

«ایمنی درمانی سرطان»

دکتر ابوالقاسم بنی‌هاشمی * دکتر میرهادی مرتضوی **

باز نمودهای ایمنی ویژه‌ای چه از نظر سلولی چه از نظر هومورال دارند (۸ و ۴۰ و ۵۶ و ۵۷ و ۷۷) .
بر پایه این آگاهی از پنجاه سال پیش استفاده از مکانیسم های ایمنی در درمان غده های بدخیم آغاز شد و رفته رفته اساس علمی آن استوار گردید (۵۰ و ۱۱۵) .
ایمنی درمانی سرطان يك روش درمانی است با این هدف که یا تظاهرات ایمنی موجود در بدن تقویت شود و یا اگر مانعی برای آشکار شدن این تظاهرات وجود دارد ، برطرف گردد تا از این راه همه سلولهای سرطانی در بدن نابود شوند .

دستگاه ایمنی بدن دارای عوامل گوناگونی است که در جنگ میان میزبان و غده سرطانی نقش مهمی دارند . این عوامل عبارتند از عناصر سلولی مانند لنفوسیت هائی از منشاء تیموس و لنفوسیت هائی از منشاء مغز استخوان ، سلولهای پلاسماتیک و ماکروفاژها و عوامل مختلف هومورال دیگر .
بنابراین بطور خلاصه میتوان از امکانات زیر برای ایمنی درمانی استفاده کرد :

۱ - ایمنی درمانی غیر فعال (استفاده از عناصر هومورال) .

۲ - ایمنی درمانی سازشی (adoptive) (استفاده از عناصر سلولی) .

۳ - ایمنی درمانی فعال (تقویت و تحریک قوای ایمنی و دفاعی موجود) .

۴ - دفع و قطع موانع ایمنی (دفع و جداسازی و قطع عوامل مهار کننده ایمنی) .

ایمنی درمانی غیر فعال :

ایمنی درمانی غیر فعال عبارتست از تزریق آنتی کور، باین امید که ایمونوگلوبولین های تزریق شده بتوانند آنتی-کورهای سمی برای سلولهای سرطانی بسازند (۵ و ۷۳) .
البته روشی که بیشتر موفقیت آمیز است دادن پادتن ویژه غده است که از راه ایمن کردن يك حیوان با آنتی ژن خالص تومور بدست آمده باشد . این کار هنوز انجام پذیر نیست چه

از زمانهای پیش بسیاری از پزشکان بر این عقیده بودند که مکانیسم های ایمنی برپیدایش و رشد غده های بدخیم مؤثر است و علت نتیجه گیری و تقویت این فکر مسائل زیر بوده است :

۱ - بسیاری از غده ها مدت زمانی بصورت موضعی باقی میمانند .

۲ - در بافت برداشته شده از بیمارانی که مدت درازی زنده مانده اند ، پیدایش سلولهای لنفوسیت و پلاسموسیت در غده های لنفاوی و هیپرپلازی فولیکولها مشاهده شده است (۶۲، ۵۹، ۶۰) .

۳ - در برخی از غده ها خودبخود Remission ایجاد میشود (۱۶ و ۱۰۰) .

۴ - در بیماریهائی که موجب ضعف دستگاه دفاعی و ایمنی بدن میشوند ، آمادگی برای پیدایش تومورها بیشتر است (۲۷) .

۵ - در بیمارانی که پیوند کلیه و در پی آن ایمنی درمانی انجام گرفته ، شیوع غده های بدخیم بیشتر بوده است .

۶ - متناسزهائی که در يك کلیه پیوندی بوجود می آیند ، پس از قطع درمان ایمنی یا کوچک میشوند و یا از بین میروند (۱۲۰) .

۷ - تنها غده ای که به شیمی درمانی پاسخ مثبت و مداوم میدهد کوریون اپیتلیوم است که از نظر ایمنی دارای ویژگی هائی است (۲ و ۲۵) .

دهها سال پیش ، برای نخستین بار ، از راه پیوند بافت های سرطانی به حیوانات دارای شرایط ارثی برابر ، به تظاهرات ایمنی ویژه تومورها پی بردند (۲۴ و ۳۰ و ۸۴) و امروزه آشکار است که در بیشتر حیوانات که در آنان تومور آزمایشی بوجود آورده اند ، تومور ها آنتی ژن های اختصاصی نسجی ساخته اند (۴۰) .

در سالهای اخیر دانشمندان توانسته اند با روش آزمایش های *in vitro* نشان دهند که تومور های انسانی مانند سارکوم ، ملانوم ، نوروپلاستوم و تومور ویلمز ، سرطان روده بزرگ ، سرطان پستان ، سرطان تخمدان و سرطان مثانه

* دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی داریوش کبیر .

** استادیار بخش داخلی مرکز پزشکی رضایه ای

لنفوسیت‌های در گردش خون را قابل ایمنی میکند، بدانگونه که مثلاً پیوندهای پوست از نو دفع میشوند. از این رو در بیماران دچار تومور با فقدان ایمنی سلولی، پیوند تیموس چنین انجام گرفت که هنوز از نظر بالینی نتیجه چشم‌گیری نداده است (۸۷ و ۹۴).

ایمنی درمانی فعال (Active Immunotherapy):

این روش از دیگر راهها گسترش بیشتری یافته و به سه شکل گوناگون انجام پذیر است:

الف - یک شکل غیر اختصاصی که در آن از عوامل فعال کننده و یا کمکی ایمنی و یا تسریع کننده‌های آن، استفاده میکنند.

ب - یک شکل اختصاصی بصورت تجویز آنتی‌ژن‌های تومور.

ج - ترکیبی از دو شکل بالا.

ایمنی درمانی فعال غیر اختصاصی:

در سالهای گذشته کوشش بسیار شد که دستگاه ایمنی را بطور غیر اختصاصی تحریک نمایند. مثلاً Pack عده‌ای از بیماران دچار ملانوم را با مایه‌های درمانی در چند بیمار به موفقیت رسید.

Mathe و همکارانش (۶۴) از Freund Adjuvants

در بیماران هوجکینی استفاده کردند ولی اینکار بعلت بروز نکروز در محل تزریق کنار گذارده شد.

