocito B estimulado por un antígeno.

- * Servicio de Radioisótopos. Instituto de Oncología " Angel H. Roffo "
- ** Servicio de Urología. Instituto de Oncología "Angel H. Roffo"
- *** Comisión Nacional de Energía Atómica

El estudio del estado del sistema inmune mediante el empleo de antígenos inespecíficos fue reactualizado en 1970 por Eilber y Morton (7), empleando el dinitroclorobenceno, además de los antígenos de recuerdo. De sus estudios se desprende la existencia de un importante defecto en aquellos pacientes que presentaban tumores inoperables, recurrentes o metastásicos, contraponiéndolos a aquellos que habían demostrado una larga supervivencia, presentaban regresiones espontáneas o permanecían libres de enfermedad por más de 6 meses.

La población normal presentaba reacciones positivas fuertes al dinitroclorobenceno en un 95 por ciento de los casos. Es el objeto de este trabajo analizar el estudio de la inmunidad celular en 100 pacientes valorables portadores de tumores urogenitales atendidos en el Instituto de Oncología "Angel H. Roffo" entre octubre de 1974 y abril de 1975.

MATERIAL Y METODO

Metodología de estudio:

A) Se utilizaron antígenos "de recuerdo" derivados de bacterias (estreptoquinasa-estreptodornasa, SKSD) y micóticos (antígeno cándida). Estos antígenos son denominados "de recuerdo" por la aparición de reacciones positivas en aquellos casos en que hubo un contacto previo espontáneo con ellos y miden la capacidad del sistema inmune para recordar esa información y mantenerla. Existen otros antígenos bacterianos como la P.P.D. o virales como los del sarampión y paperas o micóticos como la histoplasmina, que son utilizados con el mismo concepto. En nuestro medio el porcentaje de positividad en individuos controles oscila alrededor del 80 por ciento.

El antígeno cándida fue inyectado intradérmicamente (0,1 ml) de una solución 1/1000. Se leyó a las 48 horas, valorando el diámetro de la pápula obtenida de acuerdo con una escala de 0 a 4. Se consideraron fuertes a las reacciones 3 y 4, cuya pápula debe superar los 15 mm.

B) Las reacciones al dinitroclorobenceno (DNCB) valoraron la capacidad actual del sistema inmune para reconocer a un nuevo antígeno, debido a que el DNCB es un producto sintético y muy poco probable la exposición espontánea al mismo en las condiciones requeridas para que actúe como antígeno.

El primer paso para su utilización es realizar la sensibilización con 2 mg del producto en una zona de la piel, generalmente la región bicipital, previo desengrasado con acetona. Este procedimiento sirve para eliminar la grasa cutánea que impediría el contacto del DNCB con las proteínas epidérmicas, ya que sólo la asociación de este producto (Hapteno) con las mismas genera el antígeno completo necesario. A los 14 días, tiempo suficiente para que ocurra la reacción primaria inmune, se aplican en el antebrazo dos concentraciones de DNCB, en la misma forma en que se realizó la sensibilización. Las reacciones se leen a las 48 horas de acuerdo con una escala de 0 a 4 expuesta en el cuadro adjunto.

		0 sin respuesta
Negativas		1 eritema
	Débil	2 eritema y pápula
Positivas		3 eritema, pápula y vesículas
	Fuerte	4 eritema, pápula y bulla
En la población normal estas reacciones son positivas fuertes en el 95 % de los casos.		

C) El cultivo de linfocitos permite valorar la capacidad de respuesta por medio de la transformación blástica inducida por mitógenos o antígenos. Los mitógenos, en general sustancias proteicas de origen vegetal, son capaces de generar la transformación blástica sin ser antígenos. El mitógeno más comunmente empleado es la fitohemoaglutinina (PHA), que estimula solamente a los linfocitos T. De sus variedades obtenibles se empleó en esta serie la P y M. Existen otros que son capaces de estimular a los linfocitos B, como el lipopolisacárido obtenible de la *Escherichia Coli* y el pokeweed.

En este estudio se empleó una modificación de la técnica de Park y Good (12). Se realizaron 12 cultivos por paciente empleando 0,05 ml (50 microlitros) de sangre heparinizada por cultivo, incubados durante 48 horas en RPMI 1640, con 3 concentraciones de PHA y cultivos controles. A las 24 horas se agregó 0,5 micro Ci de timidina tritiada. Este nucleótido marcado se utiliza porque se incorpora exclusivamente durante la síntesis de DNA que ocurre en el proceso de transformación blástica (Tr. Bl.). Los cultivos son filtrados a través de un papel de fibra de vidrio con un sistema de filtrado automático, filtros cuya radioactividad es leída en un contador de centelleo líquido (Unilux II A). Las respuestas fueron comparadas con una población normal (N: 40) y valoradas como buenas, regulares y malas.

