# BCG و درمان سرطان

مجله نظام پزشکی
سال چهارم، شماره۵۰ ، صفحه۴۲۶، ۱۳۵۴

دکتر منوچهر محمدی *

**مقدمه** ـ اگرچه روش‌های متداول یعنی‌جراحی ، شیمی درمانی و پرتودرمانی نقش مهمی در درمان سرطان دارند وجان بسیاری ازبیماران‌را نجات‌می‌بخشند ولی‌کافی‌نبودن این‌روشها دانشمندان را بر آن داشته‌است‌که درجستجوی راههای دیگری برای درمان این بیماری باشند.

ازجمله روش‌هائی‌که امروزه مورد توجه قرار گرفته و امیدبخش است روش‌ایمن‌درمانی میباشدکه‌ممکن است هم بصورت اختصاصی وهم‌بطور غیراختصاصی صورت پذیرد.

یکی از پادگن‌هائی‌که بعنوان پادگن غیراختصاصی برای‌تحریك شبکه تورین ـ توپوشی در درمان سرطان مورد استفاده می‌باشد BCG است.

در این مقاله تاریخچه و روشهای‌کاربرد BCG و همچنین نمونه‌هائی ازتحقیقات انجام شده ونتایج‌آنها گردآوری گردیده است.

**تاریخچه**ـ در سال ۱۸۵۵، Von. Rokitansky اعلام داشت‌که سل و سرطان بایکدیگر سازش ندارند و مانعةالجمع ( Incom - patible) بشمارمیروند(۱).

در سال۱۹۶۱، Old و همکارانش مشاهده کردند که اگر در زمان بروز سرطان تجربی موش دراثر 3-Methylcholantrene از BCG استفاده شود تأخیرآشکاری در پیدایش سرطان بوجود می‌آید (۲).

با بکار بردن BCG چنین تأخیری درپیدایش وتوسعه سرطانهای خود بخودی و تجربی در اثر مواد شیمیائی بوسیله Nagano در سال ۱۹۶۴ و Inooka در۱۹۶۵ و Yasuhira در ۱۹۶۹ نیز مشاهده گردیده است.

تحقیقات Kataoka وهمکارانش‌درسال۱۹۷۲درسرطانهای‌تجربی بوسیله دوماده شیمیائی سرطانزایعنی 20_Methylcholantrene و N_Nitrosodiethylamine نیز مؤید مؤثر بودن BCG در جلوگیری از توسعه سرطان در موش می‌باشد.

تأثیر BCG درایجاد تأخیر در بروز سرطانهای ویروسی وتجربی حیوانات‌توسط محققینی‌مانندLemond وLarson واثرات‌آن در سرطانهای ایجادشده توسط پرتوها (X_Ray) بوسیله Nilsson و همکارانش مورد تحقیق و تأیید قرار گرفت(۳).

شواهد روزافزونی وجوددارد‌که سرطان ولوسمی‌انسان‌نیزهمانند بسیاری از سرطـانهای حیوانات دارای پادگن ویژه مـی‌باشد ، بنابراین تحریك‌کردن مکانیسم ایمنی برای افزایش مقاومت در مقابل سرطان اقدامی مطلوب خواهد بود.

وقتی‌کـه ویروسهـای اختصاصی‌که سرطـانهای انسان را بوجود میآورندکشف شوند چنین واکسنی در دسترس خواهد بود ، ولی در زمان حاضر تحریکات غیر اختصاصی شبکه تورین ـ توپوشی (Reticulo_endothelial System=RES) باید مورد توجه باشد .

ثابت شده است کـه BCG محرك قوی شبکه تورین ـ توپوشی می‌باشد وبطور تجربی وبالینی دیده شده است‌که موجب افزایش مقاومت در برابر عوامل اختصاصی و غیراختصاصی میگردد.

این مشاهـدات مؤید آن است‌که BCG در مقابل سل ، جذام ، سالمونلا ، بروسلا ابورتوس و بعضی ویروسها قویاً مؤثر است و احتمال دارد دربرابرلوسمی، بیماری هوچکین‌وبعضی‌کارسینومها نیز مؤثر باشد.

* انستیتو پاستور ایران

BCG درمقابل سایرمحرکهای شبکه‌تودرین ـ توپوشی این‌حسن را داردکه 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 درحدود ۱۰ ـ ۵ سال مؤثر باشد (۴).

**روشهای کاربرد:** BCG تاکنون به‌روشهای مختلفی مورداستفاده قرار گرفته است :

۱ـ روش‌تزریق داخل‌جلدی. درسال ۱۹۷۰ خانم Davington وهمکارانش گزارش‌دادندکه در Qubec کانادا مرگ ومیرلوسمی درکودکان‌کمتر از ۱۵ سال واکسینه شده با BCG نصف موارد مرگ ومیر درکودکان واکسینه نشده است‌که خلاصه این بررسی در جدول زیر نشان داده شده است (۵ ، ۶).

