

TRATAMENTO COADJUVANTE DO CÂNCER DO RETO: III - IMUNOTERAPIA

JÚLIO CÉSAR MONTEIRO DOS SANTOS Jr., TSBCP

SANTOS Jr. JCM - Tratamento coadjuvante do câncer do reto: III-Imunoterapia. *Rev bras Colo-Proct*, 1997; 17(3): 204-208

RESUMO: Apesar dos resultados ainda pouco convincentes, a imunoterapia tem sido incluída em muitos ensaios clínicos como nova e promissora modalidade adjuvante de terapêutica do câncer colorretal, não só para eliminar micro focos implantados de células neoplásicas como também para destruir as células cancerosas, circulantes. Embora haja muito para ser elucidado a respeito a inter-relação do sistema imunológico com o câncer, os conhecimentos atuais sobre a resposta imune, seus modificadores biológicos e a possibilidade de produção laboratorial dessas substâncias naturais, por meio da engenharia genética e de técnicas de hibridoma, criam amplas perspectivas de se poder agir no sistema imunológico e na antigenicidade tumoral criando, assim, uma nova, potente e específica arma auxiliar na terapêutica do câncer humano, mormente do câncer colorretal.

Nesse campo, a imunoterapia cai em três principais categorias: 1) modificadores da resposta imune, 2) anticorpos monoclonais e 3) vacinas. Os modificadores da resposta imune são substâncias intrínsecas (modificadores biológicos) tais como as interleucinas, os interferons e o fator de necrose tumoral, que exercem influências em diferentes estágios da resposta imune; ou extrínsecos, como o BCG, *C. parvum*, endotoxinas, outros produtos bacterianos e o levamisol, que, também, agem estimulando, de maneira específica, a resposta imune. Os anticorpos monoclonais são anticorpos puros que podem, produzidos em grande quantidade, ser dirigidos, de forma específica, contra antígenos tumorais. Ligados à isotópos radioativos, são usados para localizar grupos de células cancerosas em qualquer parte do organismo e, portanto, cumprem papel no diagnóstico; assim como, quando ligado às drogas anticancerosas ou às toxinas naturais, eles podem servir como carregador dessas substâncias até aos focos neoplásicos, no desempenho de auxílio à terapêutica. As vacinas, em fase inicial de aquisição de conhecimentos, estão sendo desenvolvidas e testadas para prevenir a recidiva de câncer em pacientes previamente tratados, ou para estimular a resposta imune do paciente a um tipo específico de câncer.

UNITERMOS: câncer colorretal; tratamento adjuvante; imunoterapia

A aquisição de novos conhecimentos para a melhor abordagem terapêutica do câncer humano e, em particular, do câncer colorretal impõe o desenvolvimento de projetos multicêntricos. O objetivo desses projetos é a investigação clínica envolvendo estudos de aspectos farmacológicos de substân-

cias, em fase experimental, e de medicamentos, em uso, mas que necessitam modificação na forma e na dose de administração. Ainda, os investimentos devem estar voltados para a pesquisa básica, com a finalidade de buscar novos subsídios a respeito do comportamento biológico das células tumorais e da relação estabelecida entre a neoplasia e o hospedeiro.

A capacidade do hospedeiro em reagir ao crescimento neoplásico com "resposta imune" é conceito antigo e deriva das observações, feitas no início do século, de indução de forte imunidade em transplante de neoplasia entre roedores. No entanto, as constatações de que a imunidade, nesses casos, não era diretamente contra um antígeno específico do tumor, mas contra antígenos do tecido normal da neoplasia e relacionados às diferenças genéticas entre receptor e doador, provocaram retraimento nessas investigações.

Os interesses relativos a imunobiologia dos tumores recrudesceram na década de 50, quando se demonstrou, definitivamente, a existência de antígenos específicos em neoplasias induzidas em camundongos. A existência desses antígenos tem sido demonstrada no câncer de indução química, física e viral e em alguns tumores de origem espontânea^(1, 3).

Os principais mecanismos de resposta imune efetiva, com comprovação prática, e que favorecem a destruição do tumor, relacionam-se com os anticorpos específicos contra antígenos celulares e estão nos fagócitos mononucleares, nos linfócitos NK ("natural killer"), nos linfócitos T, nos neutrófilos e nas células K ("killer")^(4,7).

