دکتر بقراط صفائی *

درمان ایمنی سرطانها

مقدمه :

بین روشهائی که برای تخریب سلولهای سرطانی بکار میروند از واکنش‌های ایمنی نیز سخن بمیان آمده است. این واکنش‌ها بواسطه اثر مستقیم سلولهای واجد مصونیت (Immuno competante) یا با آنتی‌کورهای هومودی (humural) که بوسیله آنها ایجاد میشوند مشخص میگردند . گرچه تاثیر اونکولیتیك (oncolytique) این واکنش‌های ایمنی روی تومورهای تجربی بعد ازمدتها نشان داده شده است ولی ایمن درمانی سرطانهای انسانی که براساس علمی با امتحانات جدی پیگیر شده باشد تاسالهای اخیر بطور استثنائی بوده است.

اساساً امتحانات تجربی نزد حیوانات روی تومورهای پیوند شده و درپیش میزبانان الوژنیك (allogénique) بوده و پاسخ ایمنی آنها مانند پاسخ برضد آنتی ژنهای معمولی بوده است .

برحسب معلومات کلاسیك جاری هیچ دلیلی وجود ندارد که در مورد سرطانهای خود بخودی (Spontané) و ایزوژنیك ما منتظر چنین واکنش هائی ازطرف میزبان تومور باشیم .

ایمن درمانی :

یاخته‌های سرطانی دارای آنتی‌ژنهای خاصی هستند و این آنتی ژنها در مورد سرطانهائی که بوسیله ویروسها تولید شده باشند مختص همان ویروسهای سرطان زا میباشند .

همچنین مختص تومورهائی هستند که بوسیله موادشیمیائی (Carcinogène) ایجاد شده‌اند .

تحقیق چنین آنتی‌ژنی درسرطان انسانی بوسیله اکیپ کلن (Klein) و همکارانش درسال ۱۹۶۶ انجام شده . آنها نتایج مقدماتی را بدین شکل که سلولهای هماتوسارکوم افریقائی دارای آنتی‌ژن تازه‌ای (Néoantigène) هستند منتشر کردند .

---

* دانشیار گروه داخلی
متصدی شیمی درمانی سرطانها در بخش تاج پهلوی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

سوتان (Sauthan) در۱۹۶۷ دلایل زیادی ازروی تجارب بالینی جمع‌آوری کرد که بنفع وجود چنین آنتی‌ژنی درسرطانهای انسانی بود .

این تذکر مهم و واقعیتی که شیمی درمانی تاکنون فقط موفق بدرمان دوتیپ سرطان : کوریو کارسینوم جفتی (choriocarcinome placentaire) ولنفوسارکوم افریقائی که‌هردو دارای واکنشهای مصونیتی واضح هستند شده فعالیت برخـی سرطان‌شناسان را برای وارد-کردن روشهای مختلف ایمن درمانی درکلینیك انسانی کاملا منطقی جلوه داده است.

ولی باید دانست که اینکار فقط بااکیپ‌های مجهز وکاملا مطلع به دانشهای تجربی که باید آزمایشهای درمانی و علمی آنها بادقت کامل دنبال شود میسر خواهد بود .

در ۱۹۶۶ یك دسته از افراد مجرب بوسیله O.M.S در ژنو گرد آمدند تا اطلاعات علمی‌کنونی را مورد بحث قرار دهند البته این اطلاعات بیشتر مربوط به تومورهای‌تجربی و بطور محدود شامل تومورهای انسانی بود درپایان مذاکرات آنها ادامه مطالعات تجربی و درصورت امکان تحقیقات بالینی ایمنی شناسی (Immunologie) تمام تومورهـا ، بویژه روش ایمن درمانی را تشویق‌کردند .

ضمناً سازمان همکاری بین‌المللی برای آزمایشهای بالینی و ایمن درمانی سرطان را ستودند . پزشکان مرکز مبارزه باسرطان هم درسال ۱۹۶۷ یك جلسه مخصوص برای ایمن درمانی سرطان تشکیل دادند .