Población

Entre los 720 pacientes neoplásicos estudiados hasta el presente, fueron seleccionados 100 pacientes portadores de tumores del aparato génito-urinario. La tabla I muestra la distribución por sexos y por diagnósticos; se observa un predominio de los tumores de vejiga (39 %) y próstata (26 %), totalizando entre ambos un 65 %. En la Tabla II se aprecia la distribución de las edades en los pacientes estudiados de acuerdo a la patología presentada. Como era lógico suponer los pacientes con T, testiculares presentan las menores edades y los de próstata los de mayor edad. En vejiga y riñón la población presenta una mayor incidencia a partir de la 5a. década.

TABLA I
POBLACION ESTUDIADA

Total de pacientes en estudio: 100
Mujeres: 10
Hombres: 90

DIAGNOSTICOS

Vejiga:	39
Próstata:	26
Testículo:	18
Riñón:	11
Pene:	6
	<u>100</u>

TABLA II

Distribución de edades

	Testic.	Vejiga	Próstata	Riñón	Pene
< 30 : 10	55,6 %	-	-	-	-
30 - 40 : 9	33,3 %	5,1 %	-	9,1 %	-
40 - 50 : 11	11,1 %	10,3 %	3,9 %	18,2 %	33,3 %
50 - 60 : 22	-	35,9 %	11,5 %	27,3 %	33,3 %
60 - 70 : 20	-	25,6 %	23,1 %	36,3 %	-
> 70 : 28	-	23,1 %	61,5 %	9,1 %	33,3 %

Análisis estadístico

Para asegurar que los resultados observados no estuvieran determinados por el azar, se emplearon dos pruebas estadísticas. Por tratarse de valores discontinuos o discretos (no fraccionables) se aplicó el χ^2 (chi cuadrado) con la corrección de Yates y en los casos en los que un casillero presentaba valores inferiores a 5, el método de la Probabilidad Exacta de Fisher. Se considera un resultado estadísticamente significativo cuando el mismo puede ser ocasionado por el azar con una probabilidad menor del 5 por ciento ($P < 0,05$), o sea con una confianza del 95 por ciento.

RESULTADOS

La tabla III presenta los resultados obtenidos para DNCB 25 mg, DNCB 100 mg, Cándida, SK/SD Y Transformación Blástica en la población estudiada. Sólo un 24 por ciento fue capaz de responder al DNCB 25 y un 69 por ciento lo hizo para el DNCB 100. para este último mostró reacciones tipo 3 y 4 (Fuertes) sólo un 28 por ciento. A antígeno Cándida respondió un 51,5 por ciento y al SK/SD un 35 por ciento. La reactividad de los linfocitos a la PHA-P estuvo muy por debajo de los valores hallados en la población normal, ya que sólo un 6,8 por ciento presenta valores similares a ésta. Las distintas respuestas halladas al DNCB 100 en diferentes localizaciones tumorales se presentan en la Tabla IV.

Flebotropin®

Diosmina 150 mg

Comprimidos recubiertos

Enfoque causal del riesgo capilaro-venoso

Primer enfoque científico de la enfermedad venosa y del riesgo vascular.

Indicado en: Estados varicosos y prevaricosos - Insuficiencia venosa crónica - Edema de origen linfático o venoso. Síndrome de piernas "pesadas" - Insuficiencia venosa del embarazo - Síndrome postflebítico.

Posología: 4 comprimidos por día, repartidos en dos tomas.

Presentación: Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.