**مقایسه مرگ و میر لوسمی درکودکان کمتر از ۱۵ سال واکسینه نشده و واکسینه شده با BCG**

| موضوع / سال | ۱۹۶۰ | ۱۹۶۱ | ۱۹۶۲ | ۱۹۶۳ |
|---|---|---|---|---|
| افراد واکسینه نشده | ۸۸۷۵۰۰ | ۸۶۸۰۰۰ | ۸۳۸۵۰۰ | ۸۲۴۶۰۰ |
| تعداد مرگ‌ومیرلوسمی | ۵۲ | ۴۶ | ۴۴ | ۴۹ |
| نسبت‌مرگ‌ومیردرصدهزار | ۵/۸ | ۵/۲ | ۵/۲ | ۵/۹ |
| افراد واکسینه شده | ۹۳۸۴۰۰ | ۹۹۵۳۰۰ | ۱۰۵۲۹۰۰ | ۱۰۹۲۴۰۰ |
| تعدادمرگ‌ومیرلوسمی | ۲۰ | ۲۲ | ۳۳ | ۲۱ |
| نسبت‌مرگ‌ومیردرصدهزار | ۲/۱ | ۲/۲ | ۳/۱ | ۱/۹ |
| فاکتورکاهش | ۲/۷ | ۲/۴ | ۱/۷ | ۳/۱ |

۲ ـ 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 ملانـوم بدخیم را تحت درمان با BCG قراردادند ومشاهده کردندکه تزریقBCG داخل‌ملانوم موجب‌بالارفتن‌میزان پادتن‌ضدملانوم وسیرقهقرائی(Regression) موقتی ملانوم در ۵ بیمار گردید و در یکی از این بیمـاران سیر قهقرائی تومر کامل بود وتا دو سال بعد از اتمام درمان آثاری از تومر دیده نشد(۷).

این‌روش بوسیله دانشمندان زیادی مورد استفاده قرارگرفت واز جمله Pinsky دوازده بیمار را باروش Morton تحت درمان قرار دادکه همه‌بیماران انتخاب شده گرفتار متاستازپوستی‌بودند. بعلاوه۷تن‌آنها به‌متاستاز غددلنفاوی و۳ تن هم به‌متاستازاحشائی دچـار بودند. تزریق BCG در داخل ملانوم موجب التهاب و ارتشاح در۱۰مورد گردیدکه ۳ـ۱ ماه‌طول‌کشید و باسیرقهقرائی تومر در ۶ مورد همراه بود (۸).

۳ـ روش‌خراش جلدی: درسال ۱۹۷۲ ، Bluming وهمکارانش اثرات BCG را در ملانوم بدخیم انسان بدو روش داخل جلدی و خراش جلدی مورد مطالعه قرار دادند. دوازده بیمارکه بعلت وجود ملانوم در یکی ازاندامها تحت عمل جراحی قرارگرفته و طی سه‌ماه بدون توجه به علائم متاستاز، برای خارج کردن غدد لنفاوی مجدداً عمل‌جراحی روی‌آنها صورت گرفته‌بود، بدوگروه ۶نفری تقسیم شدند و به‌ترتیب زیرتحت درمان قرارگرفتند:

گروه اول هر چهـار روز یکبار از راه داخـل جلدی با BCG واکسینه گردیدند ولی‌گروه دوم هر چهـار روز یکبار از طریق خراش (Scarification) تحت‌درمان قرارگرفتند بدین ترتیب‌که ۲۰ خراش هریك بطول ۵ سانتیمتر در پوست سالم بدن بیماران ایجاد میگردید و BCG تلقیح میشد. مدت درمان درهردوگروه ۲۸ روز بود.

همه بیمارانی‌که بطریق داخل جلدی واکسینه شده بودند در طی مدت۳۰هفته دچاربرگشت بیماری شدند. درحالی‌که‌بجزیك مورد در سایر بیمارانی‌که بروش خراش تحت درمان بودند تا ۵۹ـ۵۰ هفته بعدازعمل جراحی، علائمی از تومر دیده نشد. به‌عقیده این محققین علت عدم موفقیت درمان‌گروه اول‌آنست‌که مقدار BCG بکار برده شده دراین‌گروه بمراتب‌کمتر از میزان BCG مصرف شده درگروه دوم بوده است. (۹)

۴ـ روش تزریق داخل جلدی مخلوطی از BCG و یاخته‌های سرطانی : این روش بوسیله Zbar وهمکارانش‌درسال۱۹۷۰ در خوکچه هندی بکار برده شد (۱۰) و بوسیله محققین دیگر نیز مورد مطالعه قرارگرفت.

