

Relação entre câncer, alergia e imunomediadores

Relationship between cancer, allergy and immunometers

Bruno Gustavo Muzzi Carvalho e Carneiro¹, Vivian Resende¹, Luiz Ronaldo Alberti¹, Andy Petroianu¹

RESUMO

Introdução: Vários estudos verificaram que pacientes com câncer apresentam menor incidência de alergia, enquanto outros não encontraram tal associação. Esses achados conflitantes decorrem de diferentes métodos utilizados e conceitos para definir alergia.

Objetivos: Verificar se existe relação entre câncer e alergia. **Métodos:** Este estudo caso-controle incluiu pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de câncer, comparados com indivíduos sadios, pareados por sexo e idade. Realizou-se anamnese, testes percutâneos para alergia e dosagem sérica de eosinófilos. Ambos os grupos foram pareados quanto às variáveis de interesse e ajustaram-se eventuais desvios por análise multivariada. **Resultados:** Relato de alergia ocorreu em 30% dos pacientes no grupo com câncer e em 53% no grupo sem câncer ($p = 0,001$), já para os testes cutâneos ocorreu maior positividade no grupo com câncer (69%) do que no sem câncer (51%), ($p = 0,01$). Não houve diferença entre os valores dos eosinófilos. **Conclusão:** Pessoas com câncer apresentaram menor relato de alergia. Por outro lado, em indivíduos com câncer houve testes cutâneos positivos para alergia sem correspondência clínica. Portanto, em cancerosos, o teste cutâneo positivo para alergia não corresponde à presença de alergia clínica.

Palavras-chave: Câncer, Alergia, Manifestação clínica, Teste cutâneo, Eosinófilos.

¹ Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG e Serviço de Oncologia do Hospital Alberto Cavalcanti da Rede FHEMIG.

Instituição:

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Vivian Resende
E-mail: vivianresende.ufmg@gmail.com

Recebido em: 22/06/2017.

Aprovado em: 05/07/2017.

ABSTRACT

Introduction: Many studies have found patients with cancer present less allergy, while others did not find this association. The conflicting findings from prior studies are due to differences in the research methods, and in definitions of allergy. **Objective:** To identify a relation between cancer and allergy. **Methods:** This case-control study included patients older than 18 years of age, who presented a diagnosis of cancer, as compared to healthy individuals, paired by sex and ages. Anamnesis, allergy percutaneous test and a blood sample was collected to evaluate the eosinophils. Both groups were paired according to interest variables, and eventual deviations were adjusted by means of multivariate analysis. **Results:** Reports of allergies occurred in 30% of the patients with cancer, as compared to 53% in the non-cancer group ($p = 0.001$), whereas in the cutaneous tests, a greater positivity occurred in the cancer group (69%) than in the non-cancer group (51%), $p = 0.01$. No difference in the eosinophil values was observed within these groups. **Conclusion:** Patients with cancer present lower level of allergies. By contrast, in these cases, positive cutaneous tests detected allergies with no correspondence to clinical findings. Therefore, in presence of cancer, the positive cutaneous test for allergies is not related with clinical manifestation of allergy.

Keywords: Cancer, Allergy, Clinical manifestation, Skin test, Eosinophils.

INTRODUÇÃO

Vários estudos verificaram que pacientes com câncer são menos alérgicos do que a população geral,¹⁻⁴ enquanto outros não encontraram tal relação.⁵⁻⁷ O conceito de imunovigilância sugere que o sistema imunitário destrói células neoplásicas.⁸ A predisposição a determinados tumores em condições de imunodepressão primária ou adquirida, como a síndrome da imunodeficiência adquirida e após o uso de imunossuppressores, já é bem estabelecida.⁹

As pesquisas são, em sua maioria, epidemiológicas e poucas avaliaram a associação de marcadores imunitários entre pacientes com câncer e alergia, sendo seus resultados contraditórios.¹⁰ Uma meta-análise comparou a associação de atopia (considerando somente asma e rinite alérgica) com cânceres de mama, de próstata e colorretal. Não foi encontrada associação com câncer de mama ou colorretal, mas a associação foi positiva para câncer de próstata.¹¹