Bagó

Investigación y tecnología Argentina

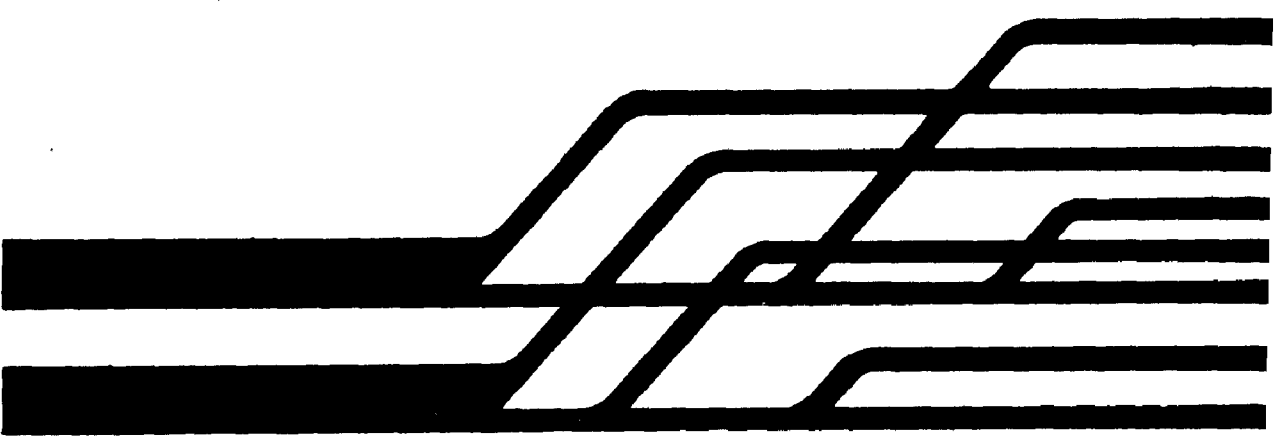


TABLA III

Pruebas Realizadas en la población total

DNCB 25			DNCB 100			Cándida			SK/SD		
N	D	F	N	D	F	N	D	F	N	D	F
Nº 76	20	4	31	41	28	47	40	10	52	24	4
% 76	20	4	31	41	28	48,5	41,2	10,3	65	30	5
Total + 24 %			69 %			51,5 %			35 %		

Transformación Blástica (PHA-P)

Mala	Regular	Buena
72,7 %	20,5 %	6,8 %

Los tumores de próstata y vejiga son los que más reacciones positivas presentaron; una marcada diferencia entre ambos se aprecia para las reacciones consideradas "fuertes", ya que los T. de próstata presentan un 42,3 por ciento de los mismos contra un 25,6 por ciento para vejiga.

TABLA IV

RESPUESTAS AL DNCB 100

Tipo de tumor	Positivos Totales	Positivos Fuertes
VEJIGA	74,4 %	25,6 %
PROSTATA	73,1 %	42,3 %
TESTICULO	61,1 %	22,2 %
RIÑON	54,5 %	18,2 %
PENE	66,7 %	16,7 %

Los pacientes portadores de tumores de riñón fueron los que menos positividad presentaron. Estos junto con los de pene, tuvieron las menores respuestas "fuertes" de todo el grupo estudiado. Las respuestas para las dos concentraciones de DNCB y para A. Cándida y SK/SD, de acuerdo a cada localización, se muestran en la Tablas V a IX. Globalmente el grupo que más y mejores respuestas presentó fue el de próstata seguido por el de vejiga. En contraposición los que peores respuestas mostraron fueron los de testículo y riñón.

TABLA V

REACCIONES CUTANEAS EN:

T de VEJIGA

	DNCB 25			DNCB 100			Cándida			SK/SD		
	N	D	F	N	D	F	N	D	F	N	D	F
N°	30	8	1	10	19	10	19	14	4	20	12	2
%	76,9	20,5	2,6	25,6	48,8	25,6	51,4	37,8	10,8	58,8	35,3	5,9
Total +:	23,1 %			74,4 %			48,6 %			41,2 %		

TABLA VI

REACCIONES CUTANEAS EN:

T de PROSTATA

	DNCB 25			DNCB 100			Cándida			SK/SD		
	N	D	F	N	D	F	N	D	F	N	D	F
N°	18	6	2	7	8	11	9	11	5	15	6	0
	69,2	23,1	7,7	26,9	30,8	42,3	36	44	20	71,4	28,6	—

TABLA VII

REACCIONES CUTANEAS EN:

T de TESTICULO

	DNCB 25			DNCB 100			Cándida			SK/SD		
	N	D	F	N	D	F	N	D	F	N	D	F
N°	15	3	0	7	7	4	11	7	0	8	2	2
%	83,3	16,7	—	38,9	38,9	22,2	61,1	38,9	—	66,6	16,7	16,7
Total +:	16,7 %			61,1 %			38,9 %			33,4 %		

TABLA VIII

REACCIONES CUTANEAS EN:

T de RIÑON

N°	DN CB 25			DN CB 100			Cándida			SK/SD		
	N	D	F	N	D	F	N	D	F	N	D	F
	8	2	1	5	4	2	5	6	0	8	2	0
%	72,7	18,2	9,1	45,4	36,4	18,2	45,5	54,5	—	80	20	—
Total +:	27,3 %			54,6 %			54,5 %			20,0 %		

TABLA IX

REACCIONES CUTANEAS EN:

T de PENE

N°	DN CB 25			DN CB 100			Cándida			SK/SD		
	N	D	F	N	D	F	N	D	F	N	D	F
	5	1	0	2	3	1	3	2	1	1	3	0
%	83,3	16,7	—	33,3	50,0	16,7	50,0	33,3	16,7	25,0	75,0	—
Total +:	16,7			66,7			50,0			75,0		

Los resultados obtenidos al estimular los linfocitos periféricos con distintas concentraciones de PHA-P se muestran en la Tabla X. La población normal que sirve de referencia presenta un 100 por ciento de respuestas "Buenas" con una media de 21.052 dpm. Ninguno de los grupos estudiados se acerca a dicho valor, estando en total contraposición el grupo de riñón con el 100 por ciento de respuestas malas. Valores similares a la población de riñón presentan los pacientes portadores de T. de próstata y vejiga.