Os principais anticorpos tumorais associados com a imunidade tumoral estão nas classes das imunoglobulinas IgM e IgG, cujas ações resultam em sinalar as células estranhas para que efetores tais como os complementos, os monócitos, ou as células K produzam seus efeitos citotóxicos⁽³⁾. Essas ações são mediadas pelas toxinas que incluem o fator de necrose tumoral (TNF) e outros produtos tais como: enzimas proteolíticas, hidroxilases, peroxidases e superóxidos.

Os linfócitos T são as células citotóxicas clássicas da imunidade celular e as únicas a possuírem especificidade imunológica intrínseca em virtude de seus receptores "antígenos específicos".

Ao lado dessas células, há as substâncias químicas que elas produzem e que funcionam como modificadores biológicos intrínsecos no processo da reação imunológica. Esses efeitos químicos, conhecidos como linfocinas, também produzidos por técnicas de engenharia genética, em escala comercial, podem ser usados em doses que modificam a imunidade do

tumor, *in vivo*, ou as propriedades dos efetores, *in vitro*. Os efetores biológicos intrínsecos mais conhecidos são: as interleucinas, o fator de necrose tumoral (INF) e os interferons⁽⁸⁾.

Entre as interleucinas-1-7 destacam-se as interleucinas-1 e interleucina-2. As interleucinas-1 (α e β) são linfocinas produzidas por macrófagos ativados, ou por outras células tais como: monócitos, células dendríticas, células de Langerhans, células endoteliais, neutrófilos, linfócitos NK ou pelas microglias. Elas possuem um amplo espectro de propriedades com importante papel na imunidade celular e humoral: ativam a liberação de neutrófilos, provocam febre, aumentam a síntese de proteína-c-reativa, aumentam o catabolismo protéico, as custas de proteínas musculares, e promovem a degradação da matriz cartilaginosa. Por contribuírem para com o aumento de produção de interleucina-2 e de TNF, participam do desencadeamento da cascata da resposta inflamatória e de funções imuno-reguladoras⁽⁹⁾.

A interleucina-2 é produzida pelo linfócito T e age aumentando a produção dessas células. O linfócito NK é capaz de restaurar a competência imunológica em certas situações de deficiência imune^(10,11).

O TNF - ou caquexina - produzido por macrófagos, linfócitos e neutrófilos, concorre para provocar a necrose hemorrágica de tumores sólidos e tem as seguintes propriedades: produz febre, tem atividade citotóxica, estimula a atividade pós-coagulante do endotélio vascular, ativa a fagocitose, ativa a adesividade dos neutrófilos e tem participação central no choque produzido por toxinas^(12,14).

Os interferons compreendem 3 classes: α , β e λ ⁽⁸⁾. O interferon α é produzido por leucócitos, o interferon β , por fibroblastos e o λ pelas células T. O interferon λ é também chamado de fator ativador de macrófagos (FAM).

Os interferons têm uma ampla variedade de efeitos antitumorais diretos: aumentam a atividade citotóxica dos linfócitos T, dos linfócitos NK, dos linfócitos K e, também, enaltecem a atividade tumoricida dos macrófagos.

A possibilidade de uso terapêutico, em câncer, de reações imunológicas depende da antigenicidade da neoplasia. Várias neoplasias do homem, inclusive o câncer colorretal, produzem antígenos específicos, ou associados. A maioria dos antígenos associados à tumores estão localizados na superfície celular e podem, portanto, funcionar como elemento alvo de ataque de anticorpos ou de linfócitos⁽²⁾.

Além desses antígenos de superfície, há um grupo mais ou menos específicos de substâncias produzidos pelas neoplasias denominados de antígenos fetais (α fetoglobulinas e o carcinoembrionário).

As α -fetoglobulinas são encontradas em tecidos normais dos fetos e desaparecem após o nascimento. O tecido adulto produz-nas, porém em quantidade ínfima; mas, na vigência de crescimento neoplásico, podem ser elaboradas em grande quantidade provavelmente devido a alteração do padrão genético de regulação da célula neoplásica. São encontradas no sangue circulante de pacientes com tumor primário do fígado e usadas como auxiliar para o diagnóstico clínico de hepatoma.