Em presença de câncer de pâncreas, glioma e de cabeça e pescoço, houve menos fenômenos alérgicos, ao passo que o câncer de pulmão ocorria mais em asmáticos.¹²⁻¹⁵ Um único estudo brasileiro relacionado a essa associação mostrou que pacientes com câncer tinham menos alergia do que os não cancerosos.¹

Falhas entre os estudos epidemiológicos ocorreram por não terem sido controlados fatores como tabagismo, uso de medicamentos, etilismo e obesidade. Outras falhas da literatura foram as alergias oligossintomáticas ou pregressas, gerando falsos negativos.¹⁶

Eosinófilos podem ter papel no início da resposta antitumoral e também estão associados a alergia.¹⁷ O único estudo que avaliou eosinofilia em presença de câncer e alergia encontrou menor incidência de câncer colorretal com elevação da contagem de eosinófilos.¹⁸

O melhor entendimento da relação entre alergia e câncer evidencia a necessidade de mais pesquisas, incluindo o diagnóstico mais preciso de atopia e do uso de marcadores imunitários. Este estudo teve o objetivo de verificar se há de fato relação entre câncer e alergia.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais conforme parecer número 075/2009, tendo seguido os princípios preconizados para pesquisas em seres humanos. Os participantes foram incluídos após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: sexo, idade, índice de massa corporal, cor da pele, profissão, atividade física, consumo de café, etilismo, tabagismo e exposição a carcinógeno ocupacional. Realizou-se anamnese detalhada visando a identificar doenças associadas, menopausa, uso de medicamentos, história de alergia, tipo de alergia (asma, rinite alérgica, dermatite atópica e urticária), sintomas alérgicos após exposição a determinados alérgenos (medicamentos, alimentos, poeira, mofo, pelos de animais e alérgenos ocupacionais). Para os pacientes portadores de câncer, foram anotadas as características da neoplasia.

Relato de alergia foi definido como a presença de diagnóstico médico de alergia atual ou pregressa a um ou mais alérgenos.

Testes percutâneos de alergia foram realizados em cada grupo, para detecção de hiper-reatividade alérgica a antígenos inaláveis (pó domiciliar, *Dermatofagoide sp*, *Aspergillus*, periplaneta, lâ e tabaco), bacteriano (toxóide estafilocócico) e alimentares (camarão, leite, carne suína, chocolate, tomate e pimenta do reino), habituais no ambiente, além do controle positivo com histamina a 1 mg/ml e o controle negativo com solução salina a 0,9%. O diluente foi solução estéril de glicerina a 50% e fenol a 3% em água destilada q.s.p. 1 ml. A concentração foi ajustada para 1 mg/ml, com exceção dos antígenos alimentares cuja concentração foi de 1,5 mg/ml e histamina a 0,1%.

O teste cutâneo foi realizado na parte média anterior do antebraço. Realizaram-se pequenas escarificações lineares com agulha intravenosa de 23 gauge, sem saída de sangue e uma gota de cada substância testada foi colocada na epiderme escarificada do paciente a distância mínima de três centímetros entre elas. Teste cutâneo positivo foi definido como a presença de reação a um ou mais alérgenos, conforme o método de Pepys.¹⁹⁻²² Após a realização do teste cutâneo, retirou-se uma amostra de sangue (5 ml) para avaliação do hemograma com vista à eosinofilia.

O dimensionamento da amostra teve por base o cálculo amostral segundo a fórmula: $n = z^2 \cdot \frac{1-\alpha/2}{4d^2}$, sendo n = tamanho da amostra, $z^2_{1-\alpha/2}$ = intervalo de confiança, d = precisão desejada, $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,90$. Por esse cálculo, a amostra mínima confiável seria de 96 pacientes.

Para análise entre os grupos estudados foram utilizados os testes do qui ao quadrado, Mann-Whitney, exato de Fisher, simulação Monte Carlo, análises univariadas e multivariadas. O valor de p foi considerado significativo quando menor que 0,05 (*software* R versão 2.13.1).

