

مجله دانشکده پزشکی تهران

شماره چهارم - دیماه ۱۳۵۴ - صفحه ۱۶۴

بهبود خود بخود در سرطانها

دکتر محمد علی عنصری، دکتر صادق فدسی

بنظر Willis تومر بدخیم گرچه تابع نظم نیست ولی چون از نسوج مختلف یک فرد تولید میشود و برای تغذیه و دفع متابولیت‌های خود به سایر انساج بدن نیاز دارد لذا مانند سایر انساج بدن یک تومر را هم میتوان دارای یک طول عمر معین دانست که سلولهای آن پس از مدتی از بین میروند. از دیاد سلولهای تومر سرطانی وابسته به دو عامل است، یکی انرژی اولیه مخصوص سلولهای خود و دیگری عکس العمل بدن در برابر آن و درجه همکاری در رساندن مواد غذایی لازم برای ازدیاد و ادامه حیات سلولی.

با آنکه بطور معمول طول عمر نسج سرطانی بیشتر از نسجی است که تومر از آن ایجاد شده ولی مواردی اتفاق افتاده که بر عکس طول عمر تومر کمتر از نسج عادی بوده است. از طرف دیگر باید در نظر داشت که گاه در انساج بدن یک حالت تعادل بین زندگی تومر و عکس العمل بدن پیش میآید و بالنتیجه ماهها تا سالها صدمه‌ای به سلامت فرد نمیزند. گاه در اثر پیش آمدن یک مرض و تب شدید یا عمل جراحی دیده شده قدرت دفاعی بدن بضرر تومر شدید شده و تومری که قبلاً در حال رشد بوده از سرعت رشدش کاسته شده و حتی سیر قهقرائی طی کرده است گرچه تحقیقا نمیتوان علت این نوع سیرهای قهقرائی سرطانها را توجیه کرد ولی باید توجه داشت که بالاخره تومر نسجی از انساج بدن است و کاملاً یک عامل خارجی نیست و بنحو نامعلومی

در طب قدیم که سرطانها را چون امروز نمی شناختند تصور می کردند هر گاه سرطان عضو از بدن بوجود آمد از روز پیدایش مرتباً پیشرفت و رشد خواهد کرد تا بیمار را از بین ببرد. گرچه گاهگاه در نشریات پزشکی مواردی از بهبود خود بخود سرطان منتشر میشد ولی این گزارشها مورد انتقاد شدید متخصصین قرار میگرفت و بر تشخیص غلط بیماری تصور میشد. در سالهای اخیر به این موارد توجه بیشتری شده و با قبول آن، بهبود خود بخود سرطانهایی که در صحت تشخیص آنها تردیدی نبوده از نظر علمی مورد توجه قرار گرفته است.

بنظر Dunply سرطانها پس از ایجاد بطور یک نواخت رشد نمی کنند. گاهی رشد آنها متوقف گاه سیر قهقرائی و گاهی بسرعت پیش میروند. این تناوب رشد ممکن است جزئی یا کلی باشد و مربوط به مقاومت موضعی انساج و انسان حامل تومور است.

این نظریه در معالجه سرطانها و پیش بینی Prognosis آنها باید توجه شود چنانچه در ارزشیابی یک وسیله درمانی یا داروی جدید بر روی یک نوع سرطان حالت بهبود و در یک مورد نمیتواند ملاک عمل قرار گیرد بلکه باید آنرا در حیوانات مختلف یا بیماران متعددی بکار برد و نتایج کلی را در نظر گرفت زیرا بهبود موقت ممکن است خود بخود پیش آمده باشد و مرتبط با اثر دارو یا درمان نباشد.

دانشکده پزشکی-رازی دانشگاه تهران

وابسته به قوانین بدن میباشد .

Smithers در تأیید بهبود خود بخود

سرطانش چنین نظر داده است که تومرها هم پیشرفت سریع

میکند Exacerbation و هم به عقب بر-

میگردند Remission, Regression

اما برگشت قهقرائی به شیوع پیشرفتهای سریع نیست . در

بررسی تومرهائی که برای رشد خود وابسته به وجود هرمون

میباشند چه آنهائی که بطور تجربی در حیوانات تولید شده اند

و چه آنهائی که در انسان مشاهده شده اند جای شک نمیگذارد

که بهبود خود بخود امکان دارد . همچنین در موارد اپی-

تلیوماهای بازوسولر که در حین انتشار خود بخود بهبود

یافته اند گزارش موبدی داده است .

