

R.194.459

FACULTAD DE MEDICINA. HOSPITAL CLINICO. UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
BARCELONA  
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA  
(Prof. J.González-Merlo)



" ESTUDIO INMUNITARIO  
EN EL  
CANCER GINECOLOGICO "

Tesis para aspirar al Grado  
de Doctor por:

Octubre, 1.978

D. JUAN BALASCH CORTINA

R E S U L T A D O S

31  
31  
4  
4

### I.- RESPUESTA A LOS ANTIGENOS DE RECUERDO.

En los individuos del grupo control ha habido respuesta como mínimo a dos (resultado de la prueba positivo) de los cuatro antígenos standar inyectados en el 92% de los casos.

Por el contrario y tal como se observa en la Tabla IX la incidencia de positividades es inferior para la mayoría de los grupos de enfermas cancerosas, observándose además una progresiva disminución en la capacidad de respuesta frente a la intradermoreacción antigénica a medida que avanza el estadio del cáncer. Se han agrupado los estadios I con II y III con IV en base a su operabilidad; el primer grupo es tributario de tratamiento quirúrgico, el segundo no.

Estos hechos que se observan a la simple inspección de los resultados se comprueban estadísticamente tal como queda reflejado en la Tabla X. Se observa una diferencia estadística altamente significativa ( $p < 0,001$ ) en relación al grupo control para todos los tipos de neoplasias estudiadas cuando se consideran los casos de enfermedad avanzada inoperables (estadios III y IV);

| Cáncer        | Estadío   | n  | Ags. de recuerdo |          | DNFB     |          | DNCB     |          |
|---------------|-----------|----|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|               |           |    | -                | +        | -        | +        | -        | +        |
| Cérvix        | Preinvas. | 8  | 1(12,5%)         | 7(87,5%) | 2(25%)   | 6(75%)   | 1(12,5%) | 7(87,5%) |
|               | I-II      | 10 | 4(40%)           | 6(60%)   | 5(50%)   | 5(50%)   | 3(30%)   | 7(70%)   |
|               | III-IV    | 14 | 11(78,5%)        | 3(21,5%) | 9(64%)   | 5(36%)   | 8(58%)   | 6(42%)   |
| Endometrio    | I-II      | 12 | 4(33%)           | 8(67%)   | 7(58,5%) | 5(41,5%) | 5(41,5%) | 7(58,5%) |
|               | III-IV    | 11 | 10(90%)          | 1(10%)   | 8(73%)   | 3(27%)   | 7(64%)   | 4(36%)   |
| Ovario        | I-II      | 4  | 1(25%)           | 3(75%)   | 1(25%)   | 3(75%)   | 1(25%)   | 3(75%)   |
|               | III-IV    | 5  | 3(60%)           | 2(40%)   | 3(60%)   | 2(40%)   | 4(80%)   | 1(20%)   |
| Vulva-vag.    | I         | 5  | 0(0%)            | 5(100%)  | 1(20%)   | 4(80%)   | 1(20%)   | 4(80%)   |
| Trompa        | IV        | 1  | 1                | 0        | 1        | 0        | 1        | 0        |
| Mama          | I-II      | 9  | 2(22%)           | 7(78%)   | 2(22%)   | 7(78%)   | 2(22%)   | 7(78%)   |
|               | III-IV    | 9  | 7(78%)           | 2(22%)   | 8(89%)   | 1(11%)   | 5(55%)   | 4(45%)   |
| TOTAL         | Preinvas. | 8  | 1(12,5%)         | 7(87,5%) | 2(25%)   | 6(75%)   | 1(12,5%) | 7(87,5%) |
|               | I-II      | 40 | 11(27%)          | 29(73%)  | 16(40%)  | 24(60%)  | 15(37%)  | 25(63%)  |
|               | III-IV    | 40 | 32(80%)          | 8(20%)   | 29(73%)  | 11(27%)  | 24(60%)  | 16(40%)  |
| GRUPO CONTROL |           | 50 | 4(8%)            | 46(92%)  | 6(12%)   | 44(88%)  | 5(10%)   | 45(90%)  |

Tabla IX .-Incidencia de reacciones positivas en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada para los diferentes tipos de neoplasia según el estadío clínico.

| Cáncer     | Estadío  | Ags. de recuerdo | DNFB   | DNCB   |                                  |
|------------|----------|------------------|--------|--------|----------------------------------|
| Cérvix     | Preinvas | N.S.             | N.S.   | N.S.   | "p" en relación al grupo control |
|            | I-II     | <0,005           | <0,01  | <0,01  |                                  |
|            | III-IV   | <0,001           | <0,001 | <0,001 |                                  |
| Endometrio | I-II     | <0,01            | <0,01  | <0,05  |                                  |
|            | III-IV   | <0,001           | <0,001 | <0,001 |                                  |
| Ovario     | I-II     | N.S.             | N.S.   | N.S.   |                                  |
|            | III-IV   | <0,01            | <0,01  | <0,01  |                                  |
| Vulva-vag. | I        | N.S.             | N.S.   | N.S.   |                                  |
| Mama       | I-II     | N.S.             | N.S.   | N.S.   |                                  |
|            | III-IV   | <0,001           | <0,001 | <0,01  |                                  |
| TOTAL      | Preinvas | N.S.             | N.S.   | N.S.   |                                  |
|            | I-II     | <0,01            | <0,01  | <0,01  |                                  |
|            | III-IV   | <0,001           | <0,001 | <0,005 |                                  |

Tabla X .-Cálculo estadístico de los resultados correspondientes a la tabla anterior (IX).

en el cáncer de ovario la diferencia no es tan acentuada ( $p < 0,01$ ) debido posiblemente al escaso número de observaciones.

En los estadios de enfermedad localizada (I-II) la incidencia de positividades es también inferior a la del grupo control, hecho que se confirma estadísticamente para el cáncer cervical ( $p < 0,005$ ) y de endometrio ( $p < 0,01$ ) mientras que en el caso de la mama y ovario la falta de significancia estadística puede explicarse por disponer de un menor número de enfermas estudiadas. Esto último unido al hecho de que en los cinco casos se trataba de un estadio I, puede ser la razón del 100% de positividades hallado para el grupo de vulva y vagina.

Incluyendo en un sólo grupo todos los tipos de neoplasias ginecológicas estudiadas (Tabla IX) se comprueban los hechos referidos para cada una de ellas independientemente, es decir, una disminución en el porcentaje de reacciones positivas para todos los estadios, en relación al grupo control, con valores cada vez más bajos a medida que avanza el grado de enfermedad.

La inclusión de los diferentes cánceres ginecológicos en un sólo grupo es admisible si se tiene en

| Localización    | n  | Ags. de recuerdo |          | DNFB     |          | DNCB     |          |
|-----------------|----|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                 |    | -                | +        | -        | +        | -        | +        |
| Cérvix*         | 32 | 16 (50%)         | 16 (50%) | 16 (50%) | 16 (50%) | 12 (37%) | 20 (63%) |
| Ovario*         | 9  | 4 (44%)          | 5 (56%)  | 5 (56%)  | 4 (44%)  | 5 (56%)  | 4 (44%)  |
| Endometrio*     | 23 | 14 (60%)         | 9 (40%)  | 8 (35%)  | 15 (65%) | 12 (52%) | 11 (48%) |
| Vulva - vagina* | 5  | 0 (0%)           | 5 (100%) | 1 (20%)  | 4 (80%)  | 1 (20%)  | 4 (80%)  |
| Mama*           | 18 | 9 (50%)          | 9 (50%)  | 10 (55%) | 8 (45%)  | 7 (39%)  | 11 (61%) |

\* Por test  $X^2$  no existen diferencias significativas para los diferentes grupos entre sí, pero sí entre cada grupo y el control.

Tabla XI .- Incidencia de positividad en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada según las diferentes localizaciones de la neoplasia.

| Histología          | n  | Ags. de recuerdo |           | DNFB     |          | DNFB      |           |
|---------------------|----|------------------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|
|                     |    | -                | +         | -        | +        | -         | +         |
| Preinvasivo*        | 8  | 1 (12,5%)        | 7 (87,5%) | 2 (25%)  | 6 (75%)  | 1 (12,5%) | 7 (87,5%) |
| Adenocarcinoma*     | 45 | 26 (58%)         | 19 (42%)  | 26 (58%) | 19 (42%) | 18 (40%)  | 27 (60%)  |
| Epidermoide*        | 26 | 13 (50%)         | 13 (50%)  | 16 (61%) | 10 (39%) | 12 (47%)  | 14 (53%)  |
| Cistadenocarcinoma* | 9  | 4 (44%)          | 5 (56%)   | 4 (44%)  | 5 (56%)  | 5 (56%)   | 4 (44%)   |

\* Por test X<sup>2</sup> no existen diferencias significativas para los diferentes grupos entre sí, pero sí entre cada grupo y el control.

Tabla XII .-Distribución de positividades en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada según los diferentes tipos histológicos.



## II.- SENSIBILIZACION AL DINITROFLUOROBENCENO (DNFB).

De los 50 individuos control, 44 (88%) presentaron reacción a este alérgeno primario. Esta incidencia es superior a la de todos los grupos de casos problema (Tabla IX) apreciándose también con esta sustancia un incremento en el número de resultados negativos al avanzar el estadio clínico de la neoplasia.

Estadísticamente se comprueban diferencias altamente significativas en relación al grupo control para los estadios avanzados de la enfermedad. Para el cáncer de ovario, el menor número de casos estudiados hace que la diferencia no sea tan manifiesta.

Para fases no tan avanzadas (estadios I y II) existe también una disminución en la capacidad de respuesta al DNFB si se compara con el grupo control, hecho que se corrobora estadísticamente en el cáncer de cuello uterino y de endometrio.

También con el DNFB se observa una depresión de la respuesta inmunitaria que se intensifica al avanzar el estadio clínico, cuando agrupamos los diferentes tipos de neoplasia estudiados (Tabla IX).

La diferencia entre el grupo de pacientes con cáncer cervical preinvasivo y el grupo control, es al-

go mayor para el DNFB que para los antígenos standar, pero tampoco es estadísticamente significativa.

Tampoco se aprecian diferencias de reacción al DNFB si se comparan las neoplasias estudiadas entre sí según su localización (Tabla XI) o tipo histológico (Tabla XII).

Sin embargo, sea cual sea el tipo histológico o el órgano de asiento de la neoplasia, existen diferencias significativas con el grupo control.

También el test  $\chi^2$  demuestra que el aumento de reacciones negativas al DNFB paralelamente al estadio clínico es significativo para el cáncer de mama ( $p < 0,05$ ), de cuello uterino si se compara el grupo de cánceres preinvasivos con el de los invasivos ( $p < 0,05$ ), y al considerar los diferentes tipos de neoplasia en un sólo grupo ( $p < 0,05$ ). Esta diferencia estadística se comprobaría también para el cáncer de endometrio y ovario si se dispusiera de un mayor número de casos.

### III.- SENSIBILIZACION AL DINITROCLOROBENCENO (DNCB).

El 90% de los componentes del grupo control mostraron la reacción alérgica típica, con edema y/o vesiculación, de la sensibilización por DNCB.

Los resultados son casi superponibles a los obtenidos con el dinitrofluorobenceno (Tabla IX). Como con ésta última sustancia se aprecia una disminución en la capacidad de respuesta al alérgeno en todos los grupos estudiados, disminución que se hace cada vez más evidente al avanzar el estadio clínico de la neoplasia. La única diferencia a destacar es que el porcentaje de positividades para el DNCB en el grupo de cáncer preinvasivo (87,5%) se aproxima más al del grupo control (90%) que para el DNFB.

Los mismos hechos se observan al valorar globalmente por estadios los diferentes tipos de cáncer investigados.

El estudio estadístico pone de manifiesto la menor proporción de reacciones positivas al DNCB para los diferentes grupos analizados en comparación con el grupo control (Tabla X). Asimismo se verifica (test  $\chi^2$ ) la progresiva falta de respuesta al avanzar el grado clínico de la enfermedad para el cáncer de cérvix ( $p < 0,05$ ),

de ovario ( $p < 0,001$ ) y al valorar conjuntamente por estadios todos los cánceres estudiados. En los demás grupos la falta de una mayor casuística impide corroborar estadísticamente los resultados hallados.

La frecuencia de reacciones positivas al DNCB es similar para las diferentes localizaciones (Tabla XI) y variedades histológicas (Tabla XII) del cáncer ginecológico.

IV.- VALORACION SECUENCIAL DE LA HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA  
RETARDADA.

En las tablas XIII, XIV y XV se exponen los resultados obtenidos al correlacionar la evolución clínica de las pacientes con la valoración periódica de la inmunidad celular a través de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.

Se ha considerado la evolución como desfavorable en los casos en que durante el período de seguimiento y valoración inmunitaria de la paciente, ha habido una mala respuesta a la terapéutica con progresión de la neoplasia, aparición de recidivas o metástasis o se ha producido el exitus de la enferma.

En los casos en que los repetidos controles clínicos, analíticos y radiológicos han sido negativos, se ha considerado la evolución como favorable. Se han catalogado también así aquellas enfermas que aún estando afectas de cánceres inoperables en estadios avanzados, han presentado una buena respuesta al tratamiento paliativo sin que se manifestara progresión alguna de su enfermedad.

En 21 de las 32 neoplasias de cérvix estudiadas la respuesta cutánea a los antígenos de recuerdo fué siempre positiva o bien siendo inicialmente negativa,

| Cáncer       | Reacción a Ags recuerdo |   | Evolución clínica |              | Reacción a Ags recuerdo |   | Evolución clínica |              |
|--------------|-------------------------|---|-------------------|--------------|-------------------------|---|-------------------|--------------|
|              | +                       | - | Favorable         | Desfavorable | +                       | - | Favorable         | Desfavorable |
| Cérvix       | 21/32                   |   | * 16/21 (77%)     | 5/21 (23%)   | 11/32                   |   | * 1/11 (10%)      | 10/11 (90%)  |
| Endometrio   | 13/23                   |   | + 12/13 (92%)     | 1/13 (8%)    | 10/23                   |   | + 0/10 (0%)       | 10/10 (100%) |
| Ovario       | 5/9                     |   | + 5/5 (100%)      | 0/5 (0%)     | 4/9                     |   | + 0/4 (0%)        | 4/4 (100%)   |
| Vulva - vag. | 5/5                     |   | 5/5 (100%)        | 0/5 (0%)     | —                       |   | —                 | —            |
| Trompa       | —                       |   | —                 | —            | 1                       |   | 0                 | 1            |
| Mama         | 8/18                    |   | # 8/8 (100%)      | 0/8 (0%)     | 10/18                   |   | # 1/10 (10%)      | 9/10 (90%)   |

\* p &lt; 0,001      +p &lt; 0,05

+ p &lt; 0,05      # p &lt; 0,001

Tabla XIII .-Correlación entre reacción secuencial a los antígenos de recuerdo y evolución clínica.

se positivizó posteriormente tras el tratamiento o en el transcurso del mismo. De estas 21 pacientes sólo 5 (23%) evolucionaron desfavorablemente, mientras que las 16 restantes (77%) presentaron una evolución clínica favorable (Tabla XIII).

Esto contrasta con el grupo de enfermas que presentaron una respuesta constantemente negativa frente a los antígenos o cuya respuesta se negativizó tras haber sido inicialmente positiva. De 11 de estas pacientes sólo una de ellas (10%) evolucionó favorablemente, mientras que el resto (90%) presentó una evolución desfavorable (Tabla XIII).

La diferencia estadística entre ambos grupos es altamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Trece de las veintitrés enfermas con cáncer de endometrio, cinco de las nueve afectas de cáncer de ovario, las cinco pacientes con cáncer de vulva o vagina y ocho de las que presentaban un cáncer de mama, manifestaron también una reacción positiva a los antígenos standard desde el primer momento o positivizaron su respuesta en controles sucesivos. Los porcentajes de evoluciones favorables en estos grupos fueron elevados: 92% para el cáncer de endometrio y 100% para el cáncer de ovario, de vulva-vagina y de mama (Tabla XIII).

Existen diferencias claramente significativas al comparar estas cifras con la proporción de casos con evolución favorable observados en el grupo correspondiente de cada neoplasia en que la reacción fué ya inicialmente negativa o se negativizó durante el seguimiento efectuado (Tabla XIII).

Algo similar se observa al estudiar la secuencia de reacciones presentadas por las pacientes frente a los sensibilizantes primarios (DNFB y DNCB) (Tablas XIV y XV).

De nuevo se comprueba aquí que la persistencia de una respuesta positiva al alérgeno desde el momento de la primera prueba previa al inicio del tratamiento, o la positivización de la misma en el transcurso de la terapéutica, se acompaña de un elevado índice de evoluciones favorables. El porcentaje es estadísticamente superior al observado cuando no existe respuesta a los alérgenos o si ésta se negativizó tras haber sido inicialmente positiva. Mientras que para el primer grupo el número de casos favorables oscila alrededor del 80%, para el segundo es sólo del 20% aproximadamente por término medio.



|              | Reacción al DNFB |       | Evolución clínica |              | Reacción al DNFB |             | Evolución clínica |              |
|--------------|------------------|-------|-------------------|--------------|------------------|-------------|-------------------|--------------|
|              | +                | -     | Favorable         | Desfavorable | -                | +           | Favorable         | Desfavorable |
| Cáncer       | +                | -     |                   |              | -                | +           |                   |              |
|              | →                | →     |                   |              | →                | →           |                   |              |
|              | -                | -     |                   |              | +                | +           |                   |              |
|              | →                | →     |                   |              | -                | -           |                   |              |
|              | +                | -     |                   |              | +                | -           |                   |              |
|              | →                | →     |                   |              | -                | -           |                   |              |
|              | +                | -     |                   |              | +                | -           |                   |              |
| Cérvix       | 19/32            | 13/32 | * 16/19 (84%)     | 3/19 (16%)   | 13/32            | * 1/13 (8%) | 12/13 (92%)       |              |
| Endometrio   | 15/23            | 8/23  | + 12/15 (80%)     | 3/15 (20%)   | 8/23             | + 0/8 (0%)  | 8/8 (100%)        |              |
| Ovario       | 5/9              | 4/9   | 4/5 (80%)         | 1/5 (20%)    | 4/9              | 1/4 (25%)   | 3/4 (75%)         |              |
| Vulva - vag. | 4/5              | 1/5   | 4/4 (100%)        | 0/4 (0%)     | 1/5              | 1/1         | 0/1               |              |
| Trompa       | —                | 1     | —                 | —            | 1                | 0           | 1                 |              |
| Mama         | 10/18            | 8/18  | # 9/10 (90%)      | 1/10 (10%)   | 8/18             | # 0/8 (0%)  | 8/8 (100%)        |              |

\* P &lt; 0,001

+ P &lt; 0,05

# P &lt; 0,001

Tabla XIV .-Correlación entre reacción secuencial al DNFB y evolución clínica

| Cáncer     | Reacción al DNCB |   | Evolución clínica |              | Reacción al DNCB |   | Evolución clínica |              |
|------------|------------------|---|-------------------|--------------|------------------|---|-------------------|--------------|
|            | +                | - | Favorable         | Desfavorable | +                | - | Favorable         | Desfavorable |
| Cérvix     | 21/32            |   | * 17/21(81%)      | 4/21(19 %)   | 11/32            |   | * 0/11( 0%)       | 11/11 (100%) |
| Endometrio | 16/23            |   | + 11/16(69%)      | 5/16(31 %)   | 7/23             |   | + 1/7 (14 %)      | 6/7 ( 86%)   |
| Ovario     | 4/9              |   | 4/4 (100%)        | 0/4 ( 0 %)   | 5/9              |   | 1/5 (20%)         | 4/5 ( 80%)   |
| Vulva-vag. | 5/5              |   | 5/5 (100%)        | 0/5 ( 0 %)   | —                |   | —                 | —            |
| Trompa     | 1                |   | 0                 | 1            | —                |   | —                 | —            |
| Mama       | 11/18            |   | # 8/11( 72%)      | 3/11 ( 28%)  | 7/18             |   | # 1/7(14,5%)      | 6/7 ( 85,5%) |

\* p &lt; 0,001

+ p &lt; 0,05

# p &lt; 0,05

Tabla XV.-Correlación entre reacción secuencial al DNCB y evolución clínica.

V.- DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS CUANTITATIVAS.

Los resultados expuestos en las Tablas XVI, XVII y XVIII ponen de manifiesto las diferencias existentes entre los grupos de pacientes cancerosas y el grupo control, para los tres tipos de inmunoglobulinas estudiadas (IgG, IgM, IgA).

De forma global podemos decir que en el cáncer ginecológico existe una elevación de las IgG y de las IgA y una disminución de las IgM. La alteración es más intensa para las dos primeras y algo más para la IgG. En los grupos en que la disminución de IgM no es significativa estadísticamente en relación al grupo control, este hecho puede explicarse por el escaso número de observaciones disponibles.

Si bien para ciertos tipos de neoplasia se observa una tendencia a que la alteración en el valor de inmunoglobulinas con respecto al grupo control se acentúe al progresar el estadio de la neoplasia, ello no se cumple en todos los casos y las diferencias no son significativas. Por otra parte téngase en cuenta que si bien las diferencias existentes con el grupo control ponen de manifiesto un posible trastorno inmunitario en el cáncer, la mayoría de valores de inmunoglobulinas cuantitativas halladas en las

| Cáncer       | Estadío   | n  | $\bar{x}$ | s      | "p" en relación al grupo control |
|--------------|-----------|----|-----------|--------|----------------------------------|
| Cérvix       | Preinvas. | 8  | 1387,5    | 387,58 | < 0,001                          |
|              | I-II      | 10 | 1411,0    | 547,89 | < 0,001                          |
|              | III-IV    | 14 | 1604,29   | 380,60 | < 0,001                          |
| Ovario       | I-II      | 4  | 1477,5    | 185,36 | < 0,001                          |
|              | III-IV    | 5  | 1538,0    | 435,68 | < 0,001                          |
| Endometrio   | I-II      | 12 | 1345,83   | 274,27 | < 0,001                          |
|              | III-IV    | 23 | 1340,91   | 378,43 | < 0,001                          |
| Vulva - vag. | I         | 5  | 1133,0    | 175,91 | N.S.                             |
| Mama         | I-II      | 9  | 1242,22   | 205,05 | < 0,01                           |
|              | III-IV    | 9  | 1470,0    | 632,10 | < 0,001                          |

|            |                    |    |         |        |         |
|------------|--------------------|----|---------|--------|---------|
| Histología | Preinvasivo        | 8  | 1387,5  | 387,58 | < 0,001 |
|            | Adenocarcinoma     | 45 | 1342,0  | 383,41 | < 0,001 |
|            | Epidermoide        | 26 | 1474,81 | 450,05 | < 0,001 |
|            | Cistadenocarcinoma | 9  | 1511,11 | 329,87 | < 0,001 |

|              |                |    |         |        |         |
|--------------|----------------|----|---------|--------|---------|
| Localización | Cervix         | 32 | 1489,69 | 438,68 | < 0,001 |
|              | Ovario         | 9  | 1511,11 | 329,87 | < 0,001 |
|              | Endometrio     | 23 | 1343,48 | 320,49 | < 0,001 |
|              | Vulva - vagina | 5  | 1133,0  | 175,91 | N.S.    |
|              | Mama           | 18 | 1356,11 | 470,68 | < 0,001 |

|               |    |        |        |   |
|---------------|----|--------|--------|---|
| Grupo control | 50 | 1031,0 | 200,38 | — |
|---------------|----|--------|--------|---|

Tabla XVI .-Comparacion de los valores de IgG (en mg %) según estadío, tipo histológico y localización de la neoplasia con el grupo control.

| Cáncer     | Estadio   | n  | $\bar{x}$ | s      | "p" en relación al grupo control |
|------------|-----------|----|-----------|--------|----------------------------------|
| Cérvix     | Preinvas. | 8  | 192,63    | 78,7   | N.S.                             |
|            | I-II      | 10 | 150,2     | 29,8   | < 0,05                           |
|            | III-IV    | 14 | 128,86    | 40,9   | < 0,005                          |
| Ovario     | I-II      | 4  | 247,25    | 41,27  | N.S.                             |
|            | III-IV    | 5  | 153,4     | 123,81 | N.S.                             |
| Endometrio | I-II      | 12 | 174,42    | 79,98  | N.S.                             |
|            | III-IV    | 11 | 117,0     | 36,64  | < 0,001                          |
| Vulva-vag. | I         | 5  | 93,20     | 55,08  | < 0,01                           |
| Mama       | I-II      | 9  | 142,89    | 85,89  | < 0,05                           |
|            | III-IV    | 9  | 127,22    | 36,07  | < 0,01                           |

|            |                    |    |        |        |         |
|------------|--------------------|----|--------|--------|---------|
| Histología | Preinvasivo        | 8  | 192,63 | 78,70  | N.S.    |
|            | Adenocarcinoma     | 45 | 142,20 | 64,25  | < 0,001 |
|            | Epidermoide        | 26 | 127,04 | 42,23  | < 0,001 |
|            | Cistadenocarcinoma | 9  | 195,11 | 103,68 | N.S.    |

|              |                |    |        |        |        |
|--------------|----------------|----|--------|--------|--------|
| Localización | Cérvix         | 32 | 151,47 | 55,01  | < 0,01 |
|              | Ovario         | 9  | 195,11 | 103,68 | N.S.   |
|              | Endometrio     | 23 | 146,96 | 68,33  | < 0,01 |
|              | Vulva - vagina | 5  | 93,20  | 55,08  | < 0,01 |
|              | Mama           | 18 | 135,06 | 64,41  | < 0,01 |

|               |    |       |      |   |
|---------------|----|-------|------|---|
| Grupo control | 50 | 200,1 | 74,2 | — |
|---------------|----|-------|------|---|

Tabla XVII .-Comparación de los valores de IgM (en mg %) según estadio clínico tipo histológico y localización de la neoplasia con el grupo control,

| Cáncer       | Estadío   | n  | $\bar{x}$ | s      | "p" en relación al grupo control |
|--------------|-----------|----|-----------|--------|----------------------------------|
| Cérvix       | Preinvas. | 8  | 253,88    | 63,46  | <0,001                           |
|              | I-II      | 10 | 300,6     | 97,63  | <0,001                           |
|              | III-IV    | 14 | 286,64    | 113,05 | <0,001                           |
| Ovario       | I-II      | 4  | 218,5     | 75,64  | <0,01                            |
|              | III-IV    | 5  | 347,4     | 100,63 | <0,001                           |
| Endometrio   | I-II      | 12 | 366,67    | 518,95 | <0,01                            |
|              | III-IV    | 11 | 303,18    | 293,45 | <0,001                           |
| Vulva - vag. | I         | 5  | 324,6     | 106,63 | <0,001                           |
| Mama         | I-II      | 9  | 260,33    | 95,44  | <0,001                           |
|              | III-IV    | 9  | 366,11    | 228,91 | <0,001                           |

|            |                    |    |        |        |        |
|------------|--------------------|----|--------|--------|--------|
| Histología | Preinvasivo        | 8  | 220,50 | 56,54  | <0,001 |
|            | Adenocarcinoma     | 45 | 316,27 | 320,20 | <0,001 |
|            | Epidermoide        | 26 | 311,65 | 100,24 | <0,001 |
|            | Cistadenocarcinoma | 9  | 290,11 | 108,74 | <0,001 |

|              |                |    |        |        |        |
|--------------|----------------|----|--------|--------|--------|
| Localización | Cérvix         | 32 | 274,47 | 99,36  | <0,001 |
|              | Ovario         | 9  | 290,11 | 108,74 | <0,001 |
|              | Endometrio     | 23 | 336,30 | 418,15 | <0,01  |
|              | Vulva - vagina | 5  | 324,60 | 106,63 | <0,001 |
|              | Mama           | 18 | 313,22 | 178,63 | <0,001 |

|               |    |       |      |   |
|---------------|----|-------|------|---|
| Grupo control | 50 | 135,5 | 53,6 | — |
|---------------|----|-------|------|---|

Tabla XVIII .-Comparación de los valores de IgA (en mg %) según estadío, tipo histológico y localización de la neoplasia con el grupo control.

pacientes neoplásicas se encontraban dentro de los límites de normalidad de nuestro laboratorio; ahora bien, en conjunto existe un desplazamiento hacia los límites altos para la IgG e IgA y hacia los valores más bajos para la IgM, en las pacientes con cáncer ginecológico.

La alteración en los niveles de inmunoglobulinas se observa también para el cáncer cervical preinvasivo. Las diferencias con relación al grupo control son estadísticamente significativas para la IgG e IgA pero no para la IgM a pesar de ser también inferior el valor promedio en el grupo de enfermas neoplásicas.

Obsérvese que los grupos de cáncer de ovario y preinvasivo son los menos numerosos y que a excepción de los mismos se comprueba el tipo de alteración citada antes para cada tipo de inmunoglobulina al agrupar las neoplasias según histiología y localización.

Ni los valores iniciales ni los secuenciales de inmunoglobulinas cuantitativas se nos han mostrado útiles para establecer un pronóstico o paralelismo con la evolución clínica.

Es de destacar el caso de la paciente R.F.A. (cáncer de endometrio estadio I) que en cinco de siete

bcasiones en que se determinaron sus niveles de inmunoglobulinas no pudo detectarse la IgA. Los otros dos valores fueron de 27 mg%, inferiores a la normalidad del laboratorio para esta inmunoglobulina (límite inferior 80 mg%).



VI.- LINFOCITOS T y B

Para el grupo control hemos obtenido con la técnica utilizada un valor promedio de 36,88% de linfocitos T y de 22,82% de linfocitos B. Estas cifras son algo inferiores a las halladas por otras técnicas más sensibles capaces de detectar casi la totalidad de estas dos subpoblaciones linfocitarias; sin embargo se mantienen los valores relativos entre ambos tipos celulares por lo que es correcta para detectar diferencias entre un grupo control y otro problema.

Como se observa en la tabla XIX hemos hallado una disminución en el porcentaje de células T para todos los grupos y subgrupos estudiados, siendo la diferencia altamente significativa ( $p < 0,001$ ) en todos los casos excepto para el cáncer preinvasivo en que la diferencia no es tan marcada ( $p < 0,01$ ) pero es interesante el hecho de que también en estas lesiones iniciales exista una disminución de linfocitos T.

En algunos tipos de neoplasia como la de endometrio se observan unos valores algo más bajos en los estadios más avanzados de la enfermedad, pero ni estas cifras iniciales ni las halladas de forma seriada durante el período de seguimiento de las pacientes han mostrado tener un va

| Cáncer      | Estadio   | n  | $\bar{x}$ | s     | "p" en relación al grupo control |
|-------------|-----------|----|-----------|-------|----------------------------------|
| Cérvix      | Preinvas. | 8  | 29,50     | 8,38  | <0,01                            |
|             | I-II      | 10 | 28,30     | 10,2  | <0,001                           |
|             | III-IV    | 14 | 25,43     | 7,68  | <0,001                           |
| Ovario      | I-II      | 4  | 23,25     | 4,11  | <0,001                           |
|             | III-IV    | 5  | 24,0      | 7,87  | <0,001                           |
| Endometrio  | I-II      | 12 | 26,0      | 3,81  | <0,001                           |
|             | III-IV    | 11 | 20,09     | 10,36 | <0,001                           |
| Vulva - vag | I         | 5  | 17,40     | 9,42  | <0,001                           |
| Mama        | I-II      | 9  | 26,78     | 6,14  | <0,001                           |
|             | III-IV    | 9  | 23,89     | 7,69  | <0,001                           |

|            |                    |    |       |      |        |
|------------|--------------------|----|-------|------|--------|
| Histología | Preinvasivo        | 8  | 29,50 | 8,38 | <0,01  |
|            | Adenocarcinoma     | 45 | 25,09 | 8,29 | <0,001 |
|            | Epidermoide        | 26 | 23,31 | 8,27 | <0,001 |
|            | Cistadenocarcinoma | 9  | 23,67 | 6,12 | <0,001 |

|              |                |    |       |      |        |
|--------------|----------------|----|-------|------|--------|
| Localización | Cérvix         | 32 | 27,34 | 8,60 | <0,001 |
|              | Ovario         | 9  | 23,67 | 5,83 | <0,001 |
|              | Endometrio     | 23 | 23,17 | 7,87 | <0,001 |
|              | Vulva - vagina | 5  | 17,40 | 9,42 | <0,001 |
|              | Mama           | 18 | 25,33 | 6,91 | <0,001 |

|               |    |       |      |   |
|---------------|----|-------|------|---|
| Grupo control | 50 | 36,88 | 6,16 | — |
|---------------|----|-------|------|---|

Tabla XIX .-Comparación del porcentaje de linfocitos T (en %) según estadio, tipo histológico y localización de la neoplasia con el grupo control.

lor pronóstico. Para la mayoría de pacientes la cifra de linfocitos T se ha mantenido por debajo de la normalidad a lo largo de todo el estudio.

Las diferencias con el grupo control se man tienen ( $p < 0,001$ ) cuando agrupamos las pacientes por tipos histológicos o por localización de la neoplasia (Tabla XIX).

A diferencia de lo que ocurre con los linfocitos T los valores de linfocitos B son similares a los del grupo control para todos los tipos de cáncer estudiados (Tabla XX). Únicamente en el cáncer de endometrio en fases avanzadas se observa una disminución en la cifra de linfocitos B en relación al grupo control ( $p < 0,02$ ).

Tampoco existen diferencias cuando se compara el grupo control con las diferentes localizaciones o variedades histológicas de la neoplasia.