RESULTADOS

A caracterização da amostra encontra-se representada na Tabela 1. Relato de alergia ocorreu em 30% dos pacientes no grupo com câncer e em 53% no grupo sem câncer (OR 0,38, IC 95% 0,21-0,68), (Tabela 2). Houve diferença somente na menor prevalência de rinite alérgica no grupo com câncer (OR 0,17, IC 95% 0,05-0,56). Não houve diferença em relação aos demais tipos de alergia (asma, dermatite atópica ou urticária) ou sintomas alérgicos após exposição a alérgenos (medicamentos, alimentos, poeira, mofo, pelos de animais ou alérgenos ocupacionais).

Ocorreu tendência a maiores valores de eosinófilos entre os pacientes do grupo com câncer, tanto em relação aos valores absolutos ($p = 0,09$), quanto ao classificá-los de acordo com a referência de $350/\text{mm}^3$ ($p = 0,3$). Não houve associação entre a dosagem sanguínea de eosinófilos com a presença de câncer ($p = 0,78$) ou relato de alergia ($p = 0,70$).

O número médio de antígenos positivos no teste cutâneo foi maior no grupo com câncer para todos os subgrupos analisados (antígenos inaláveis, alimentares e bacteriano), (Tabelas 3 e 4).

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Variáveis		Sem câncer	Com Câncer	OR	p
Idade - anos (média ± DPM)		55 ± 1,21	57,48 ± 1,26	-	0,158
IMC - m/kg ² (média ± DPM)		26,97 ± 0,54	25,36 ± 1,26	-	0,038
Cor - n°	Leucodérmico	54	53	1,00	0,989
	Feodérmico	36	37	1,05	
	Melanodérmico	10	10	1,02	
Doença associada - n o	Não	36	35	1,00	0,883
	Sim	64	65	1,045	
Menopausa	Não	21	17	1,00	0,710
	Sim	26	32	0,657	
Consumo diário de café	Não	13	7	1,00	0,252
	Sim	87	93	0,504	
Etilismo	Não	49	57	1,00	0,076
	Sim	51	43	0,621	
Tabagismo	Não	57	44	1,00	0,158
	Sim	43	56	1,02	
Exposição a carcinógeno ocupacional	Não	95	97	1,00	0,721
	Sim	5	3	0,49	
Neoplasia prévia	Não	97	93	1,00	0,331
	Sim	3	7	1,81	
Atividade física	Não	63	75	1,00	0,067
	Sim	37	25	0,568	
Uso de medicamentos (total)	Não	38	29	1,00	0,178
	Sim	62	71	1,501	
Uso de analgésicos	Não	57	54	1,00	0,014
	Sim	5	17	3,59	
Uso de antidepressivos	Não	53	68	1,00	0,039
	Sim	9	3	0,26	

Legenda: OR: odds ratio, DPM: desvio padrão da média

Tabela 2 - Tabela de contingência e teste do qui ao quadrado para relato de alergia

Alergia	Sem câncer	Com Câncer	Total	p	OR	LI	LS
Não	47	47,0%	70	70,0%	117	58,5%	1
Sim	53	53,0%	30	30,0%	83	41,5%	0,001
Total	100	100,0%	100	100,0%	200	100,0%	0,38
							0,213
							0,679

Legenda: OR: odds ratio, LI: limite inferior, LS: limite superior

Tabela 3 - Medidas descritivas e teste de Mann-Whitney da variável teste cutâneo geral e subgrupos antígenos inaláveis e alimentares (número médio de alergenos reativos)

Variáveis	Grupo	N	Média	DPM	p
Teste cutâneo geral	Sem câncer	100	3,42	0,49	0,0034
	Com Câncer	100	5,34	0,51	
Antígenos inaláveis	Sem câncer	100	1,56	0,24	0,0005
	Com Câncer	100	2,63	0,24	
Antígenos alimentares	Sem câncer	100	1,65	0,23	0,0224
	Com Câncer	100	2,35	0,25	

Legenda: DPM: desvio padrão da média, Q: quartil

Tabela 4 - Tabela de contingência e teste do qui ao quadrado para o teste cutâneo