Smith و Ferguson اپی تلیوماهای اسپینو

سلولر Spinocellulare که خود بخود

بهبود یافته اند شرح داده و موارد مشابه آن را که دیده شده

جمع آوری نموده اند .

بهبود خود بخود یک سرطان پس از تهاجم بسایرنسوج

( مناستاز ) بطور نادر گزارش شده مع الوصف در مورد این

سرطانهای مهاجم هم تا سال ۱۹۰۰ ششصد مورد در گزارشات طبی

دیده شده که در حدود ۵۰ مورد آنها با دلایل کافی مورد

قبول قرار گرفته شده است .

تقسیم بندی

انواع سیر قهقرائی (Regression) خود بخود در

سرطانش

Cole و Everson شواهد بالینی دال بر

سیر قهقرائی خود بخود در سرطانش (Regression)

را به شش دسته زیر تقسیم کرده اند .

۱- رگرسیون تومر اولیه .

۲- رگرسیون مناستاز یک تومر با تأیید بدخیمی تومر اولیه و

مناستاز آن از نظر امتحان بافت شناسی .

۳- رگرسیون تومر متاستاتیک بدون شاهد بافت شناسی .

در این موارد با اطمینان به قاطعیت سرطان اولیه از نظر

بافت شناسی تومر جدید بعنوان مناستاز از روی علائم بالینی

تشخیص داده شده است زیرا با وجود سرطان اولیه در بدن که

از نظر بافت شناسی تشخیص آن مسلم بوده علائم پرتو شناسی

و بالینی برای تشخیص تومر جدید مناستازیک کافی شناخته

به عقب برگشتن موقت تومر

به عقب برگشتن کامل تومر

شدت یا تشدید رشد تومر

شده و احتیاج به بیوپسی مجدد نبوده است ، البته امکان اشتباه

در این نوع تشخیص ها خصوصا در مواقعی که تشخیص مناستاز

ریوی از نظر رادیولوژی داده میشود از جهت شباهتی که در

بسیاری از بیماریها ممکنست در تصویر رادیوگرافی شبیه یک کانون

سرطانی باشند زیاد است ولی در مواردی که از نظر بالینی تب

ویا سایر علائم آزمایشگاهی بیماریهای عفونی نباشد به طبیب

اجازه میدهد بدون امتحان بافت شناسی در اینگونه موارد

تشخیص مناستاز بدهد .

۴- رگرسیون تومر متاستاتیک بدون در دست داشتن تأیید

بافت شناسی تومر بدخیم اولیه و قبول بدخیمی تومر ( مناستاز )

از امتحان پرتو شناسی . ( نمونه اینگونه تشخیص های مطمئن

تشخیص سارکوم های استخوانیست ) .

۵- توقف رشد تومر برای مدت طولانی . در موارد توقف رشد

سرطانش خود بخود بدون معالجه با مواردی که بیمار تحت

معالجه غیر کافی و بی اثر بوده است توقف رشد سرطان رامی

توان یک پدیده خود بخود محسوب داشت .

۶- تاخیر طولانی در پیدایش مناستاز پس از برداشت و معالجه

تومر اولیه . در این موارد بنظر میرسد بدن بیمار توانسته برای

طولانی کنترل سیر سلولهای سرطانی باقیمانده را بدست

بگیرد .

Cole و Everson در بررسی گزارشهای فوق

العاده زیادی که از سال ۱۹۰۰ تا ۱۹۶۵ در باره بهبود خود

بخود سرطانش در مطبوعات طبی جهان منتشر شده فقط ۱۷۶

مورد آنها را بعنوان قابل قبول پذیرفته اند که در این بررسی

سرطانهای پوستی و لنفومها در نظر گرفته نشده است .

تابلوی (۱) نسبت انواع سرطانهای مختلف را در این ۱۷۶

مورد قابل قبول که بهبود خود بخود یافته اند نشان میدهد .