No se han observado oscilaciones importantes en el porcentaje de linfocitos B a lo largo de las de terminaciones seriadas realizadas en cada paciente. Tampoco este parámetro posee valor pronóstico.

| Cáncer      | Estadio   | n  | $\bar{x}$ | s     | "p" en relación al grupo control |
|-------------|-----------|----|-----------|-------|----------------------------------|
| Cérvix      | Preinvas. | 8  | 22,63     | 6,05  | N.S.                             |
|             | I-II      | 10 | 24,0      | 7,75  | N.S.                             |
|             | III-IV    | 14 | 21,5      | 6,57  | N.S.                             |
| Ovario      | I-II      | 4  | 22,5      | 6,45  | N.S.                             |
|             | III-IV    | 5  | 26,2      | 5,22  | N.S.                             |
| Endometrio  | I-II      | 12 | 21,5      | 7,78  | N.S.                             |
|             | III-IV    | 11 | 17,18     | 7,64  | < 0,02                           |
| Vulva -vag. | I         | 5  | 27        | 11,38 | N.S.                             |
| Mama        | I-II      | 9  | 22,33     | 4,50  | N.S.                             |
|             | III-IV    | 9  | 22,22     | 8,33  | N.S.                             |

|            |                    |    |       |      |      |
|------------|--------------------|----|-------|------|------|
| Histología | Preinvasivo        | 8  | 22,63 | 6,05 | N.S. |
|            | Adenocarcinoma     | 45 | 20,84 | 6,13 | N.S. |
|            | Epidermoide        | 26 | 23,50 | 8,31 | N.S. |
|            | Cistadenocarcinoma | 9  | 24,56 | 5,75 | N.S. |

|              |               |    |       |       |      |
|--------------|---------------|----|-------|-------|------|
| Localización | Cérvix        | 32 | 21,94 | 7,80  | N.S. |
|              | Ovario        | 9  | 24,56 | 5,75  | N.S. |
|              | Endometrio    | 23 | 20,30 | 7,21  | N.S. |
|              | Vulva -vagina | 5  | 27,0  | 11,38 | N.S. |
|              | Mama          | 18 | 22,28 | 6,50  | N.S. |

|               |    |       |      |   |
|---------------|----|-------|------|---|
| Grupo control | 50 | 22,82 | 6,22 | — |
|---------------|----|-------|------|---|

Tabla XX .-Comparación del porcentaje de linfocitos B (en %) según estadio, tipo histológico y localización de la neoplasia con el grupo control.

VII.- TEST DE TRANSFORMACION LINFOBLASTICA (TTL).

El 50,78% de los linfocitos de los individuos control experimentaron una transformación blástica al ser estimulados por la fitohemaglutinina (PHA).

Esta cifra fué estadísticamente muy superior ( $p < 0,001$ ) al valor promedio hallado para los grupos de pacientes neoplásicas; sólo en el caso del cáncer de ovario y de vulva y vagina no hubo diferencias significativas en relación al grupo control debido al menor número de pacientes de que se dispone. (Tabla XXI).

Relacionado con esto último se observa que el único grupo histológico cuyo valor del TTL es parecido al normal, corresponde al cistadenocarcinoma. Asimismo son las localizaciones ováricas y vulvo-vaginal las dos únicas que no presentan diferencias significativas con el grupo control.

Por lo demás, el resto de variedades histológicas y de localizaciones muestran unos valores de TTL significativamente diferentes ( $p < 0,001$ ) del control.

La cifra de TTL inicial no guarda relación con el estadio clínico del cáncer y ni aquella ni las determinaciones seriadas guardaron relación con la evolución clínica de las pacientes.

| Cáncer      | Estadio   | n  | $\bar{x}$ | s     | p* en relación al grupo control |
|-------------|-----------|----|-----------|-------|---------------------------------|
| Cérvix      | Preinvas. | 8  | 40,0      | 6,53  | <0,001                          |
|             | I-II      | 10 | 43,05     | 6,41  | <0,001                          |
|             | III-IV    | 14 | 46,11     | 7,91  | <0,01                           |
| Ovario      | I-II      | 4  | 52,5      | 10,47 | N.S.                            |
|             | III-IV    | 5  | 52,9      | 11,84 | N.S.                            |
| Endometrio  | I-II      | 12 | 41,83     | 7,18  | <0,001                          |
|             | III-IV    | 11 | 38,82     | 3,39  | <0,001                          |
| Vulva -vag. | I         | 5  | 48,5      | 8,87  | N.S.                            |
| Mama        | I-II      | 9  | 39,44     | 16,8  | <0,001                          |
|             | III-IV    | 9  | 42,61     | 6,98  | <0,001                          |

|            |                    |    |       |       |        |
|------------|--------------------|----|-------|-------|--------|
| Histología | Preinvasivo        | 8  | 40,0  | 6,53  | <0,001 |
|            | Adenocarcinoma     | 45 | 40,82 | 6,02  | <0,001 |
|            | Epidermoide        | 26 | 45,87 | 7,81  | <0,001 |
|            | Cistadenocarcinoma | 9  | 52,72 | 10,55 | N.S.   |

|              |               |    |       |       |        |
|--------------|---------------|----|-------|-------|--------|
| Localización | Cérvix        | 32 | 43,53 | 7,34  | <0,001 |
|              | Ovario        | 9  | 52,72 | 10,55 | N.S.   |
|              | Endometrio    | 23 | 40,39 | 5,77  | <0,001 |
|              | Vulva -vagina | 5  | 48,5  | 8,87  | N.S.   |
|              | Mama          | 18 | 41,03 | 6,88  | <0,001 |

|               |    |       |      |   |
|---------------|----|-------|------|---|
| Grupo control | 50 | 50,78 | 5,58 | — |
|---------------|----|-------|------|---|

Tabla XXI .-Comparación de los valores del TTL (en %) según estadio tipo histológico y localización de la neoplasia con el grupo control.

### VIII.- LINFOCITOS TOTALES EN SANGRE PERIFÉRICA

En un grupo control de 50 personas sanas hemos hallado un valor promedio de linfocitos de 2118,6/mm<sup>3</sup>.

Comparando esta cifra con la de los grupos de enfermas cancerosas en las que se ha valorado el hemograma previo al inicio de la terapéutica, se observa una disminución significativa únicamente para los estadios avanzados del cáncer de cérvix ( $p < 0,01$ ), de ovario ( $p < 0,02$ ) y de endometrio ( $p < 0,01$ ) en relación al grupo control. (Tabla XXII).

No existen diferencias al agrupar las neoplasias según histología o localización. Solamente para el cistadenocarcinoma que corresponde al grupo de neoplasias ováricas se observa una diferencia con  $p < 0,02$ .

Las diferencias se hacen más importantes cuando se agrupan para cada tipo de neoplasia, los casos con evolución favorable y desfavorable y se comparan estos dos grupos con el control.

En la Tabla XXIII se exponen los resultados hallados. Para el cáncer de cérvix existe una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparan los grupos de evolución clínica favorable y desfavorable ( $p < 0,02$ ) y al comparar este último con el grupo control ( $p < 0,01$ ).

| Cáncer       | Estadio   | n  | $\bar{x}$ | s      | "p" en relacion al grupo control |
|--------------|-----------|----|-----------|--------|----------------------------------|
| Cérvix       | Preinvas. | 8  | 2285,63   | 693,87 | N.S.                             |
|              | I-II      | 10 | 2249,6    | 880,42 | N.S.                             |
|              | III-IV    | 14 | 1608,21   | 630,41 | <0,01                            |
| Ovario       | I-II      | 4  | 1754,0    | 948,41 | N.S.                             |
|              | III-IV    | 5  | 1295,2    | 552,01 | <0,02                            |
| Endometrio   | I-II      | 12 | 2232,17   | 641,66 | N.S.                             |
|              | III-IV    | 11 | 1345,09   | 579,05 | <0,01                            |
| Vulva - vag. | I         | 5  | 2126,80   | 351,25 | N.S.                             |
| Mama         | I-II      | 9  | 2376,44   | 413,01 | N.S.                             |
|              | III-IV    | 9  | 1742,44   | 478,48 | N.S.                             |

|            |                    |    |         |        |       |
|------------|--------------------|----|---------|--------|-------|
| Histología | Preinvasivo        | 8  | 2285,63 | 693,87 | N.S.  |
|            | Adenocarcinoma     | 45 | 1953,60 | 807,02 | N.S.  |
|            | Epidermoide        | 26 | 1892,19 | 766,48 | N.S.  |
|            | Cistadenocarcinoma | 9  | 1499,11 | 740,36 | <0,02 |

|              |                |    |         |        |       |
|--------------|----------------|----|---------|--------|-------|
| Localización | Cérvix         | 32 | 2078,0  | 905,09 | N.S.  |
|              | Ovario         | 9  | 1499,11 | 740,36 | <0,02 |
|              | Endometrio     | 23 | 1807,91 | 750,70 | N.S.  |
|              | Vulva - vagina | 5  | 2126,80 | 351,25 | N.S.  |
|              | Mama           | 18 | 2059,44 | 916,65 | N.S.  |

|               |    |        |        |   |
|---------------|----|--------|--------|---|
| Grupo control | 50 | 2118,6 | 505,86 | — |
|---------------|----|--------|--------|---|

Tabla XXII .-Comparación del número de linfocitos/mm<sup>3</sup> según estadio tipo histológico y localización de la neoplasia con un grupo control (sanos).



| Cáncer        | Evolución    | n  | $\bar{x}$ | s    | "p"      | "p" en relación al grupo control |
|---------------|--------------|----|-----------|------|----------|----------------------------------|
| Cérvix        | Favorable    | 17 | 2452      | 1014 | } <0,02  | N.S.                             |
|               | Desfavorable | 15 | 1653      | 523  |          | <0,01                            |
| Ovario        | Favorable    | 5  | 1823      | 835  | } N.S.   | N.S.                             |
|               | Desfavorable | 4  | 1094      | 369  |          | <0,001                           |
| Endometrio    | Favorable    | 12 | 2327      | 460  | } <0,001 | N.S.                             |
|               | Desfavorable | 11 | 1240      | 573  |          | <0,001                           |
| Mama          | Favorable    | 9  | 2312      | 449  | } N.S.   | N.S.                             |
|               | Desfavorable | 9  | 1806      | 1200 |          | N.S.                             |
| Grupo control |              | 50 | 2118      | 505  | —        | —                                |

Tabla XXIII .-Comparación entre linfocitos/mm<sup>3</sup> y evolución de la neoplasia.

En el cáncer de ovario no se corrobora esta dísticamente la diferencia existente entre los grupos de evolución favorable y desfavorable por disponer de pocos casos, pero sí se comprueba la diferencia entre el grupo control y el de evolución desfavorable ( $p < 0,001$ ).

Para el cáncer de endometrio existen diferencias altamente significativas cuando se comparan los dos grupos de enfermas según su evolución clínica y al comparar las que tuvieron un curso desfavorable con el grupo control. ( $p < 0,001$ ).

En el cáncer de mama no hemos hallado diferencias entre los dos grupos estudiados ni con relación al control.

## IX.- INFILTRACION LINFOCITARIA DE LOS TEJIDOS TUMORALES.

Para el estudio de este parámetro se han valorado retrospectivamente las preparaciones histológicas correspondientes al tumor primario y a los ganglios linfáticos regionales. Teniendo en cuenta que la estroma no fué siempre valorable, especialmente en aquellos casos en que hubo tratamientos radioterápicos, disponemos finalmente de 38 casos en que ha sido posible valorar la infiltración linfocitaria del tumor primario y de otros 19 en que se evaluó este dato en los ganglios linfáticos regionales.

En los tejidos tumorales primarios se ha examinado la existencia de una "infiltración" o "deplección" linfocitaria.

Para los ganglios linfáticos se ha añadido a estas dos una tercera categoría: la del "predominio de centros germinales".(Fig. 11 a 14).

Estos datos histológicos se han relacionado con la evolución clínica de las pacientes y con la existencia o no de metástasis en los ganglios linfáticos.

En las Tablas XXIV y XXV se exponen los resultados obtenidos. En el 52% de los tumores primarios estudiados se observó un patrón del tipo infiltración linfocitaria mientras que en el 48% existía una deplección. Sin

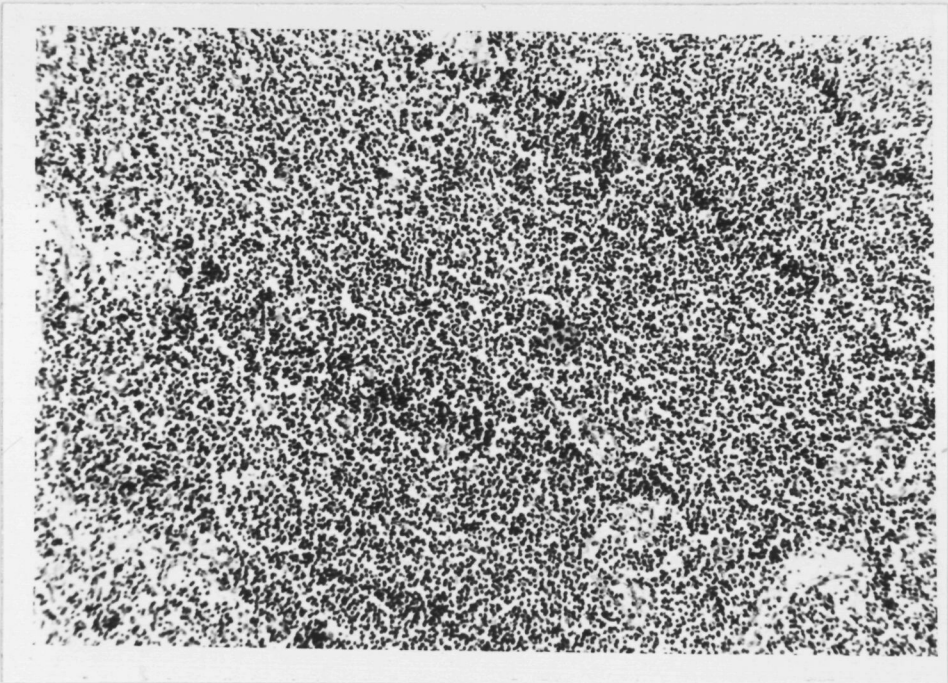


Fig. 11.- Intenso predominio linfocitario en un ganglio obtenido en intervención radical por cáncer de mama. (100 x).

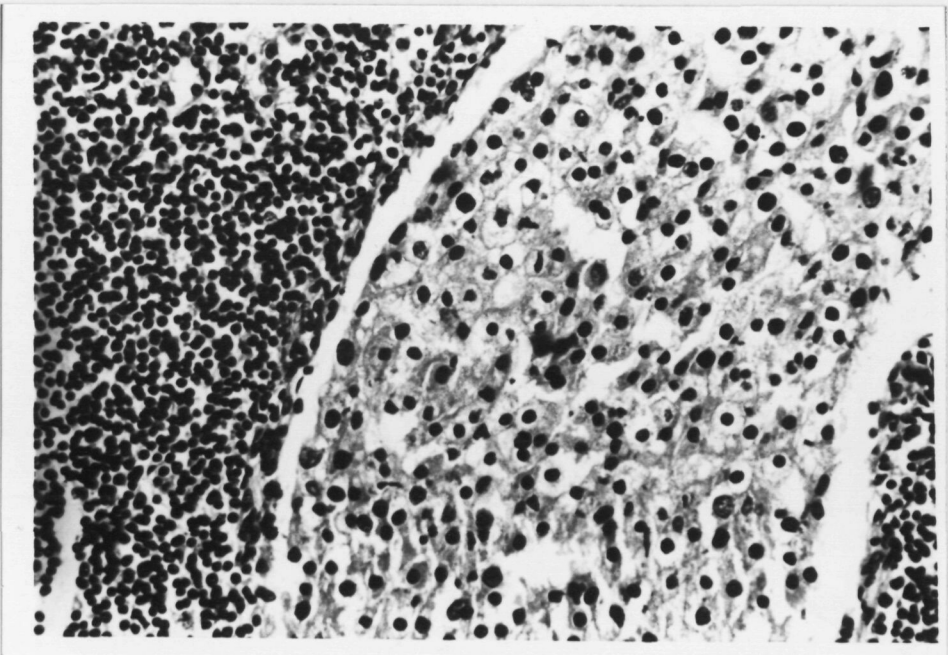


Fig. 12.- Metástasis ganglionar en un carcinoma mamario junto a intensa infiltración linfocitaria. (250 x).



Fig. 13.- Predominio de centros germinales en un ganglio linfático extirpado en un caso de cáncer endometrial. (40 x).

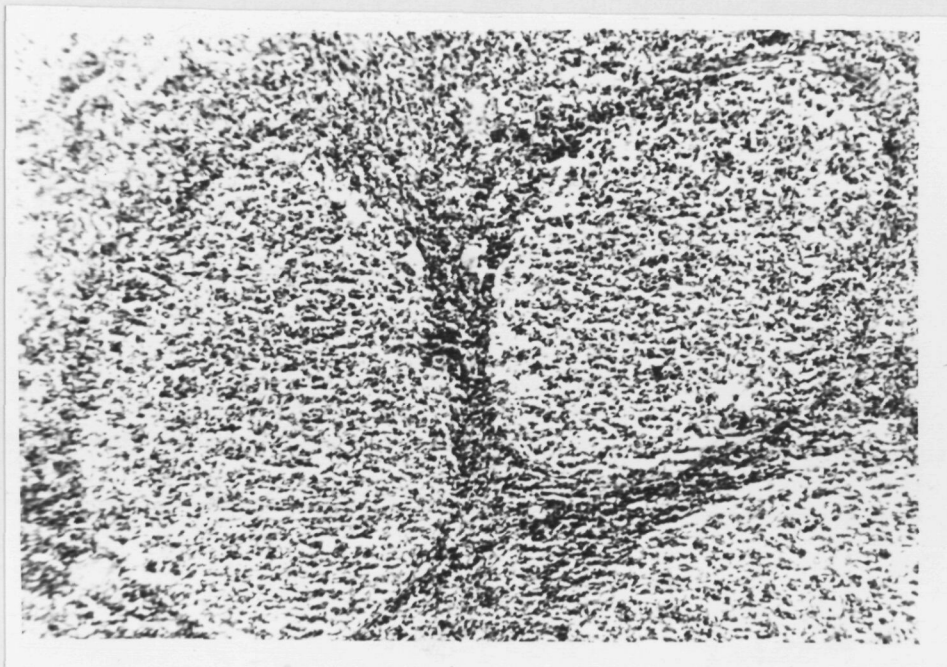


Fig. 14.- La misma preparación anterior a mayor aumento. (100 x).

| Patrón histológico        | n       | Ev. favorable | Ev. desfavorable |
|---------------------------|---------|---------------|------------------|
| Infiltración linfocitaria | 20(52%) | 15(75 %)      | 5(25%)           |
| Deplección linfocitaria   | 18(48%) | 13(73 %)      | 5(27 %)          |

Tabla XXIV .-Relación entre características histológicas del tumor primario y evolución clínica.

| Patrón histológico        | n       | Ev. favorable | Ev. desfavorable | Metástasis gs. |
|---------------------------|---------|---------------|------------------|----------------|
| Infiltración linfocitaria | 4(21%)  | 4(100%)       | 0(0%)            | 2(50%)         |
| Deplección linfocitaria   | 4(21%)  | 3(75%)        | 1(25%)           | 0              |
| Predominio c.germinales   | 11(58%) | 9(82%)        | 2(18%)           | 1(9%)          |

Tabla XXV .-Relación entre características histológicas de los ganglios linfáticos regionales y la evolución clínica y presencia de metástasis.

embargo el porcentaje de casos con evolución favorable fué similar para ambos grupos ( 75% y 73% respectivamente).

El "predominio de centros germinales" fué el patrón histológico ganglionar más frecuente (58% ), mientras que la infiltración y deplección linfocitaria presentaron una incidencia igual (21%). En el grupo con un predominio linfocitario en los ganglios no hubo ningún caso de evolución desfavorable, mientras que en los otros dos grupos la incidencia de casos desfavorables fué del 25% para la deplección linfocitaria y del 18% para el centros germinales. Las diferencias no son pues significativas, así como tampoco lo son para las distintas incidencias de metástasis ganglionares en estos tres grupos.



#### X.- DETECCION DE "MARKERS" TUMORALES.

En la figura 15 se expone la distribución de los resultados tanto positivos como negativos obtenidos para el CEA según los diferentes tipos y estadíos de las neoplasias estudiadas.

Según la técnica de Hoffmann-La Roche que nosotros utilizamos el límite superior de normalidad para el CEA se fija en 2,5 ng/ml. Nuestros casos control estuvieron por debajo de este valor.

El mayor porcentaje de positividades lo hemos hallado para los carcinomas de mama y de cérvix ( 39% para ambos).

De los 18 casos de carcinoma de mama en que se investigó la presencia del CEA en plasma, pudo detectarse en 7 (2 en estadio II, 2 en estadio III y 3 en estadio IV). En 10 de las 18 pacientes se llevó a cabo la primera determinación previamente a cualquier tipo de terapéutica y en 4 de ellas resultó positiva.

De estas 4 pacientes con CEA positivo, dos estaban afectas de un carcinoma de mama en estadio II. La paciente M.B.P. presentaban valores de 6,5 ng/ml.inicialmente; a la semana de la intervención quirúrgica el nivel

CEA ng/ml

Total positivos 23/80 (28,5 %)

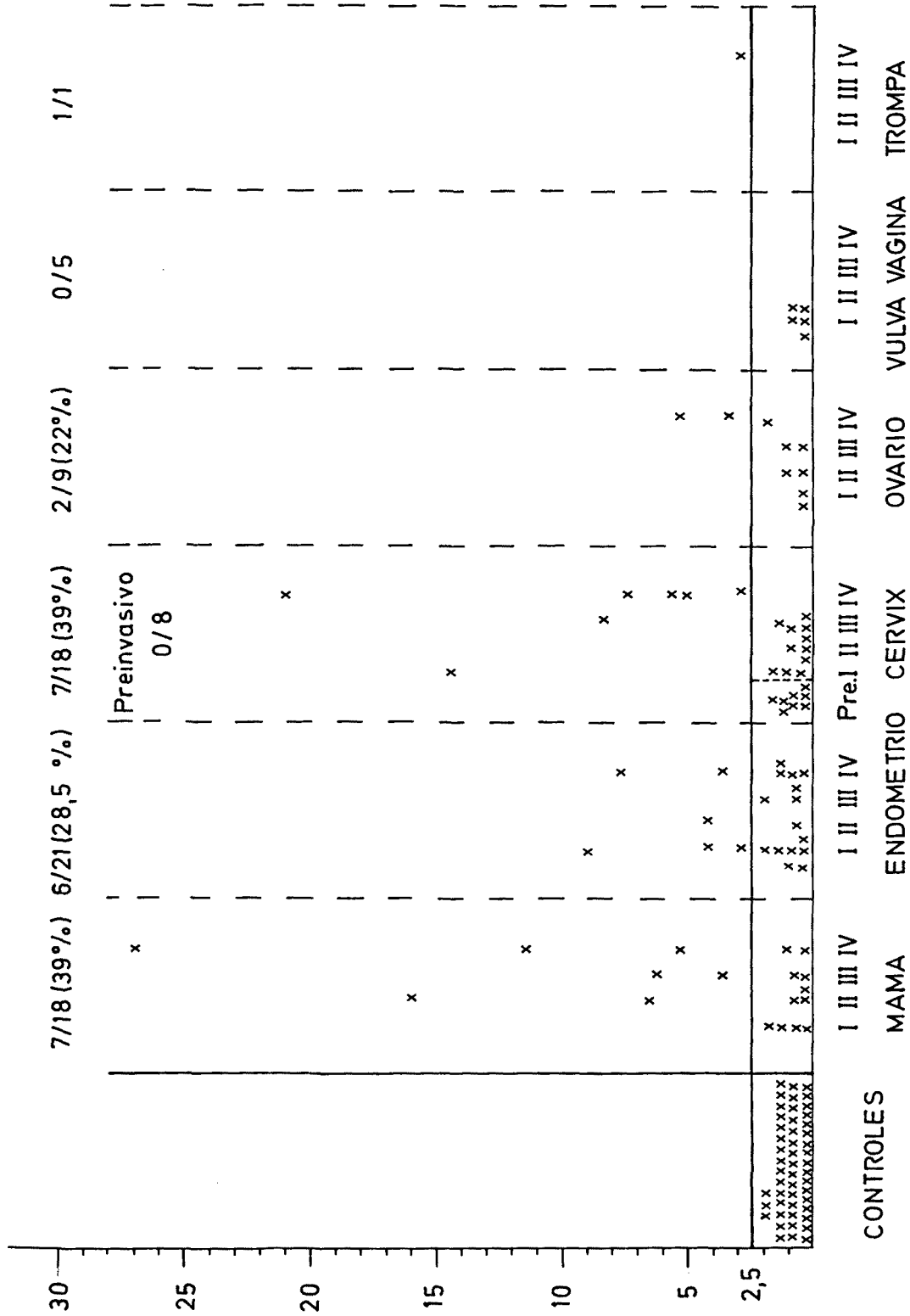


Fig. 15 .-Distribución por estadios y porcentaje de positivities para el CEA en los diferentes tipos de neoplasia (en las pacientes con más de una determinación positiva se ha tomado la primera).

de CEA descendió a 1,4 ng/ml., a las dos semanas era de 0,4 y posteriormente los resultados fueron siempre negativos en 7 controles bimensuales que se realizaron. La evolución y controles clínicos, analíticos y radiológicos efectuados han sido normales. La otra paciente (D.P.G.) diagnosticada cáncer de mama estadio II presentaba un nivel de CEA plasmático de 16 ng/ml. antes del tratamiento; tras la cirugía el CEA descendió a 3,9 ng/ml. y posteriormente tras el tratamiento ra radioterápico y citostático, seis determinaciones realizadas a intervalos de dos meses resultaron todas negativas. La evolución clínica fué favorable.

Las otras dos pacientes en las que el CEA resultó ser positivo se hallaban una en estadio III y otra en estadio IV. Esta última (C.S.C) presentaba un carcinoma metastásico y en dos determinaciones espaciadas en cuatro semanas el CEA fué superior a 10 ng/ml.; falleció a los tres meses. Sin embargo el caso más interesante de los que disponemos y el que mejor ilustra la principal utilidad del CEA, es el de la paciente D.R.P. y que se esquematiza en la fig.16. Dicha paciente tenía un CEA plasmático de 6,2 ng/ml. antes de ser intervenida quirúrgicamente; a la semana de la intervención los niveles de antígeno carcinoembriónico descendieron aproximándose al límite de la normalidad (3,3 ng/ml.). Sin embargo a las dos semanas de la

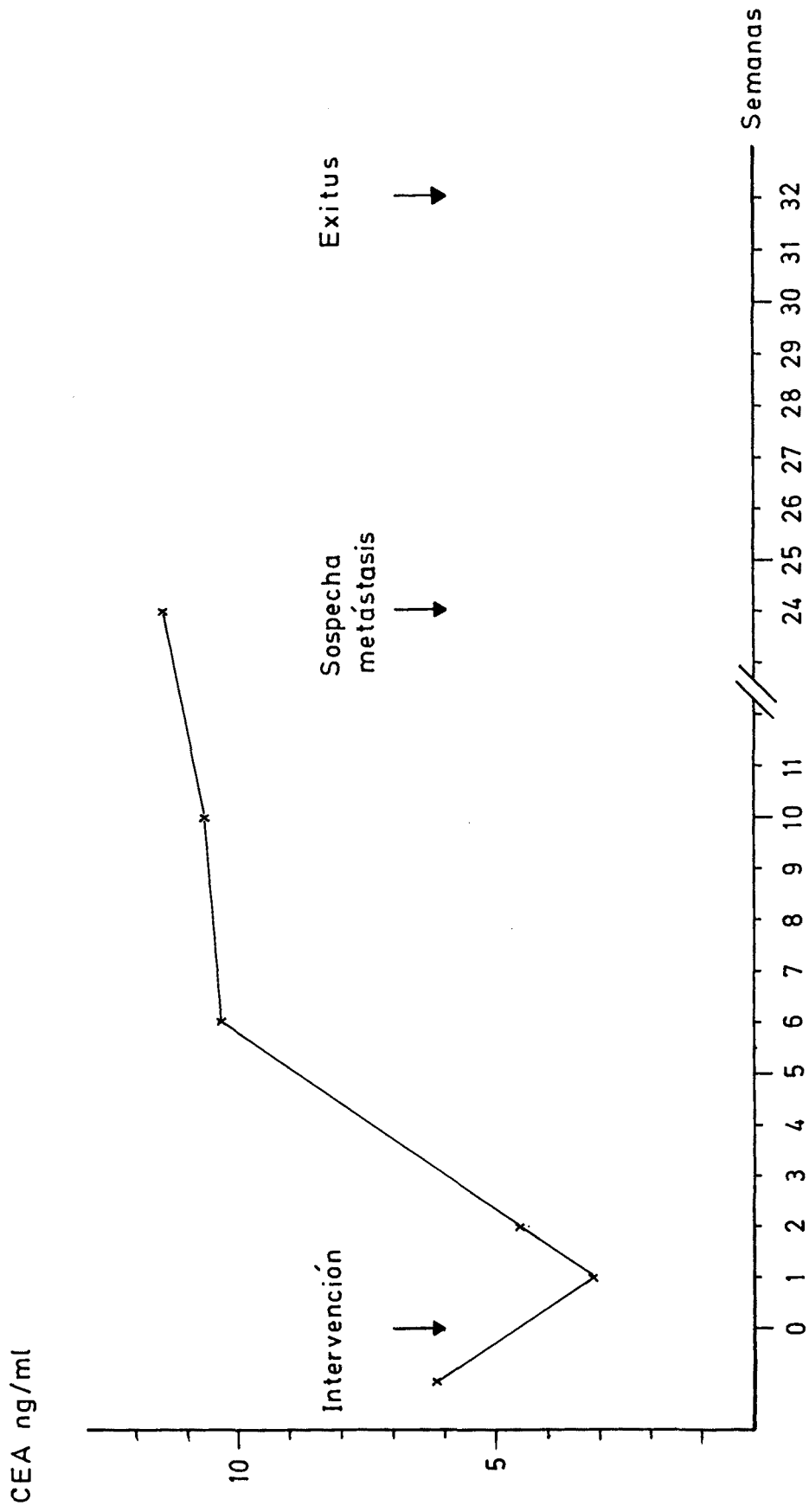


Fig. 16 .-Paciente DRP Diagnóstico: carcinoma de mama. CEA de 6,2 ng/ml antes de la intervención quirúrgica radical, tras la cual el CEA disminuyó hasta los límites de la normalidad, pero a las dos semanas se eleva de nuevo alcanzando 10,4 ng/ml a las 6 semanas post-intervención, 18 semanas antes de que se sospeche la recidiva clínicamente.

cirugía se eleva ligeramente (4,4 ng/ml.), para ascender ya de forma manifiesta (10,4 ng/ml.) a las seis semanas. Nuevas determinaciones a las diez y veinticuatro semanas post-tratamiento quirúrgico confirman la existencia de estos valores elevados. En un control clínico a los 5 meses tras la intervención, la enferma refería cefaleas intensas, vómitos y anorexia. A la exploración el fondo de ojo resultó normal, la gammagrafía hepática denotaba un aumento de tamaño del hígado por posible hepatopatía difusa no metastásica y la gammagrafía ósea señalaba la existencia de una imagen activa a nivel de la doceava costilla aconsejándose repetir la exploración al cabo de un mes. . Dos meses más tarde se producía el exitus. En este caso la elevación del CEA post-tratamiento se adelantó en unas 18 semanas a la sospecha clínica de recidiva.

Considerando conjuntamente las 4 pacientes con CEA positivo antes del tratamiento, podemos decir que hubo una buena correlación entre la evolución clínica y los niveles plasmáticos de este antígeno.

De las tres pacientes en las que se detectó el CEA cuando habían recibido ya algún tipo de terapéutica, una de ellas (A.C.C.) presentaba metástasis a los nueve meses de habersido sometida a cirugía más radioterapia. El valor de CEA hallado fué muy elevado (27 ng/ml.), falle-

ciendo la paciente a las tres semanas. La segunda de estas enfermas (E.T.M.) había sido diagnosticada de carcinoma ovárico hacía 3 años; el estudio anatómo-patológico diagnóstico la existencia de metástasis ovárica y en trompa izquierda de un carcinoma de mama. La biopsia mamaria bilateral demostró la existencia de un carcinoma lobulillar infiltrante bilateral. En 7 determinaciones de CEA realizadas a lo largo de un año los valores oscilaron entre 5,4 y 24 ng/ml. durante el tratamiento citostático. Falleció al mes de la última determinación. La última de estas tres pacientes (A.P.H.) había sido sometida a mastectomía y radioterapia diez meses antes. Las dos primeras determinaciones con intervalos de dos meses resultaron ser de 1,3 y 1,2 ng/ml. Dos meses más tarde y coincidiendo con un cuadro de cefalea y trastornos de visión etiquetados como de probable origen metastásico por el informe oftalmológico, se positivizó el CEA (3,8 ng/ml.). Al cabo de seis semanas seguía positivo y la enferma fallecía cuatro meses más tarde.

Así pues también para este grupo de tres pacientes hubo buena correspondencia entre niveles de CEA y curso clínico de las enfermas.

En el cáncer de cérvix uterino los niveles de CEA para los ocho casos de lesión preinvasiva resultaron

siempre negativos a pesar de que siete de ellos la determinación del antígeno carcinoembriónico se efectuó antes del tratamiento.

De las 18 neoplasias invasivas del cérvix, en 7 (39%) se detectó el CEA, y de estos 7 casos positivos 2 eran pretratamiento (1 estadio I, 1 estadio III) y 5 posttratamiento (recidivas).

La paciente M.S.V. afecta de un carcinoma cervical en estadio III, presentó un valor de 8,2 ng/ml., falleciendo de su neoplasia a los 5 meses. La otra paciente (P.P.P.) tenía unos niveles de CEA de 14,6 ng/ml., antes del tratamiento; a la semana, a las dos y a las seis semanas de la intervención quirúrgica los resultados para el CEA fueron negativos y lo mismo ocurrió en cuatro controles bimensuales efectuados posteriormente. Ello estuvo en consonancia con la evolución satisfactoria de la paciente.

Como se ha dicho antes, también se detectó el CEA en 5 casos de recidiva de cáncer de cuello uterino. La paciente M.D.B. había sido intervenida quirúrgicamente e irradiada hacía 18 meses. Sometida a tratamiento citotático en nuestro Departamento se le efectuaron a lo largo del mismo siete determinaciones de CEA mensuales en un período de ocho meses. Las cinco primeras resultaron negativas, pero la penúltima fué de 3,7 y la siguiente de 4,2

ng/ml. Se produjo el existus a las tres semanas de esta última determinación. La enferma F.H.C. había recibido tratamiento quirúrgico y radioterápico por carcinoma de cérvix hacía once años y presentaba actualmente una recidiva pelviana de su neoplasia. Se le practicaron cuatro determinaciones de CEA en el espacio de cinco meses, resultando la primera de ellas de 5,1 ng/ml., a los dos meses era de 10,2, un mes más tarde de 20 y transcurrido otro mes y coincidiendo con el momento en que se evidenció una metástasis ósea escápulo-humeral, los niveles de CEA plasmático eran de 26 ng/ml. La paciente falleció a las cuatro semanas.