در آزمایش بر حیوان، این درمان با BCG (Bacillus Calmette-Guerin) موثر افتاد (۷۹) و بسیاری از پژوهشگران را به پیروی از این روش درمانی در انسان رهنمون گشت.

Mathe و همکارانش (۶۴) این درمان را در لوسمی بکار بردند. پس از شیمی درمانی مایه BCG در خراش‌های سطحی پوستی وارد شد ولی یک موفقیت درمانی با BCG تنها و بی‌استفاده از دارو بدست نیامد.

Morton و همکاران (۷۵) مایه BCG را در گره‌های ملانوم تزریق کردند. اینان بیمارانی بودند که جراحی دیگر در آنان بی‌اثر بود، در یک بیمار پس رفتن ملانوم تا ۲۵ سال پس از درمان نیز قابل ملاحظه بود. دیگران نیز این راه درمانی را در چند مورد آزمایش شده بی‌اثر ندانسته‌اند (۵۲).

Hunter-Craig و همکارانش (۴۶) ۱۹ بیمار دچار ملانوم را بطور موضعی با تزریق مایه آبله درمان کردند. در ۵ بیمار پس از گذشت ۲ تا ۲۲ ماه هیچگونه نشانه بالینی که نمایانگر بزرگتر شدن تومور باشد، بچشم نخورد. Tritsch (۱۱۲) توانسته است متاستازهای ملانوم را با مایه آبله و Freund adjuvant از بین ببرد.

بسیاری از فعال‌کننده‌های سیستم ایمنی دیگر، هنوز

بدست آوردن آنتی‌ژن‌های تومور تاکنون مقدور نیست و آزمایشهای گوناگونی که در این راه انجام شده هنوز موفقیت‌آمیز نبوده است.

ایمنی درمانی سازشی (adoptive):

پایه اینگونه درمان بر وارد کردن سلول‌هایی است که مسئول ایجاد مکانیسم‌های ایمنی هستند، یعنی لنفوسیت‌ها. Schwarzenberg و همکارانش گویچه سفید بیماران دچار لوسمی مزمن میلوئید را به بیماران مبتلی به لوسمی حاد لنفوسیتی و میلوئید تزریق کردند. Newton و Donaldson لنفوسیت‌ها را از راه یک فیستول ductus thoracicus بدست آورده و به بیماران انتقال دادند. در بیماران دچار تومور مغز این آزمایش انجام گرفت که آیا تزریق لنفوسیت در فضای زیر عنکبوتیه (subarachnoid) یا مستقیماً در محل تومورها میتواند غده را کوچک کند یا نه (۱۱۳). Moore, Nadler کار تازه‌ای آغاز نمودند، بدین‌گونه که بیماران دچار ملانوم را با تزریق سلول‌های توموری یکی به دیگری، ایمن نموده و پی‌درپی لنفوسیت‌های این بیماران را بیکدیگر تزریق کردند. در دومورد توانستند متاستازها را در زمان بررسی میان ۲ تا ۵ سال از میان ببرند Krementz و همکارانش نیز به چنین نتایجی دست یافتند.

Mathe گزارش کرد که در بیماران دچار لوسمی میتوان با پیوند مغز استخوان دوران آرامش بیماری (remission) را طولانی کرد ولی گروهی این مسئله را پیش کشیده‌اند که شاید بازگشت بیماری پس از پیوند مغز استخوان مربوط به دگرگونی‌هایی است که سلول‌های پیوند شده (در اثر ویروس؟) پیدا میکنند و به لوسمی می‌گرایند (۲۰ و ۱۰۸).

گروه Moore در این مورد بررسی کرد که آیا میتوان با تزریق لنفوسیت بیماران لوسمیک به درون طحال خوک، لنفوسیت‌های ویژه ایمنی ساخت یا نه؟ دست‌آوردهای این بررسی هنوز یکدست و قانع‌کننده نیست (۹۴). شیوه درمانی adoptive با لنفوسیت این اشکال را دارد که اولاً تهیه تعدادی زیاد سلول‌های لنفوسیتی کار ساده‌ای نیست و برای خون‌دهنده ایجاد خطر میکند و گذشته از این دادن سلول‌های ایمنی هومولوگ یا حتی هتروولوگ یک واکنش بافت پیوند شده ضد میزبان (graft versus - host reaction) بوجود می‌آورد که همه بر نامه درمان را بهم میریزد.

اشکال آخرین را کوشیدند با عوامل ترانسفر لنفوسیت بر طرف کنند و این عبارتست از ماده‌ای که از لنفوسیت‌ها بدست می‌آید و با آن میتوان ایمنی سلولی را از موجودی به موجود دیگر منتقل کرد (۷ و ۱۰۹). با این روش بهبودهایی دیده شده ولی یک موفقیت پایدار در درمان بدست نیامده است.

در آزمایش بر حیوان دیده‌اند که بافت تیموس،

خاموشی گذرا (Remission) برای زمانی کم و بیش دراز برسد ولی رویهمرفته دست‌آوردها چندان رضایتبخش نبود

نازگی آزمایش امیدوارکننده‌ای را آغاز کرده‌اند .
 باین ترتیب که سلول‌های توموری را که با آنزیم‌های مخصوص برویژگی ایمنی آنها افزوده شده است ، برای ایمنی درمانی مورد استفاده قرار میدهند . در ترد موشان پس از آنکه ماده تومورال را قبلابا Neurominidase آمیختند، (۸۸) توانستند بیک بهبودی کامل دست یابند .
 Thornes و همکاران (۱۱۰) براساس این آزمایش ، بیماران دچار لوسمی حاد لنفوبلاستیک یا میلوپلاستیک را با پرفوزیون‌های Brinase درمان کردند و نتایج خوبی بدست آوردند .

ایمنی درمانی فعال چندگانه :

از سالها پیش میکوشیدند که قدرت ایمنی هوموژنات تومور را با افزودن Adjuvant Freund بیافزایند (۲۹،۲۲) ولی اینکار نتیجه یکدست نداد . تکرار این آزمایش‌ها در دوره‌های بعد نیز کمکی به پیشرفت کار نکرد و اثر درمانی را نتوانستند در برش‌های بافت‌شناسی بوضوح تأیید کنند (۱۰۷) .
 آزمایش‌های دیگری در مراحل پیشرفته تومور با مخلوطی از سلول‌های توموری خود بیمار و BCG برای ایمن کردن بیماران بی‌نتیجه ماند . در یک مورد حتی گمان براین رفت که یک پدیده Enhancement پیش آمده است (۷۰) .