Teste Cutâneo		Sem câncer		Com Câncer		Total	p
Geral	Negativo	49	49,0%	31	31,0%	80	40,0%
	Positivo	51	51,0%	69	69,0%	120	60,0%
	Total	100	100,0%	100	100,0%	200	100,0%
Antígenos inaláveis	Negativo	64	64,0%	35	35,0%	99	49,5%
	Positivo	36	36,0%	65	65,0%	101	50,5%
	Total	100	100,0%	100	100,0%	200	100,0%
Antígenos alimentares	Negativo	56	56,0%	40	40,0%	96	48,0%
	Positivo	44	44,0%	60	60,0%	104	52,0%
	Total	100	100,0%	100	100,0%	200	100,0%
Antígeno bacteriano	Negativo	78	78,0%	65	65,0%	143	71,5%
	Positivo	22	22,0%	35	35,0%	57	28,5%
	Total	100	100,0%	100	100,0%	200	100,0%

Houve relação direta do número médio de alergenos reativos do teste cutâneo geral com a presença de câncer ($p = 0,01$), exposição a carcinogeno ocupacional ($p = 0,01$) e história de neoplasia prévia ($p = 0,03$). No entanto, a relação foi inversa com a idade ($p = 0,01$). A positividade do teste cutâneo geral foi mais frequente no grupo com câncer (OR 2,02, IC 95% 1,10-3,72) e menos frequente com o aumento da idade (OR 0,97, IC 95% 0,95-0,99).

Houve relação direta do número médio de alergenos reativos do teste cutâneo a antígenos inaláveis com a presença de câncer, exposição a carcinogeno ocupacional (ambos $p = 0,003$) e história de neoplasia prévia ($p = 0,02$). No entanto, a relação foi inversa com a idade ($p = 0,003$). A positividade do teste cutâneo com antígenos inaláveis foi mais frequente no grupo com câncer (OR 3,73, IC 95% 1,95-7,13) e menos frequente com o aumento da idade (OR 0,97, IC 95% 0,94-1,00; $p = 0,023$).

Houve relação direta do número médio de alergenos reativos do teste cutâneo a antígenos alimentares com a presença de câncer ($p = 0,04$), exposição a carcinogeno

ocupacional ($p = 0,02$) e história de neoplasia prévia ($p = 0,06$). No entanto, a relação foi inversa com a idade ($p = 0,04$). A positividade do teste cutâneo a antígenos alimentares foi mais frequente no grupo com câncer (OR 1,71, IC 95% 0,94-3,10) e menos frequente com o aumento da idade (OR 0,98, IC 95% 0,95-0,99).

A positividade do teste cutâneo com antígeno bacteriano foi mais frequente no grupo com câncer (OR 2,58, IC 95% 1,28-5,20), história de neoplasia prévia (OR 6,60, IC 95% 1,45-30) e com o aumento no IMC (OR 1,06, IC 95% 1,00-1,13). Houve associação inversa do relato de alergia entre os cancerosos (OR 0,40, IC 95% 0,22-0,72) e com o aumento da idade (OR 0,96, IC 95% 0,94-0,99).

Não houve associação entre as variáveis estudadas com os valores de eosinófilos, em análise multivariada.

Houve relato de alergia entre 31% dos portadores dos cânceres mais comuns, com prevalência mais baixa para o câncer de próstata (13%). Houve positividade para o teste cutâneo geral em média entre 67% dos pacientes e a menor prevalência foi entre os portadores de câncer prostático (53%), (Tabela 5).