O antígeno carcinoembrionário (CEA)⁽¹⁵⁾ é um antígeno que ocorre no tubo digestivo (intestino, pâncreas, fígado), desde

os dois primeiros trimestres do desenvolvimento fetal. Ele é encontrado associado aos adenocarcinomas, a outros tumores do trato digestivo, que não os carcinomas, tais como os sarcomas, e a uma grande variedade de linfomas. Além disso, pode ser encontrado elevado em condições em que a doença maligna está ausente, como acontece na cirrose hepática, de etiologia alcoólica; na pancreatite, na colecistite, na diverticulite do cólon e na retocolite ulcerativa.

A monitorização laboratorial dos níveis do CEA tem sido usada para avaliar a evolução de pacientes tratados por doença maligna, com o propósito de detectar a recorrência da lesão antes de sua manifestação clínica.

Imunoterapia

A cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia são os principais procedimentos para o tratamento do câncer. Os dois últimos métodos têm como fatores limitantes de uso seus estreitos índices de ação entre o tecido normal e o neoplásico, o que os tornam terapêuticas pouco específicas e, eventualmente, muito tóxicas. Concorre para isso a similaridade que há entre os componentes bioquímicos e subcelulares do câncer e do tecido normal. Por isso, tanto a radioterapia como a quimioterapia atingem as células do tecido normal, quando o alvo pretendido é, apenas, a neoplasia. A cirurgia não é muito diferente, pois também lesa ou extirpa o tecido normal para que o câncer possa ser atingido.

Tratamento altamente específico existirá quando for possível "marcar" todas as células de uma massa tumoral localizada, ou de uma neoplasia espalhada, extirpar cirurgicamente a massa, tanto quanto se for capaz, e permitir que os anticorpos, reconhecendo os elementos remanescentes, "marcados", exerçam sobre eles suas ações citolíticas. Esse é o papel da imunoterapia; do ponto de vista prático, mais complexo do que parece, mas que vencerá o ceticismo da maioria dos cirurgiões para se consagrar como arma efetiva na terapêutica adjuvante do câncer, momentaneamente do câncer colorretal. Isto é real, mais por causa da viabilidade de substâncias modificadoras da resposta biológica, produzidas em laboratórios, tais como as interleucinas, TNF, interferon e outras citocinas, que possibilitam a manipulação das defesas imunológicas do paciente e da antigenicidade tumoral, do que pela existência, pura e simples, de células da linhagem neoplásica, sendo reconhecidas pelos sistemas de defesa do hospedeiro capazes de removê-las como elementos estranhos.

As evidências de que os tumores são capazes de provocar resposta imunológica no organismo que o hospedeiro correm paralelamente às que mostram as concorrências de eventos que bloqueiam essas respostas ou que as tornam inadequadas. Assim, o resultado final da ação hospedeiro-tumor ou tumor-hospedeiro pode ser a expressão de um dos três, ou a combinação de mais de um, dos seguintes mecanismos: a) insuficiência do mecanismo efetor; b) supressão da rejeição do tumor por ativação de sistemas imunorreguladores, ou c) por ação de produtos do próprio tumor que o "defendem", impedindo a ação do processo de rejeição.

O entendimento atual e o reconhecimento da possibilidade de se manipular ou regular a imunidade tumoral e manter, de maneira conveniente, os mecanismos acima, abrem novas perspectivas de abordagem clínica do câncer, pela imunoterapia.

A imunoterapia pode ser específica (ativa ou passiva) e inespecífica.

Na forma específica ativa, o objetivo é promover respostas específicas do organismo contra o tumor, usando a produção de vacinas com células autólogas ou antígenos gerados pelo próprio tumor. Outro meio é a produção de vacinas usando células tumorais inativadas por irradiação ionizante, por drogas antilábicas, por congelamento e descongelamento, ou tratamento com calor.

Na passiva, o objetivo é produzir um anti-soro específico para o tumor que possa, injetado por via sistêmica, suprimir a neoplasia. Tem sido de uso limitado em humanos, principalmente porque a maioria dos anti-soros específicos são compostos de anticorpos monoclonais heterólogos e, portanto, de alta antigenicidade.

