

## BCG و درمان سرطان

دکتر منوچهر محمدی \*

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۵، صفحه ۴۲۶، ۱۳۵۴

تحقیقات Kataoka و همکارانش در سال ۱۹۷۲ در سرطانهای تجربی بوسیله دوماده شیمیایی سرطانزا یعنی 20-Methylcholantrene و N-Nitrosodiethylamine نیز مؤید مؤثر بودن BCG در جلوگیری از توسعه سرطان در موش می باشد.

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

شواهد روز افزونی وجود دارد که سرطان ولوسمی انسان نیز همانند بسیاری از سرطانهای حیوانات دارای پادکن ویژه می باشد، بنابراین تحریک کردن مکانیسم ایمنی برای افزایش مقاومت در مقابل سرطان اقدامی مطلوب خواهد بود.

وقتی که ویروسهای اختصاصی که سرطانهای انسان را بوجود می آورند کشف شوند چنین واکنشی 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 محرک قوی شبکه تورین - توپوشی می باشد و بطور تجربی و بالینی دیده شده است که موجب افزایش مقاومت در برابر عوامل اختصاصی و غیر اختصاصی میگردد.

این مشاهدات مؤید آن است که BCG در مقابل سل، جذام، سالمونلا، بروسلا ابورتوس و بعضی ویروسها قویاً مؤثر است و احتمال دارد در برابر لوسمی، بیماری هوجکین و بعضی کارسینوماها نیز مؤثر باشد.

مقدمه - اگرچه روش های متداول یعنی جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی نقش مهمی در درمان سرطان دارند و جان بسیاری از بیماران را نجات می بخشد ولی کافی نبودن این روشها دانشمندان را بر آن داشته است که در جستجوی راههای دیگری برای درمان این بیماری باشند.

از جمله روش هایی که امروزه مورد توجه قرار گرفته و امیدبخش است روش ایمن درمانی می باشد که ممکن است هم بصورت اختصاصی و هم بطور غیر اختصاصی صورت پذیرد.

یکی از پادکن هایی که بعنوان پادکن غیر اختصاصی برای تحریک شبکه تورین - توپوشی در درمان سرطان مورد استفاده می باشد BCG است.

در این مقاله تاریخچه و روشهای کاربرد BCG و همچنین نمونه هایی 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 الجمع (Incom-patible) به شمار می روند (۱).

در سال ۱۹۶۱، Old و همکارانش مشاهده کردند که اگر در زمان بروز سرطان تجربی موش در اثر 3-Methylcholantrene از BCG استفاده شود تأخیر آشکاری در پیدایش سرطان بوجود می آید (۲).

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

\* انستیتو پاستور ایران

۳- روش خراش جلدی: در سال ۱۹۷۲، Bluming و همکارانش اثرات BCG را در ملانوم بدخیم انسان بدو روش 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 سه ماه 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:

گروه اول هر چهار روز یکبار از راه داخل جلدی با BCG 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 میگردد و BCG تلفیح میشود. 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 بروش خراش تحت درمان بودند تا ۵۹-۵۰ هفته بعد از عمل جراحی، علائمی از تومر دیده نشد. به عقیده این محققین علت عدم موفقیت 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 خو کچه 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 خو کچه هندی، از رشد یاخته‌های سرطانی جلوگیری می‌نماید. بعلاوه تزریق این مخلوط موجب ایجاد ایمنی اختصاصی در برابر سلولهای سرطانی میگردد که این مصونیت 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 غیر اختصاصی نابود سازد.