Tabela 5 - Frequência da classificação da variável grupo com câncer comparada com o grupo sem câncer (n; % de positividade para relato de alergia; % de positividade para teste cutâneo geral)

Sem câncer	Mama	Próstata	CCP	CCR	Colo uterino	Estômago	Outros
100	28	15	10	9	9	7	22
(53%; 51%)	(40%;68%)	(13%;53%)	(20%;60%)	(33%;78%)	(44%;89%)	(40%;80%)	(27%;77%)

Legenda: Outros: canal anal (n=2), esôfago (n=5), fígado (n=1), linfoma não Hodgkin (n=1), melanoma (n=4), pulmão (n=3), rim (n=1), sarcoma (n=3), testículo (n=2)

Ocorreu associação entre a positividade do teste cutâneo a antígenos inaláveis nos pacientes portadores de câncer colorretal (OR 6,22, IC 95% 1,23-31,56), câncer de colo uterino (OR 14,22, IC 95% 1,71-118,32), câncer de mama (OR 3,20, IC 95% 1,34-7,67) e outros tumores (OR 6,04, IC 95% 2,06-17,76). A positividade do teste cutâneo com antígenos alimentares foi mais frequente em portadores de outros tumores (OR 3,39, IC 95% 1,23-9,39).

Houve menor frequência de relato de alergia entre os portadores de câncer de próstata (OR 0,14, IC 95% 0,03-0,64) e outros tumores (OR 0,33, IC 95% 0,12-0,92). Os portadores de câncer gástrico apresentaram maior eosinofilia (> 350/mm³), (OR 5,68, IC 95% 1,17-27,55). Não houve relação entre teste cutâneo geral, teste cutâneo com antígeno bacteriano nem com estadiamento em relação a câncer.

DISCUSSÃO

A relação entre câncer e alergia é estudada desde a década de 1950^{2,5,6} e apresenta resultados conflitantes. Uma possível causa para essa falta de uniformidade é a diversidade de métodos de estudo, com seleções de pacientes particularizada, muitas vezes não controlada quanto a possíveis fatores de risco para câncer ou alergia, tais como sexo, tabagismo, etilismo, ambiente e doenças associadas.

Neste trabalho, tais variáveis foram ajustadas na análise multivariada, para não interferirem na interpretação dos resultados, aumentando sua confiabilidade. Houve menor relato de alergia em pacientes com câncer e relato de alergia, o que favorece a teoria da imunovigilância e a reduzida prevalência de câncer em pessoas alérgicas.^{2-4,8,23}

Entretanto, ao avaliar a alergia por meio de testes cutâneos com antígenos inaláveis, alimentares e bacteriano, observou-se maior quantidade de testes positivos para alergia em presença de câncer, história prévia de tumores benignos e de exposição a carcinógenos. Parte dos pacientes portadores de câncer e com teste positivo para alergia não apresentaram alergia clinicamente detectável. Positividade nos testes cutâneos em presença de câncer não correspondeu a sintomas de alergia, mesmo com sensibilização para alérgenos. Por não haver na literatura publicações com testes cutâneos para alergia em pacientes com câncer, não foi possível comparar os resultados desta pesquisa com outros trabalhos.

A alergia é uma doença complexa, que envolve fatores imunitários dependentes ou não do IgE detectado no teste cutâneo. Neste estudo, assim como em outro realizado pelos mesmos autores, houve menor associação entre câncer e alergia nos pacientes com câncer de próstata.¹ Assim sendo, a associação entre câncer e alergia pode ser específica para cada tipo de neoplasia maligna.

Os resultados controversos entre relato de alergia e testes cutâneos reforçam a necessidade de mais estudos, para aprofundar o entendimento dessas doenças quanto ao sistema imunitário.

Estudos que encontram relação direta entre câncer e alergia explicaram essa associação pela teoria da lesão e reparação tecidual defeituosa e seus consequentes distúrbios genéticos.^{3,8,24,25} Tais mecanismos fisiopatológicos decorrem da resposta Th1 ou Th2, mas não foram encontradas medidas de citocinas ou outros biomarcadores em estudos de câncer e alergia.

A reatividade da pele aumenta gradualmente desde a infância até a fase adulto jovem. Em seguida, ocorre declínio gradual que se acelera após os 50 anos.²⁶ Neste trabalho, 70% da casuística esteve na faixa etária acima dos 50 anos, quando há declínio da reatividade cutânea. Por outro lado, a partir dessa idade ocorre maior incidência de câncer. O teste cutâneo para hipersensibilidade imediata é afetado por fatores sob o controle do executor.²⁷ Nesta pesquisa, as variáveis foram uniformizadas e ajustadas na análise multivariada.