A imunoterapia inespecífica baseia-se na observação de que certas substâncias têm a capacidade de estimular de maneira específica a resistência do organismo. Não se conhece o mecanismo exato de como o processo se dá, mas sabe-se que esses agentes podem estimular a resposta imune do organismo contra uma grande variedade de antígenos, inclusive os tumorais. O uso do BCG é o exemplo mais próximo desse tipo de estímulo, não só por aplicação intra-lesional, como nos casos de melanomas, mas também sistêmica, como nos casos de câncer colorretal.

Outra forma de imunoterapia inespecífica envolve o uso de agentes capazes de restabelecer ou exaltar o sistema imune do organismo. Isso pode ser feito com o levamisol ou com a timosina.

O mecanismo de ação do levamisol não é totalmente conhecido. Isolado, não tem qualquer ação sobre o caráter evolutivo das neoplasias, mas, associado ao 5-FU, exerce ação benéfica não só reduzindo sua toxicidade, como possibilitando maior incorporação desse quimioterápico ao RNA⁽¹⁶⁾.

Na realidade, o levamisol reverte a inibição da síntese de RNA, provocada pelo 5-FU, aumenta o acúmulo de RNA mensageiro e, assim, reforça os efeitos do 5-FU, além de exaltar as respostas dos linfócitos aos antígenos^(16,17).

A forma corrente de abordagem terapêutica do câncer colorretal, recorrendo à imunologia, tem sido feita por meio da imunoterapia ativa, onde se combinam a imuno-estimulação inespecífica (BCG) e a específica (células tumorais autólogas)⁽¹⁸⁾. Os resultados desse método têm sido pouco convincentes.

Abdi e col⁽¹⁹⁾, em 1989, num estudo prospectivo e casualizado compararam grupos de pacientes operados de câncer colorretal submetidos ou não à imunoterapia coadjuvante, associada ou não à quimioterapia. A imunoterapia consistiu do uso de BCG (120 mg/mês) durante 5 anos consecutivos, associado ou não ao metil-CCNU (130 mg/m², no dia 1), mais 5-FU (325 mg/m²/dia - dias 1 a 5), mais 5-FU (375 mg/m²/dia - dias 36 a 40), repetidos a cada 10 semanas, por 8 ciclos. O grupo controle recebeu apenas o tratamento cirúrgico. Os au-

tores não observaram diferenças entre os diferentes grupos tratados, no que diz respeito ao período de sobrevida livre da doença e à sobrevida global.

A associação de BCG intradérmico à vacinação com neuraminidase, extraída do *Vibrio cólera*, e ao uso de células tumorais autólogas modificadas, iniciada imediatamente após o tratamento cirúrgico e prolongado por dois anos, não foi capaz de mudar o curso do câncer colorretal quando comparada com a terapêutica cirúrgica isolada⁽²⁰⁾.

Esquema em que a imunoterapia ativa específica (vacina feita com células tumorais autólogas modificadas) foi associado a imunoterapia inespecífica (BCG), usado por Hoover e Hanna, em 1989, mostrou eficácia significativa mais para pacientes com câncer do cólon do que do reto, tanto em referência à menor recorrência de doença como à sobrevida⁽²¹⁾. Análise subsequente feita pelos mesmos autores em número maior de pacientes tratados permitiu conclusão semelhante e sobretudo reforçou a idéia inicial de que esse esquema imunoterápico beneficia mais o grupo de pacientes com câncer do cólon⁽²²⁾.

Os interesses voltados para o emprego de elementos do sistema efetor como a interleucina-2, associada ou não a células do sistema imunológico, ativadas, são, também, resultados controversos⁽²³⁾.

Os resultados da associação de interleucina-2 recombinante com quimioterapia, modulada ou não pelo leucovorin, são mais encorajadores, pois o tempo de sobrevida média dos pacientes foi o dobro e o estudo histopatológico dos espécimes tumorais dos que receberam o tratamento com a interleucina-2 mostrou acentuada invasão de eosinófilos no estroma da neoplasia⁽²⁴⁾.