En estos dos últimos casos, si bien se trataba de recidivas y no conocemos el valor de CEA previo e inmediatamente posterior al tratamiento de la neoplasia primaria, podemos decir que los niveles de antígeno carcinoembriónico se elevan antes de que se produzca la progresión de la neoplasia.

De las tres pacientes restantes que presentaban una recidiva de cáncer de cérvix, una de ellas (M.P. S.) falleció a los pocos días de haberse determinado un CEA de 21 ng/ml., mientras que las otras dos pacientes están siendo tratadas periódicamente con citostáticos. En una de éstas (M.S.T.) se practicaron ocho determinaciones en 14 meses y en la otra enferma (J.S.B.) diez en un espacio de tiempo similar. Hubo oscilaciones en los valores de



CEA obtenidos (5,6 - 13,6 para la primera paciente y 7,5-26 ng/ml. para la segunda) pero siempre fueron positivos independientemente de la quimioterapia.

En el cáncer de endometrio el índice de positividades fué del 28,5%. Seis de veintiuna pacientes presentaban CEA en plasma y de estas seis, en cuatro de ellas se realizó la extracción antes del tratamiento.

Dos de estas cuatro pacientes (A.L.M.,C.V.V.), fueron diagnosticadas de adenocarcinoma de endometrio en estadio I; una tenía un CEA de 4,4 ng/ml. y la otra de 9 ng/ml. Tras la intervención quirúrgica los valores de antígeno carcinoembriónico fueron siempre inferiores a 2,5 ng/ml. durante el período de un año en que fueron controladas las pacientes a intervalos de 1-2 meses. La tercera paciente (M.D.B.) fué diagnosticada de cáncer de endometrio en estadio II; antes de la intervención presentaba unos valores de CEA de 4,1 ng/ml. que tras el tratamiento quirúrgico y radioterápico se negativizaron manteniéndose negativos los 13 meses en que fueron controlados. Las tres pacientes evolucionaron favorablemente. La última de estas cuatro pacientes acudió a nuestro Departamento con un carcinoma metastásico, el CEA fué de 7,8 ng/ml y la enferma falleció poco tiempo después.

En dos pacientes se detectó un CEA positivo

después de haber sido sometidas ya en algún momento a tratamiento por su neoplasia endometrial. En un caso (M.B.M.) se trataba de una recidiva neoplásica; el valor de CEA en contrado no fué demasiado alto (3,7 ng/ml.) y la paciente fué exitus pocas semanas después. El caso de la paciente R.F.A. puede catalogarse como un falso positivo de la técnica; esta paciente había sido tratada quirúrgicamente en otro centro por su cáncer de endometrio hacía cuatro años, siendo controlada y tratada con gestágenos en nuestro Departamento durante cuyo control se le efectuaron once determinaciones de CEA a intervalos de 1-2 meses. Unicamente la 5ª de estas determinaciones resultó ser positiva aunque con valores no muy elevados (2,8 ng/ml). Los controles clínicos aún un año más tarde y seis determinaciones más de CEA plasmático resultaron normales.

En los nueve casos de carcinoma ovárico de que disponemos (2 estadio I, 2 estadio II, 2 estadio III y 3 estadio IV incluyendo un recidivado) el CEA fué determinado post-tratamiento. Sólo en el caso de la paciente que presentaba la recidiva y en otra enferma con un carcinoma en estadio IV el CEA fué positivo con niveles inferiores a 5 ng/ml. presentando algunas fluctuaciones que no guardaron relación con la quimioterapia. Todos los ca

sos en estadio III y IV fallecieron por su neoplasia.

Es de destacar aquí el caso de la paciente N.S.F. que presentaba una tumoración gigante de ovario que distendía todo el abdomen. Se le practicó un CEA preoperatoriamente que resultó ser el más elevado que hemos obtenido, 54 ng/ml. El estudio anatómo-patológico de la tumoración extirpada demostró que se trataba de un proceso benigno, un cistadenoma mucinoso de ovario. A las 4 semanas de la intervención quirúrgica el CEA había descendido drásticamente a 0,5 ng/ml.

De los cuatro casos de carcinoma de vulva y uno de vagina, todos ellos en estadio I, sólo en uno del primer grupo se estudió la presencia de CEA plasmático antes del tratamiento, y en los cinco casos los resultados fueron negativos. Clínicamente las pacientes han evolucionado favorablemente.

El único caso de carcinoma de trompa estudiado, se trata de una recidiva neoplásica después de haber sido tratada la paciente mediante cirugía y radioterapia dos años antes. El CEA fué positivo, aunque con valores bajos, en dos determinaciones efectuadas con intervalo de dos

|                  | Pacientes con CEA positivo / N° casos |                       |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------|
|                  | "Con" cáncer evidente                 | "Sin" cáncer evidente |
| Mama             | 7/15 (47 %)                           | 0/3                   |
| Endometrio       | 5/14 (35 %)                           | 1/7                   |
| Cérvix preinvas. | 0/7                                   | 0/1                   |
| Cérvix invas.    | 7/17 (41 %)                           | 0/1                   |
| Ovario           | 2/5 (40 %)                            | 0/4                   |
| Vulva - vagina   | 0/1                                   | 0/4                   |
| Trompa           | 1/1                                   | —                     |
| <b>Total</b>     | <b>22/60 (37 %)</b>                   | <b>1/20 (5 %)</b>     |

Tabla XXVI Distribución y porcentaje de positividades para el CEA teniendo en cuenta la "evidencia clínica o no" de cáncer

meses (2,9 y 2,8 ng/ml. respectivamente). El exitus se produjo 3 meses y medio más tarde.

En conjunto podemos afirmar que si bien el índice global de positividades hallado para el CEA (28,5% sobre 80 casos) no es muy alto, la correlación con la evolución que siguió la paciente en cada caso en que se detectó aquel antígeno fué correcta.

Por otra parte si el CEA debe de detectarse teóricamente sólo en los casos en que "existe" tejido neoplásico, y teniendo en cuenta que no todas nuestras determinaciones se efectuaron antes de realizar el tratamiento, los resultados pueden ser corregidos. En efecto, si tenemos en cuenta el momento en que se realizó la extracción y distribuyendo a las pacientes en dos grupos, las que presentaban cáncer de forma evidente y las que teóricamente se hallaban libres de enfermedad, el total de positividades asciende a 37% (Tabla XXVI). De esta manera el mayor índice de casos de CEA positivos corresponde al carcinoma de mama.

La incidencia de positivos para la gonadotropina-coriónica ( $\beta$  - HCG) es de un 43,5% sobre 57 casos distribuidos por tipos de neoplásia y estadios según se expone en la Fig.17.

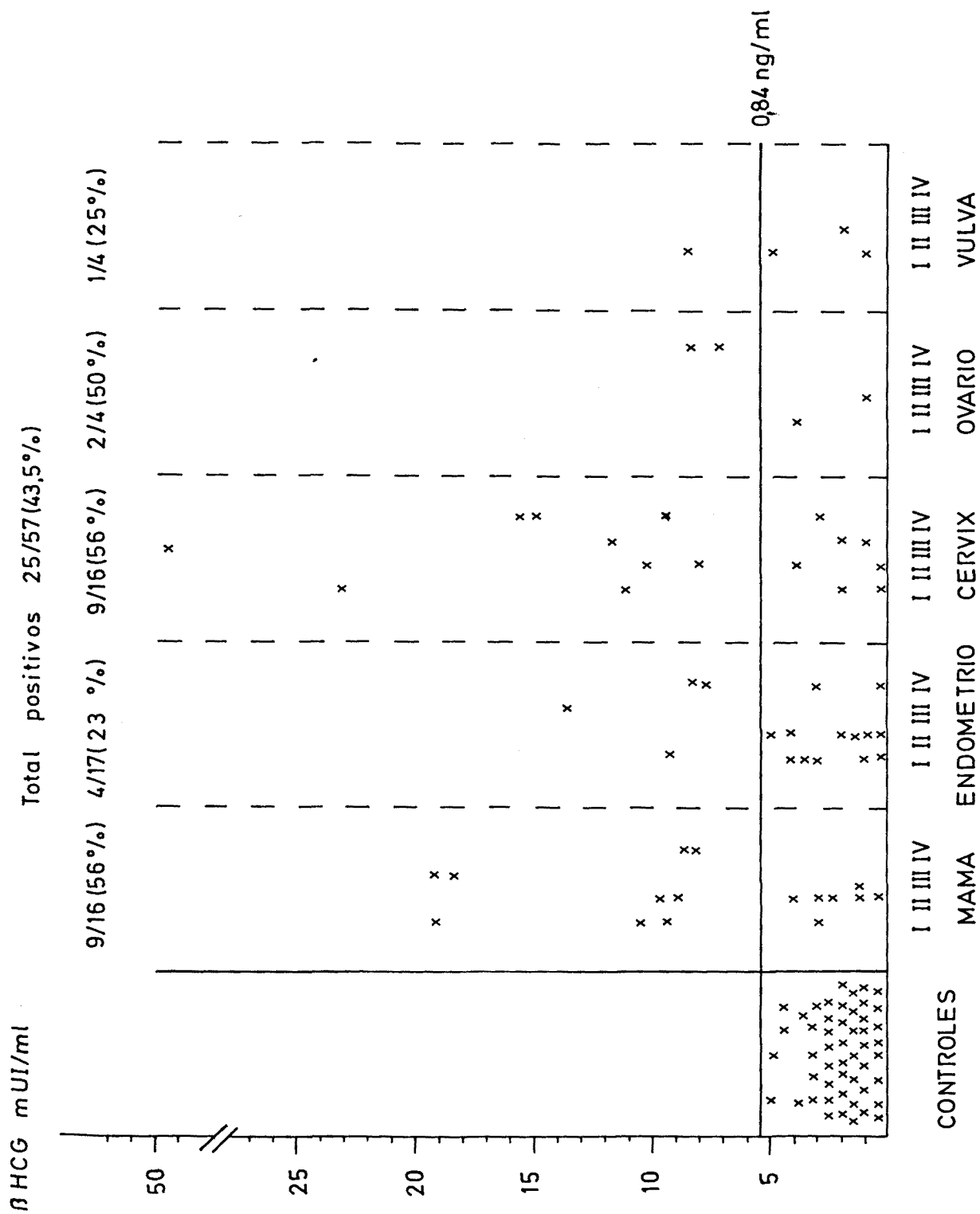


Fig. 17 .-Distribución por estadios y porcentaje de positividades para la  $\beta$  HCG en los diferentes tipos de neoplasia.

El mayor porcentaje de positividades se han obtenido para el cáncer de mama y de cuello uterino (56% para ambos) igual a lo observado con el antígeno carcinoembriónico.

Ni para el CEA ni la HCG se comprueban diferencias en el número de casos positivos según el estadio clínico de la neoplasia. A la vista de las fig.11 y 13 podría parecer únicamente que existe una mayor incidencia de resultados positivos para el CEA en los estadios más avanzados del cáncer de cérvix. Pero téngase en cuenta que de los 7 casos con CEA positivo en el cáncer cervical, 5 de ellos corresponden a recidivas, que nosotros incluimos en el estadio IV como ya se dijo anteriormente.

El límite de normalidad para la  $\beta$ -HCG en nuestro laboratorio es de 5,5 mUI/ml., lo que corresponde a 0,84 ng/ml. Los 50 controles estudiados estuvieron por debajo o justo en el límite de esta cifra.

Las determinaciones de lactógeno placentario humano han resultado siempre negativas debido a que el Laboratorio Hormonal de nuestro Hospital tiene la técnica preparada para detectar cantidades de esta hormona muy superiores a las producidas por los tumores, siendo aplicada fundamentalmente en el embarazo situación en la que los

niveles de HPL son proporcionalmente mucho más elevados.



COMENTARIOS Y DISCUSION

En un grupo de 88 pacientes afectas de algún tipo de cáncer ginecológico histológicamente comprobado hemos llevado a cabo periódicamente un balance inmunológico inespecífico mediante la batería de pruebas que se han descrito en el apartado de material y métodos.

Para casi todas estas pruebas hemos hallado unos valores que en conjunto difieren de los del grupo control. Una parte de aquellas valoran la inmunidad celular, mientras que otras estudian la inmunidad humoral; por ello comentaremos separadamente estos dos aspectos de la respuesta inmunitaria.

Motivo de discusión aparte lo constituirán el estudio de los "markers" tumorales y de la infiltración linfocitaria de los tejidos neoplásicos.

A).- INMUNIDAD HUMORAL.

LLama la atención el aumento que se observa en los niveles de IgG e IgA en todos los grupos de pacientes neoplásicas con relación al grupo control.

Si bien hay que decir que los valores cuantitativos de estas dos inmunoglobulinas en las enfermas cancerosas han estado la mayoría de veces dentro de los límites de normalidad del laboratorio, la elevación de las mismas con respecto al grupo control ha sido altamente significativa prácticamente para todos los estadios y tipos de neoplasia estudiados.

Este aumento en el nivel de inmunoglobulinas significa un aumento en la respuesta de anticuerpos y así se nos plantea el problema de si esta respuesta se desarrolla como consecuencia de un estímulo específico por parte del tumor o inespecífico.

En el caso de que se trate de una respuesta específica, los anticuerpos estarán dirigidos contra los antígenos tumorales.

La producción de anticuerpos circulantes frente a antígenos tumor-específicos ha sido estudiada para el cáncer cervical y especialmente para el cáncer de ovario. En efecto, es en este último tipo de neoplasia don-

de cualquier intento de avance posee el máximo de interés dentro del terreno ginecológico. El ovario es el único órgano al que el ginecólogo no tiene fácil acceso y para el que carecemos de un método diagnóstico precoz. BARBER y GRABER señalaban en 1974 que cada año fallecen unas 11.000 mujeres por cáncer de ovario y que los resultados terapéuticos obtenidos en 1973 no eran superiores a los alcanzados en las dos décadas anteriores. En el estado actual de nuestros conocimientos la única llave para el éxito del tratamiento lo constituye el diagnóstico precoz para el que quizás en un futuro no muy lejano la inmunología pueda ofrecer un medio eficaz.

Sin embargo ello se ve dificultado por la diversidad de neoplasias histogénicamente diferentes que pueden originarse en el ovario, órgano complejo en su embriología, histología, esteroidogénesis y potencial de malignidad. Tanto las células del epitelio germinal, como las de la estroma gonadal y el tejido mesenquimatoso poseen su propio potencial para dar lugar a la aparición de tumores; y por si fuera poco el ovario es frecuente asiento de metástasis de neoplasias localizadas en otros órganos.

Por técnicas diversas pero especialmente mediante pruebas de citotoxicidad, algunos autores han demostrado la existencia de anticuerpos circulantes frente

al cistadenocarcinoma seroso papilar del ovario (LEVI, 1971; DISAIA y cols., 1973). Otros autores (GERBER y cols., 1977) mediante técnicas de fijación del complemento y de inmunofluorescencia indirecta no consiguen detectar anticuerpos frente a los antígenos del carcinoma ovárico, pero hallan un aumento en la incidencia global de autoanticuerpos no-órgano específicos en las pacientes cancerosas. Además es tos autores señalan que la especificidad de los anticuerpos detectados por LEVI y DISAIA y cols. no está probada.

Sin embargo se ha conseguido extraer un antígeno tumoral de la superficie de las células neoplásicas ováricas procedentes de ascitis, utilizando CLK hipertónico (STOLBACH, 1975). Este autor consiguió obtener también una fracción IgG a partir del líquido ascítico mediante la técnica de extracción con Rivanol. Además se comprobó que cada una de las fracciones IgG procedentes de pacientes con el mismo tipo de neoplasia epitelial de ovario, reaccionaba con el extracto de CLK. Por el contrario no hubo reacción frente a extractos de pacientes afectados de otras neoplasias.

Cabe la posibilidad de que los anticuerpos específicos frente a la neoplasia no se detecten hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, momento en que pueden hallarse también en el líquido ascítico. Ello limita

su aplicabilidad diagnóstica.

La segunda posibilidad que nos habíamos planteado es que el aumento en la respuesta de anticuerpos sea consecuencia de un estímulo inespecífico.

En este caso hay que pensar que el tumor desprende "policlonal B activators" (PBA, activadores policlonales de las células B). Los activadores policlonales reaccionan inespecíficamente con la superficie celular (es decir, no del mismo modo que un antígeno) y producen la misma serie de fenómenos celulares que el antígeno origina al interaccionar con sus receptores de superficie específicos. Los linfocitos B pueden ser por tanto estimulados por los PBA liberados por el cáncer y ello explicaría la hipergammaglobulinemia que hemos hallado.

El hecho de que para varios de los grupos de neoplasia estudiados exista un descenso en los valores de IgM no nos invalida la hipótesis anterior ya que cuando las células B son estimuladas existe una proliferación con cambio de la síntesis de IgM a IgG.

Por otra parte el hecho de que exista una hipergammaglobulinemia con elevación de la IgA va en favor de un estímulo policlonal y en contra de un fenómeno específico. Si se tratara de un estímulo específico existiría únicamente un aumento en los niveles de IgG, ya que la IgA

es esencialmente una inmunoglobulina secretoria.

Los resultados hallados en la literatura acerca de las variaciones de los niveles de inmunoglobulinas en algunas de las neoplasias que hemos estudiado, son a menudo contradictorios.

Así para el cáncer de mama se han señalado por diferentes autores valores de IgA normales (HUGHES, 1971) o elevados (ROBERTS y cols., 1975); niveles de IgG normales (HUGHES, 1971), elevados (Di LAURO, 1971) o bajos (ROBERTS y cols., 1975). Sin embargo la mayoría de autores coinciden en señalar que los valores de IgM tienden a la normalidad. Nosotros hemos hallado una elevación de la IgG e IgA y una disminución de la IgM para algunos tipos de cáncer ginecológico incluido el mamario.

DOSTALOVA y cols., (1975) señalan un aumento en los niveles de IgG al avanzar el estadio clínico en el cáncer de mama y afirman que la elevación de esta inmunoglobulina precede a la manifestación clínica de metástasis. Sin embargo esto no ha sido confirmado por otros autores (WANG y cols., 1977).

Nosotros hemos observado cierta tendencia al aumento de las cifras de IgG con el progreso del estadio clínico del cáncer en el caso de las neoplasias de cérvix y de mama pero sin que ello implique ninguna significación

pronóstica, máxime si se tiene en cuenta que las elevaciones observadas lo son respecto al grupo control, estando la mayoría de determinaciones dentro de los límites de normalidad del laboratorio.

Para el cáncer de ovario se ha señalado (WOLF y OLIVEIRA, 1975 b) un aumento de los niveles de IgM. Nosotros encontramos esta elevación para los estadios I y II de esta neoplasia, con una notable diferencia respecto al grupo control, que si bien no es estadísticamente significativa ello se debe al escaso número de casos de que disponemos.

Es de destacar el caso de la paciente R.F.A. diagnosticada de carcinoma de endometrio estadio I y que de siete ocasiones en que se determinaron sus niveles de inmunoglobulinas cuantitativas, en cinco de ellas no pudo detectarse la IgA y en las otras dos los valores fueron muy inferiores al límite más bajo de normalidad.

El déficit de IgA aislado o formando parte de otros procesos más complejos de alteración inmunitaria, se ha asociado en ocasiones a adenocarcinoma gástrico (GATTI y GOOD, 1970; HAERER y cols, 1969). Sin embargo los individuos con un déficit aislado de IgA, como el caso de nuestra paciente, no padecen ningún trastorno en particular. La incidencia de esta falta aislada de IgA en la población



general es aproximadamente de 1:700.

En definitiva hemos hallado una hipergammaglobulinemia en nuestras pacientes. Si el estímulo que desencadena esta hiperproducción de anticuerpos es específico o inespecífico ya ha sido comentado.

Ahora bien, ¿por qué sigue proliferando el cáncer a despecho de esta respuesta inmunitaria? Una posibilidad de respuesta a esta pregunta, punto crucial del problema inmunidad-cáncer, es la existencia de anticuerpos bloqueantes. Prueba indirecta de que puede ser así lo constituye el hecho de que a pesar del aumento encontrado en los niveles de inmunoglobulinas, la neoplasia sigue avanzando. Incluso existe una elevación de aquellos en los casos de displasia severa y carcinoma in situ del cérvix, cuya evolución natural es a carcinoma invasivo.

La presencia de anticuerpos bloqueantes en el suero de los pacientes cancerosos explica el fenómeno de la "facilitación tumoral". Este término introducido por CASEY en 1932 para referirse al rápido crecimiento que experimentaban los tumores trasplantados en ratas a las que se había inyectado previamente material neoplásico inactivado por el calor, se ha mantenido hasta la actualidad y fué KALISS (1965) quien demostró que el fenómeno es debido

a la presencia de anticuerpos séricos y que el efecto puede ser transmitido pasivamente a otros huéspedes mediante el suero. Este paradójico comportamiento de los anticuerpos séricos puede explicarse de dos maneras: actuando sobre el brazo aferente del sistema celular inmunitario y uniéndose a los antígenos tumor-específicos antes de que estos alcancen los centros linfoides donde activarían a los linfocitos, o bien una segunda posibilidad es que los anticuerpos alteren el brazo eferente de la respuesta celular-mediada al bloquear los receptores específicos que poseen los antígenos de manera que no pueden ser reconocidos por los linfocitos. Esta última posibilidad ha sido demostrada por HELLSTROM y HELLSTROM (1971b) tanto para el cáncer humano como en tumores animales.

Hemos hallado unos valores de linfocitos B similares a los del grupo control para todos los tipos de neoplasia estudiados excepto para los estadios III-IV del cáncer de endometrio en que los valores son algo menores ( $p < 0,02$ ).

Esta normalidad en el porcentaje de células B, aún en presencia de hipergammaglobulinemia, puede explicarse porque sólo se han estudiado los linfocitos periféricos, pero no in situ o en los ganglios foco de

respuesta al tumor.

Otra explicación posible al hallazgo de estos resultados es que exista un descenso global de todos los linfocitos que es más acusado para las células T, lo cual hace que proporcionalmente los linfocitos B mantengan su valor relativo prácticamente normal.

Por otra parte téngase en cuenta que el problema de la identificación de linfocitos B y T no está todavía totalmente resuelto. Desde el punto de vista morfológico existen pocas diferencias entre ambas células examinadas al microscopio óptico o electrónico.

En el momento actual la formación espontánea de "rosetas" con los eritrocitos de carnero parece ser una propiedad específica de los linfocitos T, mientras que la técnica de inmunofluorescencia con antiinmunoglobulinas mar cadas constituye el método más fidedigno para diferenciar las células B que poseen inmunoglobulinas unidas a la membrana. Los porcentajes obtenidos en estas dos pruebas suman generalmente menos de 100 por 100; con el resto de linfocitos que quedan se definen las "células nulas".

Pero no debe olvidarse que las células T pueden tener receptores para la fracción Fc de las inmunoglobulinas y conjugarse de este modo con la antiinmunoglobulina fluorescente.

GRANT y cols. (1974) hallaron cifras normales de células B en el melanoma, mientras que en el estudio de KOZINER y cols. (1975) resultaron bajas. Los resultados de los diferentes autores son también aquí contradictorios. En el cáncer de mama LEE y cols. (1977) hallaron que las pacientes con cáncer de mama en estadios avanzados presentaban unos valores de linfocitos B significativamente superiores a los de las pacientes afectas de aquella neoplasia en fases precoces.

## B.- INMUNIDAD CELULAR

La disminución en el porcentaje de linfocitos T es un hecho común para la mayoría de neoplasias, tanto en fases avanzadas (WYBRAN y FUDENBERG, 1973) como en casos de enfermedad localizada (HERBERMAN, 1976).

Nosotros hemos obtenido unos valores de linfocitos T significativamente más bajos en todos los grupos de neoplasias estudiadas en comparación con el grupo control. Ello se cumple también para los cánceres preinvasivos de cuello uterino, la cual iría en favor de la hipótesis de que existe un trastorno inmunitario previamente al cáncer. Sin embargo esto se contradice con los resultados obtenidos en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada que comentaremos posteriormente y que constituyen un método excelente (y seguramente el mejor) para valorar in vivo la inmunidad celular.

Para estudiar mejor las alteraciones experimentadas por la inmunidad celular y en relación con las células T, pasamos a analizar las cinco subpoblaciones que se conocen hasta el momento de estos linfocitos, es decir, las células T citotóxicas, las T "helper" o colaboradoras, las T supresoras, las T responsables de la hipersensibilidad cutánea retardada (  $T_{dth}$  ) y las T que responden al cul-

tivo mixto linfocitario.

La existencia de linfocitos T citotóxicos es pecíficos en el cáncer ginecológico ha sido demostrada por los trabajos de DiSAIA y cols. (1971,1972) que estudiaron la acción de los linfocitos sobre las células neoplásicas en pacientes afectas de cáncer ovárico y cervical. Al cultivar conjuntamente en tubos de Leighton células procedentes de un carcinoma escamoso cervical o de un cistadenocarcinoma seroso papilar del ovario con linfocitos de personas afectas del mismo tipo de neoplasia, se evidenció un efecto citotóxico inmediato sobre las células tumorales, mientras que los linfocitos control de personas sanas no actuaban de forma citocida hasta pasados tres o cuatro días (tiempo requerido para el "aprendizaje" de las diferencias de histocompatibilidad existentes).

Que las células T colaboradoras no están disminuídas queda comprobado de forma indirecta por la siguiente secuencia de hechos.

Sabemos que existe una cooperación entre las células T y las células B que se evidencia por el hecho de que la respuesta de anticuerpos a determinados antígenos se deprime considerablemente tras la timectomía neonatal. Sin embargo se sabe también que las células T no segregan anticuerpos y que ésta implicación del linfocito

T en la síntesis de aquellos sin producirlos él mismo, es interpretada hoy como el efecto de una cooperación de las células T que hace que la estimulación antigénica de los linfocitos B sea más efectiva.

Y teniendo en cuenta que la cooperación en tre células B y T es para antígenos timodependientes, que todas las proteínas son antígenos de este tipo y que los antígenos tumorales son glicoproteínas, se deduce que en el cáncer ginecológico actúan las células T colaboradoras pues son necesarias para la fabricación de los anticuerpos frente a los antígenos tumorales específicos que ya hemos dicho se han descrito en la literatura.

En otras palabras, en el cáncer ginecológico están presentes células T colaboradoras y las supre soras sobre los linfocitos B no están activadas. De otra forma no se explicaría la hipergammaglobulinemia existente.

Sin embargo pueden existir células T supre soras sobre los linfocitos  $T_{dth}$ . Esto se deduce del estu dio de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada. Hemos visto como se halla deprimida en los diferentes gru pos de cánceres ginecológicos estudiados la respuesta inmunitaria tanto a los antígenos de recuerdo como a los alérgenos primarios, depresión que se acentúa al progresar

el estadio clínico de la neoplasia. La hipersensibilidad cutánea retardada puede ser negativa por tres razones fundamentales:

- a) por un déficit de  $T_{dth}$
- b) por la actuación de células T supresoras de la  $T_{dth}$ .
- c) por alteración de la fase inflamatoria de la hipersensibilidad cutánea retardada.

Esta última posibilidad queda descartada en gran parte porque en la prueba de inducción (resultado a las 48 horas) de la sensibilización con los irritantes primarios (especialmente con el DNCB) aparece casi siempre una dermatitis por contacto debido a un efecto caústico.

Por tanto nos quedan las otras dos opciones: los trastornos que hemos observado en las pruebas de intradermorreacción y sensibilización serían debidos a un déficit de células  $T_{dth}$  o a la acción de T supresoras de estos linfocitos  $T_{dth}$ .

A continuación pasamos a comentar otros de los resultados obtenidos y que pueden contribuir a la interpretación de esta doble opción.

La proliferación blástica de los linfocitos (TTL) al ser estimulados por la fitohemaglutinina (PHA), mé



todo que hemos utilizado nosotros, es un fenómeno inespecífico dado que la PHA es un activador policlonal y como se ha dicho anteriormente estas sustancias reaccionan de forma inespecífica con la superficie celular aunque producen la misma serie de fenómenos celulares que el antígeno origina al interaccionar con sus receptores de superficie específicos.

Y dado que nosotros hemos hallado una depresión de los valores del TTL en todos los estadios del cáncer ginecológico incluido el preinvasivo, cabe pensar que más que una activación de células supresoras sobre las  $T_{dth}$ , habrá una inhibición inespecífica de las células T.

Y tal es el grado de inhibición inespecífica que en fases avanzadas del cáncer ginecológico hemos hallado incluso una linfopenia. Si realmente se tratara de una acción de tipo específico únicamente frente a los linfocitos respondedores a los antígenos tumorales, no tendría porque existir esta linfopenia.

Es decir que tanto la disminución del TTL como la linfopenia hablan en favor de una inhibición inespecífica de las reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada en el cáncer ginecológico más que de un déficit de células  $T_{dth}$ , todo ello basado en pruebas indirectas.

Podríamos resumir los comentarios acerca de los linfocitos T de la siguiente manera. De las 5 subpoblaciones celulares de estos linfocitos y basándonos en datos obtenidos de nuestro estudio por una parte y recogidos de la literatura por otra, se puede afirmar que:

- 1º) en el cáncer ginecológico actúan células citotóxicas específicas frente a los antígenos tumorales,
- 2º) los valores de células T "helper" no se hallan disminuidos dado que son necesarias para la síntesis de anticuerpos frente a los antígenos tumorales específicos, anticuerpos que sólo se detectan en el suero de pacientes can  
cerosas ,
- 3º) no existe una acción de las T supresoras contra las cé  
lulas B en el cáncer ginecológico; de lo contrario no se detectarían aquellos anticuerpos citados. Sin embargo no se puede asegurar que no actúen sobre las T<sub>dth</sub>,
- 4º) las células T<sub>dth</sub> están disminuidas o se hallan bajo el efecto de las T<sub>dth</sub> supresoras,
- 5º) las células T que proliferan en cultivo mixto linfocitario seguramente no juegan ningún papel importante en inmunidad tumoral y por ello no han sido estudiadas.

Realmente parece ser el estudio de la inmu  
nidad celular por medio de las pruebas de hipersensibili-

dad cutánea retardada el mejor método para la monitorización in vivo del estado inmunitario del paciente canceroso.

La mayoría, sino todas, de las neoplasias humanas contienen antígenos tumor asociados capaces de inducir una respuesta inmune en el huésped, respuesta que se basa en la interacción entre el antígeno, los macrófagos, las células T timodependientes y las células B bursaequivalente. Pero de los datos que disponemos actualmente parece ser el brazo celular (dependiente de los linfocitos T) de la respuesta inmunitaria, el mecanismo principal implicado en la "inmunosurveillance" y destrucción de las neoplasias. Y es más, en diversos tipos de tumores sólidos humanos existe una íntima correlación entre el nivel de inmunidad celular evidenciado por las reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada y el pronóstico de la enfermedad (EILBER y MORTON, 1970). Por otra parte recordemos que la inmunidad humoral puede bloquear esta acción citotóxica linfocitaria y facilitar el crecimiento tumoral.

LEVENTHAL y cols. (1972) haciendo un estudio comparativo de las diferentes pruebas para el estudio de la inmunidad celular en la leucemia, hallaron una importante falta de correlación entre aquellas y concluyen que únicamente los tests cutáneos presentan una buena correlación con la evolución clínica del paciente.

Nuestros resultados corroboran esta afirmación, ya que las únicas pruebas de las diversas que hemos utilizado para el estudio inmunitario en el cáncer ginecológico, solamente las intradermorreacciones a los antígenos standar y la sensibilización al DNFB y DNCB nos han manifestado un paralelismo con el curso clínico de las enfermas.

Para llegar a esta conclusión no nos hemos basado únicamente en el estudio de la hipersensibilidad cutánea retardada en el momento del diagnóstico, previamente al inicio de la terapéutica, sino que hemos llevado a cabo una valoración secuencial de aquella repitiendo las pruebas a intérvalos de unos tres meses durante el período de seguimiento de las pacientes.

La razón de ello es la siguiente: para la enfermedad de Hodgkin (AISENBERG, 1962) y para la leucemia (HERSH y cols., 1971) se ha comprobado que la falta de respuesta inmunitaria inicial puede restablecerse cuando se consigue controlar satisfactoriamente la enfermedad. Estos resultados serían de esperar dado que estas neoplasias implican directamente el sistema inmunitario efector responsable de las reacciones de hipersensibilidad retardada. Pero posteriormente el mismo hecho se ha comprobado para neoplasias no linfomatosas. Así EILBER y cols. (1975) com

prueban que la persistencia de una reacción negativa al DNCB o la conversión de una reacción positiva a negativa, se asocia a un elevado índice de recidivas postoperatorias en el melanoma y sarcoma. E inversamente, cuando se consiguió tratar con éxito la neoplasia se observó el paso de una anergia a reacción positiva. Para el cáncer genital femenino KHOO y MACKAY (1974 b) señalan una incidencia progresiva en el porcentaje de reacciones negativas a los antígenos de recuerdo y DNCB al avanzar el estadio clínico y con el progreso de la enfermedad tras efectuar un seguimiento de las enfermas durante 12 meses. También NALICK y cols. (1974) señalan un aumento de la incidencia de reacciones anérgicas paralelamente al estadio clínico en el cáncer genital de la mujer.

Nuestros resultados coinciden con los de esta serie de autores. Hemos hallado una depresión en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en todos los estadios del cáncer ginecológico excepto para las lesiones preinvasivas, acentuándose el déficit inmunitario con el progreso del estadio de la enfermedad.

Además hemos comprobado que la persistencia de una reacción positiva a los antígenos de recuerdo, DNFB y DNCB o la positivización de la misma se acompaña de un elevado porcentaje de evoluciones favorables y buena respuesta al tratamiento. Por el contrario la negativización de una

respuesta inicialmente positiva o una reacción persistentemente negativa, coexiste con un alto índice de evoluciones desfavorables con mala respuesta al tratamiento.