درسال ۱۹۷۳، این‌روش بوسیله Tokunaga و همکارانش مورد بررسی قرارگرفت (۱۱) و مشاهده گردیدکه BCG مخلوط با یاخته‌های سرطانی درخوکچه هندی، از رشد یاخته‌های سرطانی جلوگیری می‌نماید. بعلاوه‌تزریق این‌مخلوط موجب ایجاد ایمنی اختصاصی در برابر سلولهای سرطانی میگردد کـه این مصونیت اختصاصی را بـا حساسیت جلدی دیررس و همچنین طرد پیونـد یاخته‌های سرطانی‌میتوان شناخت. وی‌معتقد است‌که نقش BCG در این روش ممکن است بدو مکانیسم زیر ایفاگردد:

اول‌ـ BCG واکنش اختصاصی نسبت بخودرا درمحل تزریق بر می‌انگیزد و واکنش‌های التهـابی حاصله ممکن است یاخته‌هـای سرطانی را در محل التهاب بطور غیراختصاصی نابود سازد.

دوم‌ـ BCG بعنوان یك مـاده کمکی وارد عمل میشود و موجب افزایش مصونیت سلولی و خلطی میگردد و مسلم است که واکنش التهابی دیررس خود میتواند فعالیت ماده‌کمکی (Adjuvant) و

ازجمله حساسیت دیبرس را تحت شرایط خاص متجلی سازد. در مخلوط BCG و یاختههای‌سرطانی پادگن ویژه سرطان درمحل واکنشی‌که BCG برانگیخته است بطور مؤثری مورد شناخت میزبان قرارمی گیرد و درنتیجه مصونیت یاختهای نسبت به‌سرطان ایجاد می گردد.

پیدایش این‌ایمنی‌را بوسیله طردپیوندسرطان وهمچنین امتحانات آزمایشگاهی میتوان نشان داد.

در این روش باید خوکچه هندی قبلاً به BCG حساس شده باشد بعلاوه‌تماس‌مستقیم‌بین BCG وسلولهای‌سرطانی وجود داشته وراه تزریق داخل جلدی باشد تا BCG مؤثر واقع شود

در صورتی‌که خاصیت پادگنی تومر ضعیف باشد، یا پادگن تومر بسهولت از بین برود و یا رقابت پادگنی بین BCG و یاختههای سرطانی‌ایجادگردد مصونیت‌اختصاصی، علیه تومربوجود نخواهد آمد (۱۱).

بطورکلی عاملی که در موفقیت یا شکست واکسیناسیون BCG مؤثراست حالت فیزیولوژیك بیماراست. لذا دربعضی‌نارسائی‌های سیستم تیموس ـ لمفاتیك و همچنین در بیمارانی که نمی‌توانند به BCG یا سایر آنتی‌ژنها حساس شوند نتیجه واکسیناسیون بسیار ضعیف است. (۴)

**موارد عدم استعمال**ـ بعضی ازگزارشها حاکی‌ازآن‌است‌که در کودکانی‌که دچارنارسائی‌ایمنی‌هستند مانند Alymphocytosis لوسمی با یابدون‌آگاماگلبولینمی‌وهیپوپلازی تیموس، بکاربردن BCG موجب ضایعات پیشرونده این واکسن‌گردیده است. این کودکان‌به‌عفونت‌های معمولی‌حساس هستند وبطورمثل ممکن‌است دچارواکسن‌پیشرونده شوند لذاتوصیه میشود سابقهٔ فامیلی‌بیماران جهت اطلاع از وجود چنین بیماریها بدقت بررسی گردد.

توصیه میشود که تجویز همه درمانها بخصوص ترکیبات کورتیکواستروئید وداروهای «Immunosuppressive» قبل از واکسیناسیون متوقف‌گردد وبهتراست یك‌هفته یابیشتر بعداز قطع درمان، واکسیناسیون BCG آغاز گردد.

چون شبکه تودین ـ توپوشی ظرفیت محدودی دارد بنا بر این تحریك بیش از حد این شبکه ممکن است موجب حالتی شودکه فلج‌مصونیتی نامیده‌میشود. بدین‌دلیل BCG فعلاً درموارد خاصی بکار میرود. (۴)

**نتیجه**ـ تحقیقات انجام شده نشان میدهد که BCG در ایجاد مقاومت دربرابر لوسمی و سرطان نقش مؤثری ایفا می‌کند واین نوید را میدهدکه به‌تنهائی ویا مخلوط باسلولهای سرطانی راهی تازه در درمان سرطان بگشاید.

امروزه BCG دردوران خاموشی لوسمی حاد وبیماری هوچکین بعداز شیمی درمانی یا پرتو درمانی و در تومرهای بدخیم بعداز اعمال جراحی توصیه میشود و با توجه به تحول جسمی دائمی و امکان‌پیدایش سرطان درافراد سالم، اندیشهٔ توصیه واکسیناسیون عامه مردم با BCG بمنظورافزایش‌دادن مقاومت درمقابل‌سرطان قوت می گیرد.

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.