

BCG و درمان سرطان

محله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۵، صفحه ۴۲۶-۴۲۷، ۱۳۵۴

*دکتر منوچهر محمدی

تحقیقات Kataoka و همکارانش در سال ۱۹۷۲ در سرطانهای تجربی بوسیله دوماده شیمیائی سرطان‌زا یعنی ۲۰-Methylcholanthrene و N-Nitrosodiethylamine نیز مؤید مؤثر بودن BCG در جلوگیری از توسعه سرطان در موش می‌باشد.

تأثیر BCG در ایجاد تأخیر در بروز سرطانهای ویروسی و تجربی حیوانات توسط محققینی مانند Larson Lemond و اثرات آن در سرطانهای ایجاد شده توسط پرتوها (X-Ray) بوسیله Nilsson و همکاراش مورد تحقیق و تأیید قرار گرفت (۳).

شواهد روزافزونی وجود دارد که سرطان ولوسمی انسان نیز همانند بسیاری از سرطانهای حیوانات دارای پادگن ویژه می‌باشد، بنابراین تحریک کردن مکانیسم ایمنی برای افزایش مقاومت در مقابل سرطان اقدامی مطلوب خواهد بود.

وقتی که ویروسهای اختصاصی که سرطانهای انسان را بوجود می‌آورند کشف شوند چنین واکسنی در دسترس خواهد بود، ولی در زمان حاضر تحریکات غیر اختصاصی شبکه تورین - توپوشی (Reticulo-endothelial System=RES) باید مورد توجه باشد.

ثابت شده است که BCG محرك قوی شبکه تورین - توپوشی می‌باشد و بطور تجربی وبالینی دیده شده است که موجب افزایش مقاومت در برابر عوامل اختصاصی و غیراختصاصی می‌گردد.

این مشاهدات مؤید آن است که BCG در مقابل سل، جذام، سالمونلا، بروسا ابورتوس و بعضی ویروسها قویاً مؤثر است و احتمال دارد در برابر ولوسمی، بیماری هوچکین و بعضی کارسینومها نیز مؤثر باشد.

مقدمه - اگرچه روش‌های متداول یعنی جراحی، شیمی درمانی و پرتو درمانی نقش مهمی در درمان سرطان دارند و جان بسیاری از بیماران را نجات می‌بخشند ولی کافی نبودن این روشها داشتمدن را بر آن داشته است که درستجوی راههای دیگری برای درمان این بیماری باشند.

از جمله روش‌هایی که امروزه مورد توجه قرار گرفته و امید بخش است روش ایمن درمانی میباشد که ممکن است هم بصورت اختصاصی و هم بطور غیراختصاصی صورت پذیرد.

یکی از پادگنهایی که بعنوان پادگن غیراختصاصی برای تحریک شبکه تورین - توپوشی در درمان سرطان مورد استفاده می‌باشد BCG است.

در این مقاله تاریخچه و روش‌های کاربرد BCG و همچنین نمونه‌هایی از تحقیقات انجام شده و نتایج آنها گردآوری گردیده است. تاریخچه - در سال ۱۸۵۵ Von Rokitansky اعلام داشت که سل و سرطان بایکدیگر سازش ندارند و مانع تجمع (Incom patible به شماره میر وند (۱).

در سال ۱۹۶۰ Old و همکارانش مشاهده کردند که اگر در زمان بروز سرطان تجربی موش در اثر 3-Methylcholanthrene از BCG استفاده شود تأخیر آشکاری در پیدایش سرطان بوجود می‌آید (۲).

با بکار بردن BCG چنین تأخیری در پیدایش و توسعه سرطانهای خود بخودی و تجربی در اثر مواد شیمیائی بوسیله Nagano در سال ۱۹۶۴ و Inooka و ۱۹۶۵ در Yasuhira در ۱۹۶۹ نیز مشاهده گردیده است.

* استینتو پاستور ایران

۳- روش خراش جلدی: در سال ۱۹۷۲ Bluming و همکارانش اثرات BCG را در ملانوم بدخیم انسان بدو روشن داخل جلدی و خراش جلدی مورد مطالعه قرار دادند. دوازده بیمار که بعلت وجود ملانوم در یکی از اندامها تحت عمل جراحی قرار گرفته و طی سهماه بدون توجه به علائم متاستاز، برای خارج کردن غدد لنفاوی مجدداً عمل جراحی روی آنها صورت گرفته بود، بدو گروه ۶ نفری تقسیم شدند و به ترتیب زیر تحت درمان قرار گرفتند: BCG کروه اول هر چهار روز یکبار از راه داخل جلدی با واکسینه گردیدند ولی گروه دوم هر چهار روز یکبار از طریق خراش (Scarification) تحت درمان قرار گرفتند بدین ترتیب که ۲۰ خراش هر یک بطول ۵ سانتیمتر در پوست سالم بدن بیماران ایجاد میگردید و BCG تلقیح میشد. مدت درمان در هر دو گروه ۲۸ روز بود.