Coincidiendo también con KHOO y MACKAY (1974 b) no hemos hallado diferencias significativas en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada al comparar los grupos de pacientes en cuanto al tipo histológico o localización de la neoplasia. Estos resultados discrepan de los hallados por CATALONA y CHRETIEN (1973) que estudiando un grupo heterogéneo de neoplasias no linfoideas hallan un mayor índice de reacciones negativas al DNCB para los carcinomas de tipo escamoso que para los adenocarcinomas. Sin embargo en la serie de estos autores se incluían neoplasias localizadas en zonas muy dispares del cuerpo.

Mientras que NALICK y cols. (1974) señalan que existe una mejor correlación entre la respuesta a los antígenos de recuerdo y el pronóstico de la enfermedad que entre éste y la reactividad al DNFB, KHOO y MACKAY (1974 b) hallan mayores diferencias entre los grupos de pacientes cancerosas y el control para el DNCB que para los antígenos. Nosotros hemos encontrado resultados similares para los tres tipos de sustancia.

Como señala HERBERMAN (1973) lo ideal para

el estudio inmunitario en el cáncer consistiría en llevar a cabo diversas pruebas de valoración inmunológica en un mismo grupo de material humano y de forma secuencial. El estudio comparativo de los resultados permitiría dilucidar cual de las pruebas utilizadas es la más exacta para la monitorización del paciente canceroso y establecer las bases de una inmunoterapia eficaz.

Ello es lo que hemos realizado en nuestras pacientes. De todos los parámetros de valoración inmunitaria que se han aplicado, únicamente los tests cutáneos se nos han mostrado útiles en relación a establecer un pronóstico y un paralelismo con la evolución clínica de las enfermas. Además sólo dichos tests han puesto de relieve el progresivo déficit inmunitario que existe en el cáncer ginecológico con el avance del estadio clínico de la neoplasia.

Por otra parte es para estas pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada que coinciden las opiniones de los diferentes autores, existiendo mayor número de discrepancias en relación a las otras pruebas cuya aplicación clínica es más dudosa.

Así por ejemplo HARRIS y cols. (1975) estudiaron la relación entre el número de linfocitos totales y de células T y B en pacientes con neoplasias no lin

foides y hallaron que el porcentaje de linfocitos B y T en los enfermos cancerosos era similar a los del grupo control. Concluyen además que la prueba sencilla más útil para la valoración de la función inmunitaria del canceroso es el recuento de linfocitos periféricos.

Nosotros hemos hallado una disminución de los linfocitos totales en los estadios avanzados del cáncer de cérvix, de endometrio y de ovario, existiendo además una diferencia significativa entre los valores de los grupos de enfermas con evolución desfavorable y los del grupo control. Para las neoplasias cervical y de endometrio se comprueba una diferencia significativa entre los grupos de evolución favorable y desfavorable.

En nuestro material también hemos encontrado unas cifras normales de linfocitos B, pero en cuanto a las células T discrepamos de los resultados de HARRIS y cols. y coincidimos con los de HERBERMAN (1976) que describe una disminución en el número de linfocitos T incluso para los estadios de cáncer localizado.

La utilidad clínica de la determinación de células T y B en el cáncer está aún por aclarar.

Algo similar ocurre con el test de transformación linfoblástica (TTL) con fitohemaglutinina. En el cáncer ginecológico mientras autores como CHATTERJEE



y cols. (1975) señalan que no existen diferencias para esta prueba entre el grupo control y el de enfermas neoplásicas, KHOO y cols. (1975) hallan una depresión de la respuesta linfocítica a la PHA en las mujeres con cáncer genital. Nuestros resultados ponen de manifiesto también una disminución en los valores de TTL para todos los estadios del cáncer incluido el preinvasivo.

C).- INFILTRACION LINFOCITARIA DE LOS TEJIDOS NEOPLASICOS.

Algunos autores han señalado que ciertas características histológicas tanto del tumor primario como de los ganglios linfáticos regionales pueden tener una significación pronóstica.

TSKRAKLIDES y cols. hallan unos mayores índices de supervivencia en el cáncer de cérvix uterino (1973) y de mama (1974) cuando en los ganglios linfáticos regionales existe un "predominio linfocitario", mientras que cuando existe una "deplección linfocitaria" son más frecuentes las metástasis y el índice de supervivencia es menor. El "predominio de centros germinales" en los ganglios se acompaña según los autores de una cifra intermedia en años de supervivencia. También Van NAGELL y cols. (1977) confirman este hallazgo para el carcinoma cervical. BLACK y cols. (1975) por su parte hallan relación entre el prognóstico y la infiltración linfocitaria del tumor primario en el cáncer de mama.

Nosotros hemos estudiado estos patrones histológicos en el tumor primario y ganglios linfáticos de las pacientes de nuestro grupo en que ha sido posible y no se ha encontrado relación ni con la existencia de metástasis ganglionares ni con la evolución clínica de la

paciente.

Ello quizás puede explicarse en parte porque los trabajos a los que nos hemos referido son estudios retrospectivos más a largo plazo (5 y 10 años). Pero téngase en cuenta que el problema de las reacciones de los ganglios linfáticos en relación a la inmunidad no está claro aún. Las modificaciones que experimentan varían de una especie a otra y lo que constituye un signo de resistencia en una situación puede corresponder a un fallo inmunitario en otra.

Así por ejemplo la reacción histiocitaria parece jugar algún papel importante en los hamsters (CARTER y GERSHON, 1966) y en el cobaya de forma parecida a lo que se ha postulado en el hombre, pero en la rata y el ratón no ocurre lo mismo (KRUGER, 1967).

En otras palabras, no existe ningún tipo de reacción morfológica que pueda ser considerada de manera universal como indicadora de la respuesta inmune del huésped, y ello es aplicable también a los humanos.

D).- DETECCION DE "MARKERS" TUMORALES.

Seguramente la mejor aportación que la inmunología podría hacer en el terreno del cáncer sería el desarrollo de un método de radioinmunoanálisis que permitiera detectar cantidades mínimas (en la línea del nanogramo) de los antígenos tumorales específicos en el suero de los pacientes cancerosos. Y si bien parece que no nos hallamos lejos de alcanzar este objetivo, no está todavía totalmente resuelto el problema del aislamiento y purificación de los antígenos específicos para cada tipo de neoplasia.

La dificultad en la detección de estos antígenos la han intentado paliar en parte los investigadores mediante la búsqueda de moléculas comunes a las neoplasias y a los tejidos embrio-fetales. Punto clave en este terreno lo constituye la descripción en 1965 del antígeno carcinoembrionario (CEA) por GOLD y FREEDMAN.

El CEA es una glicoproteína que desaparece de los tejidos fetales hacia el sexto o séptimo mes del embarazo y para el que sus descubridores intentaron atribuir una elevada especificidad para los tumores gastrointestinales. Y si bien es en el cáncer de colon donde se ob

tienen los mayores índices de positividades (superiores incluso al 90%), el CEA ha sido detectado también en otros tipos muy diversos de neoplasias entre las que se incluyen las ginecológicas.

Para los tumores de origen no endodérmico la incidencia de positividades es inferior a la del cáncer de colon. Di SAIA y cols. (1975) señalaban una cifra global de positividades para el cáncer ginecológico de un 50 por cien y llamaban la atención sobre el hecho de que un 84% de las pacientes que presentaban una recidiva de cáncer de cérvix uterino tenían valores plasmáticos de CEA elevados.

Teniendo en cuenta el hecho ya comentado anteriormente, de que en algunas de nuestras pacientes se realizó la extracción para el estudio del CEA después de haber sido ya sometidas ya a algún tipo de tratamiento, hemos obtenido un porcentaje de resultados positivos del 37% en el conjunto de casos estudiados (esta cifra es algo inferior, 28,5% si no se considera aquel hecho).

Las incidencias más elevadas las hemos hallado para el cáncer de mama y de cérvix uterino. En éste último tipo de neoplasia y coincidiendo con la observación de Di SAIA y cols., se detectaron valores de CEA elevados para cada una de las cinco pacientes afectas de una recidiva de cáncer de cuello uterino que se estudiaron. Sin em-

bargo no obtuvimos ningún resultado positivo en las ocho pa-  
cientes que presentaban una lesión neoplásica cervical pre-  
invasiva. Por el contrario Van NAGELL y cols. (1976) hallan  
un 25% de positividades en estos casos. Realmente resulta  
interesante y a la vez problemático el hecho de que en es-  
tas neoplasias cervicales en que no hay invasión de la es-  
troma se detecte el CEA en el plasma de las pacientes ya  
que este antígeno ha sido localizado en el glicocalix ce-  
lular y se supone que es cuando el carcinoma produce una  
disrupción en la arquitectura tisular normal que las célu-  
las penetran en el tejido subyacente y los componentes  
del glicocalix (incluyendo el CEA) pasan al sistema vas-  
cular en cantidades importantes.

En el cáncer de ovario SAMAN y cols. (1976)  
hallan una incidencia del 52% de resultados positivos pa-  
ra el CEA, mientras que STONE y cols. (1977) dan cifras de  
sólo el 13,4 %. Van NAGELL y cols. (1975 a) realizaron un  
interesante estudio en el que investigaron la presencia  
de CEA en el suero y en el líquido quístico de 11 pacien-  
tes afectas de un cistadenocarcinoma ovárico y de otras  
16 enfermas que presentaban tumoraciones ováricas benignas.  
Hallaron una buena correlación entre los niveles  
plasmáticos y tumorales de CEA especialmente para las neo-  
plasias de tipo mucinoso. Señalan los autores que ninguna

de las 5 pacientes con un cistadenocarcinoma seroso presentó valores elevados de CEA en plasma y los niveles intracítos eran muy inferiores que para las neoplasias de tipo mucinoso. De las 16 pacientes con tumoraciones benignas sólo una de ellas presentaba un cistadenoma mucinoso y a esta paciente correspondió el valor más elevado (5,9 ng/ml.) de los tres casos positivos de esta serie (3,9 y 3,2 ng/ml. para los otros dos). Los autores concluyen que el CEA es útil para la monitorización del cistadernocarcinoma ovárico de tipo mucinoso.

De los 9 casos de cáncer de ovario estudiados por nosotros, 3 de ellos eran cistadenocarcinomas mucinosos. De los tres sólo en uno se realizó la determinación del CEA antes de iniciar terapéutica alguna. Esta paciente mostró unos niveles plasmáticos de CEA de 5,1 ng/ml. Dado que se trataba de un estadio avanzado inoperable no podemos correlacionar los valores de CEA con la extirpación de la tumoración en esta enferma.

Sin embargo creemos interesante el caso ya comentado de la paciente N.S.F. que tras ser diagnosticada de una tumoración gigante de ovario fué sometida a laparotomía y a extirpación de aquella. El resultado histopatológico fue de cistadenoma mucinoso. Antes de la operación quirúrgica los niveles plasmáticos de CEA fueron muy eleva



dos (54 ng/ml.), el valor más alto que hemos observado; a las 4 semanas de la cirugía se había producido un brusco descenso en la cifra de CEA circulante (0,5 ng/ml.).

Nuestros hallazgos coinciden pues con los señalados por Van NAGELL y cols.

De acuerdo con los estudios de Mc NEIL y cols. (1969) estos elevados valores de CEA hallados en los tumores mucinosos del ovario se explicaría porque la mucina de las neoplasias ováricas, benignas o malignas, contienen un material antigénico igual al que aparece en la mucina de los cánceres de colon.

En el cáncer de endometrio tenemos un 35% de resultados positivos cifra similar a la hallada por otros autores (Van NAGELL y cols., 1977 a). En una de las pacientes que había sido tratada por carcinoma de endometrio se efectuaron 11 determinaciones de CEA a intervalos de 1-2 meses; sólo la quinta determinación resultó positiva. El curso clínico de la paciente fué correcto y seis determinaciones posteriores de CEA correlacionaron bien con dicha evolución. Quizás haya que tener en cuenta la observación hecha por HOLYOKE y cols. (1975) acerca de la necesidad de obtener como mínimo dos valores de CEA elevados tras el tratamiento, para que sean indicativos de recidiva. También en el cáncer de mama hemos hallado unos resultados



similares a los de otros autores. Tenemos un 30% de positivos para los casos de enfermedad localizada y un 60% cuando existían metástasis o recidivas. Ello concuerda con los hallazgos de STEWARD y cols. (1974) que obtienen cifras de 27% y 79% respectivamente.

Realmente la principal aplicación del CEA en el cáncer ginecológico al igual que en otros tipos de neoplasia, parece residir en la monitorización post-tratamiento de los pacientes para realizar un diagnóstico precoz de las recidivas. Hay autores que confirman esta afirmación tanto para el cáncer genital femenino (Di SAIA y cols., 1976; Van NAGELL y cols., 1975 a, 1976, 1977 a) como para el de mama (STEWARD, 1974), mientras que otros investigadores no hallan relación entre el CEA plasmático y la evolución clínica post-tratamiento en el cáncer ginecológico (SAMAAN y cols., 1976; STONE y cols., 1977).

Nosotros podemos decir que en conjunto ha existido una buena correlación entre la evolución clínica y los niveles de CEA plasmático en los casos en que pudo realizarse un control suficiente de las pacientes. Sin embargo el caso más demostrativo lo constituye el de la paciente D.R.P. ya comentado; tras la intervención quirúrgica por cáncer de mama hubo una elevación en los niveles de CEA en plasma, 18 semanas antes de que se sospechara clínicamente la recidiva (ver Fig. 3). Y considerando conjunta-

mente todas las neoplasias estudiadas, hemos obtenido un 60% de positividades en los cánceres recidivados (9 de 15 casos), hecho que va en favor también de la aplicabilidad del CEA en la detección de las recidivas.

Idealmente hablando podríamos decir que para mostrarse útil en la monitorización de las neoplasias, el CEA debería presentar oscilaciones en sus niveles plasmáticos de forma parecida a lo ocurrido en estas pacientes para los casos en que se produce la recidiva, mientras que de debería mantenerse por debajo de la normalidad cuando la evolución clínica del enfermo y la respuesta al tratamiento son correctos.

Sin embargo su aplicabilidad en este sentido se ve dificultada fundamentalmente por tres motivos: 1º) tiene falsos positivos (individuos fumadores, enfermedades inflamatorias intestinales, etc.), 2º) su ausencia no excluye la existencia de un cáncer, 3º) la complejidad de la técnica y el escaso número de positividades para ciertos tipos de neoplasia y en casos de enfermedad localizada, limitan también su aplicación.

Por tanto no es útil como método de diagnóstico precoz y por el momento sólo cabe aplicarlo en el cáncer ginecológico en aquellos casos en que se detecta antes de iniciar la terapéutica.

Hemos investigado también la presencia de gonadotropina-coriónica humana ( $\beta$ -HCG) en el suero de 57 pacientes afectas de cáncer genital femenino o mamario. Globalmente hemos obtenido un 43,5% de positividades, correspondiendo la mayor incidencia a las neoplasias de cérvix y de mama.

STONE y cols.(1977) obtienen cifras del 14,6 % para el cáncer de ovario y SAMAAN y cols.(1976) del 45% para esta misma neoplasia. Este último grupo de autores hallan un 72% de valores elevados para el lactógeno placentario humano (HPL) en el cáncer de ovario detectando niveles de hormona en la línea del nanogramo con una sensibilidad de la técnica empleada de 0,5 ng/ml.

Nosotros practicamos extracciones para el estudio del HPL en el mismo grupo de pacientes en que se determinó la HCG. Sin embargo no podemos ofrecer resultados dado que el Laboratorio nuestro Hospital tiene establecida la técnica para el estudio de aquella hormona en el embarazo, con una sensibilidad de 60 ng/ml., es decir, más de cien veces inferior a la del método utilizado por SAMAAN y cols. Ni este grupo de autores ni STONE y cols. hallan buena correlación entre los niveles de  $\beta$ -HCG y la evolución clínica de los pacientes.

Estudiando la existencia de  $\beta$ -HCG en el suero de pacientes con cáncer de mama, TORMEY y cols. (1977) señalan una incidencia del 35,7% (5 de 14 casos) de positividades para los casos no metastásicos. Nosotros obtuvimos resultados positivos en 7 de 14 de estas pacientes (50%).

La posibilidad de detectar antígenos fetales y hormonas trofoblásticas en el suero de las pacientes, plantea la cuestión de la retro-des-diferenciación y de-represión celular como mecanismo capaz de explicar la producción de estos antígenos en las enfermas con cáncer ginecológico.

Está plenamente establecido el concepto de que durante los procesos de diferenciación, especialización y organización embrionaria y fetal que tienen lugar durante la mayor parte de la gestación humana, los tejidos en desarrollo con frecuencia presentan moléculas proteicas que desaparecen en los estadios finales del embarazo y normalmente no reaparecen durante la vida adulta.

En las fases muy precoces del desarrollo embrionario humano, cuando el embrión consta de unas 20 células o menos, cada una de estas está dotada de una información genética heredada total. En este momento cada unidad celular es pluripotencial, siendo capaz de especializarse en cualquiera de los diferentes tipos de células

humanas. Cuando debe de iniciarse el desarrollo embrionario, estas células reciben el influjo de ciertos "organizadores" y comienzan a aparecer los primeros vestigios de los sistemas orgánicos. En esta fase, las células pluripotenciales se multiplican para transformarse en lo que finalmente dará lugar a la aparición de las estructuras adultas.

Durante este complejo proceso, los mecanismos genéticos represores actúan suprimiendo aquellas áreas del gen que no sean necesarias para la diferenciación y funcionalismo de la célula en cuestión. Al mismo tiempo continúan manifestándose aquellas potencialidades genéticas necesarias para permitir que la célula continúe su tipo concreto de especialización.

Y parece ser que durante los cambios anaplásicos de "desorganización" y "des-diferenciación" existentes en la mayoría de procesos de transformación maligna, aquellas fracciones proteicas o información genética que habían sido reprimidos pueden re-expresarse en forma de antígenos tumor asociados, ausentes de los tejidos similares normales del adulto. Este complejo proceso ha sido denominado "de-represión/des-diferenciación" o "retro-des-diferenciación".

Estas expresiones evocan sucintamente los

hipotéticos mecanismos por los que se produce la supresión de los antígenos embrionarios en los tejidos adultos y la reaparición de aquellos constituyentes antigénicos en los tejidos malignos.

Entonces debemos plantearnos la cuestión de si todos los antígenos tumor-asociados son del tipo oncofetal. Aunque por el momento no puede contestarse con certeza a esta pregunta, parece ser que durante el proceso de transformación maligna tienen lugar cambios muy diferentes en la superficie de la célula.

Al menos para algunas neoplasias uno de estos cambios se traduce por la aparición de macromoléculas codificadas por genes que normalmente sólo están expresados en el embrión (antígenos oncofetales).

Un segundo cambio que aparece en el tejido maligno da lugar a la formación de productos codificados por genes que normalmente no vienen expresados ni en las células embrionarias ni en las del adulto normal. El gen responsable de la aparición de estos antígenos (verdaderos antígenos tumor específicos) puede surgir como consecuencia de una mutación inducida por un carcinógeno o puede tratarse de un gen totalmente silente en condiciones normales y que sólo viene expresado en el estado neoplásico maligno. Desde luego existen otras posibles ex

plicaciones, pero estas son las hipótesis que gozan de mayor aceptación.

C O N C L U S I O N E S



- 1.- Existe una relación entre inmunidad y cáncer ginecológico que se manifiesta por la alteración existente en los diferentes parámetros inmunológicos que se han valorado. Dichas alteraciones son:
- 2.- Existencia de una hipergammaglobulinemia a expensas de las IgG e IgA en relación al grupo control.
- 3.- Alteración en las células T que se hallan disminuídas en todos los estadios del cáncer ginecológico, incluído el preinvasivo. Por el contrario el porcentaje de células B se mantiene.
- 4.- Disminución de la capacidad de transformación blástica del linfocito (TTL), manifestada también para cualquier estadio clínico del cáncer.
- 5.- Disminución en la cifra de linfocitos periféricos para los estadios avanzados del cáncer genital femenino.
- 6.- Depresión de la inmunidad celular manifestada por las reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada.

- 7.- Progresión en la depresión de la hipersensibilidad cutánea retardada paralelamente al avance del estadio clínico del cáncer ginecológico.
- 8.- Las alteraciones inmunológicas observadas aparecen para cualquiera que sea el órgano de asiento del cáncer ginecológico y sin que existan diferencias significativas para las diferentes localizaciones.
- 9.- Tampoco existen diferencias entre los diferentes tipos histológicos del cáncer ginecológico pero existiendo para todos ellos un déficit inmunitario.
- 10.- La única prueba útil para la monitorización inmunitaria de las pacientes con cáncer ginecológico y con vistas a establecer un pronóstico, ha sido el estudio de la inmunidad celular, valorada a través de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.
- 11.- No existen diferencias significativas entre los antígenos de recuerdo, el dinitrofluorobenceno (DNFB) y el dinitroclorobenceno, para el estudio de la hipersensibilidad cutánea retardada.

- 12.- La determinación de inmunoglobulinas cuantitativas, de linfocitos B y T y el test de transformación linfoblástica (TTL), no guardan relación ni con la evolución clínica ni con el estadio del cáncer y sólo ponen de manifiesto el trastorno inmunitario existente.
- 13.- La linfopenia puede constituir en ocasiones un dato de mala significación pronóstica.
- 14.- No hemos hallado relación entre la infiltración linfocitaria de los tejidos neoplásicos y la evolución clínica o presencia de metástasis.
- 15.- Las células de las neoplasias ginecológicas experimentan un proceso de "de-represión/des-diferenciación" que les permite la síntesis de antígenos oncofetales (CEA) y la producción ectópica de hormonas trofoblásticas ( $\beta$ -HCG).
- 16.- Las neoplasias ginecológicas que producen mayor cantidad de CEA son los tumores mucinosos del ovario (benignos o malignos).
- 17.- La principal utilidad del antígeno carcinoembriónico (CEA) en el cáncer ginecológico radica en la monitorización post-tratamiento de las pacientes para la detección precoz de las recidivas.

18.- Apoya su aplicabilidad en este sentido el elevado porcentaje de resultados positivos hallado en los casos de recidivas neoplásicas (60% en nuestro material).

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

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

1. ABELEV, G.I. (1.968).  
"Production of embryonal serum  $\alpha$ -globulin by hepatomas: Review of experimental and clinical data".  
Cancer Res., 28, 1.344.
2. ABELEV, G.I. (1.971).  
"Alpha<sub>1</sub>-fetoprotein in oncogenesis and its association with malignant tumors".  
Adv. Cancer Res., 14, 295.
3. ABELEV, G.I. (1.974).  
" $\alpha$ -fetoprotein as a marker of embryospecific differentiations in normal and tumor tissues".  
Transplant. Rev., 20, 3.
4. ABELEV, G.I.; PEROVA, S.D.; KHRAMKOVA, N.I., POSTNIKOVA, Z.A.; IRLIN, I.S. (1.963).  
"Production of embryonal alpha-1-globulin by transplantable mouse hepatomas".  
Transplant. Rev., 1, 174.
5. ADAM, E.; SANDERS, E.K.; MELNICK, J.L.; LEVY, A.H.; RAWLS, W.E. (1.974).  
"Antibodies to herpesvirus type 2 in breast cancer and cervical cancer patients".  
Cancer, 33, 147.
6. AISENBERG, A.C. (1.962).  
"Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease".  
J. Clin. Invest., 41, 1.964.
7. AIZAWA, M.; SOUTHAM, C.M. (1.960).  
"Serum antibodies following homotransplantation of human cancer cells".  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 87, 293.
8. ALEXANDER, P.; FAIRLEY, G.H. (1.967).  
"Cellular resistance to tumors".  
Br. Med. Bull., 23, 86.
9. ALEXANDER, P.; DELORME, E.J.; HAMILTON, L.D.G.; HALL, J.G. (1.967).

- "Effect of nucleic acids from immune lymphocytes on rat sacomata".  
Nature, 213, 569.
10. ALEXANDER, P. (1.972).  
"Foetal antigens in cancer".  
Nature, 235, 137.
11. ALEXANDER, J.D.; SILVERMAN, N.A., CHRETIEN, P.B. (1.976).  
"Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels".  
J.A.M.A., 235, 1.975.
12. ALLISON, A.C. (1.970).  
"On the absence of tolerance in virus oncogenesis"  
En "Proceedings of the Fourth International Conference on Cancer", p. 653.  
Severi, Ed.
13. ALLISON, A.C.; FRIEDMAN, R.M. (1.966).  
"Effects of immunosuppressive agents on Shope rabbit fibroma".  
J. Nat. Cancer Instit., 36, 869.
14. ALLISON, A.C.; LAW, L.W. (1.968).  
"Effects of antilymphocyte serum on virus oncogenesis".  
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 127, 207.
15. ALLISON, A.C.; TAYLOR, R.B. (1.967).  
"Observations on thymectomy and carcinogenesis".  
Cancer Res., 207, 703.
16. ALLISON, A.C.; BERMAN, L.D.; LEVEY, R.H. (1.967 a).  
"Increased tumor induction by adenovirus type 12 in thymectomized mice and mice treated with antilymphocytic serum".  
Nature, 215, 185.
17. ALLISON, A.C.; CHESTERMAN, F.C.; BARON, S. (1.967 b).  
"Induction of tumors in adult hamsters with simian virus 40".  
J. Nat. Cancer Inst., 38, 567.
18. ALLISON, A.C.; MONGA, J.N., HAMMOND, V. (1.974).  
"Increased susceptibility to virus oncogenesis of congenitally thymus-deprived nude mice".  
Nature, 252, 746.

19. ALPERT, E. (1.974).  
"Alpha<sub>1</sub>-fetoprotein: need for quantitative assays".  
N. Engl. J. Med., 290, 568.
20. AMIET, A. (1.963).  
"Aldrich's syndrome: a report of two cases".  
Ann. Paediat., 201, 315.
21. AMMANN, A.J.; HONG, R. (1.971).  
"Selective IgA deficiency - Presentation of 30 cases and  
a review of the literature".  
Medicine, 50, 223.
22. AMMANN, A.J.; GOOD, R.A.; BIER, D.; FUDENBERG, H.H.  
(1.969).  
"Long-term plasma infusions in patients with ataxia-telan-  
giectasia and deficient IgA and IgE".  
Pediatrics, 44, 672.
23. ANASTASSIADES, O.T.; PRYCE, D.M. (1.966).  
"Immunological significance of the morphological changes  
in lymph nodes draining breast cancer".  
Br. J. Cancer, 20, 329.
24. ANDERSON, G. (1.973).  
"Paramalignant Syndromes in Lung Cancer".  
Heinemann Medical Books, Ltd., London.
25. ANDERSON, V.; BENDIXEN, G.; SCHIODT, T. (1.969).  
"An in vitro demonstration of cellular immunity against  
autologous mammary carcinoma in man".  
Acta med. scand., 186, 101.
26. ANDERSON, V.; BJERRUM, O.; BENDIXEN, G.; SCHIODT, T.;  
DISSING, I. (1.970).  
"Effect of autologous mammary tumor extracts on human  
leukocyte migration in vitro".  
Int. J. Cancer, 5, 357.
27. ARELIAN, L.; SCHUMANN, B.; MARCUS, R.L.; DAVIS, H.S.  
(1.973).  
"Antibody to HSV-2 induced tumor specific antigens in se-  
ra from patients with cervical carcinoma".  
Science, 181, 161.
28. ARMSTRONG, D. (1.973).  
"Infectious complications in cancer patients treated



- with chemical immunosuppressive agents".  
Transplant. Proc., 5, 1.245.
29. ARNESON, A.N.; SCHELLHAS, H.F. (1.970).  
"Multiple primary cancers in patients treated for carcinoma of the cervix".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 106, 1.155.
30. ARONSON, S.M.; GARCIA, J.H.; ARONSON, B.E. (1.964).  
"Metastatic neoplasms of the brain-Their frequency in relation to age".  
Cancer, 17, 558.
31. ARSENEAU, J.C.; SPONZO, R.W.; LEVIN, D.L.; SCHNIPPER, L.; BONNER, H.; YOUNG, G.R.; CANELLOS, G.; JONHSON, R.; De VITTA, V. (1.972).  
"Nonlymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease: Possible association with intensive therapy".  
N. Engl. J. Med., 287, 1.119.
32. ATTARDI, B.; RUOSLAHTI, E. (1.976).  
"Foetoneonatal oestradiol-binding protein in mouse brain cytosol is  $\alpha$ -fetoprotein".  
Nature, 263, 685.
33. BAGSHAW, K. (1.974).  
"Tumor-associated antigens".  
Brit. med. Bull., 30, 68.
34. BAILIF, R.N.; JONES, E.L. (1.969).  
"The mediastinal nodes of immunized mice with induced pulmonary carcinomas".  
J. Reticuloendothel. Soc., 6, 313.
35. BALDWIN, R.W. (1.955).  
"Immunity to methylcholanthrene-induced tumors in inbred rats following atrophy and regression of implanted tumors".  
Brit. J. Cancer, 9, 652.
36. BALDWIN, R.W. (1.970).  
"Tumor specific antigens associated with chemically induced tumors".  
Revue eur. Etud. clin. biol., 15, 1.
37. BALDWIN, R.W. (1.972).  
"Antigens in neoplastic tissue".  
Nat. Cancer Inst. Monogr. 35, 135.

38. BALDWIN, R.W. (1.973).  
"Immunological aspects of chemical carcinogenesis".  
Adv. Cancer Res., 18, 1.
39. BALDWIN, R.W.; BARKER, C.R. (1.967).  
"Tumor-specific antigenicity of aminoazo-dye induced rat hepatomas".  
Int. J. Cancer, 2, 355.
40. BALDWIN, R.W.; MOORE, M. (1.969).  
"Isolation of membrane - associated tumour-specific antigen from an amino-azo-dye-induced rat hepatoma".  
Int. J. Cancer, 4, 753.
41. BALDWIN, R.W.; EMBLETON, M.J. (1.971).  
"Demonstration by colony inhibition methods of cellular and humoral immune reactions to tumor specific antigens associated with aminoazo-dye-induced rat hepatomas".  
Int. J. Cancer, 7, 17.
42. BALDWIN, R.W.; GLAVES, D.; VOSE, B.W. (1.972).  
"Embryonic antigen expression in chemical induced rat hepatomas and sarcomas".  
Int. J. Cancer, 10, 233.
43. BALDWIN, R.W.; PRICE, M.R.; ROBINS, R.A. (1.972 a).  
"Blocking of lymphocyte - mediated cytotoxicity for rat hepatoma cells by tumor-specific antigen-antibody complexes".  
Nature, New. Biol., 238, 185.
44. BALDWIN, R.W.; PRICE, M.R.; ROBINS, R.A. (1.973 a).  
"Significance of serum factors modifyin cellular immune response to growing tumors".  
Brit. J. Cancer, 28, suppl. 1, 37.
45. BALDWIN, R.W., EMBLETON, M.J., ROBINS, R.A. (1.973 b).  
"Cellular and humoral immunity to rat hepatoma-specific antigens correlated with tumor status". Int. J.Cancer, 11, 1.
46. BALDWIN, R.W.; PRICE, M.R.; ROBINS, R.A. (1.973 c).  
"inhibition of hepatoma immune lymph node cell cytotoxicity by tumour bearer serum and solubilized hepatoma antigen".  
Int. J. Cancer, 11, 527.
47. BALDWIN, R.W.; BOWEN, J.G.; EMBLETON, M.J.; PRICE, M.R.; ROBINS, R.A. (1.974).

- "Serum factors modifying lymphocyte cytotoxicity for tumour cells".  
Adv. Biosciences, 12, 539.
48. BALNER, H. (1.970).  
"Immunosuppression and neoplasia".  
Rev. Europ. Etud. Clin. Biol., 15, 199.
49. BANSAL, S.C.; SJOGREN, H.O. (1.972).  
"Counteraction of the blocking of cell-mediated tumor immunity by inoculation of unblocking sera and splenectomy: Immunotherapeutic effects on primary polioma tumors in rats".  
Int. J. Cancer, 9, 490.
50. BANSAL, S.C.; SJOGREN, H.O. (1.973).  
"Regression of polyoma tumor metastasis by combined unblocking and BCG treatment-Correlation with induced alterations in tumor immunity status".  
Int. J. Cancer, 12, 179.
51. BARBER, H.R.K.; GRABER, E.A. (1.974).  
En "Surgical aspects of ovarian tumors.- Selected topics of Cancer, Current Concepts", p. 161. Charyulu y Sudarsu nam, Eds. Intercontinental Medical Book Corporation. New York-London.
52. BARD, D.S.; HAMMOND, W.G.; PILCH, Y.H. (1.969).  
"Role of regional lymph nodes in immunity to chemically induced sarcoma in C<sub>3</sub>H mice".  
Cancer Res., 29, 1.379.
53. BARICH, L.; SCHWARZ, J.; BARICH, D. (1.972).  
"Oral methotrexate in mice -A co- carcinogenic as well as an antitumor agent to methylcholantrene-induced cutaneous tumours".  
J. Invest. Dermatol., 39, 615.
54. BARSKI, G.; YOUN, J.K. (1.969).  
"Evolution of cell-mediated immunity in mice bearing an antigenetic tumor. Influence of tumor growth and surgical removal".  
J. nat. Cancer Inst., 43, 111.
55. BASHAM, C.; CURRIE, G.A. (1.974).  
Br. J. Cancer, 29, 189  
Citados por Currie (1.974).

56. BASHFORD, E.F. (1.906).  
"Report of the general superintendent".  
En "Fourth Annual Report of the Imperial Cancer Research Fund.", p. 5.
57. BASHFORD, E.F. (1.908).  
En "3rd Scientific Report of the Imperial Cancer Research Fund.". Taylor y Francis, London.
58. BENEDICT, W.F.; BAKER, M.S.; GARDNER, A. (1.975).  
"Malignant transformation with ara-C, FUDR, MTX and bleomycin in 10T 1/2 C1.8 cells".  
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 16, 40.
59. BERD, D.; MITCHELL, M.S.; MARSH, J.C. (1.975).  
En "Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.", 16, 6 (abstract No. 23).
60. BERENBAUM, M.C. (1.964).  
"Effects of carcinogens on immune processes"  
Brit. Med. Bull., 20, 159.
61. BERG, J.W., HAJDU, S.L.; FOOTE, F.W. (1.971).  
"The prevalence of latent cancers in cancer patients".  
Arch. Pathol., 91, 183.
62. BHARGAVA, A.K.; CHEN, J.F.; VINCENT, R.G.; CHU, T.M. (1.975).  
"Characterization of a glycoprotein from ascites of pancreatic carcinoma and its comparisons with CEA".  
En "Proc. of Am. Ass. for Cancer Res. of the Am. Soc. Clin. Onc.", 16, 131.
63. BHATTACHARYA, M.; BARLOW, J.J. (1.973).  
"Immunological studies of human serous cystadenocarcinoma of the ovary".  
Cancer, 31, 588.
64. BILLROTH, T. (1889).  
En "Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen", 14 Aufl. Reimer, Berlin, p. 908.
65. BLACK, M.M. (1.973).  
"Human breast cancer. A model for cancer immunology".  
Israel J. med. Sci., 9, 284.
66. BLACK, M.M.; LEIS, H.P. (1.971).