O uso da associação de interleucina-2 e interferon- α , para tratamento de pacientes com câncer colorretal, promoveu aumento da atividade das células T e evidente efeito sinérgico na ação final desses dois efetores, mas provocou hipotensão, insuficiência hepática, febre, insuficiência renal, óbito e curta duração de resposta, entre os pacientes tratados⁽²⁵⁾. Outras tentativas, com mesma associação em diferentes combinações de doses, foram feitas em um grupo de 189 pacientes com câncer colorretal. Os resultados em termos de resposta ao tratamento foi variável com destaque para a toxicidade da combinação, sem nenhum benefício para a sobrevida global, o que permitiu a conclusão que esquemas em que IL-2 se associa ao interferon, não devem mais ser testados⁽²⁶⁾.

A melatonina, hormônio hipofisário, promove aumento da atividade de baixas doses de IL-2, cujos efeitos tóxicos são desprezíveis, e a torna efetiva para provocar a regressão de massa tumoral metastática em pacientes que não responderam ao tratamento feito com 5-FU, associado ao leucovorin⁽²⁷⁾.

Quando se utilizou o efeito imunoterápico da IL-2, associado à quimioterapia feita com 5-FU e mitomicina-c, para o controle de metástase hepática de câncer do cólon, a regressão tumoral foi de 76%⁽²⁸⁾. Assim, em se tratando de abordagem terapêutica de metástase hepática, seja para provocar regressão da massa tumoral ou para evitar recidiva após as hepatectomias parciais, regradas, a mencionada associação ganha apreciáveis vantagens⁽²⁹⁾.

O tratamento pré-operatório com IL-2 promoveu significativo aumento da infiltração eosinofílica e linfocítica da massa tumoral extirpada, do número dos linfócitos, dos leucócitos T, dos leucócitos NK, dos linfócitos ativados circulantes e da curva de taxa de sobrevivência⁽³⁰⁾.

A imunoterapia adotada tem sido empregada no tratamento de pacientes com câncer colorretal. Contudo, esse método terapêutico - ativação de macrófagos autólogos pelo interferon-gama, *in vitro* - deu resultados considerados discretos⁽³¹⁾.

A indução de resposta celular imune antitumoral tem sido tentada com anticorpo monoclonal anti-idiotípico humano. Pacientes com câncer colorretal foram imunizados com anticorpo monoclonal e testados quanto à resposta inicial pela proliferação linfocitária e pela produção de IL-2. O resultado final foi a sobrevivência média de 12 meses, para os pacientes imunizados, contra 4 meses para os que não receberam a imunização. Isso sugere o potencial imunizante dos anticorpos monoclonais, cuja ação se faz por mimetizar antígenos associados ao tumor^(32,33).

Assim, os benefícios dos anticorpos monoclonais têm sido evidenciados não só no rastreamento de metástases tumorais^(34,35), mas também para aumentar, em 30%, a sobrevivência em 5 anos de pacientes suspeitos de serem portadores de micrometástases e diminuir, em 27%, a taxa de recidiva neoplásica^(36,38).

Entre outros elementos químicos capazes do exercício de ação imunomoduladora ou de restabelecer a imunidade celular, quando associado ao 5-FU, há o levamisol, recomendado como padrão de terapia coadjuvante a ser empregada de maneira rotineira em pacientes operados de câncer colorretal, estágio C⁽³⁹⁾. Sua ação seria de um sinergismo específico, além de imunomoduladora, como tem sido documentado^(16,39,41).

Moertel e col⁽⁴²⁾, em 1990, chamam a atenção para a efetividade da associação 5-fluorouracil e levamisol, além de recomendá-la como padrão de medicações adjuvantes a serem usadas no tratamento do câncer colorretal, estágio C de Dukos.

Observação

O objetivo desta seção é criar um fórum de discussão sobre os temas apresentados, sendo as opiniões e críticas publicadas no número seguinte.

Os comentários devem ser enviados à sede da Sociedade Brasileira de Colo-Proctologia.