گروه Mathe از سالها پیش کار خود را به ایمنی درمانی بیماران دچار لوسمی حاد لنفاتیك اختصاص داده است . پس از آنکه از BCG تنها و ایمن کردن با سلول‌های لوسمی نتیجه‌ای بدست نیامد ، (۶۴) این دو روش را باهم آمیختند و در طول چند سال يك برنامه بسیار پیچیده درمانی پدید آمد (۶۶،۶۵) . ابتدا با کورتیکوئید و داروهای سیتوستاتیک بیماران را به يك مرحله خاموشی گذرا (Remission) میرسانند ، پس از آن يك درمان کاهنده سلولی کمپلماتر با شیمی درمانی و پرتو درمانی انجام میگیرد . پس از پایان این درمان ، ایمنی درمانی آغاز میشود ، و آن عبارتست از تجویز پی درپی BCG (در خراش‌های پوستی) و Corynebacterium Parvum (داخل عضله) و تزریق زیرپوستی سلول‌های لوسمیک هوموژن (یکدست) و اشعه داده شده . با این برنامه درمانی مفصل دست آوردهای چشمگیری حاصل شد ، بطوریکه ۷ بیمار از ۲۰ بیمار ، ۳ تا ۵ سال پس از درمان ایمنی و پی‌گیری آن از نظر بالینی و خون‌شناسی تندرست بودند . يك گروه شاهد بی‌ایمنی درمانی تعقیب شد و همه این بیماران بدون استثناء دچار بازگشت بیماری شدند .

برنامه ایمنی درمانی گروه Mathe بردوپایه استوار است : ۱ - برحسب قانون Kinetik ، نمیتوان باشیمی-

مورد آزمایش قرار میگیرند (۱۱، ۳۳، ۵۳، ۵۴، ۵۸، ۶۰، ۶۲، ۶۶، ۹۳، ۱۱۱) .

آزمایشهای برخی از پژوهشگران را با
 (TEIB) , Dinitrochlorbenzol (DNCB)
 Triathyleneiminobenzochinon

برای درمان موضعی تومورهای پوستی نباید از یاد برد (۵۸، ۱۰۲، ۱۱۶) از این آزمایشها نتایج درخشانی بدست آمده است .

مسأله اینست که آیا تحریک‌کننده‌های سیستم ایمنی همه با يك مکانیسم مشترك عمل میکنند یا نه ؟ BCG Coryne Bacterium Barvum، شاید از راه فعال کردن دستگاه رتیولوآند و تلیال مؤثرند (۶۵) . این اثر تحریک‌کننده را توانسته‌اند بطور آزمایشی باثبات برسانند (۱۰۱) .
 Bordetella Pertussis شاید خاصیت تقسیم شدن سلولها را در مرحله پیش از ساختمان سلولهای آنتی‌کور ساز بالا می‌برد (۵۸، ۲۱) . برای Brucella abortus اثر بر سلولهای گوناگون مغز استخوان را مطرح میکنند (۱۱۱) .
 Poly-AU , Poly-IC. بعنوان همترازهای RNA ، ساخته شدن Interferon را زیاد میکند ، که این خود مانع ازدیاد ویروس میشود و بیشتر این تمایل وجود دارد که اثر را در این موضوع ببینید ، چه بسیاری از یافته‌ها ، مؤید اتیولوژی ویروسی بعضی از تومورهای انسانی است (۱۷) .
 آزمایش‌های نو در این مسئله ایجاد شك میکند ، زیرا تحریک‌کننده‌های Interferon هم میتوانند مانع پیدایش تومور بوسیله ویروس شوند و هم بروز تومور را بوسیله ویروس عملی کنند ، بی‌آنکه نسبتی میان اثر و عیار Interferon فعال در بدن وجود داشته باشد (۲۸) .

ایمنی درمانی فعال اختصاصی :

تحریک اختصاصی دستگاه ایمنی از آنجا سرچشمه میگیرد که ایمنی بوسیله يك آنتی‌ژن توموری ، اغلب به شکل چکیده سلول‌های توموری یا هوموژنات آنها فراهم میشود .

ماده توموری را داخل عضله ، زیر پوست و یا درون پوست تزریق میکنند . بیشتر پژوهشگران دستگاه Autolog را برتر میدانند ، یعنی از بافت توموری خود بیماران استفاده میکنند (۹۹، ۵۲، ۴۷، ۱۲) . پیش از مصرف ، این ماده تومورال در اثر دادن اشعه ایکس ، (۴۷) اشعه ماوراء بنفش (۹۹) آمیختن با فورمول (۶۴) یا سرد و گرم کردن پی‌درپی ، غیرفعال میشود ، درحالیکه بعضی از محققان سلول‌های توموری را که از کشت بدست آورده‌اند ، مورد استفاده قرار میدهند (۹۹، ۷، ۵۲) . در کوریون‌پتیلوم متوجه آنتی‌ژن‌های بافتی شوهر ، بصورت گویچه‌های سفید پیوندهای پوستی شدند (۳۴، ۹) .

با این روش توانستند در مواردی چند به يك

۱ - از بین بردن دائمی این عوامل از راه مکانیکی با Plasmapheresis.

۲ - جلوگیری از پیدایش عوامل مهارکننده با اثر بر سلول‌های پلاسماتیک و لنفوسیت‌های B ، مثلاً در اثر طحال‌برداری یا براه انداختن مکانیسم‌های ویژه ایمنی مانند Feed - Inhibition mechanism Back (۳۹) .

۳ - از بین بردن عوامل مهارکننده با پادتن‌هایی بر ضد آنان یا پادتن‌های سینتوتوکسیک که همان چسبندگی را به آنتی‌ژن‌های سلولهای توموری دارند و یا بسویله "de-or un-blocking factors" همانند آنچه که در سرم بیمارانی دیده شده که تومورهای آنها پس رفته است (۳، ۳۸، ۴۲) . این امکان آخرین از نظر بالینی آزمایش شده و ظاهراً با موفقیت همراه بوده است ، اگر چه هنوز نمیتوان بهبود خود بخود را کاملاً رد کرد . (۴۳) .