- "Cellular responses to autologous breast cancer tissue-Co  
rrelation with stage and lymphoreticuloendothelial reac-  
tivity".  
Cancer, 28, 263.
67. BLACK, M.M.; SPEER, F.D. (1.959).  
"Lymph node structure and metallophilia in tumor bearing  
mice".  
Arch. Pathol., 67, 58.
68. BLACK, M.M.; FREEMAN, C.; MARK, T.; HARVEI, S.; CUTLER,  
S.J. (1.971).  
"Pronostic significance of microscopic structure of gas-  
tric carcinomas and their regional lymph nodes".  
Cancer, 27, 703.
69. BLACK, M.M.; MOORE, D.H.; SHORE, B.; ZACHRAU, R.E.; LEIS,  
H.P. (1.974).  
"Effect of murine milk samples and human breast tissues  
on human leukocyte migration indices".  
Cancer Res., 34, 1.054.
70. BLACK, M.M.; BARCLAY, T.H.C.; HANKEY, B.F. (1.975).  
"Prognosis in breast cancer utilizing histologic charac-  
teristics of the primary tumor".  
Cancer, 36, 2.048.
71. BLUMING, A.Z.; ZIEGLER, J.F.; FASS, L.; HERBERMAN, R.B.  
(1.971).  
"Delayed cutaneous sensitivity reactions to autologous  
Burkitt lymphoma protein extracts: results of a prospec-  
tive two and half year study".  
Clin. Exp. Immunol., 9, 713.
72. BLUMING, A.Z.; VOGEL, C.L.; ZIEGLER, J.L.; KIRYABWIRE,  
J.W.M. (1.972).  
"Delayed cutaneous sensitivity reactions to extracts of  
autologous malignant melanoma".  
J. Nat. Cancer Inst., 48, 17.
73. BODENHAM, D.C. (1.968).  
"A study of 650 observed malignant melanomas in the  
South-West region".  
Ann. Roy. Coll. Surg. Eng., 43, 218.
74. BORNSTEIN, R.S.; MASTRANGELO, M.J.; SULIT, H.; CHEE, D.;  
YARBO, J.W.; PREHN, L.; PREHN, R.T. (1.973).

- "Immunotherapy of melanoma with intralesional BCG".  
Natl. Cancer Inst. Monogr., 39, 213.
75. BORSOS, T.; RAPP, H.J.; Eds. (1.973).  
"Conference on the Use of BCG in Therapy of Cancer".  
Natl. Cancer Inst. Monogr., 39, 1.
76. BOURGOIN, J.J.; CUEFF, J.; BAILLY, C.; DARGENT, M.(1.972).  
"Incidence de nephroblastomes chez le rat Sprague-Dawley immunodeprimé soumis au D.M.B."  
Bull. Cancer (Paris), 59, 429.
77. BOWEN-SIMPKINS, P.; HULL, M. (1.974).  
"Intra-epithelial carcinoma of the vagina following immunosuppression treated with topical 5-fluoruracil".  
Proc. R. Soc. Med., 67, 589.
78. BOWEN-SIMPKINS, P.; HULL, M. (1.975).  
"Intraepithelial vaginal neoplasia following immunosuppressive therapy treated with topical 5-Fu".  
Obstet. Gynecol., 46, 360.
79. BOYD, W. (1.957).  
"The spontaneous regression of cancer".  
J. Canad. Ass. Radiol., 8, 45.
80. BOYLAND, E.; HORNING, E.S. (1.949).  
"Induction of tumours with nitrogen mustards".  
Brit. J. Cancer, 3, 118.
81. BOYSE, E.A.; OLD, L.J.; STOCKERT, E.; SHIGENO, N. (1.968).  
"Genetic origin of tumor antigens".  
Cancer Res., 28, 1.280.
82. BRAND, M.M.; MARINKOVICH, V.A. (1.969).  
"Primary malignant reticulosis of the brain in Wiskott-Aldrich syndrome. Report of a case".  
Arch. Dis. Child., 44, 536.
83. BRAUN, M.; SEN, C.; BACKMANN, A.E.; PAVLOVSKY, A. (1.972).  
"Cell migration inhibition in human lymphomas using lymph node and cell antigens".  
Blood, 39, 368.
84. BRAUNSTEIN, G.D.; Mc INTIRE, K.R.; WALDMANN, T.A. (1.973).  
"Discordance of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in testicular teratocarcinomas".

- Cancer, 31, 1.065.
85. BRAUN, R.J. (1.970).  
"Possible association of embryonal antigen(s) with several primary 3-methylcholanthrene-induced murine sarcomas".  
Int. J. Cancer, 6, 245.
86. BREEDIS, C. (1.952).  
"Induction of accessory limbs and of sarcoma in newt (*Triturus viridescens*) with carcinogenic substances".  
Cancer Res., 12, 861.
87. BROOKS, W.H.; NETSKY, M.G.; NORMANSELL, D.E.; HORWITZ, D.A. (1.972).  
"Depressed cell-mediated immunity in patients with primary intracranial tumors".  
J. Exp. Med., 136, 1.631.
88. BUBENIK, J.; PERLMANN, P.; HELMSTEIN, K.; MOBERGER, G. (1.970).  
"Cellular and humoral immune responses to human urinary bladder carcinomas".  
Int. J. Cancer, 5, 310.
89. BUFFE, D.; RIMBAULT, C.; LEMPERLE, J.; SCHWEISGUTH, O.; BURTIN, P. (1.970).  
"presence d'une ferropoteine d'origine tissulaire, L' $\alpha_2$ H dans le serum des enfants porteurs de tumeurs".  
Int. J. Cancer, 5, 85.
90. BULL, D.M.; TOMASI, T.B. (1.968).  
"Deficiency of immunoglobulin A in intestinal disease".  
Gastroenterology, 54, 313.
91. BULL, D.M.; LEIBACH, J.R.; WILLIAMS, M.A.; HELMS, R.A. (1.973).  
"Immunity to colon cancer assessed by antigen-induced inhibition of mixed mononuclear cell migration".  
Science, 181, 957.
92. BURNET, M. (1.957).  
"Cancer-A biological approach. I. The processes of control".  
Br. Med. J., 1, 779.
93. BURNET, M. (1.965).  
"Somatic mutation and chronic disease".

- Brit. Med. J., 1, 338.
94. BURNET, M. (1.970).  
"Relationship of diversity in histocompatibility antigens to immunological surveillance mechanisms for control of cancer".  
Nature, 226, 123.
  95. BURNSTEIN, N.A.; LAW, L.W. (1.971).  
"Neonatal thymectomy and non - viral mammary tumours in mice".  
Nature, 231, 450.
  96. BURTIN, P.; CLAUSELL, D.T. (1.973).  
"Isolation of a human gastrointestinal membrane antigen".  
Ann. Immunol., 124 C, 17.
  97. BYFIELD, J.E.; WEINTRAUB, I.; KLISAK, I. (1.974).  
"Inhibition of colony formation by cytotoxic antibodies in cervical apidermoid carcinoma".  
Radiology, 107, 685.
  98. CAMMARATA, R.J.; RODNAN, G.P.; FENNEL, R.H. (1.967).  
"Serum anti- $\gamma$ -globulin and anti-nuclear factors in the aged".  
J.A.M.A., 199, 455.
  99. CANTY, T.G.; WUNDERLICH, J.R. (1.970).  
"Quantitative in vivo assay of cytotoxic cellular immunity".  
J. Natl. Cancer Inst., 45, 761.
  100. CARREL, S.; THEILKAES, L. (1.973).  
"Evidence for a tumor-associated antigen in human malignant melanoma".  
Nature, 242, 609.
  101. CARTER, R.L.; GERSHON, R.K. (1.966).  
"Studies on homotransplantable tumors in hamsters".  
Amer. J. Path., 49, 637.
  102. CASEY, R.P. (1.968).  
"Azathioprine (Imuran) administration and the development of malignant lymphomas in NZB mice".  
Clin. exp. Immunol., 3, 305.
  103. CASEY, A.E. (1.932).



- "Experimental enhancement of malignancy in the Brown-Pearce rabbit tumor".  
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 29, 816.
104. CASPARY, E.A.; FIELD, E.J. (1.971).  
"Specific lymphocyte sensitization in cancer - Is there a common antigen in human malignant neoplasia ?".  
Br. Med. J., 2, 613.
105. CASTAIGNE, P.; CAMBIER, J.; BRUNET, P. (1.969).  
"Ataxia-telangiectasies, desordres immunitaires, lympho sarcomatose terminale chez deux freres".  
La Presse Med., 77, 347.
106. CASTELLS RODELLAS, A. (1.971).  
"Aplicación del test de transformación linfoblástica y algunos otros tests inmunológicos actuales al estudio de las dermatosis".  
Tesis Doctoral. Barcelona.
107. CASTRO, E.B.; ROSEN, P.P.; QUAN, S.H.Q. (1.973).  
"Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus".  
Cancer, 31, 45.
108. CATALONA, W.J.; CHRETIEN, P.B. (1.973).  
"Abnormalities of quantitative dinitrochlorobenzene sensitization in cancer patients: correlation with tumor stage and histology".  
Cancer, 31, 353.
109. CEROTTINI, J.C.; NORDIN, A.A.; BRUNNER, K. (1.970).  
"Specific in vitro cytotoxicity of thymus-derived lymphocytes sensitized to alloantigens".  
Nature, 228, 1.308.
110. CEROTTINI, J.C.; BRUNNER, K.T. (1.974).  
"Cell-mediated cytotoxicity, allograft rejection, and tumor immunity".  
Adv. Immunol., 18, 67.
111. CLAUDY, A. (1.972).  
"Les deficits adquses de l'immunité cellulaire en dermatologie chez l'adulte. Bases biologiques et aspects cliniques".  
Tesis Doctoral. Lyon. Francia.
112. CLOWES, G.H.A.; BAESLACK, F.W. (1.905).

- Med. News, 87, 968.  
Citados por Currie (1.974).
113. COCHRAN, A.J.; MACKIE, R.M.; THOMAS, C.E.; GRANT, R.M.; CAMERON-MOWAT, D.E.; SPILG, W.G.S. (1.973).  
"Cellular immunity to breast carcinoma and malignant melanoma".  
Br. J. Cancer, 28 (suppl. 1), 77.
114. COGGIN, J.H.; AMBROSE, K.R.; ANDERSON, N.G. (1.970).  
"Fetal antigen capable of inducing transplantation immunity against SV40 hamster tumor cells".  
J. Immunol., 105, 524.
115. COHEN, A.M.; MILLAR, A.C.; KETCHAM, A.S. (1.972).  
"Host immunity to a growing transplanted methylcholanthrene induced ginea pig sarcoma".  
Cancer Res., 32, 2.421.
116. COLEMAN, A.; LEIKIN, S.; GUIN, G.H. (1.961).  
"Aldrich's syndrome".  
Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash.), 17, 22.
117. COLEMAN, D.V.; GARDNER, S.D.; FIELD, A.M. (1.973).  
"Human polyomavirus infection in renal allograft recipients".  
Br. Med. J., 3, 371.
118. COLIGAN, J.E.; HENKART, P.A.; TODD, C.W.; TERRY, W.D. (1.973).  
"Heterogeneity of the carcinoembryonic antigen".  
Immunochemistry, 10, 591.
119. COLIGAN, J.E.; TODD, C.W. (1.975).  
"Structural studies on carcinoembryonic antigen: Periodate oxidation".  
Biochemistry, 14, 805.
120. CONSTANZA, M.E.; PINN, V.; SCHWARTZ, R.S.; NATHANSON, L. (1.973).  
"Carcinoembryonic antigen-antibody complexes and nephrotic syndrome".  
New Engl. J. Med., 289, 520.
121. COOMBES, R.C.; HILLYARD, C.; GREENBERG, P.B.; Mac INTYRE, I. (1.974).

- "Plasma-immunoreactive calcitonin in patients with non-thyroid cancer".  
Lancet, i, 1080.
122. COOMBES, G.B.; HALL, R.R.; LAURENCE, D.J.R.; NEVILLE, A.M. (1.975).  
"Urinary carcinoembryonic antigen (CEA)-like molecules and urothelial malignancy.- A clinical appraisal".  
Br. J. Cancer, 31, 135.
123. CRISLER, C.; RAPP, H.J.; WEINTRAUB, R.M.; BORSOS, T. (1.966).  
"Forssman antigen content of guinea pig hepatomas induced by diethylnitrosamine-A quantitative approach to the search for tumor-specific antibodies".  
J. Natl. Cancer Inst. 36, 529.
124. CUNNINGHAM, T.J.; DAUT, D.; WOLFANG, P.E.; MELLYN, M.; MACIOLEK, S.; SPONZO, R.W.; HORTON, J. (1.976).  
"A correlation of DNCB-induced delayed cutaneous hypersensitivity reactions and the course of disease in patients with recurrent breast cancer".  
Cancer, 37, 1.696.
125. CURRIE, G.A. (1.969).  
En "Foetal Autonomy". Ciba Fdn. Symp. Ed. by Wolstenholme and O'Connor. Churchill. London.
126. CURRIE, G.A. (1.973).  
"Cancer humano en inmunología".  
Brit. Med. J. (ed. esp.), 37, 44.
127. CURRIE, G.A. (1.973).  
"The role of circulating antigen as an inhibitor of tumor immunity in man".  
Brit. J. Cancer, 28, suppl. 1, 153.
128. CURRIE, G.A.; BAGSHAW, K.D. (1.969).  
"Tumour-specific immunogenicity of methylcholanthrene-induced sarcoma cells after incubation in neuraminidase".  
Brit. J. Cancer, 23, 141.
129. CURRIE, G.A. (1.974).  
En "Cancer an the Immune Response". Current Topics in Immunology Series. Arnold. London. No 2.
130. CURRIE, G.A.; BASHAM, C. (1.972).

- "Serum mediated inhibition of the immunological reactions of the patient to his own tumor: a possible role for circulating antigen".  
Brit. J. Cancer, 26, 427.
131. CURRIE, G.A.; GAGE, J.O. (1.973).  
"Influence of tumor growth on the evolution of cytotoxic lymphoid cells in rats bearing a spontaneously metastasizing syngeneic fibrosarcoma".  
Br. J. Cancer, 28, 136.
132. CURRIE, G.A.; SIME, G.L. (1.973).  
"Syngeneic immune serum specifically inhibits the motility of tumor cells".  
Nature, (New. Biol.), 241, 284.
133. CHAPARAS, S.D.; THOR, D.E.; GODFREY, H.P.; HEDRICK, S.R. (1.970).  
"Tuberculin-active carbohydrate that induces inhibition of macrophage migration but not lymphocyte transformation".  
Science, 170, 637.
134. CHAR, D.H.; LEPOURHIET, A.; LEVENTHAL, B.G.; HERBERMAN, R.B. (1.973).  
"Cutaneous delayed hypersensitivity responses to tumor associated and other antigens in acute leukemia".  
Int. J. Cancer, 12, 409.
135. CHAR, D.H.; HOLLINSHEAD, A.; COGAN, D.G.; BALLANTINE, E; HOGAN, M.J.; HERBERMAN, R.B. (1.974).  
"Cutaneous delayed hypersensitivity reactions to soluble melanoma antigen in patients with ocular malignant melanoma".  
N. Engl. J. Med., 291, 274.
136. CHATTERJEE, M.; BARLOW, J.J.; ALLEN, H.J.; CHUNG, W.S.; PIVER, M.S. (1.975).  
"Lymphocyte response to autologous tumor antigen(s) and phytohemagglutinin in ovarian cancer patients".  
Cancer, 36, 956.
137. CHEEMA, A.R.; HERS, E.M. (1.971).  
"Patient survival after chemotherapy and its relationship to in vitro lymphocyte blastogenesis".  
Cancer, 28, 851.
138. CHEN, S.Y.; KOFFLER, D.; COHEN, C.J. (1.973).

- "Cell mediated immunity in patients with ovarian carcinoma".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 115, 467.
139. CHEUNG, J.Y.T.; CAMPBELL, J.S.; HURTEAU, G.D.; TOLNAI, G.; ORIZAGA, M. (1.973).  
"Long survival in papillary serous cystadenocarcinoma of ovary with sarcoid-like granulomas.- An immunological phenomenon?".  
Europ. J. Obstet. Gynec., 3-4, 123.
140. CHIANG, W.T.; WEI, P.Y.; ALEXANDER, E.R. (1.976).  
"Circulatory and cellular immune responses to squamous cell carcinoma of the uterine cervix".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 126, 116.
141. CHIU, J.F.; CRADDOCK, C.; MORRIS, H.P.; HNILICA, L.S. (1.974).  
"Immunospecificity of chromatin nonhistone protein-DNA complexes in normal and neoplastic growth".  
FEBS Lett., 42, 94.
142. CHU, E.H.Y.; STJERNWARD, J.; CLIFFORD, P.; KLEIN, G. (1.967).  
"Reactivity of human lymphocytes against autochthonous and allogeneic normal and tumor cells in vitro".  
J. Natl. Cancer Inst., 39, 595.
143. CHU, T.M.; NEMOTO, T. (1.973).  
"Evaluation of carcinoembryonic antigen in human mammary carcinoma".  
J. Natl. Cancer Inst., 51, 1.119.
144. CHU, T.M.; HOLYOKE, E.D.; MURPHY, G.P. (1.974).  
"Carcinoembryonic antigen. Current clinical status".  
N.Y. State J. Med., 74, 1.388.
145. CHURCHILL, W.H.; RAPP, H.J.; KRONMAN, B.S.; BORSOS, T. (1.968).  
"Detection of antigens of a new diethylnitrosamine-induced transplantable hepatoma by delayed hypersensitivity".  
J. Nat. Cancer Inst., 41, 13.
146. D'ANGIO, G.; MEADOWS, A.; MIKE, V.; HARRIS, C.; EVANS, A.; JAFFE, N.; NEWTON, W.; SCHWEISGUTH, O.; SUTOW, W.; MORRIS, P. (1.976).  
"Decreased risk of radiation-associated second malignant neoplasms in actinomycin-D-treated patients".

- Cancer, 37, 1.177.
147. DATTA, S.K.; VANDEPUTTE, M. (1.971).  
"Studies on cellular and humoral immunity to tumor specific antigens in polyoma virus induced tumors of rats".  
Cancer Res., 31, 382.
148. DEAN, J.H.; SILVA, J.S.; Mc COY, J.L.; LEONARD, C.M.;  
MIDDLETON, M.; CANNON, G.; HERBERMAN, R.B. (1.975).  
"Lymphocyte blastogenesis induced by 3M KCl extracts of allogeneic breast carcinoma and lymphoid cells".  
J. Natl. Cancer Inst., 54, 1.259.
149. DECKERS, P.J.; EDGERTON, B.W.; THOMAS, B.S.; PILCH, Y.H.  
(1.971).  
"The adoptive transfer of concomitant immunity to murine tumor isografts with spleen cells from tumor-bearing animals".  
Cancer Res., 31, 734.
150. DEICHMAN, G.I. (1.969).  
"Immunological aspects of carcinogenesis by deoxyribonucleic acid tumor viruses".  
Adv. Cancer Res., 12, 101.
151. DE MAEYER-GUIGNARD, J.; DE MAEYER, E. (1.965).  
"Effect of carcinogenic and non carcinogenic hydrocarbons on interferon synthesis and virus plaque development".  
J. Natl. Cancer Inst., 34, 265.
152. DENK, H.; TAPPEINER, G.; ECHERSTORFER, R.; HOLZNER, J.H.  
(1.972).  
"Carcinoembryonic antigen in gastrointestinal and extra-gastrointestinal tumors and its relationship to tumor-cell differentiation".  
Int. J. Cancer, 10, 262.
153. DENLINGER, R.H.; SWENBERG, J.A.; KOESTNER, A.; WECHSLER, W.  
(1.973).  
"Differential effect of immunosuppression on the induction of nervous system and bladder tumors by N-methyl, N-nitrosurea".  
J. Nat. Cancer Inst., 50, 87.
154. DICKENSON, J. CASPARY, E.; FIELD, E. (1.973).  
Brit. J. Cancer, 27, 99.  
Citado por Singer y cols. (1.975).

155. DIEHL, V.; JEREB, B.; STJERNWARD, J.; O'TOOLE, C.; AHSTROM, L. (1.971).  
"Cellular immunity to nephroblastoma".  
Int. J. Cancer, 7, 277.
156. Di LAURO, L. (1.971).  
"Relievi immunochimici nel chancro della mamella femminele".  
Rass. Int. Clin. Ter., 51, 1.382.
157. DiSAIA, P.J. (1.975).  
"Antígenos tumorales en el cáncer de órganos reproductores de la mujer".  
Clin. Obstet. Ginecol., Dbre 1.975, p.87.
158. DiSAIA, P.J.; RUTLEDGE, F.; SMITH, J.; SINKOVICS, J. (1.971).  
"Cell-mediated immune reaction to two gynecologic malignant tumors".  
Cancer Bull., 23, 65.
159. DiSAIA, P.J.; SINKOVICS, J.; RUTLEDGE, F.; SMITH, J. (1.972).  
"Cell-mediated immunity to human malignant cells".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 114, 979.
160. DiSAIA, P.J.; NALICK, R.H.; TOWNSEND, D.E. (1.973).  
"Antibody cytotoxicity studies in ovarian and cervical malignancies".  
Obstet. Gynecol., 42, 644.
161. DiSAIA, P.J.; HAVERBACK, B.J.; DYCE, B.J.; MORROW, C.P. (1.974).  
"Carcinoembryonic antigen in patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri and vulva".  
Surg. Gynecol. Obstet., 138, 542.
162. DiSAIA, P.J.; HAVERBACK, B.J.; DYCE, B.J.; MORROW, C.P. (1.975).  
"Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancies".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 121, 159.
163. DiSAIA, P.J., MORROW, C.P.; HAVERBACK, B.J.; DYCE, B.J. (1.976).  
"Carcinoembryonic antigen in cervical and vulvar cancer patients: serum levels and disease progress".

- Obstet. Gynecol., 47, 95.
164. DIXON, F.J.; MOORE, R.A. (1.953).  
Cancer, N.Y., 6, 427.  
Citados por Currie (1.974).
165. DONNER, M.; HOTTIER, D.; BURG, C (1.972).  
"Factors influencing the effect of an adjuvant on the  
growth of solid isogenic tumors".  
Eur. J. Cancer, 8, 141.
166. DORE, J.F.; AJURIA, E.; MATHE, G. (1.970).  
"Non-Leukaemic AkR mice are not tolerant to cells of  
leukaemia induced by Gross virus".  
Rev. Europ. Etud. Clin. Biol., 15, 81.
167. DORSETT, B.H.; IOACHIM, H.L. (1.973).  
"Common antigenic component in ovarian carcinomas: demons-  
tration by double diffusion and immunofluorescence techni-  
ques".  
Immunol. Commun., 2, 173.
168. DOSTALOVA, O.; SCHON, E.; WAGNEROVA, M.; JELINEK, J.;  
WAGNER, V. (1.975).  
"Serum immunoglobulin level in cancer patients".  
Neoplasma, 22, 539.
169. DOUGLAS, S.D.; GOLDBERG, L.S.; FUDENBERG, H.H. (1.970).  
"Clinical serologic and leukocyte function studies on pa-  
tients with idiopathic "acquired" agammaglobulinemia and  
their families".  
Am. J. Med., 48, 48.
170. DUMONDE, D.C. (1.970).  
"Lymphokines: molecular mediators of cellular immune res-  
ponses in animals and man".  
Proc. R. Soc. Med., 63, 899.
171. DYKES, P.W.; KING, J. (1.972).  
"Progress report. Carcinoembryonic antigen (CEA)".  
Gut, 13, 1.003.
172. EDELSON, R.L.; SMITH, R.W.; FRANK, M.M.; GREEN, I. (1.973).  
"Identification of subpopulations of mononuclear cells in  
cutaneous infiltrates. I. Differentiation between B cells,  
T cells and histiocytes".  
J. of Invest. Dermatology, 61, 82.



173. EDINGTON, T.S.; ASTARITA, R.W.; PLOW, E.F. (1.975).  
"Association of an isomeric species of carcinoembryonic antigen (CEA-S) with neoplasia of the gastrointestinal tract".  
N. Engl. J. Med., 293, 103.
174. EDWARDS, A.J.; SUMNER, M.R.; ROWLAND, G.F.; HURD, C.M. (1.971).  
"Changes in lymphoreticular tissues during growth of a murine adenocarcinoma".  
J. Natl. Cancer Inst., 47, 301.
175. EDYNAK, E.M.; OLD, L.J.; VRANA, M.; LARDIS, M.P. (1.972).  
"A fetal antigen associated with human neoplasia".  
New Engl. J. Med., 286, 1.178.
176. EGAN, M.L.; COLIGAN, J.E.; MORRIS, J.E.; SCHNUTE, W.C.; TODD, C.W. (1.974).  
"Antigenic determinants on carcinoembryonic antigen: chemical and immunological studies".  
Proc. XI Int. Cancer Cong., 1, 244.
177. EGAN, M.L.; COLIGAN, J.E.; PRITCHARD, D.G. (1.976).  
"Physical characterization and structural studies of the carcinoembryonic antigen".  
Cancer Res., 36, 3.482.
178. EGAN, M.L.; ENGVALL, E.; RUOSLAHTI, E.I.; TODD, C.H. (1.977).  
"Detection of circulating tumor antigens".  
Cancer 40, 458.
179. EHRLICH, P. (1.906).  
Arb. Inst. exp. Ther. Frankfurt, 1, 77.  
Citado por Currie (1.974).
180. EILBER, F.R.; MORTON, D.L. (1.970).  
"Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery".  
Cancer, 25, 362.
181. EILBER, F.R.; NIZZE, J.A.; MORTON, D.L. (1.975).  
"Sequential evaluation of general immunocompetence in cancer patients: Correlation with clinical course".  
Cancer, 35, 660.
182. ELIAS, E.G.; HOLYOKE, E.D.; CHU, T.M. (1.974).  
"Carcinoembryonic antigen (CEA) in feces and plasma of

- normal subjects and patients with colorectal carcinoma".  
Dis. Colon Rectum, 17, 38.
183. ELSTON, C.W. (1.969).  
"Cellular reaction to choriocarcinoma".  
J. Path., 97, 261.
184. ELLENBERGER, J.; MOHN, G. (1.975).  
"Mutagenic activity of cyclophosphamide, ifosfamide,  
and trofosfamide in different genes of E. coli and S.  
typhimurium after biotransformation through extracts  
of rodent liver".  
Arch. Toxicol., 33, 225.
185. ESTRACH, T.; CASTELLS, A.; PIÑOL, J. (1.974).  
"Determinación de linfocitos T en sangre circulante e in  
filtrados cutáneos en diversas dermatosis".  
Med. Cut. I.L.A., 3, 213.
186. ESTRACH, T.; CASTELLS, A.; PIÑOL, J. (1.975).  
"Determinación de linfocitos B: inmunofluorescencia y tin  
ción de peroxidasas".  
Med. Cut. I.L.A., 5, 399.
187. EVANS, R.; ALEXANDER, P. (1.972).  
"Mechanism of immunologically specific killing of tumor  
cells by macrophages".  
Nature, 236, 168.
188. EVERSON, T.C. (1.956).  
"Spontaneous regression of cancer".  
Ann. Surg., 144, 366.
189. EVERSON, T.C. (1.970).  
En "progresos en cancerología clínica", vol. III. Ed.  
Científico Médica, p. 87.
190. EVERSON, T.C.; COLLE, W.H. (1.966).  
En "Spontaneous Regression of Cancer". Saunders. Phila-  
delphia.
191. FASS, L.; HERBERMAN, R.B.; ZIEGLER, J.; MORROW, R.H.  
(1.970 a).  
"Evaluation of the effect of remission plasma on untrea-  
ted patients with Burkitt's lymphoma".  
J. nat. Cancer Inst., 44, 145.
192. FASS, L.; HERBERMAN, R.B.; ZIEGLER, J. (1.970 b).  
"Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to autolo-

- gous extracts of Burkitt lymphoma cells".  
New. Engl. J. Med., 282, 776.
193. FASS, L.; HERBERMAN, R.B.; ZIEGLER, J.L.; KIRYABWIRE, J.W.M. (1.970 c).  
"Cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of malignant melanoma cells".  
Lancet, i, 116.
194. FEFER, A. (1.974).  
"Tumor immunotherapy". En "Handbook of experimental pharmacology". Sartorelli y Jhons, Eds., New York, Springer-Verlag, p. 528.
195. FIELD, E.J.; CASPARY, E.A. (1.970).  
"Lymphocyte sensitisation: an in vitro test for cancer ?"  
Lancet, ii, 1.337.
196. FIELD, E.J.; CASPARY, E.A. (1.972).  
"Lymphocyte sensitization in advanced malignant disease: a study of serum lymphocyte depressive factor".  
Brit. J. Cancer, 26, 164.
197. FINK, M.A.; MALMGREM, R.A.; RAUSCHER, F.J. (1.964).  
"Application of immunofluorescence to the study of human leukemia".  
J. Nat. Cancer Inst., 33, 581.
198. FISCHER, P.; GOLOB, E.; HOLZNER, H.; KUNZEMUHL, E. (1.969).  
"Comparative effects os tumor extracts on lymphocyte transformation in peripheral blood cultures of health persons and patients with breast cancer".  
Z. Krebsforsch., 72, 155.
199. FISHER, B.; SOLIMAN, O.; FISHER, E.R. (1.970).  
"Futher observations concerning effects on anti-lymphocyte serum on tumor growth, with special reference to allo<sub>g</sub>enic inhibition".  
Cancer Res., 20, 2.035.
200. FISHER, B.; WOLMARK, N.; FISHER, E.R. (1.974).  
En "Neoplasm Immunity: Theory and Application".  
R.G. Crispen, Ed., p. 1.
201. FISHER, C.R.; MALLING, H.V.; DeSERRES, F.J.; SNYDER, S. (1.975).

- "Mutagenicity of actinomycin Din *Neurospora crassa*".  
Mutat. Res., 33, 187.
202. FOLEY, E.J. (1.953).  
"Antigenic properties of methylcolanthrene-induced tumors  
in mice of the strain of origin".  
Cancer Res., 13, 835.
203. FORMAN, J.; MOLLER, G. (1.973).  
"The effector cell in antibody-induced cell mediated immu  
nity".  
Transplantation Rev., 17, 108.
204. FOSSATI, G.; COLNAGHI, M.I.; DELLA PORTA, G.; CASCINELLI,  
N.; VERONESSI, V. (1.971).  
"Cellular and humoral immunity against human malignant  
melanoma".  
Int. J. Cancer, 8, 344.
205. FRANCOIS, D.; YOUN, J.K.; BELEHRADEK, J.; BARSKI, G. (1.971).  
Cancer Inst., 46, 981.  
Citados por Currie (1.974).
206. FRANKEL, H.H.; YAMAMOTO, R.S.; WEISBURGER, E.K.; WEISBUR  
GER, J. (1.970).  
"Chronic toxicity of azathioprine and the effect of this  
immunosupressant on liver tumor induction by the carcino  
gen N-hydroxy-N-2-fluorenylac<sup>o</sup>etamide".  
Toxicol. Appl. Pharmacol., 17, 462.
207. FRASER, K.J.; RANKIN, J.G. (1.970).  
"Selective deficiency of IgA immunoglobulins associated  
with carcinoma of the stomach".  
Aust. N.Z.J. Med., 2, 165.
208. FREED, D.L.J.; TAYLOR, G. (1.972).  
"Carcinoembryonic antigen in faeces".  
Br. Med. J., 1, 85.
209. FREEMAN, A.E., WEISBURGER, E.K.; WEISBURGER, J.; WOLFORD,  
R.G.; MARYAK, J.M.; HUEBNER, R.J. (1.973).  
"Transformation of cell cultures as an indication of the  
carcinogenic potential of chemicals".  
J. Nat. Cancer Inst., 51, 709.
210. FRIDMAN, W.H.; KOURILSKY, F.M. (1.969).  
"Stimulation of lymphocytes by autologous leukemic cells  
in acute leukemia".

- Nature, 224, 277.
211. FRIEDMAN, H. (1.975).  
"Thymus factors in immunity".  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 249, 1.
212. FUDENBERG, H.; SOLOMON, A. (1.961).  
"Acquired agammaglobulinemia in autoimmune hemolytic  
disease: Graft-vs-host reaction ?"  
Vox. Sang., 6, 68.
213. FUDENBERG, H., LEVIN, A.S.; SPITLER, L.E. (1.974).  
"The therapeutic uses of transfer factor".  
Hosp. Pract., 9, 95.
214. FUKS, A.; BANJO, C.; SHUSTER, J.; FREEDMAN, S.O.; GOLD,  
P. (1.974).  
"Carcinoembryonic antigen (CEA):molecular biology and clinical  
significance".  
Biochim. Biophys. Acta. 417, 123.
215. GALL, S.A.; HAINES, H.C. (1.974).  
"Cervical carcinoma antigen and the relationship to HSV-2".  
Gynecol. Oncol., 2, 451.
216. GALL, S.A.; WALLING, J.; PEARL, J. (1.973).  
"Demonstration of tumor-associated antigens in human gynecol.,  
115, 387.
217. GATTI, R.A.; GOOD, R.A. (1.970).  
"Aging, immunity and malignancy".  
Geriatrics, 25, 158.
218. GATTI, R.A.; GOOD, R.A. (1.971).  
"Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases".  
Cancer, 28, 89.
219. GENAZZANI, A.R.; COCOLA, F.; CASOLI, M. (1.971).  
"Human chorionic somatomotrophin radioimmunoassay in  
evaluation of placental function".  
J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw., 78, 577.
220. GERBER, M.A.; KOFFLER, D.; COHEN, C.J. (1.977).  
"Circulating antibodies in patients with ovarian carcinoma".  
Gynecol. Oncol., 5, 228.