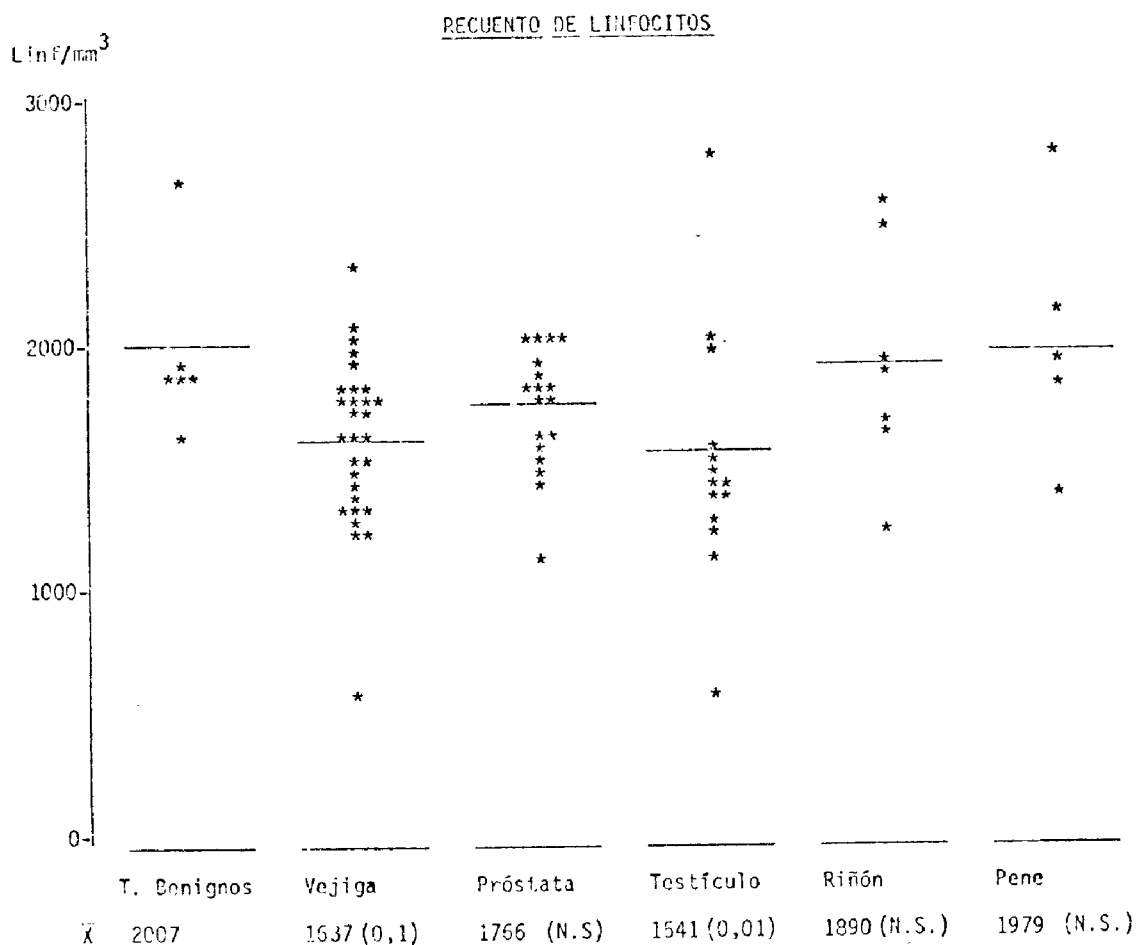
TABLA X

TRANSFORMACION BLASTICA

Tipo de tumor	Edad \bar{X}	M %	R %	B %	\bar{X} Co	\bar{X} PHA-P	PHA/Co
VEJIGA	61,0	81,8	9,1	9,1	900	3.501	3,89
PROSTATA	70,7	90,0	10,0	—	713	2.729	3,83
TESTICULO	29,3	62,5	37,5	—	835	3.859	4,62
RIÑON	56,7	100,0	—	—	1.049	2.152	2,05
PENE	58,7	66,6	16,7	16,7	1.145	7.722	6,74
NORMAL	32,1	—	—	100	1.167	21.052	18,0

Los recuentos de linfocitos obtenidos en cada una de las poblaciones son comparados en la figura N° 1 con un grupo de pacientes portadores de T. Benignos. Diferencias significativas fueron halladas entre éste y el grupo con T. de testículo ($P=0,01$) y cercana a la significación estadística para los tumores de vejiga (0,1).

FIGURA N°1



Fue hallada una diferencia en el grado de respuestas al DNCB 100 entre pacientes que no presentaron recidivas o metástasis alejadas y los que sí lo hicieron (Tabla XI).