نوع و محل سرطان تعدادی که خود بخود

بهبود یافته اند

۲۱	آدنوکارسینوم کلیه
۲۹	نورو بلاستوم
۱۹	ملانوم بدخیم
۱۹	کوریوکارسینوم
۱۳	سرطان مثانه
۱۱	سارکوم نسج همبند
۸	سارکوم استخوانی

Remission  
Regression  
Exacerbation

سرطان قولون ورکتوم	۷	عفونی شده و بخودی خود از بین رفته است ، بنظرطبيب معالج
سرطان تخمدان	۷	چنين ميرسد كه اين خال عفونى شده همان تومر اوليه ملانوم
سرطان بيضه	۷	بدخيم بوده كه خود بخود بهبود يافته ولى متاستازهايش
سرطان پستان	۶	منتشر شده اند ، بناير اظهار بيمارتومرى نيز در ناحيه معبني
سرطانهای متاستاتيك با مبداء نامعلوم	۴	چپ وجود داشته كه در ضمن آيستنى قبلى بخودى خود بهبود
سرطانهای رحم	۴	يافته است ،
سرطانهای معده	۴	يعلت وجود متاستازهاى متعدد تصميم گرفته ميشود كه هيچ
سرطان كبد	۲	نوع مداوائى براى بقيه متاستازها انجام نگیرد .
سرطان حنجره	۱	در معاینه‌ای كه پس از ۴ سال در ۱۹۵۲ از بيمار ميشود آثاری
سرطان ریه	۱	از تومرها نبود فقط پوست در محل تومرهاى قديمى رنگ خود
سرطان لوزالمعده	۱	را از دست داده بود ،
سرطان تيروئيد	۱	تشخيص متاستاز ملانوم بدخيم در بيوپسى اين بيمار توسط
سرطان زبان	۱	چند پاتولوژیست معتبر بررسى و مورد تايد قرار گرفته است .

### جمع ۱۷۶ مورد

ذیلا "ضمن دو گزارش مستند و جالب از مجموعه موارد فوق نظریات مختلف محققین سرطان در پیرامون عوامل موثر در بهبود خود بخود سرطانها توجه میشود .

#### ۱- بهبود خود بخود در ملانوم بدخیم

Summer در گزارش خود خانم ۲۷ ساله‌ای را شرح میدهد كه در فوریه سال ۱۹۴۹ در ماه پنجم آيستنى يعلت وجود تومرى در پستان مراجعه کرده و بنا بر اظهار بيمار وجود آن را تدریجا از يكسال قبل حس نموده است . در معاینه معلوم میشود كه بيمار دارای تومرهاى متعدد در جدار شكم و ناحيه معبني و بازو و پشت و ناحيه خلفی فمورال میباشد كه تومر ناحيه معبني از همه قدیم تر و از سه سال قبل وجود داشته است ، بزرگترین تومرها تومر پستان بقطر ۶ سانتیمتر و با قوام کیستیک بوده و تومر ناحيه خلفی فمورال حدود ۴×۵ سانتیمتر و بقيه در حدود ۳×۲ سانتیمتر بوده اند . پس از چند روز تحت عمل جراحی تومرهاى پستان و قسمت خلفی فمورال و بازو برداشته میشوند و امتحان میکروسكی نشان میدهد كه هر سه دارای يك شكل آندوملانوم بدخيم میباشد .

در معاینه دقیق پوست برای یافتن مبداء اصلی تومر فقط در بالای مج پای چپ در ناحیه‌ای بوسعت ۱×۱/۵ سانتیمتر پوست رنگ خود را از دست داده بود و به اظهار بيمار در این ناحيه سه سال ونیم قبل يك خال رنگی وجود داشته كه

#### ۲- بهبود خود بخود در نوریلاستوم Thomas, Davidson, Fox

گزارش جالب زیر را داده اند .

كودك دوساله‌ای يعلت سستی پیشرونده پاها توسط پدرش كه طبیب بوده در فوریه ۱۹۱۱ به بیمارستان آورده میشود . در معاینه يك تومر در ناحيه پاراورتبرال Paravertebral در قسمت راست مشاهده میشود . سستی وضعف پیشرفت داشته و در اول مه ۱۹۱۱ طفل دستها را نمیتوانست حرکت دهد و تهوع و استفراغ نيز اضافه شده بود . يك ماه بعد كودك تحت عمل جراحی قرار گرفت و در زیر پوست تومرى مشاهده شد كه بنظر میرسد از Transverse Lamina یا Process طرف راست ششمین مهره قفسه صدری مبداء گرفته باشد . قسمتی از تومر برای امتحان آسیب شناسی برداشته شد و بالنتیجه نوریلاستوم و غیر قابل عمل بودن آن بقيه بجای خود گذارده شد . طفل به توصیه پزشك دیگری تحت معالجه طبیبی با Toxins قرار گرفت و تزریق داخل عضلانی روزانه همراه با تزریق هفته‌ای يك بار داخل خود نسج تومر انجام میشد و پس از نه ماه در مارس ۱۹۱۲ كودك معاینه مجدد گردید در حالیکه وزنش اضافه شده بود حالش بهتر - سستی و ضعف کمتر شده بود .