221. GERSHON, R.K.; CARTER, R.L. (1.970).  
"Facilitation of metastasic growth by antilymphocyte serum".  
Nature, 226, 328.
222. GHOSE, T.; NORVELL, S.T.; GUCLU, A.; CAMERON, D.; BODURTHA, A.; MACDONALD, A.S. (1.972).  
"Immunochemotherapy of cancer with chlorambucil-carrying antibody".  
Br. Med. J., 3, 495.
223. GIANNINI, D.; SLOAN, R.S. (1.957).  
"A tuberculin survey of 1.285 adults with special referen-  
ce to the elderly".  
Lancet, i, 525.
224. GITLIN, D.; GITLIN, J.D. (1.975).  
"Fetal and neonatal development of human plasma proteins"  
En "The Plasma Proteins". Putnam, Ed., 2nd. edition, p.  
264.
225. GLYNN, J.P.; HUMPHREYS, S.R.; TRIVERS, G.; BIANCO, A.R.;  
GOLDIN, A. (1.963).  
"Studies on immunity to leukemia L 1210 in mice".  
Cancer Res., 23, 1.008.
226. GO, V.L.W.; AMMON, H.K.; HOLTERMULLER, K.H.; KRAG, E.;  
PHILLIPS, S.F. (1.974).  
"Quantification of carcinoembryonic antigen-like activi-  
ties in normal human gastrointeszinal secretions".  
Clin. Res., 22, 489 A.
227. GOLD, P. (1.967).  
"Circulating antibodies against carcinoembryonic antigens  
of the human digestive system".  
Cancer, 20, 1.663.
228. GOLD, P. (1.970).  
"The role of immunology in human cancer research".  
Canad. med. Ass. J., 103, 1043.
229. GOLD, P.; FREEDMAN, S.O. (1.965 a).  
"Demonstration of tumor-specific antigens in human colo-  
nic carcinoma by immunologic tolerance and absorption  
techniques".  
J. exp. Med., 121, 439.

230. GOLD, P.; FREEDMAN, S.O. (1.965 b).  
"Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system".  
J. exp. Med., 122, 467.
231. GOLD, P.; GOLD, M.; FREEDMAN, S.O. (1.968).  
"Cellular localization of carcinoembryonic antigens of the human digestive system".  
Cancer Res., 28, 1.331.
232. GOLD, P.; KUPREY, J.; ANSARI, H. (1.970).  
"Position of the carcinoembryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of tumor cell surface".  
J. Natl. Cancer Inst., 45, 219.
233. GOLDENBERG, D.M.; PLETSCH, Q.A.; Van NAGELL, J.R. (1.976 a).  
"Characterization and localization of carcinoembryonic antigen in a squamous cell carcinoma of the cervix".  
Gynecol. Oncol., 4, 204.
234. GOLDENBERG, D.M.; SHARKEY, R.M.; PRIMUS, F.J. (1.976 b).  
"Carcinoembryonic antigen in histopathology: Immunoperoxidase staining of conventional tissue sections".  
J. Natl. Cancer Inst., 51, 11.
235. GOLDMANN, E. (1.907).  
"The growth of malignant disease in man and the lower animals with special reference to the vascular system".  
Proc. R. Soc. Med. Surg. Sect., 1, 14.
236. GOOD, R.A. (1.974).  
"The lymphoid system, immunodeficiency and malignancy".  
Adv. Biosciences, 12, 123.
237. GORER, P.A.; AMOS, D.B. (1.956).  
"Possible immunity in mice against C57B1 leukosis EL4 by means of isoimmune serum".  
Cancer Res., 16, 338.
238. GOWANS, J.L. (1.959).  
"The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat".  
J. Physiol., 146, 54.
239. GRANT, G.A.; MILLER, J.F.A.P. (1.965).  
Nature, 205, 1.124.  
Citados por Currie (1.974).

240. GRANT, C.K.; EVANS, R.; ALEXANDER, P. (1.973).  
"Multiple effector roles of lymphocytes in allograft immunity".  
Cell. Immunol., 8, 136.
241. GRANT, R.M., COCHRAN, A.J.; HOYLE, D. (1.974).  
"Results of administering BCG to patients with melanoma".  
Lancet ii, 1.096.
242. GREEN, I.; LITWIN, S.; ADLERSBERG, R.; RUBIN, L. (1.966).  
"Hypogammaglobulinemia with late development of lymphosarcoma".  
Arch. Intern. Med., 118, 592.
243. GREENSPAN, E.M.; TUNG, B.G. (1.974).  
"Acute myeloblastic leukemia after cure of ovarian cancer".  
J.A.M.A., 230, 418.
244. GROB, P.J. (1.974).  
Med. Hyg., 32, 1.961.  
Citado por Mathé (1.976).
245. GROSS, L. (1.943).  
"Intradermal immunization of C3H mice against sarcoma that originated in an animal of the same line".  
Cancer Res. 3, 326.
246. GUPTA, P.K.; PINN, V.M.; TAFT, P.D. (1.969).  
"Cervical dysplasia associated with azathioprine (Imuran) therapy".  
Acta Cytologica, 13, 373.
247. GURELI, N.; DENHAM, S.W.; ROOT, S.W. (1.963).  
"Cytologic dysplasia related to busulfan (Myleran) therapy".  
Obstet. Gynecol., 21, 466.
248. HABEL, K. (1.961).  
"Resistance of polyoma virus immune animals to transplanted polyoma tumors".  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 106, 722.
249. HABEL, K (1.968).  
"The biology of viral carcinogenesis".  
Cancer Res., 28, 1.825.
250. HADDOW, A.; HARRIS, R.J.C.; KON, G.A.R.; ROE, E.M.F. (1.948)  
"The growth-inhibitory and carcinogenic properties of 4-aminostilbene and derivatives".  
Phil. Trans. A.R. Soc., A, 241.



251. HAERER, F.; JAKSON, J.F.; EVERS, C.G. (1.969).  
"Ataxia-telangiectasia with gastric adenocarcinoma".  
J.A.M.A., 210, 1.884.
252. HAKALA, T.R.; LANGE, P.H. (1.974).  
"Serum induced lymphoid cell mediated cytotoxicity to human transitional cell carcinomas of the genitourinary tract".  
Science, 184, 795.
253. HAKKINEN, I.; VIKARI, S. (1.969).  
"Ocurrence of fetal sulphoglycoprotein antigen in the gastric juice of patients with gastric diseases".  
Ann. Surg., 169, 277.
254. HALL, R.R.; LAURENCE, D.J.R.; DARCY, D.; STEVENS, U.; JAMES, R.; ROBERTS, S.; NEVILLE, A. (1.972).  
"Carcinoembryonic antigen (CEA) in the urine of patients with urothelial carcinoma".  
Brit. Med. J., 3, 609.
255. HAMLIN, I.M.E. (1.968).  
"Possible host resistance in carcinoma of the breast-A histologic study".  
Br. J. Cancer, 22, 383.
256. HAMMOND, E. (1.966).  
"Smoking in relation to the death rates of one million men and women".  
Natl. Cancer Inst. Monogr., 19, 127.
257. HAMOUDI, A.B.; ERTEL, I.; NEWTON, W.A.; REINER, CH. B.; CLATWORTHY, H.W. (1.974).  
"Multiple neoplasms in an adolescent child associated with Ig A deficiency".  
Cancer, 33, 1.134.
258. HAN, T.; TAKIȶA, H. (1.972).  
"Immunologic impairment in bronchogenic carcinoma: a study of lymphocyte response to phytohemagglutinin".  
Cancer, 30, 616.
259. HANSEN, H.J.; HAGER, H.J.; COHEN, H.; KRUPPEY, J. (1.971 a).  
"Induction of an antisera monospecific for carcinoembryonic antigen".  
Clin. Res., 19, 53.

260. HANSEN, H.J.; LANCE, K.P.; KRUPPEY, J. (1.971 b).  
"Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using zirconyl-phosphate".  
Clin. Res., 19, 143.
261. HANSEN, H.S.; SNYDER, J.J.; MILLER, E. (1.974).  
"Carcinoembryonic antigen (CEA) assay: A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer".  
Hum. Pathol., 5, 139.
262. HARRIS, C.C. (1.976).  
"The carcinogenicity of anticancer drugs. A hazard in man".  
Cancer, 37, 1.014.
263. HARRIS, R.; VIZA, D.; TODD, R.; PHILLIPS, J.; SUGAR, R.; JENNISON, R.I.; MARRIOTT, G.; GLEESON, M.H. (1.971).  
"Detection of human leukaemia associated antigens in leukaemic serum and normal embryos".  
Nature, 233, 556.
264. HARRIS, J.; STEWART, T.; SENGER, D.P.S. (1.975).  
"Quantitation of T and B lymphocytes in peripheral blood of patients with solid tumors. Relation to other parameters of in vivo and in vitro immune competence".  
Can. Med. Assoc. J., 112, 948.
265. HARRIS, J.; SENGAR, D.; STEWART, T.; HYSLOP, D. (1.976).  
"The effect of immunosuppressive chemotherapy on immune function in patients with malignant disease".  
Cancer, 37, 1.058.
266. HART, T.; GOOD, R.A. (1.971).  
Citado por Gatti y Good en "Ocurrence of malignancy in immunodeficiency diseases".  
Cancer, 28, 89.
267. HAUGHTON, G.; AMOS, D. (1.968).  
"Immunology of carcinogenesis".  
Cancer Res., 28, 1.839.
268. HECHT, F. (1.966).  
"Leukemia and lymphocytes in ataxia-telangiectasia".  
Lancet, ii, 1.193.
269. HELLSTROM, I. (1.967).  
"A colony inhibition (CI) technique for demonstration

- of tumor cell destruction by lymphoid cells in vitro".  
Int. J. Cancer, 2, 65.
270. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E. (1.967).  
"Cell-bound immunity to autologous and syngeneic mouse tumours induced by methylcholanthrene and plastic discs".  
Science, 156, 981.
271. HELLSTROM, K.E.; HELLSTROM, I. (1.969).  
"Cellular immunity against tumor antigens".  
Adv. Cancer Res., 12, 167.
272. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E. (1.969 a).  
"Studies on cellular immunity and its serum mediated inhibition in Moloney virus induced mouse sarcomas".  
Int. J. Cancer, 4, 587.
273. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E. (1.969 b).  
"Studies on immunity to autochthonous mouse tumors".  
Transplant. Proc., 1, 90.
274. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E. (1.969 c).  
"Cellular immunity and its serum mediated inhibition in Shope virus-induced rabbit papillomas".  
Int. J. Cancer, 4, 601.
275. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E. (1.970 a).  
"Colony inhibition studies on blocking and non-blocking serum effects on cellular immunity to Moloney sarcomas".  
Int. J. Cancer, 5, 1.95.
276. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E. (1.970 b).  
"Serum mediated inhibition of cellular immunity to methylcholanthrene induced murine sarcomas".  
Cell. Immunol., 1, 18.
277. HELLSTROM, K.E.; HELLSTROM, I. (1.971 a).  
En "In vitro Methods in Cell-mediated Immunity". Bloom y Glade, Eds., New York. Academic Press, p. 409.
278. HELLSTROM, K.E.; HELLSTROM, I. (1.971 b).  
En "immunpbiology". Good y Fisher, Eds., Sinauer, Stamford, Conn. p.209.
279. HELLSTROM, K.E.; HELLSTROM, I. (1.974).  
"Lymphocyte mediated cytotoxicity and blocking serum activity to tumor antigens".

- Adv. Immunol., 18, 209.
280. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E.; PIERCE, G.E.; BILL, A.H. (1.968 a).  
"Demonstration of cell-bound and humoral immunity against neuroblastoma cells".  
Proc. Nat. Acad. Sci., 60, 1.231.
281. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E.; PIERCE, G.E.; YANG, J.P.S. (1.968 b).  
"Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms".  
Nature, 220, 1.352.
282. HELLSTROM, I., HELLSTROM, K.E.; BILL, A.H.; PIERCE, G.E.; YANG, J.P.S. (1.970 a).  
"Studies on cellular immunity to human neuroblastoma cells".  
Int. J. Cancer, 6, 172.
283. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E.; PIERCE, G.E.; YANG, J.P.S. (1.970 b).  
En "Carcinoma of the Colon and Antecedent Epithelium".  
Burdette, Ed. Springfield. Charles C. Thomas, p. 176.
284. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E.; SHEPARD, T.H. (1.970 c).  
"Cell mediated immunity against antigens common to human colonic carcinomas and fetal gut epithelium".  
Int. J. Cancer, 6, 346.
285. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E.; SJOGREN, H.O.; WARNER, G.A. (1.971 a).  
"Demonstration on cell mediated immunity to human neoplasms of various histological types".  
Int. J. Cancer, 7, 1.
286. HELLSTROM, I.; SJOGREN, H.O.; WARNER, G.A.; HELLSTROM, K.E. (1.971 b).  
"Blocking of cell-mediated immunity to human neoplasms of various histological types".  
Int. J. Cancer, 7, 226.
287. HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K.E.; SJOGREN, H.O.; WARNER, G.A. (1.971 c).  
"Serum factors in tumor-free patients cancelling the blocking of cell-mediated tumor immunity".  
Int. J. Cancer, 8, 185.

288. HENLE, G.; HENLE, W.; DIEHL, V. (1.968).  
"Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis".  
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 59, 94.
289. HENLE, G.; HENLE, W.; CLIFFORD, P. (1.969).  
"Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups".  
J. Natl. Cancer Inst., 43, 1.147.
290. HENLE, W., HENLE, G.; HO, H.C. (1.970).  
"Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms and control groups".  
J. Natl. Cancer Inst., 44, 225.
291. HEPNER, G.H. (1.969).  
"Studies on serum mediated inhibition of cellular immunity to spontaneous mouse mammary tumors".  
Int. J. Cancer, 4, 608.
292. HEPNER, G.H.; PIERCE, G. (1.969).  
"In vitro demonstration of tumor specific antigens in spontaneous mammary tumors of mice".  
Int. J. Cancer, 4, 212.
293. HERBERMAN, R.B. (1.973).  
"Cellular immunity to human tumor-associated antigens".  
Isr. J. Med. Sci., 9, 300.
294. HERBERMAN, R.B. (1.974).  
"Cell mediated immunity to tumor cells". En "Advances in Cancer Research".  
Klein y Weinhouse, Eds. New York. Academic Press, p. 207.
295. HERBERMAN, R.B. (1.976).  
"Immunologic approaches to the diagnosis of cancer".  
Cancer, 37, 549.
296. HERBERMAN, R.B.; HOLLINSHEAD, A.; ALFORD, T.C. (1.971).  
En "Fetal antigens and cancer". Anderson y Coggin, Eds.  
Oak Ridge, U.S. Atomic Energy Commission, p. 259.
297. HERICOURT, J. RICHET, C. (1.895).  
"De la serotherapie dans le traitement du cancer".  
C.R. hebdomadaire Seances Acad. Sci., 121, 567.
298. HERMANS, P.E.; HUIZENGA, K.A.; HOFFMAN, H.N.; BROWN, A.L.; MARKOWITZ, H. (1.966).

- "Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of small intestine".  
Am. J. Med., 40, 78.
299. HERSH, E.M.; OPPENHEIM, J.J. (1.965).  
"Impaired in vitro lymphocyte transformation in Hodgkin's disease".  
N. Engl. J. Med., 273, 1.006.
300. HERSH, E.M.; WHITECAR, J.P.; Mc CREDIE, K.B.; BODEY, G.P.; FREIREICH, E.J. (1.971).  
"Chemotherapy, immunocompetence, immunosuppression and prognosis in acute leukemia".  
New. Engl. J. Med., 285, 1.211.
301. HESTON, W.E. (1.949).  
"Induction of pulmonary tumors in strain A mice with methyl-bis-amine hydrochloride".  
J. Natl. Cancer Insz., 10, 125.
302. HILBERG, R.W.; BALCERZACK, S.P.; LO BUGLIO, A.F.(1.973).  
"A migration inhibition-factor assay for tumor immunity in man".  
Cell. Immunol., 7, 152.
303. HILLEMANS, H.G.; WAGNER, D. (1.960).  
"Uber Versuche der lovalen cytostatischen Behandlung des sogenannten Oberflachencarcinomas am Collum uteri zur Prufung der chemotherapeutischen Wirkung auf die atypische Plattenepithelzelle".  
Arch. Gynaekol., 192, 277.
304. HIRAMOTO, R.; BERNECKY, J.; JURANDOWSKI, J.; PRESSMAN, D. (1.961).  
"Immunohistochemical staining properties of the N-A-FAA rat hepatoma".  
Cancer Res., 21, 1.372.
305. HOOBS, J.R. (1.968).  
"Immune balance in dysgammaglobulinemia type IV".  
Lancet, i, 110.
306. HODGKINSON, D.J.; WILLIAMS, T.J. (1.977).  
"Endometrial carcinoma associated with azathioprine and cortisone therapy. A case report".  
Gynecol. Oncol., 5, 308.
307. HOLMES, E.C.; REISFELD, R.A.; MORTON, D.L. (1.973).  
"Delayed cutaneous hypersensitivity to cell-free tumor

- antigens".  
Cancer Res., 33, 199.
308. HOLLINSHEAD, A.C.; HERBERMAN, R.B. (1.973).  
"Separation of the major histocompatibility antigens from other antigens present on human leukemic and white blood cell membranes".  
Proc. 5th Int. Symp. Compar. Leukemia Res.
309. HOLLINSHEAD, A.C.; TARRO, G. (1.975).  
"Soluble membrane antigens of lip and cervical carcinomas.- Reactivity with antibody for herpesvirus non virion antigens".  
Science, 179, 698.
310. HOLLINSHEAD, A.C.; GLEW, D.; BUNNAG, B.; GOLD, P.; HERBERMAN, R.B. (1.970).  
"Skin reactive soluble antigen from intestinal cancer cell membrane and relation ship to carcinoembryonic antigens".  
Lancet, 1, 1.191.
311. HOLLINSHEAD, A.C.; MC WRIGHT, C.; ALFORD, T.C.; GLEW, D.; GOLD, P.; HERBERMAN, R. (1.972 a).  
"Separation of skin-reactive intestinal cancer antigen from the carcinoembryonic antigen of Gold".  
Science, 177, 887.
312. HOLLINSHEAD, A.C.; LEE, O.B.; Mc KELAWAY, W.; MELNICK, J.L.; RAWLS, W.E. (1.972 b).  
"Reactivity between herpes type-II related cervical tumor cell membrane antigens and matched cancer and controlled ser".  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 141, 688.
313. HOLLINSHEAD, A.C.; LEE, O.B.; CHRETIEN, P.B.; TARPLEY, J.L.; RAWLS, W.E.; ADAM, E. (1.973).  
"Antibodies to herpesvirus nonvirion antigens in squamous carcinomas".  
Science, 182, 713.
314. HOLLINSHEAD, A.C.; HERBERMAN, R.B.; JAFFURS, W.J.; ALPERT, L.K.; MINTON, J.P.; HARRIS, J.E. (1.974 b).  
"Soluble membrane antigens of human malignant melanoma cells".  
Cancer, 34, 1.235.
315. HOLLINSHEAD, A.C.; JAFFURS, W.T.; ALPERT, L.K.; HARRIS, J.E.; HERBERMAN, R.B. (1.974 a).

- "Isolation and identification of soluble skin reactive membrane antigens of malignant and normal human breast cells".  
Cancer Res., 34, 2.961.
316. HOOVER, R.; COLE, P. (1.973).  
"Temporal aspects of occupational bladder carcinogenesis".  
N. Engl. J. Med., 288, 1.040.
317. HOOVER, R.; FRAUMENI, J.F. (1.975).  
"Drugs in clinical use wich cause cancer".  
J. Clin. Pharmacol., 15, 16.
318. HOWELL, T.H.; PIGGOT, A.P. (1.958).  
"New malignant growths in old age".  
Geriatrics, 13, 176.
319. HOLYOKE, E.D.; CHU, T.M.; MURPHY, G.P. (1.975).  
"CEA as a monitor of gastrointestinal malignancy".  
Cancer, 35, 830.
320. HUBERMAN, E.; HEIDELBERGER, C. (1.972).  
"The mutagenicity to mammalian cells of pyrimidine nucleoside analogs".  
Mutat. Res., 14, 130.
321. HUDSON, R.P.; WILSON, S.J. (1.968).  
"Hypogammaglobulinemia and chronic lymphatic leukemia".  
Cancer National Foundation Press, p. 53.
322. HUEBNER, R.J.; TODARO, G.J. (1.969).  
"Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer".  
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 64, 1.087.
323. HUGGINS, C.; HODGES, C.V. (1.941).  
"Studies on prostatic cancer; effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate". Cancer Res., 1, 293.
324. HUGHES, N.R. (1.971).  
"Serum concentrations of  $\gamma$  G,  $\gamma$  A and  $\gamma$  M immunoglobulins in patients with carcinoma, melanoma and sarcoma".  
J. Natl. Cancer Inst., 46, 1.015.
325. HUGHES, L.E.; LYTTON, B (1.964).  
"Antigenic properties of human tumors: delayed hypersensitivity reactions".



- Brit. Med. J., 1, 209.
326. HUIZENGA, K.A.; WOLLAEGER, E.E.; GREEN, P.A.; Mc KENZIE, B.F. (1.961).  
"Serum globulin deficiencies in nontropical sprue, with report of two cases of acquired agammaglobulinemia".  
Amer. J. Med., 31, 572.
327. HUNSTEIN, W. (1.975).  
"Tumor inductions by cytostatics in man".  
Recent Results Cancer Res., 52, 50.
328. HUTCHIN, P. (1.968).  
"Mechanisms and functions of immunologic enhancement".  
Surg. Gynecol. Obstet. 126, 1.331.
329. ISRAEL, L. HALPERN, B. (1.972).  
"Le Corynebacterium Parvum dans les cancers avancés".  
Nouv. Presse Med., 1, 19.
330. JAGARLAMOODY, S.M.; AUST, J.C.; TEW, R.H.; Mc KHANN, C.G. (1.971).  
"In vitro detection of cytotoxic cellular immunity against tumor-specific antigens by a radioisotope technique".  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 68, 1.346.
331. JONES, P.A.; TARDERERA, J.V.; HAWTREY, A.O. (1.972).  
"Transformation of hamster cells in vitro by 1-D-arabino-furanosylcytosine, 5-fluorodeoxyuridine and hydroxyurea".  
Eur. J. Cancer, 8, 595.
332. JONES, P.A.; BENEDICT, W.F.; BAKER, M.S.; MONDAL, S.; RAPP, U.; HEIDELBERGER, C. (1.976).  
"Oncogenic transformation of C3H/10T 1/2 clone 8 mouse embryo cells by helogenated pyrimidine nucleosides".  
Cancer Res., 36, 101.
333. JOSE, D.G.; SESHADRI, R. (1.974).  
"Circulating immune complexes in human neuroblastoma".  
Int. J. Cancer, 13, 824.
334. JOSEY, W.; NAHMIS, A.; MAIBZ, A. (1.968).  
"Genital infection with type II herpes virus hominis".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 101, 718.
335. KADOWAKI, J.I.; THOMPSON, R.L.; ZUELZER, W.W.; WOOLLEY, P.V.; BROUGH, A.J.; GRUBER, D. (1.965).

- "XX/XY lymphoid chimaerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic alymphopasia".  
Lancet, ii, 1.152.
336. KALISS, N. (1.965).  
"Immunological enhancement and inhibition of tumor growth relationship to various immunological mechanisms".  
Fedn. Proc. Fedn. Am. Soc. exp. Biol., 24, 1.024.
337. KARITZKY, D.; BURTIN, P. (1.967).  
"Isolement de l'autoantigène responsable de la formation d'autoanticorps chez les malades atteints de cancer gastrique".  
Europ. J. Biochem., 1, 411.
338. KEAST, D. (1.970).  
"Immunosurveillance and cancer".  
Lancet, ii, 710.
339. KATO, H.; TORIGOE, T. (1.977).  
"Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma".  
Cancer, 40, 1.621.
340. KHOO, S.K.; MacKAY, E.V. (1.973).  
"Carcinoembryonic antigen in cancer of the female reproductive system: Sequential levels and effects of treatment".  
Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol., 13, 1.
341. KHOO, S.K.; MacKAY, E.V. (1.974).  
"Immunologic reactivity of female patients with genital cancer: status in preinvasive, locally invasive and disseminated disease".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 119, 1.018.
342. KHOO, S.K.; MacKAY, E.V. (1.974 a).  
"Relation of cell-mediated immunity in women with genital tract cancer to origin, histology, clinical stage and subsequent behaviour of neoplasm".  
J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw., 81, 229.
343. KHOO, S.K.; WARNER, N.J.; LIE, J.T.; MacKAY, E.V. (1.973).  
"Carcinoembryonic antigen activity of tissue extracts: A quantitative study of malignant and benign neoplasms, cirrhotic liver, normal adult and fetal organs".  
Int. J. Cancer, 11, 681.

344. KHOO, S.K.; TILLACK, S.V.; MacKAY, E.V. (1.975).  
"Cell-mediated immunity: effect of female genital tract cancer, pregnancy and immunosuppressive drugs".  
Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol., 15, 156.
345. KIRKPATRICK, C.H.; RICH, R.R.; SMITH, T.K. (1.972).  
"Effect of transfer factor on lymphocyte function in aner  
gic patients".  
J. Clin. Invest., 51, 2.948.
346. KIM, H.H.; WILLIAMS, T.J. (1.972).  
"Endometrioid carcinoma of the uterus and ovaries asso-  
ciated with immunosuppressive therapy and anticoagulation:  
Report of a case".  
Mayo Clin. Proc., 47, 39.
347. KITSCHKE, H.J.; KEBS, D.; KLEINHAUS, V. (1.974).  
"Purification of tumor-specific antigens from human ova-  
rian cancers". En "Immunology in Obstetrics and Gynecol-  
ogy". Centaro y Carretti, Eds. Excerpta Medica, Amster-  
dam, p.301.
348. KLAUSCH, B.; HORFFMANN, R.; STRAUBE, W.; JENSEN, H.L.;  
KOHLE, H.; GUNTHER, J. (1.974).  
"Experiences with the MEM test for malignant gynecolo-  
gical diseases". En "Immunology in Obstetrics and Gynecolo-  
gy". Centaro y Carretti, Eds. Excerpta Medica, Amsterdam,  
p. 305.
349. KLEIN, G. (1.966 a).  
"Recent trends in tumor immunology".  
Israel J. Med. Sci., 2, 135.
350. KLEIN, G. (1.966 b).  
"Tumor antigens".  
Ann. Rev. Microbiol., 20, 223.
351. KLEIN, G. (1.968).  
"Tumor specific transplantation antigens".  
Cancer Res., 28, 625.
352. KLEIN, G. (1.969).  
"Hypersensitivity reactions at tumor site".  
Cancer Res., 29, 2.351.
353. KLEIN, G. (1.971).  
"Immunological studies on a human tumor. Dilemmas of the

- experimentalist".  
Isr. J. Med. Sci., 7, 111.
354. KLEIN, G.; KLEIN, E. (1.962).  
"Antigenic properties of other experimental tumors".  
Cold. Spring. Harb. symp. quant.  
Biol., 27, 463.
355. KLEIN, G.; SJOGREN, H.O.; KLEIN, E.; HELLSTROM, K.E.  
(1.960).  
"Demonstration of resistance against methycolanthrene-  
induced sarcomas in the primary autochthonous host".  
Cancer Res., 20, 1.561.
356. KLEIN, G.; SJOGREN, H.O.; KLEIN, E. (1.963).  
"Demonstration of host resistance against sarcomas induce  
d by implantation of cellophane films in isoulogous  
(syngeneic) recipients".  
Cancer Res., 23, 84.
357. KLEIN, G; KLEIN, E.; HANGHTON, G. (1.966 a).  
"Variation of antigenic characteristic between different  
mouse lymphomas induced by the Moloney virus".  
J. Nat. Cancer Inst., 36, 607.
358. KLEIN, G.; CLIFFORD, P.; KLEIN, E.; STJERNWARD, J.  
(1.966 b).  
"Search for tumor-specific immune reactions in Burkitt  
lymphoma patients by the membrane immunofluorescence  
reaction".  
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 55, 1.628.
359. KNAUF, S.; URBACH, G.I. (1.973).  
"Ovarian tumor-specific antigens".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 119, 966.
360. KNAUF, S.; URBACH, G.I. (1.976).  
"Characterization of tumor-associated antigens of ovarian  
carcinoma".  
Gynecol. Oncol., 4, 167.
361. KOLDOVSKI, P. (1.961).  
"Isimmunity against an induced primary tumour".  
Folia Biol., 7, 157.
362. KOLLER, P.C. (1.957).  
Comparative effects of alkylating agents on cellular mor-

- phology".  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 68, 783.
363. KOSS, L.G.; MELAMED, M.R.; MAYER, K. (1.965).  
"The effect of busulfan on human epithelia".  
Am. J. Clin. Pathol., 44, 385.
364. KOURI, R.E.; KURTZ, S.A.; PRICE, P.J.; BENEDICT, W.F. (1.975).  
"1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine-induced malignant transformation of hamster and rat cells in culture".  
Cancer Res., 35, 2.413.
365. KOZINER, B.; COSIMI, A.B.; BLOCH, K.J. (1.975).  
"Distribution of latex-ingesting cells, T-cells and B-cells in the peripheral blood of patients with malignant melanoma".  
J. Natl. Cancer Inst., 55, 1.295.
366. KRANT, M.J.; MANSKOPE, G.; BRANDRUP, C.S.; MADOFF, M.A. (1.968).  
"Immunologic alterations in bronchogenic cancer".  
Cancer, 21, 623.
367. KREMENTZ, E.T.; SAMUELS, M.S.; WALLACE, J.H. (1.971).  
"Clinical experiences in immunotherapy of cancer"  
Surg. Gynecol. Obstet., 133, 209.
368. KROHN, P.L. (1.962).  
"Review lectures on senescence. II. Heterochronic transplantation in the study of ageing".  
Proc. Roy. Soc. Biol., 157, 128.
369. KRUGER, G. (1.967).  
"Morphologic studies of lymphoid tissues during the growth of an isotransplanted mouse tumor".  
J. Nat. Cancer Inst., 39, 1.
370. KUPCHIK, H.; ZAMCHECK, N. (1.972).  
"Carcinoembryonic antigen in liver disease".  
Gastroenterology, 65, 95.
371. KYLE, R.A.; PIERRE, R.V.; BAYRD, E.D. (1.970).  
"Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. Report of four cases possibly related to melphalan".  
N. Engl. J. Med., 283, 1.121.

372. LAMB, B.; PILNEY, F.; KELLY, W.D.; GOOD, R.A. (1.962).  
"A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma, leukemia, Hodgkin's disease and other lymphomas".  
J. Immunol., 89, 555.
373. LAMON, E.W.; SKURZAK, H.M.; KLEIN, E.; WIGZELL, H. (1.973).  
"In vitro cytotoxicity by a nonthymus-processed lymphocyte population with specificity for a virally determined tumor cell surface antigens".  
J. Exp. Med., 136, 1.072.
374. LAMPERT, F. (1.969).  
"Akute lymphoblastische Leukemia bei geschwistern mit progressiver Kleinhiruataxia (Louis-Bar-Syndrom)".  
Deutsch. Med. Wschr., 94, 217.
375. LAMVIK, J.; MOE, P.J. (1.969).  
"Thymic dysplasia with immunological deficiency".  
Acta Path. Microbiol. Scand., 76, 349.
376. LANARI, A.; RODO, J.E.; BARCAT, J.A.; MOLINS, M.; MORAN-DO, G.G.; AGUERO, M.T.; BLANCO, O.L. (1.972).  
"Cuatro casos de desarrollo de un cancer del dador en el riñón injertado".  
Medicina, 32, 79.
377. LANDAZURI, M.O.; HERBERMAN, R.B. (1.972).  
J.Nat. Cancer Inst., 49, 147.  
Citado por Currie (1.974).
378. LAPPE, M.A. (1.968).  
"Evidence for the antigenicity of papillomas induced by 3-methylcholanthrene".  
J. Nat. Cancer Inst., 40, 823.
379. LAUDER, I.; AHERNE, W. (1.972).  
"The significance of lymphocyte infiltration in neuroblastoma".  
Br. J. Cancer, 26, 321.
380. LAURSEN, B. (1.970).  
"Cancer of the bladder in patients treated with chlornaphazine".  
Br. Med. J., iii, 684.
381. LAW, L.W. (1.966).

- "Studies of thymic function with emphasis on the role of the thymus in oncogenesis".  
Cancer Res., 26, 551.
382. LAW, L.W.(1.970).  
"Studies of tumor antigens and tumor-specific immune mechanisms in experimental systems".  
Transplant. Proc., 2, 117.
383. LAW, L.W. (1.972).  
En "The Nature of Leukemia". Vincent, Ed. p. 23. Sydney, Australia: U.C.N., Blight.
384. LAWRENCE, H.S. (1.969).  
"Transfer factor"  
Adv. Immun., 11, 195.
385. LAWRENCE, H.S.(1.971).  
"Transfer factor and cellular immunity". En "Immunobiology". Good y Fisher, Eds. Stanford, Sinauer, p. 104.
386. LAWRENCE, H.S.; LANDY, M. (1.969).  
En "Mediators of Cellular Immunity". Academic Press, New York.
387. LEE, A.K.; ROWLEY, M.; MacKAY, I.R. (1.970).  
"Antibody-producing capacity in human cancer".  
Br. J. Cancer, 24, 454.
388. LEE, Y.N.; SPARKS, F.C.; EILBER, F.R.; MORTON, D.L.(1.975).  
"Delayed cutaneous hypersensitivity and peripheral lymphocyte counts in patients with advanced cancer".  
Cancer, 35, 748.
389. LEE, Y.N.; MARSHALL, G.J.; WEINER, J.; BATEMAN, J.R. (1.977).  
"Peripheral B and T lymphocyte counts in patients with sarcoma and breast carcinoma".  
Cancer, 40, 667.
390. LEJTENYI, M.C.; FREEDMAN, S.O.; GOLD, P. (1.971).  
"Response of lymphocytes from patients with gastrointestinal cancer to the carcinoembryonic antigen of the human digestive system".  
Cancer, 28, 115.
391. LEVENTHAL, B.G.; HALTERMAN, R.; ROSENBERG, E.B.; HERBERMAN, R.B. (1.972).