ازآن ببعد ایمن درمانی بعنوان یك وسیله درمان ضد سرطان کاملا هم پایه جراحی‌و رادیوتراپی‌وشیمی‌درمانی‌شناخته شده ازطرف‌دیگراهمیت‌آن‌بصورت پیشگیری (Preventive) و درمانی (Curative) عرضه‌گردید.

I ـ **پیشگیری** ـ مسئله‌ایمن درمانی‌بعنوان‌پیشگیری بسیار پیچیده وبغرنج است.

۱ ـ درحال‌کنونی منطقی است‌که عوامل مضعف مصونیت(Immuno_Depresseur) را بهرعلتی‌که باشند چون میتوانند قدرت سرطان‌زائی را تقویت‌کنند درنظر داشت (مانند. تحمل نوزاد به بعضی عوامل‌سرطان‌زا یابه‌آنتی‌ژن اختصاصی سرطانها ، پیری، برخی‌سرطان-زاهای شیمیائی، برخی عفونت‌ها بویژه ویروسی، برخی عوارض مادر زادی که زمینه‌رابرای ابتلا به سرطان مساعد میکنند)

۲ ـ این نظریه که عوامل مضعف مصونیت حتـی میتوانند نیـروی نمو (Potentiel) سرطانهای تجربی را تحریك‌کنند دور ازمنطق نیست .

۳ ـ چون‌واکنش‌ها یا دفاع ایمنی‌سرطانها دربرخی ازاقسام آنها مانند مرض‌هوچکن و دربعضی از ادوار تحولی آنها بخصوص درمراحل پیشرفته کم میشوند . تصور میرود بهتر

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

چنانکه درچندین سرطان اولیه باپیوند قطعه‌ای ازتوموری که بوسیله بیوپسی برداشته شده وآنرابا تاباندن اشعه غیرقابل زندگی کرده وبعدمحل پیوند راتحت تشعشع قرارداده‌اند افزایش رگرسیون مشاهده کرده‌اند. نزد خرگوش توانسته‌اند ۱۰ تا ۶۰٪ وفور برگشت (regression) پاپیوم راکه دراثر ویروس شوپ (Shope) پیداشده بود بواسطه پیوندکردن تک‌های توموراتولوگ (outologue) دست نخورده افزایش دهند.

در صورتیکه تجویز شیره سلولی (homogénate) و سلولهای خراب شده (désorganisée) دراثرانجماد بی‌اثربوده‌اند.

بدون گفتگو بهترین وسیله ایمن‌شناسی پیوند تومور الوژنیك (Alogénique) است که دارای همان آنتی‌ژن سرطانی باشدکه سرطان شخص‌مورد واکسینه دارامیباشد.

در سرطانهای بامبدأ ویروسی شاید یك چنین‌کاری منطقی و میسر باشد .

امروزه بازهم شرایطیك واکسیناسیون خوب را نمیتوانند دقیقاً تعیین نمایند .

بنظر میرسدمقدار آنتی‌ژن مصرفی وظیفه یکی ازعوامل مهم را بعهده دارد زیرامقدار ناکافی بی‌نتیجه خواهد بود و مقدار خیلی زیاد ممکن‌است سبب‌فلج ایمنی‌پدیده تسهیل‌شود.

همچنین حالیه نمیتوانند موارد استعمال واکسیناسیون را بدقت تعیین کنند بطورکلی واکنش های ایمنی روی تومورهائی‌که تعداد سلولهای آنها زیاد نباشد مؤثر است و همچنین در روی تکثیر توده سلولهای سرطانی که دارای موتانهای حساس باثرایمونولژی باشند اثر میکند البته نسبت این موتانها (mutant) در آغاز کمتر از مراحل بعدی پیشرفت تومور است .

باید یادآور شد کـه ایمن درمـانـی فعال حتی ممکن است منتج بیك ٰروندااستحاله (transformation) بدخیمی نزد حیوانات‌نوزادیکه تازه به ویروس SV.40 یا ادنوویروس ۱۲ آلوده شده‌اند بشود هامستر(hamster) ممکن است در جریان دوره مخفی (latence) بوسیله مقدار زیاد ویروس یا با سلولهای ایزوژنیك (isogenique) زنده با سلولهای تشعشع یافته (irradiée) که قبلا بواسطه ویروس آلوده‌یاترانسفورمه شده باشند ولی در هنگام‌تزریق سالم باشند مصون شود .