TABLA XI

RESPUESTAS AL DNCB 100 DE ACUERDO A LA DISEMINACION TUMORAL

	N°	N	D	F
Sin metástasis	N°	22	37	24
	%	26,5	44,6	28,9
		73,5 %		
Con metástasis	N°	9	4	4
	%	52,9	23,5	23,5
		47,0 %		

$\chi^2 : < 0,05$

Los que no recidivaron mostraron un 73,5 por ciento de respuestas positivas contra un 47 por ciento en el grupo recidivado ($\chi^2 = 0,05$). Se analizó también la incidencia de más de un tumor primitivo en estos pacientes y en relación con las respuestas positivas a los distintos estímulos cutáneos. Es así que los que presentaron un solo tumor eran positivos en un 24,7 por ciento al DNCB 25, 69 por ciento al DNCB 100, 53,3 por ciento para Cándida y 32,5 por ciento para SK/SD. Estos valores son mayores que los presentados por los pacientes con más de un tumor primitivo, ya que estos tienen un 14,3 por ciento, 57,1 por ciento, 28,6 por ciento y 14,3 por ciento a los mismos estímulos antígenos, respectivamente.

El estudio de los pacientes post-radioterapia demostró un descenso en las reacciones cutáneas positivas, la transformación blástica y el recuento de linfocitos respecto de los valores pre-radioterapia (fig. 2). El descenso en el recuento de linfocitos es altamente significativo en los siguientes tres meses de la irradiación ($P = 0,005$). Luego sus valores se recuperan lentamente.

FIGURA N°2

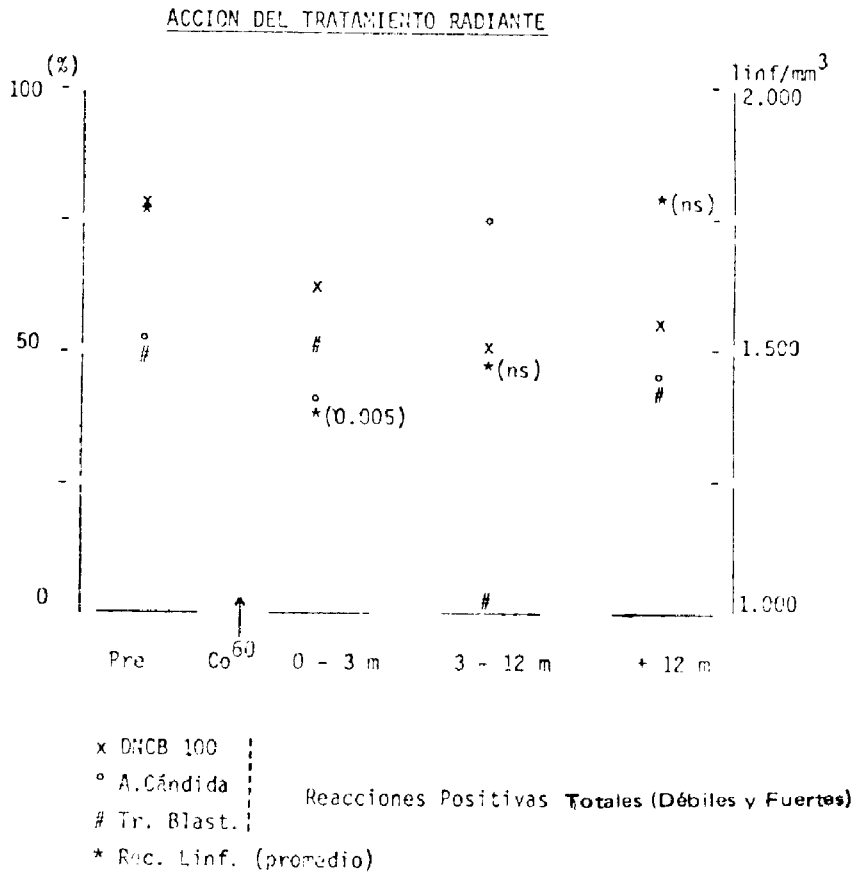
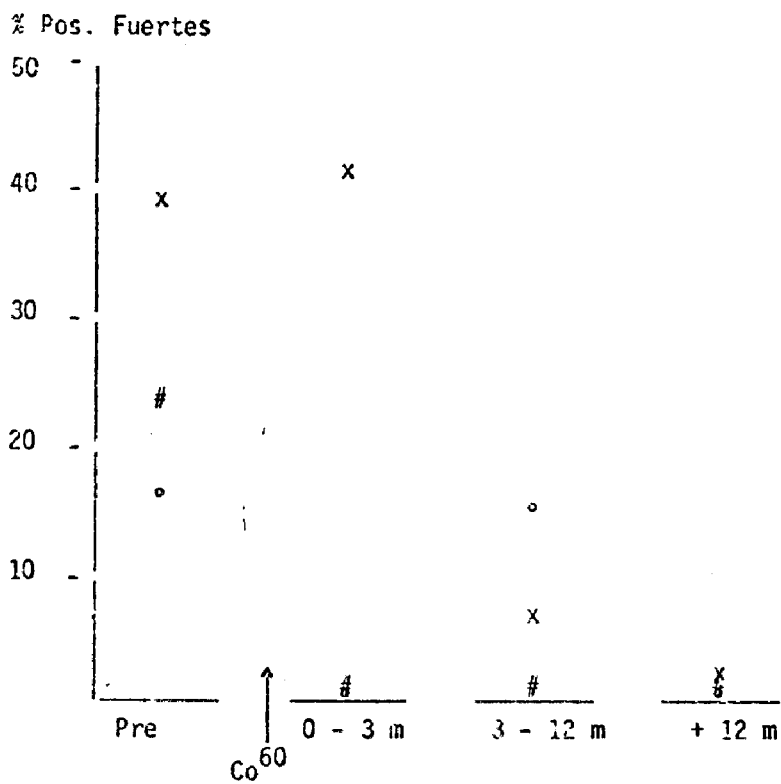