بیوپسى مجدد توسط Ewing مورد مطالعه قرار

گرفت و بدخیمی آن قطعی شناخته شد .

در سالهای بعد مرتب حال بيمار بهتر میشد و در سال ۱۹۱۹

یعنی هشت سال پس از عمل جراحی ناکامل اولیه بیمار کنترل دفع ادرار و مدفوع را داشت فقط پاراپلژی همچنان مانده بود که بادو عصا راه میرفت .

ده سال پس از عمل اولیه در ۱۹۲۱ کودک مجدداً در بیمارستان بستری و به درخواست پدر طفل عمل Laminectomy تحقیقی توسط کوشینک Cushing انجام گرفت . در عمل یک توده Extradural سخت که بدون چسبندگی و انفیلتراسیون دور مننژ Meninge و نخاع را گرفته و آنرا تحت فشار قرار داده بود مشاهده شد که این تومر از راه Intervertebral Foramen که وسیعتر و گشادتر شده بود با تومر اصلی قدیمی ارتباط داشت . با برداشتن خار و تیغه های پنج مهره یک توده تومرال دیده شد که مجموعاً برداشته شد . مقاطع مختلف از تومر توسط Wolbach از نظر آسیب شناسی مطالعه و تشخیص گانگلیونورم داده شد و مقاطع قبلی که توسط Ewing تشخیص بدخیمی داده شده بود مورد مطالعه مجدد و تأیید قرار گرفت .

عمل جراحی بدون عارضه سیری شد و ۵ سال بعد که بیمار مراجعه کرد پاراپلژی نسبتاً بهتر شده بود بطوریکه بیماری توانست فقط با کمک یک عصا راه برود .

در سال ۱۹۵۷ بیمار برای کنترل به مرکز بهداشتی ملی مراجعه مینماید و در این زمان که ۴۶ سال از عمل اولیه گذشته بود بیمار هیچگونه علائمی دلیل بر وجود سرطان نداشت ، فقط پای راستش در حدود ۶ سانتیمتر کوتاه بود .

بیوپسی از محل لامیناکتومی که در سال ۱۹۲۱ توسط کوشینک بعمل آمده بود وجود نسج ترمیمی را بدون هیچگونه بقایای تومر نشان داد ، چون مسلم است که بیمار جز درمان کوتاه با Toxins هیچ درمان دیگری نداشته است میتوان آن را بهبود خود بخود سرطانی دانست زیرا کلیه اطباء درمان مزبور را نیز زائد و بی اثر میدانند .

عوامل موثر در بهبود خود بخود سرطانها

بنظر میرسد که در کلیه موارد یک عامل منحصر بفرد در بهبود خود بخود سرطانها نباشد و عوامل متعددی در کار باشند که از بین عوامل ذکر شده در نشریات پزشکی به نکاتی میپردازیم که احتمال اثر آنها بیشتر است ،

۱- قطع جریان خون و بهم خوردن وضع متابولیسم بدن از نظریات Ewing است ، نامبرده معتقد بود که قطع جریان خون به تومر یکی از عواملی است که میتواند باعث مرگ سلول و از بین رفتن کامل تومر شود همانطوریکه در تومر های خوش خیم و در تومر های پوستی و پولیپ های مخاطی پایه دار اگر بعلتی عروق در پایه تحت فشار قرار گیرد و خون به قسمت اصلی تومر نرسد تومر را از بین میبرد ، در تأیید نظریه فوق گزارش Hubbard و Waugh میباشد که بنظر نامبردگان بهبود خود بخود پولیپوز فامیلیال در تعقیب Subtotal Heosigmoidostomy, Subtotal Colectomy بعلت کم شدن جریان خون و بالنتیجه مرگ سلولهای تومر میباشد Bartlett و همکارانش در مطالعه چهار مورد تومورهای مادرزاد بافت همینند بدین - نتیجه رسیده اند که یکی از عوامل بهبود تومرهای مذکور Degeneration خود بخود در آنها میباشد .