392. LEVI, M.M. (1.971).  
"Antigenicity of ovarian and cervical malignancies with a view toward possible immunodiagnosis".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 109, 689.
393. LEVI, M.M.; PARSHLEY, M.S.; MANDLE, I. (1.968).  
"Antigenicity of papillary serous cystadenocarcinoma tissue culture cells".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 102, 433.
394. LEVI, M.M.; PARSHLEY, M.S.; MANDLE, I. (1.969).  
"Antigenicity of serous cystadenocarcinoma tissue homogenates and its fractions".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 105, 856.
395. LEVY, N.L.; AMOS, D.B.; SOLOVIEFF, G.V.; DOS REIS, A.P. (1.972).  
"In vitro methods for assessment of antibody-mediated tumor immunity".  
Natl. Cancer Inst. Monogr., 35, 5.
396. LEWIS, M.G.; IKONOPISOV, R.; NAIRN, R.; PHILLIPS, T.; FAIRLEY, G.; BODENHAM, D.; ALEXANDER, P. (1.969).  
"Tumor-specific antibodies in human melanoma and their relationship to the extent of the disease".  
Br. Med. J., 3, 547.
397. LEWIS, M.G.; PHILLIPS, T.M. (1.972).  
"The specificity of surface membrane immunofluorescence in human malignant melanoma".  
Int. J. Cancer, 10, 105.
398. LIKHITE, V.V. (1.974).  
"Rejection of tumors and metastases in Fischer 344 rats following intratumor administration of killed *Corynebacterium parvum*".  
Int. J. Cancer, 14, 684.
399. LIPSMEYER, E.A. (1.972).  
"Development of malignant lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression".  
Arth. Rheum., 15, 183.
400. LISCO, H.; DuCOFF, H.S.; BASERGA, R. (1.958).  
"The influence of total body x-irradiation on the response of mice to methylcholanthrene".  
Bull. Johns. Hopkins Hosp., 103, 100.



401. LITWIN, S.D.; SINGER, J.M. (1.965).  
"Studies of the incidence and significance of anti-gamma globulin factors in the aging".  
Arthr. Rheum., 8, 538.
402. LO BUGLIO, A.F.; NEIDHART, J.A.; HILBERG, R.W.; METZ, E.N.; BALCERZAK, S.P. (1.973).  
"The effect of transfer factor in tumor immunity in alveolar soft parts sarcomas".  
Cell. Immunol., 7, 159.
403. LO GERFO, P.; KUPREY, J.; HANSEN, H. (1.971).  
"Demonstration of the antigen common to several varieties of neoplasia. Assay using zirconyl phosphate gel".  
N. Engl. J. Med., 285, 138.
404. LO GERFO, P.; LO GERFO, F.; HERTER, F.P.; BARKER, G.; HANSEN, H. (1.972).  
Am. J. Surg., 123, 127.  
Citados por Segal y cols. en "Cancer detection and prevention, vol. 2, Excerpta Medica, 1.974.
405. LOHMANN-MATHES, M.L.; FISHER, H. (1.973).  
"T-cell cytotoxicity and amplification of the cytotoxic reaction by macrophages".  
Transplantation Rev., 17, 150.
406. LUKES, R.J. (1.964).  
"Hodgkin's disease. Prognosis and relationship of histologic features to clinical state".  
J.A.M.A., 190, 914.
407. LURIE, B.B.; LOEWENSTEIN, M.S.; ZAMCHEK, N. (1.975).  
"Elevated carcinoembryonic antigen levels and biliary tract obstruction".  
J.A.M.A., 233, 326.
408. LYNCH, H.T.; HARRIS, R.E.; LYNCH, P.M.; GUIRGUIS, H.A.; LYNCH, J.F.; BARDAWIL, W.A. (1.977).  
"Role of heredity in multiple primary cancer".  
Cancer, 40, 1.849.
409. MacLENNAN, I.C.M. (1.972).  
"Antibody in the induction and inhibition of lymphocyte cytotoxicity".  
Transplantation Rev., 13, 67.

410. MacLENNAN, I.C.M.; LOEWI, G.; HARDING, B. (1.970).  
"The role of immunoglobulins in lymphocyte-mediated cell damage in vitro".  
Immunology, 18, 397.
411. MAKOWSKI, E.L. (1.977).  
Citado por Hodgkinson y Williams, en "Endometrial carcinoma associated with azathioprine and cortisone therapy. A case report".  
Gynecol. Oncol., 5, 308.
412. MALICKA, K. (1.971).  
"Attempt at evaluation of defensive activity of lymph nodes on the basis of microscopic and clinical studies in cases of laryngeal cancer".  
Pol. Med.J., 10, 154.
413. MALUSH, A.; HALLYDAY, W.J. (1.974).  
"Cell-mediated immunity and specific serum factors in human cancer: the leucocyte adherence inhibition test".  
J. Natl. Cancer Inst., 52, 1.415.
414. MANCINI, G.; CARONARA, A.O.; HEREMANS, J.F. (1.965).  
"Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion".  
Immunochemistry, 2, 235.
415. MARQUARDT, H. (1.976).  
En Proc. of the Intern. Workshop on "Ecological Perspectives on Carcinogens and Cancer Control".  
Cremona. Italia.
416. MARQUARDT, H.; MARQUARDT, H. (1.977).  
"Induction of malignant transformation and mutagenesis in cell cultures by cancer chemotherapeutic agents".  
Cancer, 40, 1.930.
417. MARQUARDT, H.; PHILIPS, F.S.; STERNBERG, S.S. (1.976).  
"Tumorigenicity in vivo and induction of malignant transformation and mutagenesis in cell cultures by adriamycin and daunomycin".  
Cancer Res., 36, 2.065.
418. MARSHALL, V.D. (1.973).  
"Skin tumors in immunosuppressed patients".  
Aust. N. Z. J. Surgery, 43, 214.
419. MARTIN, F.; MARTIN, M.S. (1.970).

- "Demonstration of antigens related to colon cancer in the human digestive system".  
Int. J. Cancer, 6, 352.
420. MARTIN, F.; DEVANT, J. (1.973).  
"Carcinoembryonic antigen in normal human saliva".  
J. Natl. Cancer Inst., 50, 1.375.
421. MARTIN, M.; GORDON, R.S.; McCULLOUGH, D.B. (1.956).  
"Acquired hypogammaglobulinemia in adult: report of case, with clinical and experimental studies".  
N. Eng. J. Med., 254, 449.
422. MATHE, G. (1.976).  
"Cancer active immunotherapy". En "Recent Results in Cancer Research", No. 55, p. 5. Heideberg: Springer-Verlag, New-York.
423. MATHE, G.; SCHWARZENBERG, L.; AMIEL, J. (1.968).  
En "Perspective in Leukemia". Damashek y Dutcher, Eds.  
New York, Grunne & Stratton, p. 257.
424. MATHE, G.; AMIEL, J.L.; SCWARZENBERG, L. (1.969 a).  
"Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia".  
Lancet, i, 697.
425. MATHE, G.; POLUILLART, P.; LAPEYRAQUE, F. (1.969 b).  
"Active immunotherapy of L 1210 leukaemia applied after the graft of tumour cells".  
Brit. J. Cancer, 23, 814.
426. MATHE, G.; POUILLART, P.; SCHWARZENBERG, L. (1.972).  
"Attempts at immunotherapy of 100 acute lymphoid leukemia patients. Some factors influencing results".  
Natl. Cancer Inst. Monogr., 35, 361.
427. MATHE, G.; WEINER, R.; POUILLART, P. (1.973).  
"BCG in cancer immunotherapy. Experimental and clinical trials of its use in treatment of leukemia minimal and/or residual disease".  
Natl. Cancer Inst. Monogr., 39, 165.
428. MATHE, G.; HALLE-PANNENKO, O.; FLORENTIN, I.; BRULEY-ROSSET, M.; KAMEL, M.; HIU, I.J.; BOURUT, C. (1.975).  
"The second generation of EORTC-ECIG experimental screening for systemic immunity adjuvants. Its significance for cancer immunotherapy. A comparison of BCG and its hydrosoluble extracts". Eur. J. Cancer, 11, 801.

429. MATTHEIM, W. (1.962).  
"La reaction d'hyperplasie histiocytaire des ganglions pelviens dans l'epithelioma du col uterine. Valeur pronostic comparée aux citerès clasiques".  
Bull. Assoc. Franc. Cancer, 49, 421.
430. MAVLIGIT, G.M.; AMBUS, U.; GUTTERMAN, J.U.; HERSH, E.M. (1.973).  
"Antigen solubilized from human solid tumors: lymphocyte stimulation and cutaneous delayed hypersensitivity".  
Nature (New Biol.), 243, 188.
431. Mc CABE, R.P.; KUPCHIK, H.Z.; ZAMCHECK, H. (1.974).  
"Identification of carcinoembryonic (CEA) activity in the pancreatic juice of patients with carcinoma of the pancreas".  
Fed. Proc., 33, 637.
432. McCANN, J.; CHOI, E.; YAMASAKI, E.; AMES, B. (1.975).  
"Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella microsome test-Assay of 300 chemicals".  
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 72, 5.135.
433. McCOY, J.L.; HERBERMAN, R.; PERLIN, E.; LEVINE, P.; ALFORD, C. (1.973).  
"Cr<sup>51</sup> release cellular lymphocyte cytotoxicity as a possible measure of immunological competence of cancer patients".  
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 14, 107.
434. McCOY, J.L.; JEROME, L.F.; DEAN, J.H. (1.974).  
"Inhibition of leukocyte migration by tumor associated antigens in soluble extracts of human breast carcinoma".  
J. Natl. Cancer Inst., 53, 11.
435. Mc COY, J.L.; JEROME, L.F.; DEAN, J.H. (1.975).  
"Inhibition of leukocyte migration by tumor associated antigens in soluble extracts of human malignant melanoma".  
J. Natl. Cancer Inst., 55, 19.
436. Mc INTIRE, K.R.; VOGEL, C.L.; PRINCLER, G.L.; PATEL, I.R. (1.972).  
"Serum  $\alpha$ -fetoprotein as a biochemical marker for hepatocellular carcinoma".  
Cancer Res., 32, 1.941.
437. McKEOWN, F. (1.956).  
"Malignant disease in old age".  
Br. J. Cancer, 20, 251.

438. MCKHANN, CH.F.; GUNNARSON, A. (1.974).  
"Approaches to immunotherapy".  
Cancer, 34, 1.521.
439. McNEIL, C.; LADLE, N.; HELMICK, W.M.; TRENTelman, G.;  
WENTZ, M.W. (1.969).  
"An antiserum to ovarian mucinous cyst fluid with colon  
cancer specificity".  
Cancer Res., 29, 1.535.
440. MELNICK, H.; BARBER, H.R.K. (1.975).  
"Cellular immunologic responsiveness to extracts of ovari  
an epithelial tumors".  
Gynecol. Oncol., 3, 77.
441. METZGAR, R.S.; MOHONAKUMAR, T.; MILLER, P.S. (1.972).  
"Antigens specific for human lymphocytic and myeloid  
leukemia cells. Detection by non human primate antisera".  
Science, 178, 986.
442. MEYER, K.K.; MACKLER, G.L.; BECK, W.C. (1.973).  
"Increased Ig A in women free of recurrence after  
mastectomy and radiation".  
Arch. Surg., 107, 159.
443. MIKULSKA, Z.B.; SMITH, C.; ALEXANDER, P. (1.966).  
J. Nat. Cancer Inst., 36, 29.  
Citados por Currie (1.974).
444. MILLER, D.G. (1.968).  
"The immunologic capability of patients with lymphoma".  
Cancer Res., 28, 1.441.
445. MILLER, R.W. (1.972).  
"Radiation-induced cancer".  
J. Natl. Cancer Inst., 49, 1.221.
446. MILLER, E.C.; MILLER, J.A. (1.971).  
En "Chemical mutagens".  
Hollaender, Ed. New York, Plenum Press, p. 83.
447. MILLER, E.C.; MILLER, J.A.; BROWN, R.R.; MacDONALD, J.C.  
(1.958).  
"On the protective action of certain polycyclic aromatic  
hydrocarbons against carcinogenesis by aminoazodyes and  
2-acetylaminofluorene".  
Cancer Res., 18, 469.

448. MIN, K.; GYORKEY, F. (1.968).  
"Interstitial pulmonary fibrous atypical epithelial changes and bronchiolar cell carcinoma following busulfan therapy".  
Cancer, 26, 1.027.
449. MITCHELL, M.S.(1.976).  
"An introduction to tumor immunology and immunotherapy".  
Gynecol. Oncol., 4, 1.
450. MITCHELL, M.S.; KOHORN, E. (1.976).  
"Cell mediated immunity and blocking factor in ovarian carcinoma".  
Obstet. Gynecol., 48, 590.
451. MIZEJEWSKI, G.P.; ALLEN, R.P. (1.974).  
"Immunotherapeutic suppression in transplantable solid tumours".  
Nature, 250, 50.
452. MOERTEL, CH.G. (1.977).  
"Multiple primary malignant neoplasms".  
Cancer, 40, 1.786.
453. MORIARTY, G.C.; MORIARTY, C.M.; STERNBERG, L.A. (1.973).  
"Ultrastructural immunocytochemistry with unlabeled antibodies and the peroxidase-antiperoxidase complex: A technique more sensitive than radioimmunoassay".  
J. Histochem. Cytochem., 21, 825.
454. MORTON, D.L. (1.971).  
"Immunological studies with human neoplasms".  
J. Reticuloendot. Soc., 10, 137.
455. MORTON, D.L. (1.972).  
"Immunotherapy of human melanomas and sarcomas".  
Natl. Cancer Inst. Monogr., 35, 375.
456. MORTON, D.L.; EILBER, F.R.; HOLMES, E.C.(1.974).  
"BCG immunotherapy of malignant melanoma: summary of a seven year experience".  
Ann. Surg., 180, 635.
457. MORTON, D.L.; MALMGREM, R.A. (1.968).  
"Human osteosarcomas: Immunologic evidence suggesting an associated infectious agent".  
Science, 162, 1.279.

458. MORTON, D.L.; MALMGREM, R.H.; HOLMES, E.C.; KETCHAM, A.S. (1.968).  
"Demonstration of antibodies against human malignant melanomas by immunofluorescence".  
Surgery, 64, 233.
459. MORTON, D.L.; EILBER, F.R.; MALMGREM, R.A. (1.970 a).  
"Immunological factors wich influence response to immuno\_therapy in malignant melanoma".  
Surgery, 68, 158.
460. MORTON, D.L.; EILBER, F.R.; JOSEPH, W.L.; WOOD, W.C.; TRAHAN, E.; KETCHAM, A.S. (1.970 b).  
"Immunological factors in human sarcomas and melanomas: a rational basis for immunotherapy".  
Ann. Surg., 172, 740.
461. MOULD, R.F.; BARRET, A. (1.976).  
"New primary cancers in patients originally presenting with carcinoma of the cervix".  
Brit. J. Obstet. Gynecol., 83, 81.
462. MOUSTACHI, E.; MARCOVICH, H. (1.963).  
"Induction de la mutation "petite colonie" chez la levu-re par le 5-fluorouracile".  
Comptl. Rendu. Acad. Sci., 256, 5.646.
463. MURPHY, J.B. (1.926).  
"The lymphocyte in resistance to tissue grafting, malignant disease, and tubercular infection; an experimental study".  
Monogr. Rockefeller Inst. Med. Res., No. 21, New York.
464. NADLER, S.H.; MOORE, G.E. (1.966).  
"Clinical immunological study of malignant disease: Res-ponse to tumor transplants and transfer of leukocytes".  
Ann. Surg., 164, 482.
465. NAGAYO, R.; ITO, M.; YAMADA, S. (1.972).  
"Histogenesis and autoradiography of adenocarcinoma of the glandular stomach in rats induced by oral administra-tion of N,N-2,7 fluorenylene bisacetamide combined with irradiation to the stomach region".  
Gann, 62, 143.
466. NAHMIAS, A.J.; NAIB, Z.M.; JOSEY, W.E. (1.974).  
"Epidemiological studies relating genital herpetic infec-

- tion to cervical carcinoma".  
Cancer Res., 34, 1.111.
467. NAIRN, R.C.; RICHMOND, H.G.; McENTEGART, M.G.; FOTHERGILL, J.E. (1.960).  
"Immunological differences between normal and malignant cells".  
Br. Med. J., 2, 1.335.
468. NAJARIAN, J.S. (1.970).  
En "Discussion of Najarian, J.S.; Simmons, R.L.; Gewurz, H. et al: Antihuman lymphoblast globulin".  
Fed. Proc., 29, 197.
469. NALICK, R.H.; DISAIA, P.J.; REA, T.H.; MORROW, M.H. (1.974).  
"Immunologic response in gynecologic malignancy as demonstrated by the delayed hypersensitivity reaction: Clinical correlations".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 118, 393.
470. NATHANSON, L.; FISHMAN, W.H. (1.971).  
"New observations on the Regan isoenzyme of alkaline phosphatase in cancer patients".  
Cancer, 27, 1.388.
471. NEMOTO, M.; KATO, M.; MIZUNO, D.; TAKAYAMA, S. (1.971).  
"Progressive development of chemical carcinogen-induced skin tumors and of transplantable carcinoma with an immunosuppressor".  
Gann, 62, 293.
472. NEWBERNE, P.M.; WILLIAMS, G. (1.969).  
"Inhibition of aflatoxin carcinogenesis by diethylstilbestrol in male rats".  
Arch. Environ-Health, 19, 489.
473. NIND, A.P.R.; NAIRN, R.C.; ROLLAND, J.M.; GULI, E.R.; HUGHES, E.S. (1.973).  
"Lymphocyte anergy in patients with carcinoma".  
Brit. J. Cancer, 28, 108.
474. NISHI, S.; WATABE, H.; HIRAI, H. (1.972).  
"Production of antibody to homologous  $\alpha$ -fetoprotein in rabbits, rats and horses by immunization with human  $\alpha$ -fetoprotein".  
J. Immunol., 109, 957.



475. NOWELL, P.C. (1.960).  
"Phytohaemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leucocytes".  
Cancer Res., 20, 462.
476. OETTGEN, H.F.; OLD, L.J.; BOYSE, E.A. (1.971).  
"Human tumor immunology".  
Med. Clin. N. Amer., 55, 761.
477. OLD, L.J.; BOYSE, E.A. (1.964).  
"Immunology of experimental tumors".  
A. Rev. Med. 15, 167.
478. OLD, L.J.; BOYSE, E.A. (1.966).  
"Antígenos específicos de tumores y leucemias en animales de experimentación".  
Clin. Med. N. Amer. (ed. esp.), mayo, 1.966, 901.
479. OLD, L.J.; BOYSE, E.A.; CLARKE, D.A.; CARSWELL, E. (1.962).  
"Antigenic properties of chemically induced tumours".  
Ann. N. Y. Acad. Sci., 101, 80.
480. OLD, L.J.; BOYSE, E.A.; OETTGEN, H.F.; de HARVEN, E.; GEERING, G.; WILLIAMSON, B.; CLIFFORD, P. (1.966).  
"Precipitating antibody in human sera to an antigen present in cultivated Burkitt's lymphoma cells".  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 56, 1.699.
481. OLD, L.J.; STOCKERT, E.; BOYSE, E.A.; GEERING, G. (1.967).  
"A study of passive immunization against a transplanted G+ leukemia".  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 124, 63.
482. ONUIGBO, W.I.B. (1.962).  
"Lung cancer, metastasis, and growing old".  
J. Gerontol. 17, 163.
483. OPPENHEIM, J.J.; BLAESE, R.M.; WALDMANN, T.A. (1.970).  
"Defective lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in Wiskott-Aldrich syndrome".  
J. Immunol., 104, 835.
484. OREN, M.E.; HERBERMAN, R.B. (1.971).  
"Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to membrane extracts of human tumor cells".  
Clin. Exp. Immunol., 9, 45.

485. O'TOOLE, C.; PERLMANN, P.; WIGZELL, H.; UNSGAARD, B.; ZETTERLUND, C.G. (1.973).  
"Lymphocyte cytotoxicity in bladder cancer. No requirement for thymus-derived effector cells?".  
Lancet, ii, 1.085.
486. PAGE, A.R.; HANSEN, A.E.; GOOD, R.A. (1.963).  
"Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia".  
Blood, 21, 197.
487. PANI, B.; MONTI-BRAGADINI, C.; SAMER, L. (1.975).  
"Effect of excision repair system on antibacterial and mutagenic activity of daunomicyn and other intercalating agents in *S. typhimurium*".  
Experientia, 31, 787.
488. PAPATESTAS, A.E.; KARK, A.E. (1.974).  
"Periheral lymphocyte counts in breast carcinoma".  
Cancer, 34, 2.014.
489. PAPATESTAS, A.E.; LESNICK, G.J.; GENKINS, G. (1.976).  
"The pronostic significance of pheripheral lymphocyte counts in patients with breast carcinoma".  
Cancer, 37, 164.
490. PARR, I. (1.972).  
"Response of syngeneic murine lymphomata to immunotherapy in relation to the antigenicity of the tumor".  
Br. J. Cancer, 26, 174.
491. PARSONS, J.L., STRONG, J.S.; FOSDICK, W.M. (1.974).  
"The causes of death in patients with rheumatoid arthritis treated with cytotoxic agents".  
J. Rheumatol., suppl., 1, 135.
492. PASTERNAK, G. (1.969).  
"Antigens induced by the mouse leukemia viruses".  
Adv. Cancer Res., 12, 1.
493. PATTILLO, R.A. (1.976 a).  
"Immunotherapy and chemotherapy of gynecologic cancers".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 124, 808.
494. PATTILO, R.A. (1.976 b).  
"Tumor immunology".  
Obstet. Gynecol., 48, 374.

495. PEARSON, H.A.; SHULMAN, N.R.; OSKI, F.A.; EITZMAN, D.V. (1.966).  
"Platelet survival in Wiskott-Aldrich syndrome".  
J. Pediat., 68, 754.
496. PELKONEN, R.; SIURALA, M.; VUOPIO, P. (1.963).  
"Inherited agammaglobulinemia with malabsorption and marked alterations in the gastrointestinal mucosa".  
Acta. Med. Scand., 173, 549.
497. PENN, I. (1.970).  
En "Malignant Tumours in Organ Transplant Recipients".  
New York, Springer-Verlag.
498. PENN, I. (1.974 a).  
"Chemical immunosuppression and human cancer".  
Cancer, 34, 1.474.
499. PENN, I. (1.974 b).  
"Occurrence of cancer in immune deficiencies".  
Cancer, 34, 858.
500. PENN, I. (1.975).  
"Cancer in immunosuppressed patients".  
Transplant. Proc., 7, 553.
501. PENN, I. (1.976).  
"Second malignant neoplasms associated with immunosuppressive medications".  
Cancer, 37, 1.024.
502. PENN, I.; STARZL, T.E. (1.972).  
"Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients".  
Transplant., 14, 407.
503. PENN, I.; HAMMOND, W.; BRETTSCHEIDER, L.; STARZL, T.E. (1.969).  
"Malignant lymphomas in transplantation patients".  
Transplantation Proc., 1, 106.
504. PENN, I.; HALGRIMSON, C.G.; STARZL, T.E. (1.971).  
"De novo malignant tumors in organ transplant recipients".  
Transplant. Proc., 3, 773.
505. PEREZ-TORRUBIA, A.; MEDINA IBARRONDO, M.C.; PEREZ MODREGO, S. (1.975).

- "La inmunidad en relación con el cancer".  
Hosp. Gen., XV, 1.
506. PHILLIPS, F.S.; STERNBERG, S.S. (1.975).  
"Tests for tumor induction by antitumor agents".  
Recent Results Cancer Res., 52, 29.
507. PIESSENS, W.F.; HEIMANN, N.; LEGROS, N. (1.971).  
"Effect of Bacillus Calmette-Guerin on mamary tumor for  
mation and cellular immunity".  
Cancer Res., 31, 1.061.
508. PINSKY, C.M.; OETTGEN, H.F.; EL DOMEIRI, A.; OLD, L.J.;  
BEATTIE, E.J.; BURCHENAL, L.H. (1.971).  
"Delayed hypersensitivity reactions in patients with can-  
cer".  
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 12, 100.
509. PINSKY, C.M.; HIRSAUT, Y.; OETTGEN, H. (1.973).  
"Treatment of malignant melanoma by intratumoral injection  
of BCG".  
Natl. Cancer Inst. Monogr., 39, 225.
510. PINSKY, C.M. (1.976).  
Citado por Mitchell, M.S. en "An introduction to tumor  
immunology and immunotherapy".  
Gynecol. Oncol, 4, 1.
511. PISCIOTTA, A.V.; WESTRING, D.W.; De PREY, D.; WALSH, B.  
(1.967).  
"Mitogenic effect of phytohemagglutinin at different  
ages".  
Nature, 215, 193.
512. PLATA, F.; GOMARD, E.; LECLERC, J.C.; LEVY, J.P. (1.973).  
"Further evidence for the involvement of thymus-proce-  
ssed lymphocytes in singeneic tumor cell cytotoxicity".  
J. Immunol., 111, 667.
513. PLAUT, A.G.; KEONIL, P. (1.969).  
"Immunoglobulins in human small intestinal fluid".  
Gastroenterology, 56, 522.
514. POMEROY, T.C.; HARDY, W.G. (1.973).  
"Enhancement of radiation carcinogenesis in mice by immuno-  
suppression with cortisone acetate".  
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 13, 35.

515. PORRECO, R.; PENN, I.; DROEGEMUELLER, W.; GREER, B.; MAKOWSKI, E. (1.975).  
"Gynecologic malignancies in immunosupressed organ homo graft recipients".  
Obstet. Gynecol., 45, 359.
516. POWLES, R.L.; BALCHIN, L.A.; HAMILTON, G.F.; ALEXANDER, P. (1.971).  
"Recognition of leukemia cells as foreing before and after autoimmunization".  
Br. Med. J., 1, 486.
517. PRAGER, M.D.; BAETCHEL, F.S. (1.973).  
"Methods for modification of cancer cells to enhance their antigenicity".  
Methods Cancer Res., 9, 339.
518. PREHN, R.T. (1.960).  
"Tumor specific immunity to transplanted dibenzanthracene-induced sarcomas".  
Cancer Res., 20, 1.614.
519. PREHN, R.T. (1.967).  
En "Cross-Reacting Antigens and Neoantigens with Implications for Auto-Immunity and Cancer Immunity".  
Trentin, Ed. Williams and Wilkins, Baltimore.
520. PREHN, R.T. (1.969).  
"The relationship of immunology to carcinogenesis".  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 164, 449.
521. PREHN, R.T.; MAIN, J.M. (1.957).  
"Immunity to methylcholanthrene induced sarcomas".  
J. Nat. Cancer Inst., 18, 769.
522. PREUD'HOMME, J.L.; FLANDRIN, G. (1.974).  
"Identification by peroxidase staining of monocytes in surface immunofluorescence test".  
Journ. Immunol., 113, 1.650.
523. PRIMUS, F.J.; HANSEN, H.J.; GOLDENBERG, D.M (1.974).  
"Altered metabolism of carcinoembryonic antigen in hamsters bearing GW-39 tumours".  
Nature, 249, 837.
524. PRIMUS, F.J.; WANG, R.H.; SHARKEY, R.M.; GOLDENBERG, D.M. (1.975).

- "Detection of carcinoembryonic antigen in tissue sections by immunoperoxidase".  
J. Immunol. Methods, 8, 267.
525. PRITCHARD, J.A.; SUTHERLAND, W.H.; MOORE, J.L.; JOSLIN, C.A.F. (1.972).  
"Macrophage-electrophoretic-mobility test for malignant disease".  
Lancet, ii, 627.
526. PRITZKER, K.P.H.; HUANG, S.N.; MARSHALL, K.G. (1.970).  
"Malignant tumours following immunosuppressive therapy".  
Can. Med. Assoc. J., 103, 1.362.
527. PURI, S.; MESA-TEJADA, R.; HUSAMI, N.; BENNET, S.; RICHART, R.; FENOGLIO, C. (1.977).  
"Carcinoembryonic antigen in gynecologic patients".  
Gynecol. Oncol., 5, 331.
528. RADL, J.; MASOPUST, J.; HOUSTEK, J.; HRODEK, O. (1.967).  
"Paraproteinaemia and unusual days-gamma-globulinemia in a case of Wiskott-Aldrich syndrome. An immunochemical study".  
Arch. Dis. Child., 42, 608.
529. RATNER, A.C.; WALDORF, D.S.; VAN SCOTT, E.J. (1.968).  
"Alterations of lesions of mycosis fungoides lymphoma by direct imposition of delayed hypersensitivity reactions".  
Cancer, 21, 83.
530. RAVISHANKAR, A.G.; BAPAT, C.V.; TALAGERI, V.R.; MASHEKAR, B.N.; RANADIVE, K.J. (1.975).  
"Tumoregenicity of human cell cultures transformed by urethan in vitro".  
Ind. J. Cancer, 12, 286.
531. RAVRY, M.; McINTIRE, K.R.; MOERTEL, C.G.; WALDMANN, T.A.; SCHUTT, A.J.; GO, K.L.W. (1.974).  
"Carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein in the diagnosis of gastric and colonic cancer. A comparative clinical evaluation".  
J. Natl. Cancer Inst., 52, 1.019.
532. RAWLS, W.C.; TOMPLINS, W.A.F.; FIGUEROA, M.E.; MILNICK, J.L. (1.968).  
"Herpes virus tipe II-Association with carcinoma of the cervix".

- Science, 161, 1.255.
533. REISMAN, L.E.; MITANI, M.; ZUELZER, W.W. (1.964).  
"Chromosome studies in leukemia".  
N. Eng. J. Med., 270, 591.
534. REYNOSO, G.; CHU, T.M.; HOLYOKE, D.; COHEN, E.; NEMOTO, T.;  
WANG, J.J.; CHUANG, J.; GUINAN, P.; MURPHY, G. (1.972 a).  
"Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers".  
J.A.M.A., 220, 361.
535. REYNOSO, G.; CHU, T.M.; GUINAN, T.; MURPHY, G. (1.972 b).  
"Carcinoembryonic antigen in patients with tumours of the  
urogenital tract".  
Cancer, 30, 1.
536. RIESCO, A. (1.970).  
"Five-year cancer cure-Relation to total amount of peri-  
pheral lymphocytes and neutrophils".  
Cancer, 25, 135.
537. ROBERTS, M.M.; BATHGATE, F.M.; STEVENSON, A. (1.975).  
"Serum immunoglobulin levels in patients with breast  
cancer".  
Cancer, 36, 221.
538. ROCKLIN, R.E.; REARDON, G.; SHEFFER, A.; CHURCHILL, W.H.;  
DAVID, J.R. (1.970).  
"Dissociation between two in vitro correlates of delayed  
hypersensitivity: absence of MIF in the presence of anti-  
gen-induced incorporation of <sup>3</sup>H-thymidine". En "Proc. of  
the Fifth Leukemia Culture Conference". Harris, Ed.  
New York, Academic Press, p. 639.
539. ROENIGK, H.H.; FOWLER-BERGFELD, W.; CURTIS, G.H. (1.969).  
"Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses".  
Arch. Dermatol., 99, 85.
540. ROITT, I. (1.977).  
En "Inmunología esencial". 3<sup>a</sup> ed., p. 253, Ed. Jims,  
Barcelona.
541. ROMAGUERA, C.; CASTEL, T.; PEDRAGOSA, R.; PIÑOL, J.  
(1.974).  
"Tratamiento de epitelomas con DNCB".  
Med. Cut., I.L.A., 6, 471.

542. ROSCHLAU, V.; JUSTUS, J. (1.971).  
"Kazerogene Wirkung von Methotrexat und Cyclophosphamid  
im Tierexperiment".  
Gesundheitsw., 26, 219.
543. ROSE, N.R.; BONSTEIN, H.S. (1.970).  
"Trachea-specific antigens in normal and malignant human  
tissues".  
Clin. Exp. Immunol., 7, 355.
544. ROSENBERG, S.A.; DAVID, J.R.; PALUTKE, M.; ROSENBERG, J.C.  
(1.971).  
"In vitro assay for detecting cellular immunity in man:  
application to the study of human cancer immunity".  
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 12, 324.
545. ROSENBERG, E.B.; Mc COY, J.L.; GREEN, S.S.; DONNELLY, F.C.;  
SIWARSKI, D.F.; LEVINE, P.H.; HERBERMAN, R.B. (1.974).  
"Destruction of human lymphoid tissue culture cell lines  
by peripheral lymphocytes in Cr<sup>51</sup> release cellular cyto  
toxicity assays".  
J. Nat. Cancer Inst., 52, 345.
546. ROSNER, F. (1.976).  
"Acute leukemia as a delayed consequence of cancer chemo-  
therapy".  
Cancer, 37, 1.033.
547. ROSS, G.T. (1.971).  
Citado por Porreco y Cols. en "Gynecologic malignancies  
in immunosuppressed organ homograft recipients".  
Obstet. Gynecol., 45, 359, (1.975).
548. ROYSTON, L. AURELIA, L. (1.970).  
"Immunofluorescent detection of herpes antigens in exfo  
liated cells from human cervical carcinoma".  
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 67, 204.
549. RULE, A.H.; STRAUS, E.; VANDEVOORDE, J.; JANOWITZ, H.D.  
(1.972).  
"Tumor-associated (CEA reacting) antigen in patients  
with inflammatory bowel disease".  
N. Engl. J. Med., 287, 24.
550. ROUSLAHTI, E. (1.976).  
"Antigen-antibody precipitates and immunoabsorbents. Appli  
cation to purification of alpha-fetoprotein".  
Scand. J. Immunol. Suppl., 3, 39.