FIGURA N°3

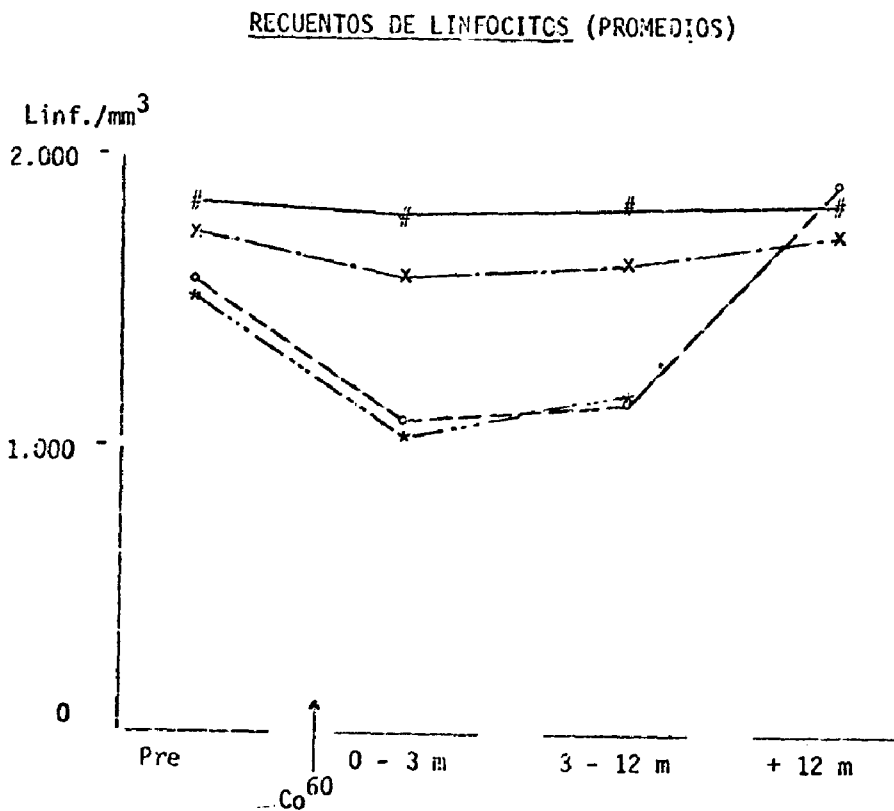
ACCION DEL TRATAMIENTO RADIANTE

x DNCB 100
 ° A. Cándida
 # Tr. Blast.

Reacciones Positivas Fuertes

Para las reacciones positivas "fuertes" al DNCB 100, Cándida y Transformación Blástica existe un marcado descenso a partir de los 3 meses de la radioterapia, llegando a valores cercanos al 0 por ciento más allá del año (fig.3). Debido a que la radioterapia en próstata, vejiga y pene es en general localizada a pelvis y en los T. de riñón y testículo se irradia la cadena lumboaórtica, se discriminó entre ambas patologías respecto de recuento de linfocitos. Es así que la f. 4 muestra los promedios de recuentos de linfocitos pre y post radioterapia a distintos intervalos. Se incluyen en la misma pacientes con cánceres genitourinarios no irradiados y pacientes con vaciamiento lumboaórtico exclusivo. Se observa que no hay modificación manifiesta para el recuento de linfocitos en aquellos pacientes que no recibieron nunca radioterapia y sólo fueron sometidos a un tratamiento quirúrgico. En cambio, existe un ligero descenso post-radioterapia de los recuentos en los pacientes con T. de próstata, vejiga o pene, que se hace más marcado cuando se consideran los pacientes irradiados por T. de riñón o testículo. Resultados muy similares a este último grupo se aprecian en los pacientes con vaciamiento lumboaórtico. Estos dos últimos grupos muestran un gran descenso en sus recuentos luego del tratamiento (radiante o vaciamiento lumboaórtico).