۲- Ewing یکی دیگر از علل بهبود خود بخود در سرطانها را آیبسه و چرکی شدن تومر میدانند .

۳- Spencer یکی از عوامل موثر در منهدم شدن سلولهای تومرال را خونریزی در تومر میدانند .

۴- وابستگی سرطان برای رشد به هرمن خاص ، بنظر میرسد رشد سرطانهای پستان وابستگی به وضع هورمون های جاری در بدن داشته باشند و تغییر وضع هورمونال بدن باعث قطع رشد آنها میشود .

Dobson و Ray معتقدند مواردی که بهبود سرطان پستان را پس از متاستاز به غدد فوق کلیوی و هیپوفیز پیش آورده ممکنست به این علت باشد که اثر ترشح هورمون این اعضاء در بدن که برای رشد سرطان پستان لازم بوده از بین رفته باشد ، همچنین بنظر میرسد هرمن های جنسی در توقف رشد ملانوم ها موثر باشد .

White در مطالعه ملانوم ها متوجه شده با وجود شیوع مساوی آن در هر دو جنس مع الوصف در زنان طول عمر پس از ابتلاء بیش از مردان است مضافاً اینکه هرچه بیماران مسن تر باشند طول عمر پنج ساله آنها کمتر است ، شاید علت ندرت ملانوم ها قبل از بلوغ نیز همین باشد .

۵- اثر عوامل تنظیم کننده ایمنی بدن - امروزه اغلب محققین معتقدند که بدن در برابر سرطانها مقاومت نشان داده وسی

میکنند نظارت بر رشد تومور را در اختیار گیرد و آنرا متوقف سازد، گرچه معمولاً از عهده این عمل بر نمی آید ولی در مواردی ممکنست این قدرت را بیاید بالاخص در مورد بهبود ملانوم ها بیشتر نظر متوجه این عامل است .

بنظر Smither بهبود خودبخودی ملانوم ها پس از عمل جراحی ناقص و برداشت قسمتی از تومر بعلت این است که وضع مصنوعیت بدن بعلت کم شدن مقدار بافت سرطانی بنفع مریض تغییر میکند و بدن قادر میگردد نظارت کامل بر بقیه نسج سرطانی را اجراء کند- همچنین در مواردی از بیماران مبتلی به ملانوم دیده شده که پس از انتقال خون از بیمار دیگری که مبتلی به ملانوم در حال بهبود بوده بهبودی حاصل شده است .

Mc Cune, W.S. Teimourian , Summer, W.C.

در اینگونه موارد معتقدند که Antibody علیه تومر از خون بیمار بهبود یافته بوسیله خون به بیمار مسورد معالجه انتقال داده شده و باعث بهبودی شده است .

۶- قطع جریان ادرار در بهبود خودبخود سرطانهای مثانه - چون بهبود خودبخود در سرطانهای مثانه اغلب در بیماران مشاهده شده که حالب را قطع کرده و بهرکتوم متصل نموده اند بنظر Smither ادرار ممکنست حاوی ماده ای باشد که برای رشد سلولهای تومرال موثر است و چون در ارتباط حالب به رکتوم جریان ادرار وجود ندارد امکان توقف رشد سلولهای سرطانی پیش بینی میشود .

۷- تبدیل سلولهای سرطانی به سلولهای بالغ بدون خواص سرطانی - بهبود خودبخود که خصوصاً در Neuroblastoma ذکر شد تبدیل سلول سرطانی بعلت تکامل و تمایز بیشتر و تبدیل آن به سلول بالغ بدون خاصیت سرطانی است ، بدین معنی که سلول سرطانی نوربلاست در

اثر تکامل تبدیل به سلول گانگلیونر عصبی میشود و چون سلول گانگلیونر عصبی تکامل یافته است و دیگر قدرت ازدیاد ندارد بنا بر این نوروبلاستوم تبدیل به یک گانگلیونورم میشود که تومر مزبور تومری خوش خیم است و با برداشتن آن با عمل جراحی بیمار بهبود می یابد چنانچه یک مورد آن در ابتدای این فصل ذکر شد .