بنابراین فایده خاصی برای‌امتحانات احتمالی‌نزدانسان بنظر میرسد یعنی ازمصونیتی که برای هامستر آلوده با SV.40 بوسیله سلولهای انسانی‌که بواسطه این ویروس استحاله یافته‌اند پیش میآید بایداستفاده‌کرد .

تنها آزمایشی که حالیه نزد بیماران سرطانی انجام شده محدود است به امتحانات درمانی نزد بیماران لوسمی‌که شیمی درمانی در نزد آنها ایجاد یك رگرسیون‌کرده است .

معمولا بآنها بطور هفتگی توده‌ای از سلولهای نئوپلازیك راکه از بیماران متعددمبتلا بهمان نوع مرض گرفته‌اند نزریق مینمایند .

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

نتایج مقدماتی تشویق کننده بوده است . اما برگشت مرض (recul) و تعداد افراد حالیه برای تعبیر ارزش آماری و اعلام احتمالی آن ناکافی است .

ازطرف دیگر کلیفورد (Clifford) در ۱۹۶۶ - دوازده بیمار مبتلا به هماتوسارکوم افریقائی را بواسطه تزریق سلولهای توموری اتولوگ یا الوژنیك که تا ۶۰۰r اشعه دیده بودند درمان کرده است در سه مورد برگشت علائم کامل نزد بیماران دیده است .

باید متذکر گردید که اکیپ های مختلف حالیه تمایل پیدا کرده اند تا بوسائلی آنتی ژنها را تغییر دهند بطوریکه بدون تغییر خصوصیت (spécificité) آنها قدرت آنتی ژنیك شان حفظ میشود .

از بین روشهای مطالعاتی که در آزمایشگاههای زیادی دنبال شده میتوان تابش اشعه ماورای بنفش (U.V.) واشعه ایکس و همچنین معاونت (adjonction) هاپتن ها (hapténe) و تشکیل کومپلکس (complexe) با پروتئین های خارجی را ذکر کرد. نتایج حاصله که از طرف ژاسمن وروزنفلد در سال ۱۹۶۷ بایدو استامید گزارش شده بسیار تشویق کننده بوده است .

روش کار: یك دوره تزریق هفتگی با تعداد ۴×۱۰^{۱۶} سلول لوسمیك انجام میشود این سلولها را از بیماران مبتلا به لوسمی حاد که از نظر سیتولوژی بهمین نوع بیمار مورد واکسینه گرفتار هستند میگیرند .سلولها را در مرحله پیشرفت مرض تهیه کرده ودر منهای ۷۰ درجه سانتی گراد نگهداری میکنند .

ده تزریق اولیه را با فورمل (formol) بمنظور خنثی کردن اثر ویروس انجام میدهند .

بقیه تزریق هارا پس از تابانیدن اشعه بمقدار ۴۰۰۰ (rade) در روی سلولهای یخ زده دنبال میکنند .

ایمن درمانی غیرفعال (Passive)

ایمن درمانی غیر فعال عبارت است از تجویز سروم یا ایمونوگلوبولین های دهنده (donneur) مصون شده شخص بیمار .

نزد حیوان تهیه سروم های سیتوتوکسیك (Cytotoxique) برضد لوسمی های لنفوئید بواسطه مصون ساختن دریافت کننده ها (receveur) هترواسپسیفیك ها (hetero - specifique) والوژنیك ها یا ایزوژنیك ها آسان است .

این سروم ها درداخل لوله برضد لوسمی ها موثر نیستند مگر آنکه درموقع تزریق تعداد سلولها کم باشند .

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

ولی در ۴ روز قبل از تشعشع به بیمار مقدار $200mg/m^2$ از اتیوپرین (azathiopreine) در روز می‌دهند و در عین حال $400mg/m^2$ در یك تزریق واحد پردنیزولون تجویز میکنند بعد بهمان مقداری که می‌خواهند پیوند سلولی تزریق کنند از بیمار خون میگیرند .