FIGURA N°4



- ° Pacientes con Ca. de RIFON y TESTICULO (= + 10.000 R)
- x Pacientes con Ca. de PROSTATA, VEJIGA y PENE (= 6.000 R)
- * Pacientes con VACIAMIENTO LUMBOAORTICO (no-irradiados)
- # Pacientes con Ca. no irradiados

DISCUSION

De los resultados enumerados aquí, surge que los pacientes afectados por neoplasias del aparato genitourinario presentan una disminución de las respuestas cutáneas de los valores normales. Esto ha sido reportado en varios tipos tumorales (2, 3). Sin embargo, dentro de este grupo encontramos una población cuyas respuestas al DNCB son frecuentemente positivas y que además son en su gran mayoría del tipo denominado "fuerte"; este grupo es el compuesto por los T. de próstata. El tipo de respuesta es similar a otros grupos que son conocidos como buenos respondedores al DNCB como lo son los pacientes con melanomas y sarcomas. En contraposición con ellos, sin embargo, el grupo de T. de próstata es de pacientes de mayor edad, más de 70 años en su mayoría, y en los cuales la presencia de metástasis alejadas modifica en poco su reactividad. Debemos dejar sentado aquí que los pacientes con T. de próstata y reacciones negativas presentaban carcinomas muy indiferenciados o se hallaban en estado terminal.

Por otra parte, llama la atención como existen dos grupos de pacientes con muy mala respuesta; ellos son los pacientes con T. de testículo y de riñón. El primero de estos grupos se compone de pacientes jóvenes que en principio deberían tener un buen sistema de defensa, pero nuestros resultados señalan que ello no ocurre. Es justamente en este grupo donde se observan los más bajos recuentos de linfocitos de toda esta población en estudio, por lo que es viable suponer que existe una disminución del sistema celular de defensa tanto en calidad como en cantidad.

En los T. de vejiga se aprecia una situación intermedia de todos los grupos, ya que se trata de pacientes con buena positividad pero con regular cantidad de reacciones "fuertes", diferenciándose notablemente de los pacientes con T. de próstata, a pesar de presentar ambos grupos reacciones positivas totales similares. Los cultivos de linfocitos muestran claramente que la reactividad de los linfocitos periféricos no logra alcanzar en absoluto a la población sin patología maligna. Aquí se presenta un resultado marcadamente negativo para los pacientes con T. de riñón (100 por ciento de respuestas "malas") y otro resultado contradictorio como lo es la respuesta de la población con T. de próstata. En estos ha sido reportado por Catalona y col. (4) la presencia de una mala reactividad linfocitaria a la PHA aún en aquellos pacientes con enfermedad localizada. También Mc Laughlin y col. (10) han reportado un descenso de la capacidad de respuesta linfocitaria que no era posible correlacionarla con el estado clínico del paciente. En vista de nuestros resultados y los antecedentes descritos es razonable plantear que existen marcados defectos celulares en los pacientes urológicos y en el cáncer de próstata la probable acción concomitante del tratamiento estrogénico o factores humorales inhibidores anteriormente propuestos por Catalona y col. .

El efecto de la radioterapia sobre la inmunidad celular es marcado como se puede observar en las figuras 2, 3 y 4. En la primera se aprecia una tendencia a la recuperación de las reacciones consideradas globalmente positivas y de los recuentos linfocitarios, pero en la Fig. 3 se observa como la calidad de la respuesta no se recupera más allá de los 12 meses de efectuada la radioterapia. Es en este punto donde se observa un 0 por ciento de reacciones "fuertes"; tanto para el DNCB, Cándida y Transformación Blástica. En la última de las figuras se pone de manifiesto el descenso inmediato de los recuentos linfocitarios, notándose que el grado de descenso es mayor para los T. de riñón y testículo que para los de vejiga, próstata y pene. Es de señalar que son los primeros los que más Rads reciben en general, y que lo hacen sobre las cadenas lumboaórticas en contraposición con los segundos en los cuales existe una irradiación localizada a pelvis.

No sólo la radioterapia es capaz de modificar los recuentos en forma inmediata ya que el vaciamiento lumboaórtico desciende notablemente el número de linfocitos circulantes hasta el año, de manera muy similar a la irradiación de dicha zona. Estos resultados también han sido observados en otros pacientes estudiados en nuestro instituto con localizaciones neoplásicas en

Glevomicina Multidosis

Inyectable

Eficacia y economía

**400 mg. de Sulfato de
Gentamicina Bagó en 10 ml.**

1/2 ml = 20 mg (20 dosis) 1 ml = 40 mg (10 dosis) 2 ml = 80 mg (5 dosis)

**La cobertura más confiable
en las infecciones:
postquirúrgicas, genito-uritarias,
pulmonares, gineco-obstétricas
y nosocomiales**

Presentación:

Glevomicina Multidosis, 400 mg; envase conteniendo un frasco-ampolla

**Otras presentaciones: Glevomicina, 20 mg (uso pediátrico); Glevomicina, 40 mg; Glevomicina, 60 mg;
Glevomicina, 80 mg.**



Laboratorios Bagó S. A.
Investigación y tecnología Argentina

cabeza y cuello (11), confirmando los presentes resultados las primeras observaciones por nosotros realizadas. La recuperación de la cantidad de linfocitos en dicho trabajo no se veía acompañada con la recuperación de la calidad de las funciones linfocitarias como lo son las respuestas denominadas "fuertes".

