

## درمان ایمنی سرطاناتها

مقدمه :

بین روشهایی 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 آنتی کورهای هوموری (humoral) که بوسیله آنها ایجاد میشوند مشخص میگردند. گرچه تاثیر اونکولیتیک (oncolytique) این واکنشهای ایمنی روی تومورهای تجربی بعد از مدتها نشان داده شده است ولی ایمن درمانی سرطاناتهای انسانی که براساس علمی با امتحانات جدی پیگیر شده باشد تا سالهای اخیر بطور استثنائی بوده است. اساساً امتحانات تجربی نزد حیوانات روی تومورهای پموند شده و درپیش میزبانان الوژنیک (allogénique) بوده و پاسخ ایمنی آنها مانند پاسخ برضد آنتی ژنهای معمولی بوده است.

برحسب معلومات کلاسیک جاری هیچ دلیلی وجود ندارد که در مورد سرطاناتهای خود بخودی (Spontané) و ایزوژنیک ما منتظر چنین واکنش هائی از طرف میزبان تومور باشیم.

### ایمن درمانی :

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

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

تحقیق چنین آنتی ژنی در سرطان انسانی بوسیله اکپ کلن (Klein) و همکارانش در سال ۱۹۶۶ انجام شده. آنها نتایج مقدماتی را بدین شکل که سلولهای هماتوسارکوم افریقائی دارای آنتی ژن تازه ای (Néoantigène) هستند منتشر کردند.

سوتان ( Sauthan ) در ۱۹۶۷ دلایل زیادی از روی تجارب بالینی جمع آوری کرد که بنفع وجود چنین آنتی ژنی در سرطاناتهای انسانی بود .

این تذکر مهم و واقعیتی که شیمی درمانی تاکنون فقط موفق بدرمان دوتیپ سرطان : کوریو کارسینوم جفتی (choriocarcinome placentaire) و لنفوسار کوم افریقائی که هر دو دارای واکنشهای مصنوعیتی واضح هستند شده فعالیت برخی سرطان شناسان را برای وارد کردن روشهای مختلف ایمن درمانی در کلینیک انسانی کاملاً منطقی جلوه داده است .

ولی باید دانست که اینکار فقط با اکیپهای مجهز و کاملاً مطلع به دانشهای تجربی که باید آزمایشهای درمانی و علمی آنها با دقت کامل دنبال شود میسر خواهد بود .

در ۱۹۶۶ يك دسته از افراد مجرب بوسیله O.M.S در ژنو گرد آمدند تا اطلاعات علمی کنونی را مورد بحث قرار دهند البته این اطلاعات بیشتر مربوط به تومورهای تجربی و بطور محدود شامل تومورهای انسانی بود در پایان مذاکرات آنها ادامه مطالعات تجربی و در صورت امکان تحقیقات بالینی ایمنی شناسی ( Immunologie ) تمام تومورها ، بویژه روش ایمن درمانی را تشویق کردند .

ضمناً سازمان همکاری بین المللی برای آزمایشهای بالینی و ایمن درمانی سرطان را ستودند . پزشکان مرکز مبارزه با سرطان هم در سال ۱۹۶۷ يك جلسه مخصوص برای ایمن درمانی سرطان تشکیل دادند .

از آن بیعد ایمن درمانی بعنوان يك وسیله درمان ضد سرطان کاملاً هم پایه جراحی و رادیوتراپی و شیمی درمانی شناخته شده از طرف دیگر اهمیت آن بصورت پیشگیری ( Preventive ) و درمانی ( Curative ) عرضه گردید .

۱ - پیشگیری - مسئله ایمن درمانی بعنوان پیشگیری بسیار پیچیده و بغرنج است .  
۱ - در حال کنونی منطقی است که عوامل مضعف مصونیت (Immuno- Depresseur) را بهر علتی که باشند چون میتوانند قدرت سرطان زایی را تقویت کنند در نظر داشت ( مانند . تحمل نوزاد به بعضی عوامل سرطان زا یا به آنتی ژن اختصاصی سرطاناتها ، پیری ، برخی سرطان- زاهای شیمیائی ، برخی عفونتها بویژه ویروسی ، برخی عوارض مادر زادی که زمینه را برای ابتلا به سرطان مساعد میکنند )

۲ - این نظریه که عوامل مضعف مصونیت حتی میتوانند نیروی نمو ( Potentiel ) سرطاناتهای تجربی را تحریک کنند دور از منطقی نیست .