باشد که توجه همکاران به امکانات ذکر شده با آنکه نادر است موجب شود که از ادامه معالجه بیمار سرطانی خودداری نکنند و امیددی به بیماران خود دهند تایاس و ناامیدی و چه بسا خودکشی علت اصلی مرگ بیماران نگردد .

از طرف دیگر این موضوع را باید یادآور شد که سیستم هیستو کمپاتیبیلیته (Histocompatibility System)

در تسهیل یا ممانعت از رشد سرطان دخالت مستقیم دارد . مخصوصاً "اگر تومور سرطانی بر اثر ویروس نوع RNA پوشینه دار ایجاد شده باشد ، زیرا در این حالت بعلت قرابت آنتی ژنیک بین پوشینه ویروس و سیستم HLA ویروس یا سهولت بیشتری وارد سلول شده و ایجاد تومور میکند ، حال اگر بدن تحت شرایطی مثلاً در زنانی که چند بار حامله شده اند بر علیه سیستم HLA جنین ایمن شده باشد امکان ورود ویروس در سلول کاهش یافته و ابتلاء به تومورهای سرطانی کمتر می شود . بعلاوه فعالیت سیتوتوکسیک لنفوسیت های حساس در کاهش ایجاد تومورهای سرطانی نقش مستقیم دارند و بدن ضمن دفاع اختصاصی از طریق تکامل ایمنی سلولی قادر به مبارزه با تومورهای سرطانی خواهد بود ، با اینحال استفاده از سرم بیماران بهبود یافته در کاهش تکامل تومورهای سرطانی با تردید مورد قبول قرار گرفته است ، از طرف دیگر ایجاد برخی مواد ایمنودپرسور مثل آلفا توپروئین ها از شدت تکامل تومور سرطانی جلوگیری مینماید .

## REFERENCES

1. DUNPLY, J.E.: Some Observation on the Natural behaviour of cancer in man, New. Eng. J. Med. 242:167-1950.

2. WILLIS, R.A.: The spread of Tumours in the human Body. P . 85 Butterworth & Co. 1952.
3. SMITHERS. D.W.: A clinical Prospect of the cancer problem P. 50-52 E & S. Livingstone 1960.
4. EVERSON, C.T. COLE W.H.: Spontaneous regression of Cancer P 4-6 Saunders Comp. 1966.
5. BOYERS L.M.: Letters to the editors JAMA 152:986, 1953.
6. EVERSON, C.T. COLE, W.H.: Spontaneous regression of Cancer P.7, Saunders Comp. 1966.
7. SUMMER, W.C. Spontaneous Regression of Human MELANOMA Cancer 13 - 79, 1960.
8. FOX, F. DAVIDSON, J., THOMAS, L.B.: Maturation of Sympathico Blastoma into Ganglioneuroma Cancer 12 - 108, 1959.
9. HUBBARD, T.B. Jr.: Familial Polyposis of the colon Amer. Surg. 6, 577 - 1957.
10. VAUGH, J.M., HAPPA R.A., And Spencer, The Surgical management of Multiple Polyposis. Ann. Sug. 159, 149 - 1964.
11. BART LETT, R.C., OTIS, R.D. And LAAKSO, A.O.: Multiple Congenital Neoplasms of Soft Tissues. Cancer, 14, 914-1961.
12. SPENCER, R.P.: Malignant Melanoma Medical Progress, New Eng. J. Med. 532,18 - 1955.
13. DOBSON, L, DICKEY, L.B.: Spontaneous Regression of malignant Tumors. Amer. J. Surg. 92, 162 - 1956.
14. RAY, B.S.: Spontaneous Regression of Cancer. Ann. Surg. 144, 366 - 1956.
15. WHITE, L.P.: Studies on Melanoma New Eng. J. Med. 260;789 - 1959.
16. SMITHERS, D.W.: A clinical prospect of the cancer problem cancer 55: 56 - 1960.
17. SUMMER, W.C.: Spontaneous Regression of Melanoma Cancer G: 1040 - 1953.
18. TEIMOURIAN, B. McCUNE, W.S.: Surgical Management of Malignant Melanoma Amer. Surg. 29: 515 - 1963.