SANTOS Jr. JCM - Adjuvant treatment in rectal cancer: III-Immunotherapy

SUMMARY: Adjuvant therapy of colorectal cancer is one of the most active areas of clinical oncology research. Various chemical agents on different regimens have been used for the treatment of patients with colorectal cancer. Current evidences suggest that chemotherapy with immunomodulations like 1) 5-fluorouracil plus leucovorin, or 2) 5-fluorouracil plus levamisole are the most beneficial in terms of tumor response rates, both seem to achieve equivalent results. However, the overall survival rates under such therapies have been disappointing. So, recognizing the ability of immune system to defend the body against cancer cells the immunotherapy for

colorectal cancer has been developed as a promising approach. The various forms of immunotherapy are in three branches: 1) immune response modifiers (nonspecific immunotherapy): extrinsic (BCG and levamisole) or intrinsic like the biological response modifiers (interleukines, TNF and interferons); 2) monoclonal antibodies and 3) vaccines (active specific immunotherapy). Researches in this field are still in the "knowledge-gathering stage" with some encouraging results in preclinical studies and in preliminary clinical trials⁽⁴⁴⁾. Specific immunotherapy using active specific immunization is attracting much attention in part due to exciting advances in the fields of tumor immunity and vaccine development⁽⁴¹⁾.

KEY WORDS: colorectal cancer; adjuvant treatment; immunotherapy

REFERÊNCIAS

1. Foley EJ. Antigenic properties of methylcholanthrene-induced tumors in mice of the strain of origin. *Cancer Res* 1953; 13:835.
2. Klein G. Tumor antigens. *Am Rev Microbiol* 1966; 2:223-52.
3. Klein G. Recent trends in tumor immunology. *Isr J Med Sci* 1966; 2:135-42.
4. Morton DL. Immunological studies with human neoplasms. *J Reticuloendothel Soc* 1971; 10:137-60.
5. Golightly MG, D'Amore P et al. Studies on cytotoxicity generated in human mixed lymphocyte cultures. III Natural Killerlike cytotoxicity mediated by human lymphocytes with receptor for IgM. *Cell Immunol* 1982; 70:219.
6. Pross HF, Baines MG. Studies of human natural killer cells. In vivo parameters affecting normal cytotoxic function. *Int J Cancer* 1982; 29:383-90.
7. Reinherz EL, Meuer SC, Schlossman SF. The human T cell receptor: analysis with cytotoxic T cell clones. *Immunol Rev* 1983; 84:83-112.
8. Tovey MG, Rochette-Egly C, Kolb JP. Interferon enhancement of natural killer cell cytotoxicity: role of cyclic nucleotides. *J Interferon Res* 1982; 2:549-61.
9. Sonc S, Utsugi T et al. Tumor cytotoxicity and interleukin-1 production of blood monocytes of lung cancer patients. *Cancer Immunother* 1990; 30:357-62.
10. Kolitz JE, Mertlsmann R. The immunotherapy of human cancer with interleukin-2: present status and future directions. *Cancer Invest* 1991; 9:529-42.
11. Dullens HF, De Wit CL. Cancer treatment with interleukin-1, 4 and 6 and combinations of cytokines: a review. *In Vivo* 1991; 5:567-70.
12. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD et al. Identfy of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Natura* 1985; 16:552-554.
13. Beutler B, and Cerami A. Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986; 320:584-588.
14. Oliff A, Defeo-Jones D, Boyer M et al. Tumors secreting human TNF/Cachectin induce cachexia in mice. *Cell* 1987; 50:555-563.
15. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122:467.
16. Abdalla EE, Blair GE, Jones RA et al. Mechanism of synergy of levamisole and fluorouracil: induction of human leukocyte antigen class I in a colorectal cancer cell line. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:489-96.
17. Abdalla EE, Adam IJ, Blair GE et al. The immunomodulatory effect of levamisole in influenced postoperative changes and type of lymphocyte stimulant. *Cancer Immunol Immunother* 1995; 41:193-8.
18. Nathanson L. Use of BCG in treatment of human neoplasms. A review. *Semin Oncol* 1974; 1:337-43.
19. Abdi EA, Hanson J, Harbora DE et al. Adjuvant chemoimmunotherapy in Dukes' stage B2 and C colorectal carcinoma: a 7-year follow-up analysis. *J Surg Oncol* 1989; 40:205-13.
20. Gray BM, Wlaker C, Adrewartha L et al. Controlled clinical trial of adjuvant immunotherapy with BCG and neuraminidase-treated