خطرات ایمنی درمانی :

ایمنی درمانی‌های گوناگون ، خطرات زیادی دارد . این دشواری همیشه هست که مبادا Enhancement بوجود آید و ویروس‌های بیماری‌زا انتقال یابند و تومور از نظر موضعی بزرگتر شود .

خوشبختانه بنظر نمی‌رسد که پیدایش این پدیده تنها با دادن سرم ایمنی یا ایمن کردن با بافت تومورال بوجود آید ، چه حتی تجویز تحریک‌کننده‌های ایمنی ساز نیز میتواند باعث بروز این پدیده شوند .

Pienens و همکارانش (۸۲) توانستند ، در موش‌ها ، با تومورهائی که از راه شیمیائی در پستانشان ایجاد شده بود با یک تزریق BCG تومورهای تازه‌ای را بوجود آورند .

اثر گذاردن ویروس‌های سرطان‌زا :

از آنجا که اکنون ثابت شده است که ویروس‌ها حتی در پیدایش تومورهای انسانی نقشی دارند ، باید باین فکر بود که در اثر ایمن کردن با بافت تومورال ویروس‌های سرطان‌زا نیز منتقل میشوند (۴۵) .

گسترش موضعی تومور :

پس از تزریق سلول‌های تومورال باید از پیدایش تومور در محل تزریق هر اسید (۳۱، ۵۲) ، با بیجان کردن سلول‌ها در اثر اشعه ، یخ زدن و دوباره آب کردن ، پوشاندن غشاء سلول ، دادن Mitomycin و غیره ، میتوان تا حدی جلوی این کار را گرفت . البته بااینکار خاصیت ایمنی نیز اندکی از میان میرود . Merton و همکارانش (۷۵) توانستند در آزمایش بر حیوان نشان دهند که ایمنی با سلول‌های اشعه ندیده و BCG به وضوح نتایج بهتری دارد ، تا اینکه به سلول‌ها اشعه داده شود و پس از آن تجویز گردد .

درمانی تنها ، هرگز صددرصد یک توده سلولی تومورال را از بین برد (۶۷) .

۲ - ایمنی درمانی فعال تنها هنگامی امیدبخش است که تعداد سلول‌های توموری زیاد نباشد (درخو کچه دریائی و موش فی‌المثل از ۱۰^۵ تجاوز میکند) (۷۵، ۶۶) . موفقیت‌های ایمنی درمانی در گروه Mathe روزنه امیدی برای آینده باز میکند ، ولی باوجود این چون شماره بیماران آزمایش شده زیاد نیست لذا باید آزمایش‌های دیگری نیز انجام بگیرد .

یک گروه انگلیسی ، "concord trial" که با BCG از نوع دیگر و روش استفاده متفاوت عمل کرده است نتوانسته دست آوردهای Mathe را تأیید کند (۱۲۱) . برنامه درمان گروه انگلیسی از چند نظر با برنامه فرانسوی تفاوت دارد . بویژه اینکه ایمنی سازی با سلول‌های لوسمیک انجام نشده بلکه تنها یک درمان غیر اختصاصی با BCG صورت گرفته است .

ایمنی درمانی فروکش‌ساز و از میان بر (interzeptive) :

با این نام‌گذاری برنامه ایمنی درمانی آینده روشن میشود . پایه‌کار بر این است که در اصل ، جنگ در سطح سلولی است که میان میزبان و تومور اتفاق می‌افتد (از این سو لنفوسیت‌های تومورال ، ماکروفاژها و از آنسو سلولهای توموری) و این زد و خورد ، عوامل هومورال را دگرگون میکند ، از این رو سخن از Enhancement ایمونولوژی است (۴۸) . این نام از آن رو آورده شده که بطور کلی پدیده رشد سلولی را با آنتی‌ژن‌های شناخته شده ، در اثر پادتن‌ها بیان کنند .

عموماً سه نوع Enhancement را از یکدیگر مشخص میکنند ، آورنده ، برنده و مرکزی . پدیده Enhancement را از آغاز این قرن میشناختند (۲۳) ، ولی از دهه پنجاه آزمایش‌های دقیق‌تری بر آن آغاز شد (۴۸) . با آزمایش‌هایی در شیشه (in vitro) (آزمون دگرگون شده سمی بودن لنفوسیت و آزمون مهارکننده کولونی‌ها) ، توانستند در بسیاری از موارد بهنگام رشد تومور ، یک پدیده Enhancement آورنده (effluent) را ثابت کنند . تا آن هنگام گمان میرفت که پادتن‌های ویژه‌ای همانند آنچه که در دسته IgG دیده میشود ، برای پیدایش این پدیده حائز اهمیت است (۵۹، ۱۰۵، ۱۰۶) . آزمایش‌های تازه در این جهت راهنمایی میکند که لنفوسیت‌های حساس شده ویژه احتمالاً در اثر کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌کور مهار میشوند . (۹۶، ۹۷) .

اگر در موردی باثبات رسد که عوامل مهارکننده باعث رشد خارج از حد تومور میشود ، این وظیفه برعهده درمانگر است که پلازما را از این عوامل پاک کند ، پیدایش آنها را جلوگیری یا آنها را از میان ببرد ، پیش از اینکه این عوامل مؤثر و فعال شود چه امکاناتی وجود دارد ؟

دشواریها :

تاکنون تنها بیمارانی زیر ایمنی درمانی قرار گرفتند که در آنان جراحی و پرتو درمانی و شیمی درمانی نتوانست بهبود ایجاد کند .

در تومورهای بزرگ ایمنی درمانی با مشکلات بسیار همراه است (۶۶) . Woodruff (۱۹۹) ، از این رو پیش از آغاز چنین درمانی یک مانده ناچیز از تومور را شرط قرار میدهد "minimal residual cancer". در مسئله ایمنی درمانی زمان آغاز درمان (timing) و دوران آن نیز حائز اهمیت است . در این باب هنوز نمیتوان اظهار نظر قطعی و دقیقی کرد (۱۱) Bagshawe , Gurrie در فیبروسارکوم موشان نشان دادند که اگر ایمنی درمانی پس از داروهای سیتوتوکسیک بهنگام انجام نشود ، بی اثر خواهد بود .