۳ - چون واکنشها یا دفاع ایمنی سرطاناتها در برخی از اقسام آنها مانند مرض هوچکن و در بعضی از ادوار تحولی آنها بخصوص در مراحل پیشرفته کم میشوند . تصور می رود بهتر

چنانکه در چندین سرطان اولیه با پیوند قطعه‌ای از توموری که بوسیله بیوپسی برداشته شده و آن را با تاباندن اشعه غیر قابل زندگی کرده و بعد محل پیوند را تحت تشعشع قرار داده‌اند افزایش رگرسیون مشاهده کرده‌اند. نزد خرگوش توانسته‌اند ۱۰ تا ۶۰٪ و فور برگشت (regression) پاپیوم را که در اثر ویروس شوپ (Shope) پیداشده بود بواسطه پیوند کردن تگ‌های تومور اتولوگ (outologue) دست نخورده افزایش دهند.

در صورتیکه تجویز شیره سلولی (homogénate) و سلولهای خراب شده (désorganisée) در اثر انجام بی‌اثر بوده‌اند.

بدون گفتگو بهترین وسیله ایمن‌شناسی پیوند تومور الوژنیک (Alogénique) است که دارای همان آنتی‌ژن سرطانی باشد که سرطان شخص مورد واکنش دارا می‌باشد.

در سرطانهای بامبدأ و بررسی شاید یک چنین کاری منطقی و میسر باشد.

امروزه بازمه شرایطیک و اکسیناسیون خوب را نمیتوانند دقیقاً تعیین نمایند.

بنظر میرسد مقدار آنتی‌ژن مصرفی وظیفه یکی از عوامل مهم را بعهده دارد زیرا مقدار ناکافی بی‌نتیجه خواهد بود و مقدار خیلی زیاد ممکن است سبب فلج ایمنی یا پدیده تسهیل شود.

همچنین حالیه نمیتوانند موارد استعمال و اکسیناسیون را بدقت تعیین کنند بطور کلی واکنش‌های ایمنی روی تومورهائی که تعداد سلولهای آنها زیاد نباشد مؤثر است و همچنین در روی تکثیر توده سلولهای سرطانی که دارای موتانهای حساس با اثر ایمنولوژی باشند اثر میکند البته نسبت این موتانها (mutant) در آغاز کمتر از مراحل بعدی پیشرفت تومور است.

باید یاد آور شد که ایمن درمانی فعال حتی ممکن است منتج بیک رونداستحاله (transformation) بدخیمی نزد حیوانات نوزادیکه تازه به ویروس SV.40 یا ادنو ویروس ۱۲ آلوده شده‌اند بشود هامستر (hamster) ممکن است در جریان دوره مخفی (latence) بوسیله مقدار زیاد ویروس یا با سلولهای ایزوژنیک (isogenique) زنده با سلولهای تشعشع یافته (irradiée) که قبلاً بواسطه ویروس آلوده یا ترانسفورمه شده باشند ولی در هنگام تزریق سالم باشند مصون شود.

بنابراین فایده خاصی برای امتحانات احتمالی نزد انسان بنظر میرسد یعنی از مصنوعیتی که برای هامستر آلوده با SV.40 بوسیله سلولهای انسانی که بواسطه این ویروس استحاله یافته‌اند پیش می‌آید باید استفاده کرد.

تنها آزمایشی که حالیه نزد بیماران سرطانی انجام شده محدود است به امتحانات درمانی نزد بیماران لوسمی که شیمی درمانی در نزد آنها ایجاد یک رگرسیون کرده است. معمولاً با آنها بطور هفتگی توده‌ای از سلولهای نئوپلازیک را که از بیماران متعدد مبتلا به همان نوع مرض گرفته‌اند تزریق مینمایند.

نتایج مقدماتی تشویق کننده بوده است. اما برگشت مرض (recul) و تعداد افراد حالیه برای تعبیر ارزش آماری و اعلام احتمالی آن ناکافی است. از طرف دیگر کلیفورد (Clifford) در ۱۹۶۶- دوازده بیمار مبتلا به هما توسار کوم افریقائی را بواسطه تزریق سلولهای توموری اتولوگ یا الوژنیک که تا ۶۰۰۳ 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 (specificité) آنها قدرت آنتی ژنیک شان حفظ میشود.