همه بیمارانی که بطریق داخل جلدی واکسینه شده بودند در طی مدت ۳۰ هفته دچار برگشت بیماری شدند. در حالی که بجز یک مورد در سایر بیمارانی که بر روی خراش تحت درمان بودند تا ۵۰-۵۹ هفته بعد از عمل جراحی، علائمی از تومر دیده نشد. بدین معنی محققین علم عدم موقوفیت درمان گروه اول آنست که مقدار BCG بکار برده شده در این گروه بمراتب کمتر از میزان BCG مصرف شده در گروه دوم بوده است. (۹)

۴- روش تزریق داخل جلدی مخلوطی از BCG و یاخته‌های سرطانی: این روش بوسیله Zbar و همکارانش در سال ۱۹۷۰ در خوکچه هندی بکار برده شد (۱۰) و بوسیله محققین دیگر نیز مورد مطالعه قرار گرفت.

در سال ۱۹۷۳، این روش بوسیله Tokunaga و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت (۱۱) و مشاهده گردید که BCG مخلوط با یاخته‌های سرطانی در خوکچه هندی، از رشد یاخته‌های سرطانی جلوگیری می‌نماید. بعلاوه تزریق این مخلوط موجب ایجاد اینمی اختصاصی در برابر سلولهای سرطانی میگردد که این مصوبت اختصاصی را با حساسیت جلدی دیررس و همچنین طرد پیوند یاخته‌های سرطانی میتوان شناخت. وی معتقد است که نقش BCG در این روش ممکن است بدو مکانیسم زیر ایفا گردد:

اول- BCG واکنش اختصاصی نسبت بخود را در محل تزریق بر می‌انگیزد و واکنش‌های التهابی حاصله ممکن است یاخته‌های سرطانی را در محل التهاب بطور غیراختصاصی نابود سازد.

دوم- BCG بعنوان یک ماده کمکی وارد عمل میشود و موجب افزایش مصوبت سلولی و خلطی میگردد و مسلم است که واکنش التهابی دیررس خود میتواند فعالیت ماده کمکی (Adjuvant) و

BCG در مقابل سایر مجرکهای شبکه‌تودین - توبوژی این حسن را دارد که اولاً در بیش از نیم میلیارد نفر مصرف شده و زیانی نداشته است. ثانیاً چون زنده و ضعیف شده است میتواند در بدن تکثیر یابد و در نتیجه مدتی طولانی در حدود ۱۰-۵ سال مؤثر باشد (۴).

روشهای کاربرد: BCG تاکنون به روشهای مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است:

۱- روش تزریق داخل جلدی: در سال ۱۹۷۰ خانم Davington و همکارانش گزارش دادند که در Quebec کانادا مرگ و میر لوسی در کودکان کمتر از ۱۵ سال واکسینه شده با BCG نصف موارد مرگ و میر در کودکان واکسینه نشده است که خلاصه این بررسی در جدول زیر نشان داده شده است (۵، ۶).

مقایسه هرگز و میر لوسی در کودکان کمتر از ۱۵ سال واکسینه نشده و واکسینه شده با BCG

موضع	سال	۱۹۶۳	۱۹۶۲	۱۹۶۱	۱۹۶۰
افراد واکسینه نشده		۸۲۴۶۰۰	۸۳۸۵۰۰	۸۶۸۰۰۰	۸۸۷۵۰۰
تعداد مرگ و میر لوسی		۴۹	۴۴	۴۶	۵۲
نسبت مرگ و میر در صدهزار		۵/۹	۵/۲	۵/۲	۵/۸
افراد واکسینه شده		۱۰۹۲۴۰۰	۱۰۵۲۹۰۰	۹۹۵۳۰۰	۹۳۸۴۰۰
تعداد مرگ و میر لوسی		۲۱	۳۳	۲۲	۲۰
نسبت مرگ و میر در صدهزار		۱/۸	۲/۱	۲/۲	۲/۱
فاکتور کاهش		۲/۱	۱/۲	۲/۴	۲/۷

۲- روش تزریق مستقیم BCG داخل تومرها: اثرات قابل ملاحظه این روش در درمان ملانوم بدخیم انسان در سال ۱۹۷۱ توسط Morton و همکارانش شرح داده شد. این گروه در مدت دو سال و نیم ۸ بیمار مبتلا به ملانوم بدخیم را تحت درمان با BCG قراردادند و مشاهده کردند که تزریق BCG داخل ملانوم موجب بالارفتن میزان پادتن ضد ملانوم و سیرقهارائی (Regression) موقتی ملانوم در ۵ بیمار گردید و در یکی از این بیماران سیرقهارائی تومر کامل بود و تا دو سال بعد از اتمام درمان آثاری از تومر دیده نشد (۷).