بهترین زمان برای این آزمایش بفاصله ۱۲ روز بود . Martin دست آوردهای بهتری با تومورهای پستان موشان دارد که آنها را با Zymosan سه روز پیش از غده برداری درمان کرده و هر دو هفته یکبار (جمعاً ۴ بار) درمان را با سیتوستاتیک قوی پی گیری نموده است .

شرایط مناسب برای درمان

مقاومت ایمنی ویژه تومور ، از بیماری به بیمار دیگر متفاوت است و درمان نیز در تغییر این ویژگی اثر فراوان دارد .

ایمنی درمانی را میتوان هنگامی آغاز کرد که بیمار از نظر مقاومت و ایمنی بطور کامل معاینه شده باشد . شرایط زیر برای آغاز یک ایمنی درمانی لازم است :

۱ - ایمنی هومورال بیمار باید کنترل شود :

الف : کنترل های غیر اختصاصی مانند : ایمونو الکتروفوز ، اندازه گیری ایمونوگلوبولین ها (۷۰) ، اندازه گیری لئوسیت های B در گردش خون (۸۱، ۱۰۳، ۱۱۷) ، اندازه گیری کمپلمان و اجراء تک تک آن (۶۹) و (۷۰) .

ب : کنترل اختصاصی (اثبات آنتی کورهای

توموری) مثلاً واکنش فیکساسیون کمپلمان (۱۵) ایمونو- دیفوزیون ، ایمونوفلورسانس مستقیم و غیر مستقیم (۵۷) و (۷۴) ، آزمون اثر سمی سیتوستاتیک وابسته به کمپلمان (۸) ، (۴۵ ، ۵۷ ، ۱۱۸) ، جلوگیری از ساخت RNS وابسته به کمپلمان (۵۷) .

۲ - ایمنی سلولی بیمار باید کنترل شود :

الف : کنترل غیر اختصاصی مثلاً آزمون درون پوستی با آنتی ژن باکتریها (۱۹، ۷۰) ، آزمون زیر پوستی با دی نیترو کلرو بنزول یا دی نیترو فلور بنزول (۶۳، ۷۰) ، آزمون دگرگونی لئوسیتها با فیتوهماگلوتینی نین (۲۶، ۹۲، ۱۰۳) ، اندازه گیری لئوسیت های T در گردش خون ، (آزمون rosett خودبخودی) (۸۱، ۱۰۳) .

ب : بازرسی های ویژه (اثبات لئوسیت های که در مقابل آنتی ژن تومور حساسند) مثلاً با آزمون مهار کردن گردش ماکروفاژها (۳۲ و ۵۵) و مهار گردش گویچه های سفید (۱۰، ۹۰) ، آزمون ترانسفورمسیون لئوسیت با ماده تومور (۸۳، ۷۷) ، آزمون مهار کلنی (۴۰، ۳۵) ، آزمون سیتوتوکسیسیته لئوسیتها (۱۳، ۱۲، ۸) .

۳ - باید کنترل کرد که آیا عواملی که یک ایمنی سلولی ویژه تومور را مهار میکنند در سرم بیماران وجود دارد یا نه ؟ مثلاً با روشهای : آزمون مهار کلنی (۳۶ و ۳۲) و (۴۱) ، آزمون سیتوتوکسیسیته لئوسیتها (۴۱، ۱۲، ۸، ۴) ، (۹۷) .

برای اینکه یک سیمای ایمنی از بیمار بدست آید باید این آزمون ها همواره پیش از درمان و بهنگام آن نیز کنترل شود . (۷۷) . برای این کار در شرایطی نگهداری سرم و خون و سلولهای تومورال بیمار در حرارت های پائین لازم است و گاهی نیز کشت سلولهای تومورال در محیطهای ویژه . لزوم این کنترل بسیار شدید و پرخرج و زحمت برای بیماران توموری و آنانکه در معرض خطر تومور قرار دارند ، قابل فهم است . این مسائل در آینده هم برای تشخیص و هم برای درمان ارزش خواهد یافت (۹۱، ۱۴) و از سوی دیگر به پزشک کمک میکند تا راههای گمراه کننده ایمنی درمانی را زودتر بشناسند و از آن پرهیزد .