El hecho de que una terapia como la radiante deprime el sistema de defensa, no condiciona que ésta no deba ser utilizada en un individuo portador de una neoplasia, sino que este fenómeno debe ser tenido en cuenta y propender a restablecer el estado inmunitario lo más rápidamente posible, luego de terapias radicales imprescindibles, pero inmunodepresoras. Es así que el uso de BCG (9), de *Corynebacterium Parvum* (8) y otros inmunoadyuvantes han demostrado que una activación del sistema inmune puede traducirse en una mejor evolución del paciente neoplásico. En este período, denominado "sin evidencia clínica de enfermedad" es donde el apoyo del sistema inmune puede resultar muy beneficioso. Sin embargo los productos de origen bacteriano pueden ocasionar trastornos en huéspedes deprimidos (15) causando fiebre, malestar general e incluso tener que llegar al tratamiento específico.

El uso de estimulantes de origen sintético ha abierto una nueva expectativa en el manejo del paciente neoplásico luego de terapias radicales. Ultimamente el uso de derivados imidotiazólicos como el "Levamisol" han permitido la positividad de reacciones cutáneas, incremento del recuento de linfocitos y prolongación del período libre de enfermedad (14). Chirigos (6) y col. han demostrado que este producto es capaz incluso de mejorar los resultados obtenidos en animales portadores de tumores luego de una inducción con quimioterapia. Este trabajo sirve de base para el ensayo que varios meses atrás ha comenzado con el uso de productos sintéticos en pacientes con neoplasias del aparato genitourinario, con el fin de activar sus mecanismos de defensa.

*

B I B L I O G R A F I A

1. Bone, G. y Camplejohn, R. The role of cellular immunity in control of neoplasia. *Brit. J. Surg.*, 60: 824-827, 1973.
2. Catalona, W.J. y Chretien, P.B.. Abnormalities of quantitative DNCB sensitization in cancer patients: Correlation with tumor histology and clinical stage. *Cancer*, 31: 353-356 1973.
3. Catalona, W.J., Sample, W.F. y Chretien, P.B.. Lymphocyte reactivity in cancer patients: Correlation with tumor histology and clinical stage. *Cancer*, 31: 65-71, 1973.
4. Catalona, W.J., Tarpley, J.L., Chretien, P.B. y Castle, R.J.. Lymphocyte stimulation in urologic cancer patients. *J. Of Urology*, 112: 373-377, 1974.
5. Coley Nauts, H.. Microbial products in the immunotherapy of cancer, with special reference to Coley toxins. Monograph. Cancer Research Institute Inc. New York. 1974.
6. Chirigos, M.A., Pearson, J.W. y Pryor, J.. Augmentation of chemotherapeutically induced remission of a murine leukemia by a chemical immunoadjuvant. *Cancer Res.*, 33: 2615-2618, 1973.
7. Eilber, F.R. y Morton, D.L.. Impaired immunological reactivity and recurrence following cancer surgery. *Cancer*, 25: 362-367, 1970.
8. Israel, L. y Halpern, B. Le *Corynebacterium Parvum* dans les cancers avances. *La Nouvelle Presse Médicale*. 1: 19-23, 1972.
9. Mathé, G. Immunological treatment of leukaemias. *Brit. Med. J.*, 4: 487-488, 1970.
10. Mc Laughlin, A.P., Kessler, W.D., Triman, K. y Gittes, R.F.. Immunologic competence in patients with urologic cancer. *J. of Urology*, 111: 233-237, 1974.

11. Olivari, A.J., Pradier, R., Feierstein, J., Guardo, A., Rojas, A. F. y Glait, H. Estudio inmunológico de 100 pacientes portadores de neoplasias de cabeza y cuello. Boletín de la Academia Nacional de Cirugía. 1975.
12. Park, B.H. y Good, R.A.. A new micromethod for evaluating lymphocyte response to PHA: Quantitative analysis of the function of thymus-dependent cells. Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 69: 371-374, 1972.
13. Roberts, M.N. y Jones-Williams, W.. The delayed hypersensitivity reaction in breast cancer. Brit. J. Surg., 61: 549-552, 1974.
14. Rojas, A.F., Feierstein, J., Glait, H., Mickiewicz, E. y Olivari, A. J.. Levamisol: Clinical action on human breast cancer. (En prensa).
15. Sparks, F.C., Silverstein, M.J., Hunt, J.S., Haskell, C.M., Pilch J.H. y Morton, D.E.. Complications of BCG immunotherapy in patients with cancer. N.Engl. J. Med., 289: 827-830, 1973.