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

**روش کار:** یک دوره تزریق هفتگی با تعداد  $4 \times 10^{16}$  سلول لوسمیک 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 و در منهای ۷۰ درجه سانتی گراد نگهداری میکنند.

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

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

### ایمن درمانی غیر فعال (Passive)

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

نزد حیوان تهیه سرومهای سیتوتوکسیک (Cytotoxique) بر ضد لوسمیهای لنفوئید بواسطه مصون ساختن دریافت کنندهها (receveur) هترو اسپسیفیکها (hetero-specific) و الوژنیکها یا ایزوژنیکها آسان است.

این سرومها در داخل لوله بر ضد لوسمیها موثر نیستند مگر آنکه در موقع تزریق تعداد سلولها کم باشند.

ولی در ۴ روز قبل از تشعشع به بیمار مقدار  $200\text{mg}/\text{m}^2$  از اتیوپرین (azathioprine) در روز می دهند و در عین حال  $400\text{mg}/\text{m}^2$  در یک تزریق واحد پردنیزولون تجویز میکنند بعد بهمان مقداری که می خواهند پیوند سلولی تزریق کنند از بیمار خون میگیرند .

تعداد سلولهای لازم را از یک تا ۶ نفر از اطرافیان بیمار تهیه می نمایند و قبلاً آزمایش های زیادی انجام می دهند که قدرت آنتی ژنی لوکوسیتی آنها را معلوم می کنند . مقدار پیوند را در یک تا ۵ روز تزریق می کنند .

۲ - ترانسفوزیون گلبولهای سفید الوژنیک نزد لوسمی ها سبب رمیسون های کوتاه حتی نزد بیمارانی که نسبت به شیمی درمانی مقاوم شده اند گردیده است . باین منظور مقدار  $10^{10} \times 6$  یا  $10^{11} \times 2$  سلول تزریق می کنند .

۳ - تزریق سلولهای لنفوئید هترو اسپسیفیک 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 می کنند بعد آنرا بفاصله هر سه روز از راه زیر جلدی بخرگوش تزریق می کنند حیوان را بعد از سه روز و یا بعد از ۴ روز تزریق می کشند سلولهای طحال آنرا جدا کرده بمقدار  $10^9 \times 2$  سلول در محیط جنب و شکم تزریق می نمایند .

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

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

آیا برخی از اعمال جراحی در آغاز کار مشکل نبودند ؟

ایمن درمانی بالینی قدم های اولیه را بر میدارد بنا بر این بسیار کار ظریف و دقیقی است لذا باید بامنتهای احتیاط انجام شود بهترین وسیله برای موفقیت عبارت است از محدود کردن امتحانات بر نظریه های مبتنی بر اساس محکم و معلوم بیولوژیک .

## منابع و مأخذ

- ۱ - بحث پاسخ مصونیتی نزد بیماران مبتلا به کوریوکارسینوم جفتی در لیژ ( Liège ) در سال ۱۹۶۷
- ۲ - اثر یدواستامیدروی ویروس C.R. Acad. Sci. 1967, 264 , 511
- ۳ - ایمن شناسی هوموگراف تومور نزد موش ( بیولوژی هوموگراف ) Ivof, C.N.R.J. edit , Paris. 1967
- ۴ - واکنش پیوند برضد میزبان C.R. Acad. Sci. 1966 , 263 , 1433.
- ۵ - درمان بیماران مبتلا به لوسمی با اشعه و انتقال مغز استخوان Rev. Fs. et. Clin. Biol. 1959 , 4 , 675
- ۶ - پیوند مغز استخوان نزد لوسمی ها بعد از اشعه Rev.Hématol. 1960 , 15, 115
- ۷ - مطالعه بواسطه تست B. C. G. در شیمی درمان سرطانها Mathe 1967
- ۸ - انتقال ماده انتخابی بوسیله یک سلول سرطانی Coll. intern. CN. R. S. Montpellier 1959
- ۹ - سمپوزیوم U.I.C.I.C. در شیمی درمانی تومور بزرگیت 1966
- ۱۰ - ایمونوترابی سرطانها Ses. Rap. Techn. 1966 , 344 o.M.S.)
- ۱۱ - ایمونوترابی از مرکز مبارزه با سرطان پاریس 1967
- ۱۲ - ایمونوترابی Presse Medicale 1967 no 19, 6.947