REFERENCES

1. Aisenberg, A.C. : Manifestations of immunologic unresponsiveness in Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 26, (1966), 1152.
2. Bagshawe, K.D. : Immunological features of choriocarcinoma. *Brit. med. J.* 1970/4, 426.
3. Bansal, S.S., H.O. Sjogren: "Unblocking" serum activity in vitro in the polyoma system may correlate with antitumor effects of antiserum in vivo. *Nature New Biol.* 233, (1971), 76.
4. Bansal, S.C., R. Hargreaves, H.O. Sjogren: Facilitation of polyoma tumor growth in rats by blocking sera and tumor eluate. *Int. J. Cancer* 9, (1972), 97.
5. Bernard, J., G. Mathe, M. Weill, C. Sautier: I metodi moderni di trattamento delle leucemie acute. *Recenti Progr. Med.* 21, (1956), 93.
6. Black, M.M., S.R. Opler, F.D. Speer: Structural representations of tumor-host relationships in gastric carcinoma. *Surg. Gynec. Obstet.* 102, (1956), 599.
7. Brandes, L.J., D.A. Galton, E. Wiltshaw: New approach to immunotherapy of melanoma: *Lancet*, 1971/II, 293.
8. Bubenik, J., P. Perlmann, K. Helmstein, G. Moberger: Cellular and humoral immune responses to human urinary bladder carcinomas. *Int. J. Cancer* 5, (1970), 310.
9. Cinader, B., M.A. Haley, W.D. Rider, O.H. Warwick: Immunotherapy of a patient with choriocarcinoma. *Canad. med. Ass. J.* 84, (1961), 306.
10. Cochran, A.J., V.W. Jehn, B.P. Gothoskar: Cell-mediated immunity in malignant melanoma. *Lancet*, 1972/I, 1340.
11. Currie, G.A., K.D. Bagshawe: Active immunotherapy with corynebacterium parvum and chemotherapy in murine fibrosarcomas. *Brit. med. J.* 1970/1, 541.
12. Currie, G.A., F. Lejeune, G.H. Fairly: Immunization with irradiated tumour cells and specific lymphocyte cytotoxicity in malignant melanoma. *Brit. Med. J.* 1971/2, 306.
13. Diehl, V., B. Jereb, J. Stjems Waerd., C.O. Toole, L. Ahstrom: Cellular immunity to nephroblastoma. *Int. J. Cancer* 7, (1971), 277.
14. Eilber, F.R., D.L. Morton: Cutaneous energy and Prognosis following cancer surgery. *Surg. Forum* 20, (1969).
15. Eilber, F.R., D.L. Morton: Sarcoma-specific antigens: Detection by complement fixation with serum from sarcoma patients. *J. nat. Cancer Inst.* 44, (1970), 651.
16. Everson, T.C., W.H. Cole: Spontaneous Regression of Cancer (Saunders: Philadelphia, 1966).
17. Fass, L., R.B. Herbermann, J.L. Ziegler, J.W.M. Kiriabwire: Cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of malignant melanoma cells. *Lancet*, 1970/I, 116.
18. Fialkow, D.J., E.D. Thomas, J.I. Bryant, P.E. Neiman: Leukaemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo. *Lancet*, 1971/I, 251.
19. Finger, H., P. Emmerling: Die immunologische Gedachtnisreaktion. *Dtsch. med. Wschr.* 96, (1971), 1806.
20. Finney, J.W., E.H. Byers, R.H. Wilson: Studies on tumor autoimmunity. *Cancer Res.* 20, (1960), 351.
21. Flexner, S., J.W. Jobling: On the promoting influence of heated tumor emulsions on tumor growth. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 4, (1970), 156.
22. Foley, E.J. : Antigenic Properties of methycolanthrene induced tumors in vice of the strain of origin. *Cancer Res.* 13, (1953), 835.
23. Gallmeier, W.M., J. Bertrams, E. Kuwert, C.G. Schmidt: Regression des Chorionepitheliome: Zytostatikamirkung und/oder Immunreaktion. *Dtsch. med. Wschr.* 95, (1970), 1810.
24. Garrioch, D.B., R.A. Good, R.A. Gatti: Lymphocyte response to P.H.A. in patients with non-lymphoid tumours. *Lancet*, 1970/I, 618.
25. Getti, R.A., R.A. Good: Occurrence of malignancy in immuno-deficiency disease. *Cancer (Philad.)* 28, (1971), 89.
26. Gazdar, A.F., A.D. Steingerg, G.F. Spahn, S. Baron: Interferon inducers: Enhancement of viral oncogeneses in mice and rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 139, (1972), 1132.
27. Graham, J.B., R.M. Graham: Autogenous vaccine in cancer patients. *Surg. Gynec. Obstet.* 114, (1962), 1.
28. Gross, L. : Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated

- in an animal of the same line. *Cancer Res.* 3, (1943), 326.
29. Gross, L. : Tentative guidelines referring to inoculation of homologous cancer extracts in man. *Int. J. Cancer* 7, (1971), 182.
 30. Gunther, O. : Wirkstoffe der spatreaktion I. Der Makrophagenwanderungshemmungstaktor. *Dtsch. med. Wschr.* 96, (1971), 839.
 31. Guyer, R.J., D. Crowther: Active immunotherapy in treatment of acute leukaemia. *Brit. med. J.* 1969/4, 406.
 32. Hackett, E., M. Beech: Immunological treatment of a case of echoriocarcinoma. *Brit. Med. J.* 1961/2, 1123.
 33. Hellstrom, I. : A colony inhibition (CI) technique for demonstration of tumour cell destruction by lymphoid cells in vitro. *Int. J. Cancer* 2, (1967), 65.
 34. Hellstrom, I., C.A. Evans, K.E. Hellstrom: Cellular immunity and its serum-mediated inhibition in Shopevirus-induced rabbit papillomas. *Int. J. Cancer* 4, (1969), 601.
 35. Hellstrom, I., K.E. Hellstrom: Colony inhibition studies on blocking and non-blocking serum effects on cellular immunity to Moloney sarccmas, *Int. J. Cancer* 5, (1970), 195.
 36. Hellstrom, K.E., I. Hellstrom: Immunological enhancement as studied by cell culture techniques. *Ann. Rev. Microbiol.* 24, (1970), 373.
 37. Hellstrom, K.E., I. Hellstrom: Immunity to humtn tumor antigens. In: *Ullmann, J.E., M.L. Griem, W.H. Kirsten, R.W. Wisler (ed.): Current Concepts in the Management of Leukemia and Lymphoma (Sptinger: Berlin-Heidelberg-New York, 1971), 175.*
 38. Hellstrom, L., H.O. Sjogren, G. Warner, K.E. Hellstrom: Blocking of cell-mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasms. *Int. J. Cancer* 7, (1971), 226.
 39. Hellstrom, I. K.E. Hellstrom, H.O. Sjogren, G.A. Warner: Serum factors in tumor-free patients cancelling the blocking of cell-mediated tumor immunity. *Int. J. Cancer* 8, (1971), 185.
 40. Horn, L., H.L. Horn: An immunological approach to the therapy of cancer. *Lancet*, 1971/II, 466.
 41. Humphrey, L.J., W.R. Jewell, D.R. Murray, W.O. Griffen: Immunotherapy for the patient with cancer. *Ann. Surg.* 17 3, (1971), 47.
 42. Hunter-Craig, I., K.A. Newton, G. Westbury, B.W. Lacey: Use of vaccinia virus in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Brit. med. J.* 1970/2, 512.
 43. Ikonopisov, M.G., M.G. Lewis, I.D. Hunter-Craig, D.C. Bodenham, T.M. Phillips, C.I. Cooling, J. Proctor, G. Hamilton Fairley, P. Alexander: Autoimmunization with irradiated tumour cells in human malignant melanoma. *Brit. med. J.* 1970/2, 752.
 44. Kaliss, N. : Immunological enhancement of tumor homografts in mice. A review. *Cancer Rcs.* 18, (1958), 992.
 45. Kellock, T.H., H. Chambers, S. Russ: An attempt to procure immunity to malignant disease in man. *Lancet*, 1922/I, 217.
 46. Krementz, E.T., M.S. Samuels, J.H. Wallace, E.N. Benes: Clinical experiences in immunotherapy of cancer. *Surg. Gynec. Obstet.* 133, (1971), 209.
 47. Kretschmer, H., R. Grasser: Die Behandlung maligner Geschulste mit Sporen von *Clostridium butyricum* M 55. Therapieversuche an malignen Hirngeschulsten. *Arch. Geschwulstforsch.* 39, (1972), 195.
 48. Lacour, F., A. Spira, J. Lacour, M. Prade: Polyadenylic-Polyuridylic acid, an adjunct to surgery in the treatment of spontaneous mammary tumors in C3H/He mice and transplantable melanoma in the hamster. *Cancer Res.* 32, (1972), 648.
 49. Lamelin, J.P. : Inhibition of macrophage migration. In: *Cell Mediated Immunity — In vitro Correlates (Karger: Basel 1971), 75.*
 50. Levy, N.L., M.S. Mahaley, E.D. Day: In vitro demonstration of cellmediated immunity to human brain tumors. *Cancer Res.* 32, (1972), 477.
 51. Lewis, M.G., R.L. Ikonopisov, R.C. Nairn, T.M. Phillips, G.H. Fairley, D.C. Bodenham, P. Alexander: Tumour-specific anti-bodies in human malignant melanoma and their relationship to the extent of the disease. *Brit. med. J.* 1969/3, 547.
 52. Lewis, M.G., J.G. Humble, L.E. Stanley, T.M. Phillips: The effects of intravenous phytohaemagglutinin in a patient with disseminated malignant melanoma: a clinical and immunological study, *Rev. Europ. Etud. clin. biol.* 16, (1971), 924.
 53. MacCarthy, W.L., A.E. Mahle: Relation of