551. RUOSLAHTI, E.; SEPPALA, M. (1.971 a).  
"Studies of carcinofetal proteins: Physical and chemical properties of human  $\alpha$ -fetoprotein". Int. J. Cancer, 7, 218.
552. RUOSLAHTI, E.; SEPPALA, M. (1.971 b).  
"Studies of carcinofetal proteins. III. Development of a radioimmunoassay for  $\alpha$ -fetoprotein. Demonstration of  $\alpha$ -fetoprotein in serum of healthy human adults". Int. J. Cancer, 8, 374.
553. RUOSLAHTI, E.; TERRY, W.D. (1.976).  
" $\alpha$ -fetoprotein and serum albumin show sequence homology". Nature, 260, 804.
554. RUOSLAHTI, E.; WIGZELL, H. (1.975).  
"Breakage of tolerance to alpha-fetoprotein in monkeys". Nature, 255, 716.
555. RUOSLAHTI, E.; PIHKO, H.; SEPPALA, M. (1.974 a).  
"Alpha-fetoprotein: immunochemical purification and chemical properties. Expression in normal state and in malignant and non-malignant liver disease". Transplant. Rev., 20, 38.
556. RUOSLAHTI, E.; SALASPURO, M.; PIHKO, H.; ANDERSON, L. SEPPALA (1.974 b).  
"Alpha-fetoprotein: Diagnostic significance in liver disease". Br. Med. J., 393, 527.
557. RUSTIA, M.; SHUBIK, P. (1.973).  
"Life-span carcinogenicity tests with 4-amino-N<sup>10</sup>-methyl pteroylglutamic acid (metotrexate) in swiss mice and syrian golden hamsters". Toxicol. Appl. Pharmacol., 26, 329.
558. SAFFIOTTI, U. (1.971).  
"The laboratory approach to the identification of environmental carcinogens". En "Proceedings of the Ninth Cancer Research Conference", Scholefield, Ed. 23.
559. SAMAN, N.A.; SMITH, J.P.; RUTLEDGE, F.N.; SCHULTZ, P.N. (1.976).  
"The significance of measurement of human placental lactogen, human chorionic gonadotropin, and carcinoembryonic antigen in patients with ovarian carcinoma". Am. J. Obstet. Gynecol., 126, 186.
560. SAVEL, H. (1.969).  
"Effect of autologous tumor extracts on cultured human peripheral blood lymphocytes". Cancer. 24. 56.

561. SAVU, L.; VALLETTE, G.; NUNEZ, E.; AZRIA, M.; JOYLE, M.F. (1.974).  
"A comparative study on the binding of free estrogens by serum proteins during development in several mammalian species". "Colloques L'Inserum L'Alphafetoprotéine". Masseyeff, Ed. Paris, Inserm., p. 75.
562. SAXEN, E. A. (1.952).  
"Squamous cell carcinoma of the forestomach in x-irradiated mice fed 9-10-dimethyl-2-benzanthracene with a note on failure to induced adenocarcinoma".  
J. Natl. Cancer Inst., 13, 441.
563. SCOTT, M.T. (1.974 a).  
"Corynebacterium parvum as a therapeutic antitumor agent in mice. I. Systemic effects from intravenous injection".  
J. Natl. Cancer Inst., 53, 855.
564. SCOTT, M.T. (1.974 b).  
"Corynebacterium parvum as a therapeutic antitumor agent in mice. II. Local injection".  
J. Natl. Cancer Inst., 53, 861.
565. SCOTHORNE, R.J.; Mc GREGOR, I.A. (1.955).  
"Cellular changes in lymph nodes and spleen following skin homografting in the rabbit".  
J. Anat., 89, 283.
566. SCHMAHL, D. (1.967).  
"Karzinogene Wirkung von Cyclophosphamid und Triazichon bei Ratten".  
Dtsch. Med. Wochenschr., 92, 1.150.
567. SCHMAHL, D. (1.977).  
"Carcinogenic action of anticancer drugs with special reference to immunosuppression".  
Cancer, 40, 1.927.
568. SCHMAHL, D.; OSSWALD, H. (1.970).  
"Experimentelle Untersuchungen über carcinogene Wirkungen von Krebs-Chemotherapeutika und Immunsuppressiva".  
Arzneim. Forsch., 20, 1.461.
569. SCHMAHL, D.; THOMAS, C.; AUER, R. (1.977).  
En "Iatrogenic Carcinogenesis".  
Berlin. Springer-Verlag.

570. SCHRAMM, G. (1.970).  
"Development of severe cervical dysplasia under treatment with azathioprine (Imuran)".  
*Acta Cytol.*, 14, 507.
571. SEGALL, A.; WEILER, O.; GENIN, J.; LACOUR, J.; LACOUR, F. (1.972).  
"In vitro study of cellular immunity against autochthonous human cancer".  
*Int. J. Cancer*, 9, 417.
572. SEIGLER, H.F.; SHINGLETON, W.W.; METZGAR, R.S.; BUCKLEY, C.E.; BORGOC, P.M.; MILLER, D.S.; FETTER, B.F.; PHAUP, M.B. (1.972).  
"Non-specific and specific immunotherapy in patients with melanoma".  
*Surgery*, 72, 162.
573. SELL, S.; SHEPPARD, H.W.; NICKEL, R.; STILLMAN, D. MICHAELSON, M. (1.976).  
"Effect on anti- $\alpha_1$ -fetoprotein on  $\alpha_1$ -fetoprotein producing rat tumors in vivo and in vitro".  
*Cancer Res.*, 36, 476.
574. SEPPALA, M.; PIHKO, H.; RUOSLAHTI, E. (1.975).  
"Carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein in malignant tumors of the female genital tract".  
*Cancer*, 35, 1.377.
575. SHARMA, M.P.; GREGG, J.A.; Mc CABE, R.P.; LOEWENSTEIN, M.S.; LURIE, B.B.; ZAMCHECK, N. (.1974).  
"Carcinoembryonic antigen, (CEA)-like activity in pancreatic juice of patients with pancreatic cancer and pancreatitis".  
*Gastroenterology*, 66, A-122.
576. SHEEHAN, R.; SHKLAR, G. (1.972).  
"The effect of cyclophosphamide on experimental salivary gland neoplasia".  
*Cancer Res.*, 32, 420.
577. SHEEHAN, R.; SHKLAR, G.; TENNENBAUM, R. (1.971).  
"Azathioprine effect on experimental buccal pouch tumors".  
*Arch. Pathol.*, 21, 264.
578. SHELTON, J.; POTTER, C.; CARR, I. (1.975).  
Citado por Singer y cols. en "Cellular immunity to human

- basic myelin protein in women with dysplasia and carcinoma in situ of the cervix".  
Br. J. Obst. Gynecol., 82, 820.
579. SHIMKIN, M.B. (1.954).  
"Pulmonary-tumor induction in mice with chemical agents used in the clinical management of lymphomas".  
Cancer, 7, 410.
580. SHIMKIN, M.B. (1.966).  
J. Nat. Cancer Inst., 36, 915.  
Citado por Schmahl (1.977).
581. SHKLAR, G. (1.966).  
"Cortisone and hamster buccal pouch carcinogenesis".  
Cancer Res., 26, 2.461.
582. SHKLAR, G.; CATAOLDO, E.; FITZGERALD, A.L. (1.966).  
"The effect of methotrexate on chemical carcinogenesis of hamster buccal pouch".  
Cancer Res., 26, 2.218.
583. SHUSTER, J.; SILVERMAN, M.; GOLD, P. (1.973).  
"Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogenic animals".  
Cancer Res., 33, 65.
584. SIEBER, S.M.; ADAMSON, R.H. (1.975).  
"Toxicity of antineoplastic agents in man. Chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations and carcinogenic potential".  
Adv. Cancer Res., 22, 57.
585. SILINSKAS, K.C.; OKEY, A.B. (1.975).  
"Protection by 1,1,1-trichloro-2,2 bis (p-chlorophenyl) ethane (DDT) against mammary tumors and leukemia during prolonged feeding of 7,12 dimethylbenzanthracene to female rats".  
J. Nat. Cancer Inst., 55, 653.
586. SILVEIRA, N.P.A.; MENDES, N.F.; TOLNAI, M.E.A. (1.972).  
"Tissue localization of two populations of human lymphocytes distinguished by membrane receptors".  
J. Immunol., 108, 1.456.
587. SILVERBERG, S.G.; CHITALE, A.R.; HIND, A.B., A.D.; FRAZIER, A.B.; LEVITT, S.H. (1.970).  
"Effect of excision repair system on antibacterial and mutagenic activity of daunomycin and other intercalating agents in *S. typhimurium*".  
Experientia, 31, 787.

588. SINGER, A.; SHELTON, J. HILL, S.; POTTER, C. (1.975).  
"Cellular immunity to human basic myelin protein in women with dysplasia and carcinoma in situ of the cervix".  
Br. J. Obstet. Gynecol., 82, 820.
589. SINKOVICS, J.; DREYER, D.A.; SHIRATO, E.; CABINESS, J.R.; SHULLENBERGER, C.C. (1.971).  
"Cytotoxic lymphocytes. I. Destruction of neoplastic cells, by lymphocytes in cultures of human origin".  
Tex. Rep. Biol. Med., 29, 227.
590. SJOGREN, H.O. (1.965).  
"Transplantation methods as a tool for detection of tumor-specific antigens".  
Progr. Exp. Tumor Res., 6, 289.
591. SJOGREN, H.O.; HELLSTROM, I.; KLEIN, G. (1.961).  
"Resistance of polyoma virus immunized mice against transplantation of transplantation of established polyoma tumors".  
Exp. Cell. Res., 23, 204.
592. SJOGREN, H.O.; BORUM, K. (1.971 a).  
"Tumor-specific immunity in the course of primary polyoma and Rous tumor development in intact and immunosuppressed rats".  
Cancer Res., 31, 890.
593. SJOGREN, H.O.; BANSAL, S.C. (1.971 b).  
"Antigens in virally induced tumors". En "Progr. Immunol., First Intern. Congress of Immunology". Washington.
594. SJOGREN, H.O.; HELLSTROM, I.; BANSAL, S.C.; HELLSTROM, K.E. (1.971 c).  
"Suggestive evidence that the blocking antibodies of tumor-bearing individuals may be antigen-antibody complexes".  
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.). 68, 1.372.
595. SJOGREN, H.O.; HELLSTROM, I.; BANSAL, S.C.; WARNER, G.A.; HELLSTROM, K.E. (1.972).  
"Elution of blocking factors from human tumors capable of abrogating tumor cell destruction by specifically immune lymphocytes".  
Int. J. Cancer, 9, 274.
596. SMITH, R.T. (1.968).

- "Tumor specific immune mechanisms".  
N. Engl. J. Med., 278, 1.207.
597. SNEDDON, I.; WISHART, J.M. (1.972).  
"Immunosuppression and malignancy".  
Brit. Med. J. 4, 235.
598. SOLOWEY, A.C.; RAPAPPORT, F.T. (1.965).  
"Immunologic responses in cancer patients".  
Surg. Gynecol. Obstet., 121, 756.
599. SONKIN, R.; COUDEYRAS, M.; BLONDON, J. (1.972).  
"Traitment des cancers genitiaux par la polychimiotherapie".  
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1, 61.
600. SORONKIN, J.J.; SUGARBAKER, P.H.; ZAMCHECK, N.; PISICK, M.;  
KUPCHIK, H.Z.; MOORE, F.D. (1.974).  
"Serial carcinoembryonic antigen assays. Use in detection  
of cancer recurrence".  
J. Am. Med. Assoc., 228, 49.
601. SOUTHAM, C.M.; BRUNSCHWEIG, A.; DIXON, Q. (1.962).  
En "Biological Interactions in Normal and Neoplastic  
Growth".  
Brennan y Simpson, Eds. Little Brown, Boston.
602. SOUTHAM, C.M. (1.964).  
"Host defense mechanisms and human cancer".  
Ann. Immunol. (Paris), 107, 585.
603. SOUTHAM, C.M. (1.965).  
"Evidence of immunological reactions to autochthonous cancer  
in man".  
Eur. J. Cancer, 1, 173.
604. SOUTHAM, C.M.; MOORE, A.E. (1.954).  
"Anti-virus antibody studies following induced infection  
of man with Nile Ilheus and other viruses".  
J. Immunol., 72, 446.
605. SOUTHAM, C.M.; MOORE, A.E. (1.958).  
"Induced immunity to cancer cell homografts in man".  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 73, 635.
606. SOUTHAM, C.M.; MOORE, A.E.; RHOADS, C.P. (1.957).  
"Homotransplantation of human cell lines".  
Science, 125, 158.

607. SOUTHAM, C.M.; TANAKA, S.; ARATA, T.; SIMKOVIC, D.; MIURA, M.; PETROPULOS, S. (1.969).  
"Enhancement of responses to chemical carcinogens by non-oncogenic viruses and antimetabolites".  
Prog. Exp. Tumor Res., 11, 194.
608. SPARKS, F.C.; SILVERSTEIN, M.J.; HUNT, J.S.; HASKELL, C.M.; PILCH, Y.H.; MORTON, D.L. (1.973).  
"Complications of BCG immunotherapy in patients with cancer".  
New England J. Med., 289, 827.
609. STARZL, T.E.; GILES, G.; LILLY, J.R.; TAGAKI, H.; MARTINEAU, G.; SCHROTER, G.; HALGRIMSON, C.G.; PENN, I.; PUTNAM, C.W. (1.971 a).  
"indications for orthotopic liver transplantation-With particular reference to hepatomas, biliary atresia, cirrhosis, Wilson's disease and serum hepatitis".  
Transplant. Proc., 3, 308.
610. STARZL, T.E.; PENN, I.; PUTNAM, C.W.; GROTH, C.G.; HALGRIMSON, C.G. (1.971 b).  
"Iatrogenic alterations of immunologic surveillance in man and their influence on malignancy".  
Transplant. Rev., 7, 112.
611. STEVENS, D.A. (1.973).  
"Immunosuppression and virus infections".  
Transplant. Proc., 5, 1.259.
612. STEVENS, D.P.; MACKAY, I.R.; CULLEN, K.J. (1.975).  
"Carcinoembryonic antigen in an unselected elderly population.-A 4 year study".  
Br. J. Cancer, 32, 147.
613. STEWARD, A.M.; NIXON, D.; ZAMCHECK, N.; AISENBERG, A. (1.974).  
"Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients: serum levels and disease progress".  
Cancer, 33, 1.246.
614. STEWART, F.W. (1.952).  
"Experiences on spontaneous regression of neoplastic disease in man".  
Texas Rep. Biol. Med., 10, 239.
615. STEWART, T.H.M. (1.968).  
"The immunological reactivity of patients with cancer: a preliminary report".

- Can. med. Ass. J., 22, 342.
616. STEWART, T.H.M. (1.969).  
"The presence of delayed hypersensitivity reactions in patients toward cellular extracts of their malignant tumors".  
Cancer, 23, 1.368.
617. STJERNWARD, J. (1.966).  
"Age dependent tumor-host barrier and effect of carcinogen-induced immunodepression on rejection of isografted methylcholanthrene induced sarcoma cells".  
J. Nat. Cancer Inst., 37, 505.
618. STJERNWARD, J. (1.967).  
"Immune status of the primary host toward its own methylcholanthrene-induced sarcomas".  
J. Nat. Cancer Inst., 40, 13.
619. STJERNWARD, J.; CLIFFORD, P. (1.970).  
"Tumor-distinctive cellular immune reactions against autochthonous cancer". En "Immunity and tolerance on oncogenesis". Severi, Ed., Perugia, Div. Cancer Res., p. 749.
620. STJERNWARD, J.; LEVINE, A. (1.971).  
"Delayed hypersensitivity-induced regression of human neoplasms".  
Cancer, 28, 628.
621. STJERNWARD, J.; CLIFFORD, P.; SINGH, S.; SVEDMYR, E. (1.968).  
"Indication of cellular immunological reactions against autochthonous tumor in cancer patients studied in vitro".  
E. Afr. Med. J., 7, 484.
622. STJERNWARD, J.; ALMGARD, L.E.; FRANZEN, S.; Von SCHREEB, T.; WADSTROM, L.B. (1.970 a).  
"Tumor-distinctive cellular immunity to renal carcinoma".  
Clin. Exp. Immunol., 6, 963.
623. STJERNWARD, J.; JOHANSSON, B.; SVEDMYR, E.; SOUNDBLAD, R. (1.970 b).  
"Indication of tumor-specific cell-bound immunological reactivity and depressed general reactivity in a pair of twins".  
Clin. Exp. Immunol., 6, 429.
624. STJERNWARD, J.; JONDAL, M.; VANKY, F.; WIGZELL, H.; SEALY, R. (1.972).  
"Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation



- for mammary carcinoma".  
Lancet, i, 1.352.
625. STOCKER, F.; AMMANN, P.; ROSSI, F. (1.968).  
"Selective  $\gamma$ -A-globulin deficiency with dominant auto  
somal inheritance in a Swis family".  
Arch. Dis. Child., 43, 585.
626. STOLBACH, L. (1.975).  
Citado por Barber y cols. en "Common antigenic component  
in ovarian carcinomas".  
Diagnosis and treatment of ovarian neoplastic alterations.  
Excerpta Medica, Amsterdam. 1.975.
627. STONE, M.; BAGSHAW, K.D.; KARDANA, A.; SEARLE, F. (1.977).  
"  $\beta$ -human chorionic-gonadotrophin and carcinoembryonic  
antigen in the management of ovarian carcinoma".  
Br. J. Obstet. Gynecol., 84, 375.
628. STONEHILL, E.H.; BENDICH, A. (1.970).  
"Retrogenetic expression: The appearance of embryonal  
antigens in cancer cells".  
Nature, 228, 370.
629. STUTMAN, O.; YUNIS, E.J.; GOOD, R.A. (1.968).  
"Deficient immunologic functions of NZB mice".  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 127, 1.204.
630. SUEN, K.C.; LAU, L.L.; YERMAKOV, V. (1.974).  
"Cancer and old age. An autopsy study of 3.535 patients  
over 65 years old".  
Cancer, 33, 1.164.
631. SZANTO, P.B. (1.971).  
Citado por Gatti y Good en "Ocurrence of malignancy in  
immunodeficiency diseases".  
Cancer, 28, 89.
632. TAKAHASHI, A.; YASHI, A.; ANZAI, T.; WADA, T. (1.967).  
"Presence of a unique serum protein in sera obtained from  
patients with neoplastic diseases and in embryonic and  
neonatal sera".  
Clin. Chim. Acta, 17, 5.
633. TAKASUGI, M.; KINOSHITA, K (1.974).  
"Sp $\alpha$ cific antibody activation of lymphocytes for cell-media

- ted cytotoxicity against cultured target cells".  
J. Natl. Cancer Inst., 53, 1.539.
634. TASHJIAN, A.H.; WOLFE, H.J.; VOELKEL, E.F. (1.974).  
"Human calcitonin. Immunologic assay, cytologic localization and studies on medullary thyroid carcinoma".  
Am. J. Med., 56, 840.
635. TATARINOW, Y.S. (1.964).  
"Detection of embryospecific alpha-globulin in the blood sera of patients with primary liver tumour".  
Vpr. Med. Khim., 10, 90.
636. TELLER, M.N.; MIKELL, M.; FREEMANN, J.J. (1.961).  
"Growth of human tumor H. Ep. 3 in non-conditioned Swiss mice".  
Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 3, 273.
637. TELLER, M.N.; STOHR, G.; CURLETT, W.; KUBISEK, M.L.; CURTIS, D. (1.964).  
"Aging and cancerigenesis. I. Immunity to tumor and skin grafts".  
J. Nat. Cancer Inst., 33, 649.
638. TERRY, W.D.; HENKART, P.A.; COLIGAN, J.E.; TODD, C.W. (1.972).  
"Structural studies of the major glycoproteins in preparations with carcinoembryonic antigen activity".  
J. Exp. Med., 136, 200.
639. TERRY, W.D.; HENKART, P.A.; DAS, S.; COLIGAN, J.E.; TODD, C.W. (1.973).  
"Characterization of human carcinoembryonic antigens".  
Proc. of VII Intern. Miles Symp., p. 241.
640. TERRY, W.D.; HENKART, P.A.; COLIGAN, J.E.; TODD, C.W.; (1.974).  
"Carcinoembryonic antigen: characterization and clinical applications".  
Transplant. Rev., 20, 100.
641. THIEDE, T.; CHRISTENSEN, B.C. (1.969).  
"Bladder tumors induced by chlornaphazine".  
Acta Med. Scand., 185, 133.
642. THOMAS, L. (1.959).  
"Reactions to homologous tissue antigens in relation to

- hypersensitivity". En "Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive State". H.S. Lawrence, Ed. New York, Hoeber, p. 530.
643. THOMAS, E.D.; STORB, R.; CLIFT, R.A. (1.975).  
"Bone marrow transplantation".  
N. Engl. J. Med., 292, 832.
644. THOMPSON, P.G. (1.972).  
En "VIII th International Pigment Cell Conference".  
Proc. Abst. I.U.A.C. Sydney, p. 100.
645. THOMSON, D.M.P.; ALEXANDER, P. (1.973).  
"A cross reacting embryonic antigen in the membrane of rat sarcoma cells wich is immunogenic in the syngeneic host."  
Brit. J. Cancer, 27, 27.
646. THOMSON, D.M.P.; KRUPEY, J.; FREEDMAN, S.O.; GOLD, P. (1.969).  
"The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system".  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 64, 161.
647. THOMSON, D.M.P.; STEELE, K.; ALEXANDER, P. (1.973).  
Brit. J. Cancer, 27, 35.  
Citados por Currie (1.974).
648. THOMSON, D.M.P.; SELLENS, V.; ECCLES, S.; ALEXANDER, P. (1.973 a).  
"Radioimmunoassay of tumor specific transplantation antigen of chemically induced rat sarcoma: circulating soluble tumour antigen in tumour bearers".  
Brit. J. Cancer, 28, 377.
649. THOMSON, D.M.P.; STEELE, K.; ALEXANDER, P. (1.973 b).  
Brit. J. Cancer, 27, 27.  
Citados por Currie (1.974).
650. THOR, D.E.; DRAY, S. (1.968).  
"The cell-migration-inhibition correlate of delayed hyper sensitivity. Conversion of human nonsensitive lymph node cells to sensitive cells with an RNA extract".  
J. Immunol., 101, 469.
651. TIMSON, J. (1.975).  
"Hydroxyurea".

- Mutat. Res., 32, 115.
652. TING, C.C.; LAVRIN, D.H.; SHIU, G.; HERBERMAN, R.B. (1.972).  
"Expression of fetal antigens in tumor cells".  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 69, 1.664.
653. TOMASI, T.B. (1.968).  
"Human immunoglobulin A".  
N. Engl. J. Med., 279, 1.327.
654. TORMEY, D.C.; WAALKES, P.; SIMOON, R.M. (1.977).  
"Biological markers in breast carcinoma".  
Cancer, 39, 2.391.
655. TREMIERE, T. (1.970).  
"Test de sensibilization au dinitrofluorobencene. Tec-  
nic".  
Tesis Doctoral. Lyon. Francia.
656. TSAKRACLIDES, V.; ANASTASSIADES, O.T.; KERSEY, J.H. (1.973).  
"Prognostic significance of regional lymph node histology  
in uterine cervical cancer".  
Cancer, 31, 860.
657. TSAKRACLIDES, V.; OLSON, P.; KERSEY, J.H.; GOOD, R.A. (1.974).  
"Prognostic significance of the regional lymph node his-  
tology in cancer of the breast".  
Cancer, 34, 1.259.
658. TURBINER, S.; SHKLAR, G. (1.971).  
"Effect of fluorouracil on carcinogenesis of rat subma-  
dibular gland".  
J. Dent. Res., 50, 987.
659. VAITUKAITIS, J.L.; BRAUNSTEIN, G.D.; ROSS, G.T. (1.972).  
"A radioimmunoassay wich specifically measures Human  
Chorionic Gonadotrophin in the presence of Human Luteini-  
sing Hormone".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 113, 751.
660. Van NAGELL, J.R.; PLETSCH, Q.A.; GOLDENBERG, D.M. (1.975 a).  
"A study of Eyst fluid and plasma carcinoembryonic anti-  
gen in patients with cystic ovarian neoplasms".  
Cancer Res., 35, 1.433.

661. Van NAGELL, J.R.; MEEKER, W.R.; PARKER, J.C.; HARRALSON, J.D. (1.975 b).  
"Carcinoembryonic antigens in patients with gynecological malignancy".  
Cancer, 35, 1.372.
662. Van NAGELL, J.R.; MEEKER, W.R.; PARKER, J.C.; KASHMIRI, R.; Mc COLLUM, V. (1.976).  
"Carcinoembryonic antigen in intraepithelial neoplasia of the uterine cervix".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 126, 105.
663. Van NAGELL, J.R.; DONALDSON, E.S.; WOOD, E.G.; SHARKEY, R.M.; GOLDENBERG, D.M. (1.977 a).  
"The pronostic significance of carcinoembryonic antigen in the plasma and tumors of patients with endometrial carcinoma".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 128, 308.
664. Van NAGELL, J.R.; DONALDSON, E.S.; PARKER, J.C.; VAN DYKE, A.H.; WOOD, E.G. (1.977).  
"The pronostic significance of pelvic lymph node morphology in carcinoma of the uterine cervix".  
Cancer, 39, 2.624.
665. VANDEPUTTE, M.; DATTA, S.K. (1.972).  
"Cell-mediated immunity in polyoma oncogenesis".  
Europ. J. Cancer, 8, 1.
666. VANDEPUTTE, M.; EYSSSEN, H.; SOBIS, H.; DE SOMER, P. (1.974).  
"Induction of polyoma tumours in athymic nude mice".  
Int. J. Cancer, 14, 445.
667. VANKY, F.; STJERNWARD, J.; NILSONNE, V. (1.971 a).  
"Cellular immunity to human sarcoma".  
J. Natl. Cancer Inst., 46, 1.145.
668. VANKY, F.; STJERNWARD, J.; KLEIN, G.; NILSONNE, V. (1.971 b).  
"Serum-mediated inhibition of lymphocyte stimulation by autochthonous human tumors".  
J. Natl. Cancer Inst., 47, 95.
669. VESSEL, E.; PASSANANTI, G.; GREENE, F.; PAGE, J. (1.971).  
"Genetic control of drug levels and of the induction of drug-metabolizing enzymes in man-Individual variability in the extent of allopurinol and nortriptyline inhibition

- of drug metabolism".  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 179, 752.
670. VIADANA, E.; COTTER, R.; PICKREN, J.W.; BROSS, I.D.J. (1.973).  
"An autopsy study of metastatic sites of breast cancer".  
Cancer Res., 33, 179.
671. VIDEBAECK, A. (1.964).  
"Chlornaphazine (Erysan) may induce cancer of the urinary bladder".  
Acta Med. Scand., 176, 45.
672. VINCENT, R.G.; CHU, T.M.; FERGEN, T.B.; OSTRANDER, M. (1.975).  
"Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung".  
Cancer, 36, 2.069.
673. VIZA, D.C.; BERNARD-DEGANI, O.; BERNARD, C.; HARRIS, C. (1.969).  
"Leukemia antigens".  
Lancet, ii, 493.
674. VOGEL, H.H.; ZALDIVAR, R. (1.971).  
"Co-carcinogenesis-The interaction of chemical and physical agents".  
Radiat. Res., 47, 644.
675. Von BERMUT, G.; MINIELLY, J.A.; LOGAN, G.B.; GLEICH, G.J. (1.970).  
"Hodgkin's disease and thymic alymphoplasia in a 5-month-old infant".  
Pediatrics, 45, 792.
676. WAGNER, J.L.; HAUGHTON, G. (1.971).  
"Immunosuppression by antilymphocyte serum and its effect on tumors induced by 3-methylcholanthrene in mice".  
J. Nat. Cancer Inst., 46, 1.
677. WAGNER, H.; ROLLINGHOFF, M.; NOSSAL, G.J.V. (1.973).  
"T cell-mediated immune responses induced in vitro: A probe for allograft and tumor immunity".  
Transplant. Rev., 17, 3.
678. WALDER, B.K.; ROBERTSON, M.R.; JEREMY, D. (1.971).  
"Skin cancer and immunosuppression".  
Lancet, ii, 1.282.

679. WALDORF, D.S.; WILLKENS, R.S.; DECKER, J.L. (1.968).  
"Impaired delayed hypersensitivity in an aging population".  
J.A.M.A., 203, 831.
680. WALPOLE, A.L. (1.958).  
"Carcinogenic action of alkylating agents".  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 68, 750.
681. WANG, D.Y.; GOODWIN, P.R.; BULBROOK, R.D.; HAYWARD, J.L. (1.977).  
"Plasma immunoglobulin levels in patients with breast cancer".  
Cancer, 39, 2.190.
682. WEINTRAUB, I.; LAGASSE, L.D. (1.973).  
"Reversibility of vulvar atypia by DNCB-induced delayed hypersensitivity".  
Obstet. Gynecol., 41, 195.
683. WEINTRAUB, I.; KLISAK, I.; LAGASSE, L.; BYFIELD, J. (1.973).  
"Evidence for specific tumor cytotoxic antibodies in the serum of cervical cancer patients".  
Am. J. Obstet. Gynecol., 116, 985.
684. WEISBURGER, J. (1.973).  
"Chemical carcinogenesis".  
En "Cancer Medicine". Holland y Frei, Eds. Philadelphia. Lea and Fibiger, p.45.
685. WEISBURGER, E.K. (1.977).  
"Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer chemotherapeutic agents".  
Cancer, 40, 1.935.
686. WEISBURGER, J.H.; GRISWOLD, D.P.; PREJEAN, J.D.; CASEY, A.E.; WOOD, H.B.; WEISBURGER, E.K. (1.975).  
"The carcinogenic properties of some of the principle drugs used in clinical cancer chemotherapy".  
Recent Results Cancer Res., 52, 1.
687. WELLS, S.A.; BURDICK, J.F.; CHRISTIANSEN, C.; KETCHAM, A.S.; ADKINS, P.C. (1.973 a).  
"Demonstration of tumor-associated delayed cutaneous hypersensitivity reactions in patients with lung cancer and in patients with carcinoma of the cervix".  
Natl. Cancer Inst. Monogr., 37, 197.

688. WELLS, S.A.; MELEWICZ, F.; CHRISTIANSEN, C.; KETCHAM, A. (1.973 b).  
"Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to membrane extracts of carcinomatous cells of the cervix uteri".  
Surg. Gynecol. Obstet., 136, 717.
689. WESTON, J.R.; GUIN, G.H. (1.955).  
"Epithelial atypias with chemotherapy in 100 acute childhood leukemias".  
Cancer, 8, 179.
690. WHITTAKER, M.G.; REES, K.; CLARK, C.G. (1.971).  
"Reduced lymphocyte transformation in breast cancer".  
Lancet, *i*, 892.
691. WHITEHOUSE, J.M.A.; HOLBOROW, E.J. (1.971).  
"Smooth muscle antibody in malignant disease".  
Br. Med. J., 4, 511.
692. WIGZELL, H.; STJERNSWARD, J. (1.966).  
"Age-dependent rise and fall immunological reactivity in the CBA mouse".  
J. Nat. Cancer Inst., 37, 513.
693. WILSON, R.E.; HAGER, E.B.; HAMPERS, C.L.; CARSON, J.M.; MERRILL, J.P.; MURRAY, J.E. (1.968).  
"Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft".  
N. Engl. J. Med., 278, 479.
694. WILLIS, R.A. (1.952).  
En "The Spread of tumors in the human body". London.  
Butterworth & Co. Ltd.
695. WISHART, J. (1.973).  
"Reticulosarcoma of vulva complicating azathioprine-treated dermatomyositis".  
Arch. Dermatol., 108, 563.
696. WITZ, I.P. (1.973).  
"The biological significance of tumor-bound immunoglobulins".  
Current Topics in Microbiology and Immunology, 61, 151.
697. WOGLOM, W.H. (1.929).  
"Immunity to transplantable tumors".  
Cancer Rev., 4, 129.



698. WOLBERG, W.H.; GOELZER, M.L.(1.971).  
"In vitro assay of cell mediated immunity in human cancer: definition of leukocyte migration inhibitory factor".  
Nature, 229, 632.
699. WOLF, J.K. (1.962).  
"Primary acquired agammaglobulinemia with a family history of collagen disease and hematologic disorders".  
N. Eng. J. Med., 266, 473.
700. WOLFF, J.K.; OLIVEIRA, C.F. (1.975 a).  
"Lymphocytes in patients with ovarian cancer".  
Obstet. Gynecol., 45, 656.
701. WOLF, J.P.; OLIVEIRA, C.F. (1.975 b).  
"Cancer of the ovary. The level of immunoglobulins in patients with primary ovarian tumors".  
J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod., 4, 75.
702. WOLFF, J.K.; GOKCEN, M.; GOOD, R.A. (1.963).  
"Heredo-familial disease of the mesenchymal tissue: clinical and laboratory study of one family".  
J. Lab.-Clin. Med., 61, 230.
703. WOOD, W.C.; MORTON, D.L. (1.970).  
"Microcytotoxicity test. Detection in sarcoma patients of antibody cytotoxic to human sarcoma cells".  
Science, 170, 1.318.
704. WOODRUFF, M.F.A. (1.964).  
"Immunological aspects of cancer".  
Lancet, ii, 265.
705. WOODRUFF, M.F.A.; DUNBAR, N.; GHAFAR, A. (1.973).  
"The growth of tumours in T-cell deprived mice and their response to treatment with Corynebacterium parvum".  
Proc. R. Soc. Lond., 184, 97.
706. WYBRAN, J.; FUDENBERG, H.H. (1.973).  
"Thymus derived rosette-forming cells in various human disease states. Cancer, lymphoma, bacterial and viral infections and other diseases".  
J. Clin. Invest., 52, 1.026.
707. ZAMCHECK, N.; KUPCHIK, H.Z. (1.974).  
"The interdependence of clinical investigations and methou

dological development in the early evolution of assays for carcinoembryonic antigen".  
Cancer Res., 34, 2.131.

708. ZAMCHECK, N.; MOORE, T.L.; DHAR, P.; KUPCHIK, H.Z. (1.972).  
"Immunologic diagnosis of human digestive tract cancer: carcinoembryonic antigens".  
N. Engl. J. Med., 286, 83.
709. ZBAR, B.; BERNSTEIN, I.D.; RAPP, H.J. (1.971).  
"Suppression of tumor growth at the site of infection with living Bacillus Calmette-Guerin".  
J. Nat. Cancer Inst., 46, 831.
710. ZIEGLER, J. (1.973).  
Citado por Herberman en "Cellular immunity to human tumor-associated antigens".  
Isr. J. Med. Sci., 9, 300.
711. ZUKOUSKI, C.F.; KILLEN, D.A.; GINN, E.; MATTER, B.; LUCAS, D.O.; SEIGLER, H.F. (1.970).  
"Transplanted carcinoma in an immunosuppressed patient".  
Transplantation, 9, 71.