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

BCG در مقابل سایر محرکهای شبکه تورین - توپوشی 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 تا کنون 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 لوسمی 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 مرگ و میر لوسمی در کودکان کمتر از ۱۵ سال واکسینه نشده و واکسینه شده با BCG

موضوع	سال	۱۹۶۰	۱۹۶۱	۱۹۶۲	۱۹۶۳
افراد واکسینه نشده	۸۸۷۵۰۰	۸۶۸۰۰۰	۸۲۸۵۰۰	۸۲۴۶۰۰	
تعداد مرگ و میر لوسمی	۵۲	۴۶	۴۴	۴۹	
نسبت مرگ و میر در صد هزار	۵/۸	۵/۲	۵/۲	۵/۹	
افراد واکسینه شده	۹۳۸۴۰۰	۹۹۵۳۰۰	۱۰۵۲۹۰۰	۱۰۹۲۴۰۰	
تعداد مرگ و میر لوسمی	۲۰	۲۲	۳۳	۲۱	
نسبت مرگ و میر در صد هزار	۲/۱	۲/۲	۳/۱	۱/۹	
فاکتور کاهش	۲/۷	۲/۴	۱/۷	۳/۱	

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 قرار دادند و مشاهده کردند که تزریق BCG داخل ملانوم موجب بالارفتن میزان پادتن ضد ملانوم و سیرقه قرائی (Regression) موقتی ملانوم در ۵ بیمار گردید و در یکی از این بیماران سیر قهقرائی 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 احشائی دچار بودند. تزریق BCG در داخل ملانوم موجب التهاب و ارتشاح در ۱۰ مورد گردید که ۳-۱ ماه طول کشید و با سیر قهقرائی تومر در ۶ مورد همراه بود (۸).

BCG موجب ضایعات پیشرونده این واکنش گردیده است. این کودکان به عفونت‌های معمولی حساس هستند و بطور مثال ممکن است دچار واکنش پیشرونده شوند لذا توصیه میشود سابقه فامیلی بیماران جهت اطلاع از وجود چنین بیماریها بدقت بررسی گردد.

توصیه میشود که تجویز همه درمانها بخصوص ترکیبات کورتیکواستروئید و داروهای «Immunosuppressive» قبل از واکسیناسیون متوقف گردد و بهتر است یک هفته یا بیشتر بعد از قطع درمان، واکسیناسیون BCG آغاز گردد.

چون شبکه تورین - توپوشی ظرفیت محدودی دارد بنا بر این تحریک بیش از حد این شبکه ممکن است موجب حالتی شود که فلج مصنوعی نامیده میشود. بدین دلیل BCG فعلاً در موارد خاصی بکار میرود (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 تنهایی و یا مخلوط با سلولهای سرطانی راهی تازه در درمان سرطان بگشاید.

امروزه BCG در دوران خاموشی لوسمی حاد و بیماری هوجکین بعد از شیمی درمانی یا پرتو درمانی و در تومورهای بدخیم بعد از اعمال جراحی توصیه میشود و با توجه به تحول جسمی دائمی و امکان پیدایش سرطان در افراد سالم، اندیشه توصیه واکسیناسیون عامه مردم با BCG بمنظور افزایش دادن مقاومت در مقابل سرطان قوت می گیرد.

از جمله حساسیت دبررس را تحت شرایط خاص متجلی سازد. در مخلوط BCG و یاخته‌های سرطانی پادکن ویژه سرطان در محل واکنشی که BCG برانگیخته است بطور مؤثری، ورد شناخت میزبان قرار می گیرد و در نتیجه مصونیت یاخته‌ای نسبت به سرطان ایجاد می گردد.

پیدایش این ایمنی را بوسیله تریدپوند سرطان و همچنین امتحانات آزمایشگاهی میتوان نشان داد.

در این روش باید خو کچه هندی قبلاً به BCG حساس شده باشد بعلاوه تماس مستقیم بین BCG و سلولهای سرطانی وجود داشته و راه تزریق داخل جلدی باشد تا BCG مؤثر واقع شود.

در صورتی که خاصیت پادکنی تومر ضعیف باشد، یا پادکن تومر بسهولة از بین برود و یا رقابت پادکنی بین BCG و یاخته‌های سرطانی ایجاد گردد مصونیت اختصاصی، علیه تومر بوجود نخواهد آمد (۱۱).

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

موارد عدم استعمال - بعضی از گزارشها حاکی از آن است که در کودکانی که دچار نارسائی ایمنی هستند مانند A lymphocytosis، لوسمی با یا بدون آگاما گلوبولینمی و هیپوپلازی 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- Bluming, 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.