- differentiation and lymphocytic infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. *J. Lab. clin. Med.* 6, (1921), 473.
54. Maeda, Y.Y., G. Chihara: Lentinan, a new immunoaccelerator of cell mediated responses: *Nature (Lond.)* 229, (1971), 634.
 55. Martin, D.S., P.E. Hayworth, R.A. Fugmann: Enhanced cures of spontaneous murine mammary tremors with surgery, combination chemotherapy and immunotherapy. *Cancer Res.* 30, (1970), 709.
 56. Martin, R.F., J.B. Beckwith: Lymphoid infiltrations in Neuroblastomas. Their occurrence and prognostic significance. *J. pediat. Surg.* 3, (1968), 161.
 57. Master, S.P., J.F. Taylor, S.K. Kyalwazi, J.L. Ziegler: Immunological studies in Kaposi sarcoma in Uganda. *Brit. med. J.* 1971/1, 600.
 58. Mathe, G., L. Schwarzenberg, J.L. Amiel, M. Schneider, A. Cattan, J.R. Schlumberger: Approches immunologiques du traitement des cancers chez l'homme. *Bull. Cancer* 54, (1967), 33.
 59. Mathe, G.: Immunological treatment of leukaemias. *Brit. med. J.* 1970/4, 487.
 60. Mathe, G., J.L. Amiel, L. Schwarzenberg, M. Schneider, M. Hayat, F. de vassal, C. Jasmin, Rosenfeld, P. Pouillart: Preliminary result of a new protocol for the active immunotherapy of acute lymphoblastic leukaemia: inhibition of the immunotherapeutic effect by vincristine or adamantadine. *Rev. Europ. Etud. clin. biol.* 16, (1971), 216.
 61. Meier, E. Ch., P.J. Grob: Die Bestimmung von C/A (Komplement faktor 3) bei malignen Lymphomen, Myelom und Morbus Waldenstrom. *Dtsch. med. Wschr.* 97, (1972), 967.
 62. Meiss, L.: Stimulation und Kontrolle von Immunmechanismen bei Tumorpatienten. Dissertation, Heidelberg, 1972.
 63. Mendocza, C.B., G.E. Moore, A.L. Watne, R. Hiramoto, J. Jurand: Immunologic response following homologous transplantation of cultured human tumor cells in patients with malignancy. *Surgery* 64, (1968), 897.
 64. Moore, G.E., A. Stndberg, D.B. Ames: Experimental and clinical adventures with large doses of gamma and other globulins as anti-cancer agents. *Surgery* 41, (1957), 972.
 65. Morton, D.L., R.A. Malmgren, W.T. Hall, G. Schidlovsky: Immunologic and virus studies with human sarcomas. *Surgery* 66, (1969), 152.
 66. Morton, D.L., F.R. Eilber, W.L. Joseph, W.C. Wood, E. Trahan, A.S. Ketcham: Immunological factors in human sarcomas and melanomas: a rational basis for immunotherapy. *Ann. surg.* 172, (1970), 750.
 67. Nadler, S.H., G.E. Moore: Immunotherapy of malignant disease. *Arch. Surg.* 99, (1969), 276.
 68. Nagel, G.A., W.F. Piessens, M.M. Stilmant, F. Lejeune: Evidence for tumor-specific immunity in human malignant melanoma. *Europ. J. Cancer* 7, (1971), 41.
 69. Old, L.G., B. Benacerraf, D.A. Dlarke, E.A. Carswell, E. Stockert: The role of the reticulendothelial system in the host reaction to neoplasia, *Cancer (Philad.)* 21, (1961), 1281.
 70. Pack, G.T.: Note on the experimental use of rabies vaccine for melanomatosis. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* 62, (1950), 694.
 71. Papamichail, M., E.J. Holborow, H.I. Keith, H.L.F. Currey: Sub-populations of human peripheral blood lymphocytes distinguished by combined rosette formation and membrane immunofluorescence. *Lancet*, 1972/II, 64.
 72. Piessens, W.F., F.L. Lachapelle, N. Legros, J.-C. Heuson: Facilitation of rat mammary tumor growth by BCG. *Nature (Lond.)* 228, (1970), 1210.
 73. Powles, R.L., L.A. Balchin, G.H. Fairley, P. Alexander: Recognition of leukaemia cells as foreign before and after autoimmunization. *Brit. med. J.* 1971/1, 486.
 74. Prehn, R.T., J.M. Main: Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas. *J. nat. Cancer Inst.* 18, (1957), 769.
 75. Ringenbach, G.: Premieres implementations de thymus foetal pour meladie de Hodgkin. *Presse med.* 78, (1970), 506.
 76. Rios, A., R.L. Simmons: Comparative effect of *Mycobacterium bovis* and neuraminidase treated cells on the growth of established methylcholanthrene fibrosarcomas in syngeneic mice *Cancer Res.* 32, (1972), 16.
 77. Schwarzenberg, L., G. Mathe, J.L. Amiel, A. Cattan, M. Schneider, J.R. Schlumberger: Adoptive immunotherapy of acute leukaemia by leucocyte transfusions. *Lancet*, 1966/II, 365.
 78. Segall, A., O. Weiler, J. Genin, J. Lacour,