این روش بوسیله دانشمندان زیادی مورد استفاده قرار گرفت و از جمله Pinsky دوازده بیمار را با روش Morton تحت درمان قرار داد که همه بیماران انتخاب شده گرفتار متاستاز پوستی بودند. بعلاوه ۷ تن آنها به متاستاز غدد لنفاوی و ۳ تن هم به متاستاز احتشائی دچار بودند. تزریق BCG در داخل ملانوم موجب التهاب و ارتشاج در ۱۰ مورد گردید که ۱-۳ ماه طول کشید و با سیرقهارائی تومر در ۶ مورد همراه بود (۸).

BCG موجب ضایعات پیشرونده این واکسن گردیده است. این کودکان به عنوان های «عوامل حساس هستند و بطور مشابه ممکن است دچار واکسن پیشرونده شوند لذا توصیه می شود سابقه فامیلی بیماران جهت اطلاع از وجود چنین بیماریها بدقت بررسی گردد.

توصیه می شود که تجویز همه درمانها بخصوص ترکیبات کورتیکو استروئید و داروهای «Immunosuppressive» قبل از واکسیناسیون متوقف گردد؛ و بهتر است یک هفته یا بیشتر بعداز قطع درمان، واکسیناسیون BCG آغاز گردد.

چون شیبکه تورین - توبوکسی ظرفیت محدودی دارد بنا بر این تحریک بیش از حد این شیبکه ممکن است موجب حالتی شود که فلنج مصونیتی نامیده می شود. بدین دلیل BCG فعلاً در موارد خاصی بنگار می رود. (۴)

نتیجه - تحقیقات انجام شده نشان میدهد که BCG در ایجاد مقاومت در برابر لوسمی و سرطان نقش مؤثری ایفا می کند و این نوید را میدهد که به تهائی و یا مخلوط با سلولهای سرطانی راهی تازه در درمان سرطان بکشاید.

امروزه BCG در دوران خاموشی لوسمی حاد و بیماری هوچکین بعداز شیمی درمانی یا پرتو درمانی و در تو عمرهای بد خیم بعداز اعمال جراحی توصیه می شود و با توجه به تحول جسمی دائمی و امکان پیدایش سرطان در افراد سالم، اندیشه توصیه واکسیناسیون عامة مردم با BCG بمنظور افزایش دادن مقاومت در مقابل سرطان قوت می گیرد.

ازجمله حساسیت دیردرس را تحت شرایط خاص متجلی سازد. در مخلوط BCG و یاخته های سرطانی پادگن ویژه سرطان در محل واکنشی که BCG برانگیخته است بطور مؤثری، ورد شناخت میزبان قرار می گیرد و در نتیجه مصنوعیت یاخته ای نسبت به سرطان ایجاد می گردد.

پیدایش این اینمی را بوسیله طرد پیوند سرطان و همچنین امتحانات آزمایشگاهی میتوان نشان داد.

در این روش باید خود کچه هندی قبلاً به BCG حساس شده باشد بعلاوه تماس مستقیم بین BCG و سلولهای - رطانی وجود داشته و راه تزریق داخل جلدی باشد تا BCG مؤثر واقع شود در صورتی که خاصیت پادگنی تومر ضعیف باشد، یا پادگن تومر بسهوالت از بین برود و یا رقابت پادگنی بین BCG و یاخته های سرطانی ایجاد گردد مصنوعیت اختصاصی، علیه تومر بوجود نخواهد آمد. (۱۱)

بطور کلی عاملی که در موقیتی یا شکست واکسیناسیون BCG مؤثر است حالت فیزیولوژیک بیمار است. لذا در بعضی نارسائی های سیستم تیموس - لمفاتیک و همچنین در بیمارانی که نمی توانند به BCG یا سایر آنتی دنها حساس شوند نتیجه واکسیناسیون بسیار ضعیف است. (۴)

موارد عدم استعمال - بعضی از گزارشها حاکی از آن است که در کودکانی که دچار نارسائی اینمی هستند مانند A lymphocytosis، لوسمی با یا بدون آگامالکلوبولینمی و هپیوپلازی تیموس، بکار بردن

REFERENCES:

- 1- Von Rokitansky, C., A manual of pathological anatomy, 1855.
- 2 Old, L. J. et al. Cancer Res., 21, 1281-1300, 1961.
- 3- Kataoka, T., et al. Jap J. Med. Sci. Biol 25, 377-382, 1972.
- 4- Rosenthal, S. R. Bull. Inst. Pasteur, 70, 29-50. 1972.
- 5- Davington, L., et al. Lancet II, 1062-1063. 1970.
- 6- Davington, L., et al. Lancet I, 80-81. 1971.
- 7- Morton D. L., et al. Surgery, 68, 158-164. 1970.
- 8- Pinsky C., et al. Pro. Amer. Assoc. Cancer Res., 13, 21. 1972.
- 9- Blumling, A. Z., et al. Ann. Internal Medicine, 76, 405-411. 1972.
- 10- Zbar, B., et al. Science, 170, 1217 - 1218. 1970.
- 11- Tokunaga, T., et al. Jap. J. Med. Sci. Biol. 26, 71 - 82, 1973.