تعداد سلولهای لازم را از یك تا ۶ نفر از اطرافیان بیمار تهیه می‌نمایند وقبلا آزمایش های زیادی انجام می‌دهند که قدرت آنتی ژنی لوکوسیتی آنها را معلوم می کنند . مقدار پیوند را در یك تا ۵ روز تزریق می کنند .

۲ ــ ترانسفوزیون گلبولهای سفید الوژنیك نزد لوسمی ها سبب رمیسیون های کوتاه حتی نزد بیمارانی که نسبت به شیمی‌درمانی مقاوم شده‌اند گردیده است . باین منظور مقدار ۶×۱۰^{۱۰} یا ۲×۱۰^{۱۱} سلول تزریق می کنند .

۳ ــ تزریق سلولهای لنفوئید هتروآسپسیفیك مصون شده در پلورزی ها و اسیت های سرطانی سبب چندین مورد رگرسیون کامل ترشحات شده است.

برای این کار ابتدا مایع اسیت را سانتریفوژ می‌کنند بعد آنرا بفاصله هر سه روز از راه زیر جلدی بخرگوش تزریق می کنند حیوان را بعد از سه روز ویا بعداز ۴ روز تزریق می کشند سلولهای طحال آنرا جدا کرده بمقدار ۲×۱۰^{۹} سلول درمحیط جنب وشکم تزریق می‌نمایند .

اینها هستند چند روش ایمونوتراپی که براساس فرضیه هائی قرار دارند که ارزش آنها بواسطه تجارب نشان داده شده است و موضوع امتحانات علمی نزد انسان شده‌اند .

حالیه بسیار زود است که بتوان آینده این روش و موارد استعمال احتمالی آنها را پیش‌بینی کرد . برخی از آنها خیلی فعال و حتی خطرناك هستند .

آیا برخی از اعمال جراحی در آغازکار مشکل نبودند ؟

ایمن درمانی بالینی قدم های اولیه را برمیدارد بنابراین بسیارکار ظریف و دقیقی است لذا باید بامنتهای احتیاط انجام شود بهترین وسیله برای موفقیت عبارت است ازمحدود کردن امتحانات بر نظریه های مبتنی براساس محکم و معلوم بیولوژیك .

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

منابع و مأخذ

۱ ـ بحث پاسخ مصونیتی نزد بیماران مبتلا به‌کوریوکارسینوم جفتی در لیـژ (Liège) در سال ۱۹۶۷

۲ ـ اثر یدواستامیدروی ویروس C.R. Acad. Sci. 1967, 264 , 511

۳ ـ ایمن‌شناسی هوموگرف تومورنزد موش (بیولوژی هوموگرف) Ivol, C.N.R.J. edit , Paris. 1967

۴ ـ واکنش پیوند برضدمیزبان C.R. Acad. Sci. 1966 , 263 , 1433.

۵ ـ درمان بیماران مبتلا به‌لوسمی با اشعه و انتقال مغزاستخوان Rev. Fs. et. Clin. Biol. 1959 , 4 , 675

۶ ـ پیوند مغز استخوان نزد لوسمی‌ها بعد از اشعه Rev.Hématol. 1960 , 15, 115

۷ ـ مطالعه بواسطه تست B. C. G. درشیمی درمان سرطانها Mathe 1967

۸ ـ انتقال ماده انتخابی‌بوسیله یك‌سلول سرطانی Coll. intern. CN. R. S. Montpellier 1959

۹ ـ سمپوزیوم U.I.C.I.C . درشیمی درمانی تومور بورکیت 1966

۱۰ ـ ایمونوتراپی سرطانها Ses. Rap. Techn. 1966 , 344 o.M.S.)

۱۱ ـ ایمونوتراپی ازمرکز مبارزه باسرطان پاریس 1967

۱۲ ـ ایمونوتراپی Presse Medicale 1967 no 19, 6.947

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]