No único estudo sobre eosinófilo e câncer, foi encontrada relação inversa entre contagem de eosinófilos e câncer colorretal, mas não houve relação com câncer de pulmão e mama.¹⁸ Neste trabalho houve tendência a maiores valores de eosinófilos entre os pacientes com câncer, principalmente gástrico, reforçando que a fisiopatologia entre câncer e alergia pode ser específica para cada tipo de neoplasia.

CONCLUSÃO

Em presença de câncer há menor relato de alergia. Por outro lado, em indivíduos com câncer, os testes cutâneos para alergia são mais positivos, sem correspondência com sua manifestação clínica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Petroianu A, Chaves DN, De Oliveira O. Comparative incidence of allergy in the presence or absence of cancer. *J Int Med Res* 1995;23:358-63.
- FISHERMAN EW. Does the allergic diathesis influence malignancy? *J Allergy* 1960;31:74-8.
- Vena JE, Bona JR, Byers TE, Middleton E, Swanson MK, Graham S. Allergy-related diseases and cancer: an inverse association. *Am J Epidemiol* 1985;122:66-74.

4. Ure DM. Negative association between allergy and cancer. *Scott Med J* 1969;14:51-4.
5. DWORIN M, DIAMOND HD, CRAVER LF. Hodgkin's disease and allergy. *Cancer* 1955;8:128-31.
6. LOGAN J, SAKER D. The incidence of allergic disorders in cancer. *N Z Med J* 1953;52:210-2.
7. Eriksson NE, Mikoczy Z, Hagmar L. Cancer incidence in 13811 patients skin tested for allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:161-6.
8. Markiewicz MA, Gajewski TF. The immune system as anti-tumor sentinel: molecular requirements for an anti-tumor immune response. *Crit Rev Oncog* 1999;10:247-60.
9. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833-9.
10. Carneiro BGM, Petróianu A. The relationship between cancer and allergy. *Applied cancer research*; 2011:143-5.
11. Vojtechova P, Martin RM. The association of atopic diseases with breast, prostate, and colorectal cancers: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2009;20:1091-105.
12. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1908-16.
13. Turner MC, Krewski D, Armstrong BK, et al. Allergy and brain tumors in the INTERPHONE study: pooled results from Australia, Canada, France, Israel, and New Zealand. *Cancer Causes Control* 2013;24:949-60.
14. Santillan AA, Camargo CA, Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:327-34.
15. Hsiao JR, Ou CY, Lo HI, et al. Allergies and risk of head and neck cancer: an original study plus meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e55138.
16. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol* 1996;135:12-7.
17. Reali E, Greiner JW, Corti A, et al. IgEs targeted on tumor cells: therapeutic activity and potential in the design of tumor vaccines. *Cancer Res* 2001;61:5517-22.
18. Prizment AE, Anderson KE, Visvanathan K, Folsom AR. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: atherosclerosis risk in communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1861-4.
19. Talbot-Smith A, Fritschi L, Divitini ML, Mallon DF, Knui-man MW. Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busselton cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157:606-12.
20. Pepys J. Skin tests. *Br J Hosp Med* 1984;32:120, 2, 4.
21. Pepys J. Skin tests for immediate, type I, allergic reactions. *Proc R Soc Med* 1972;65:271-2.
22. Indrajana T, Spiekma FT, Voorhorst R. Comparative study of the intracutaneous, scratch and prick tests in allergy. *Ann Allergy* 1971;29:639-50.
23. Wiemels JL, Wiencke JK, Patoka J, et al. Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls. *Cancer Res* 2004;64:8468-73.
24. Nishimura T, Iwakabe K, Sekimoto M, et al. Distinct role of antigen-specific T helper type 1 (Th1) and Th2 cells in tumor eradication in vivo. *J Exp Med* 1999;190:617-27.
25. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Ghadirian P. An overview of the association between allergy and cancer. *Int J Cancer* 2006;118:3124-32.
26. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711-6.
27. Nelson HS. Variables in allergy skin testing. *Allergy Proc* 1994;15:265-8.