- F. Lacour: In vitro study of cellular immunity against autochthonous human cancer. *Int. J. Cancer* 9, (1972), 417.
79. Serrou, B., L. Meiss, Cl. Romieu: Cutaneous anergy and prognosis in cancer patients. VII. *Congres Europeen d'Allergology, Marseille 1971. Excerpta med. (Amst.)* 235, (1971), 208.
80. Serrou, B., C. Girard, Cl. Romier: Stimulation blastique a la PHA et test des rosettes naturelles en cancerologie. *Trav. Soc. Pharm. Montpellier* 32, (1972), 27.
81. Serrou, B., Cl. Solassol, L. Meiss, H. Pujol, Cl. Romieu: Resultats de 5 cas d'immunotherapie active du cancer. *J. Med. Montpellier* 7, (1972), 391.
82. Serrou, B., Cl. Solassol, H. Pujol, C. Romieu: 15 cas d'immunotherapie du cancer. *Nouv. Presse med.* 1, (1972), 197.
83. Sjogren, H.O., I. Hellstrom, S.C. Bansal, K.E. Hellstrom: Suggestive evidence that the "blocking antibodies" of tumor-bearing individuals may be antigen-antibody complexes. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 68, (1971), 1372.
84. Sjogren, H.O., I. Hellstrom, S.C. Bansal, G.A. Warner, K.E. Hellstrom: Elution of "blocking factors" from human tumors capable of abrogating tumor-cell destruction by specifically immune lymphocytes. *Int. J. Cancer* 9, (1972), 274.
85. Southam, C.M., zitiert von Klein, G., H.F. Oettgen: Immunologic factors involved in the growth of preliminary tumors in human or animal hosts. *Cancer Res.* 29, (1969), 1741.
86. Stephenson, H.E., J.E. Delmez, D.I. Renden, R.S. Kimpton, P.C. Todd, T.L. Charron, D.A.B. Lindberg: Host immunity and spontaneous regression of cancer evaluated by computerized data reduction study. *surg. Gynec. Obstet.* 133, (1971), 649.
87. Stiffel, C., D. Mouton, G. Biozzi: Kinetics of the phagocytic function of reticuloendothelial macrophages in vivo. In: v. Furth, R. (ed.): *Mononuclear Phagocytes*, (Blackwell: Oxford-Edinburgh 1970), 354.
88. Stjernsward, J., M. Jondal, F. Vanky, H. Wigzell, R. Sealy: Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. *Lancet*, 1972/I, 1352.
89. Takasugi, M., W.H. Hildemann: Regulation of immunity toward allogeneic tumors in mice. I. Effect of antiserum fractions on tumor growth. *J. nat. Cancer Inst.* 43, (1969), 843.
90. Takasugi, M., E. Klein: The role of blocking antibodies in immunological enhancement. *Immunology* 21, (1971), 675.
91. Taylor, G., J.L.I. Odili: Histological evidence of tumour rejection after active immunotherapy in human malignant disease. *Brit. med. J.* 1972/2, 183.
92. Thomas, E.D., J.I. Bryant, C.D. Buckner, R.A. Clift, A. Fefer, F.L. Johnson, P. Neimann, R.E. Ramberg, R. Storb: Leukaemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo. *Lancet* 1972/I, 1310.
93. Thompson, R.B.: Lymphocyte transfer factor. *Rev. Europ. Etud. clin. biol.* 16, (1971), 201.
94. Thornes, R.D., P.F. Deasy, R. Carroll, D.J. Reen, J.D. MacDonnell: The use of the proteolytic enzyme brinase to produce autotoxicity in patients with acute leukemia and its possible role in immunotherapy. *Cancer Res.* 32, (1972), 280.
95. Toujas, L., D. Sabolovic, L. Dazord, Y. Le Garrec, J.P. Toujas, J. Guelfi, C. Pilet: The mechanism of immunostimulation induced by inactivated *Brucella abortus*. *Rev. Europ. Etud. clin. biol.* 17, (1972), 267.
96. Tritsch, H.: Onkolyse bei Melanom-Lymphknotenmetastasen. *Dtsch. med. Wschr.* 95, (1970), 2432.
97. Trouillas, P., Cl. Lapras: Immunotherapie active des tumeurs cerebrales Ap ropos de 20 cas. *Neuro-chirurgie* 16, (1970), 143.
98. Vaughan, J.W.: Cancer vaccine and anticancer globulins as an aid in surgical treatment of malignancy. *J. Amer. med. Ass.* 63, (1914), 1258.
99. Wilson, J.D., G.J.V. Nossal: Identification of human T and B lymphocytes in normal peripheral blood and in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*, 1971/II, 788.
100. Wood, W.C., D.L. Morton: Microcytotoxicity test: detection in sarcoma patients of antibody cytotoxic to human sarcoma cells. *Science* 170, (1970), 1318.
101. Woodruff, M.: Immunotherapy of cancer. *Brit. med. J.* 1970/4, 486.
102. Zukoski, C.F., D.A. Killen, E. Ginn, B. Matter, D.O. Lucas, H.F. Seigler: Transplanted carcinoma in an immunosuppressed patient. *Transplantation* 9, (1970), 71.