- autologous tumour cells in large bowel cancer. *J Surg Oncol* 1989; 40:34-7.
21. Hoover HC Jr, Hanna MG Jr. Active Immunotherapy in colorectal cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5:436-40.
 22. Hoover HC Jr, Brandhorst JS, Peters LC et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6 5-year median follow-up of phase III prospectively randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:390-9.
 23. Heys SD, Deehan DJ, Eremin O. Interleukin-2 treatment in colorectal cancer: current results and future prospects. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20:622-9.
 24. Bovo C, Brivio F, Brenna A et al. Pre-operative interleukin-2 immunotherapy induces eosinophilic infiltration in colorectal neoplastic stroma. *Pathologica* 1995; 87:135-9.
 25. Chang AE, Canero MJ, Sondak VK et al. A phase II trial of interleukin-2 and interferon-alpha in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1995; 18:253-62.
 26. Marincolo FM, White DE, Wise AP et al. Combination therapy with interferon alfa-2 α and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:1110-22.
 27. Barni S, Lissoni P, Cazzaniga M et al. A randomized study of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin versus supportive care alone in metastatic colorectal cancer patients progressing under 5-fluorouracil and folates. *Oncology* 1995; 52:243-5.
 28. Okumo K, Koh K, Kubo R et al. Diagnosis and therapy for metastatic liver cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23:1255-61.
 29. Okumo K, Shigeoka H, Lee YS et al. Adjuvant hepatic arterial II-2 and MMC, 5-FU after curative resection of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:688-91.
 30. Brivio F, Lissoni P, Alderi G et al. Preoperative interleukin-2 subcutaneous immunotherapy may prolong the survival time in advanced colorectal cancer patients. *Oncology* 1996; 53:263-68.
 31. Eymard JC, Lopez M, Cattani A et al. Phase I/II trial of autologous activated macrophages in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32:1905-11.
 32. O'Connell MJ, Chen ZJ, Yang H et al. Active specific immunotherapy with antidiotypic antibodies in patients with solid tumors. *Semin Surg Oncol* 1989; 5:441-47.
 33. Denton CW, Durrant LC, Hardcastle JD et al. Clinical outcome of colorectal treated with human monoclonal anti-idiotypic antibody. *Int J Cancer* 1994; 57:10-14.
 34. Schulte WJ. Use of monoclonal antibodies in colorectal cancer: a review. *World J Surg* 1996; 20:238-40.
 35. Krause BJ, Baum RP, Staib-Sebler E et al. Human monoclonal antibody 99mTc-88BV59: detection of colorectal cancer, recurrent or metastatic disease and immunotherapy assessment. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:72-75.
 36. Braun S, Pantel K. Immunodiagnosis and immunotherapy of isolated tumor cells disseminated to bone marrow of patients with colorectal cancer. *Tumori* 1995; 81:78-83.
 37. Schneider GE, Riethmuller G. Prevention of manifest metastatic with monoclonal antibodies: a novel approach of solid tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31:1326-30.
 38. Holz E, Raab R, Riethmuller G. Antibody-based immunotherapy strategies in colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 1996; 142:381-400.
 39. Jansen PA. The levamisole story. *Prog Drug Res* 1976; 20:347-83.
 40. Renoux G. The general immunopharmacology of levamisole. *Drugs* 1980; 10:89-99.
 41. Wagstaff J. The role of biological response modifiers in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1323-25.
 42. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *New Engl J Med* 1990; 22:352-58.
 43. Santos Jr. JCM. Tratamento coadjuvante do câncer do reto: II Quimioterapia. *Rev bras Colo-proctol* 1997; (no prelo).
 44. Kast WM. Joint Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology - The American Association of Immunology and the Clinical Immunological Society. San Francisco, 1997.

Endereço para correspondência:

Instituto de Medicina
(Internet - <http://www.inst-medicina.com.br>)
Júlio César M. Santos Jr.
Av. Pres. Vargas, 315
12500-000 - Guaratinguetá, SP
E-mail: jcmsjr@provale.com.br