

# ایمونو تراپی سرطان مثانه با واکسن BCG

دکتر جمشید نارنج کار، سیده مریم فاطمی

## خلاصه

سرطان مثانه یک بیماری تهاجمی با علت ناشناخته و دارای میزان بروز روبه افزایش می‌باشد. استفاده از داروهای خذسرطان سال‌ها به منظور درمان و پیشگیری از عود تومورهای سطحی مثانه با موفقیت غیریکسان بهکار می‌رفت. مطالعات کنترل شده نشان می‌دهد که واکسن BCG نسبت به شیمی درمانی داخل مثانه‌ای نظریer *Mitomycin* و *Doxorubicin*، *Thiotepa*، *Chlorambucil* و *Cytarabine* بهتری در مقابله عود تومور ایجاد می‌کند. به نظر می‌رسد شیمی درمانی داخل مثانه‌ای در تومورهای با درجه پایین و BCG در تومورهای با درجه بالا موثر باشد. تزریق داخل مثانه‌ای این واکسن به طور مداوم ابتداء هفته‌های ۱، ۲، ۳، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰ و ۳۶ سه هفته (هر هفته یک بار) به عنوان بهترین نحوه مصرف شناخته شده است.

تجویز BCG در صد بیماران هیچ کوفه عارضه جدی ایجاد نمی‌کند و فقط در ۵ درصد بیماران عوارض عمومی و موضعی نظری التهاب مثانه، تب حاد، عوارض خارج دستگاه ادراری دیده می‌شود که آن هم قابل کنترل است. از آنجایی که درمان با BCG نسبت به سایر روش‌های ایمونو تراپی دارای تاثیر بیشتر و عوارض کمتری است و با توجه به بروز زیاد سرطان مثانه در ایران (۳-۳-۱۰۰,۰۰۰ نفر)، امید است که از این روش درمانی به طور گسترده‌تر در ایران استفاده شود.

## مقدمه

سال بعد از تشخیص سرطان مثانه زنده می‌مانند و بقای ۵ ساله در ۵۷ درصد زنان مبتلا گزارش شده است. تقریباً در تمام کشورها میزان ابتلاء به این نوع سرطان در مردان بیشتر است. با وجود ناشناخته بودن علت سرطان مثانه،

در بیشتر کشورهای صنعتی نظری آمریکا میزان بروز سرطان مثانه ۳۰-۱۸ درصد جدید در هر ۱۰۰ هزار نفر است. یک بررسی نشان می‌دهد ۶۳ درصد مردان و ۶۶ درصد زنان بیمار تنها

و پیدایش شیمی درمانی و پزتونگاری امروزی باعث قطع تدریجی کاربرد BCG برای بیشتر سرطان‌ها شد.

BCG به طور ایده‌آل بهترین دارو برای تومورهای مثانه‌ای سطحی (از نظر حجم تومور و تماس کافی و نزدیک با واکسن) است و به عنوان پیشگیری در مقابل پیدایش تومورهای جدید و نیز درمان کارسینومای موضعی (CIS) به کار می‌رود. مزیت BCG در جلوگیری از عود تومور و توسعه آن به ماهیچه‌ها یا متاستاز تومور می‌باشد. BCG برای تومور سراحت کرده به ماهیچه یا برای تومورهایی بدون تماس مستقیم یا نزدیک با BCG (مثل تومورهای واقع در عمق پروسات یا مجاری ادراری فوکانی) موثر نیست. البته تومورهای سلول ترانزیشنال مجاری فوکانی می‌توانند به طور موثر با تزریق مستقیم BCG درمان شوند.

برای ایمونوتراپی موفق با BCG باید چندین معیار را در نظر داشت بدین معنی که تاثیر واکسن به چند فاکتور مربوط می‌شود:

۱- توانایی میزان در تکامل یک پاسخ ایمنی به آنتیژن‌های مایکوباکتریوم.

۲- تعداد کافی از باسیل‌های زنده در واکسن.

۳- تماس مستقیم و نزدیک بین BCG و تومور.

۴- اندازه نسبتاً کوچک تومور.

۵- فقدان عوارض عمومی.

**مقایسه شیمی درمانی و ایمونوتراپی با BCG**  
مطالعات کنترل شده نشان می‌دهند که BCG نسبت به شیمی درمانی داخل مثانه‌ای محافظت بهتری در مقابل عود سرطان ایجاد می‌کند. به نظر می‌رسد شیمی درمانی برای درمان تومورهای با

بیماری بیشتر در افراد در معرض مواد شیمیایی آروماتیک به خصوص رنگهای آنیلین و ترکیبات بنزیدین شایع است. سیگاری‌ها ۴ برابر بیشتر از غیرسیگاری‌ها مبتلا می‌شوند. سن متوسط تشخیص سرطان مثانه در مردان ۶۱/۸ و در زنان ۶۲/۸ سال است.

سال‌ها شیمی درمانی با داروهای ضدسرطان، مثل Doxorubicin و Thiotepa، Mitomycin رایج‌ترین روش درمان بودند، اما با وجود این که بهبودی نسبی از آن‌ها حاصل می‌شد، فقط در ۱۴-۷ درصد بیماران باعث درمان قطعی می‌شدند. نتایج نامیدکننده شیمی درمانی و نیز پرتو درمانی، شرایطی برای معرفی روش‌های درمانی دیگر مثل ایمونوتراپی را فراهم کرد.

مطالعات بالینی کنترل شده نشان می‌دهد که اثرات شیمی درمانی Cytotoxic کوتاه مدت، موده و کاهش چشمگیری در پیشرفت بیماری ایجاد نمی‌کردند. در حالی که ایمونوتراپی BCG داخل مثانه‌ای در تومورهای با درجه بالا موثر است و یک محافظت طولانی مدت از عود تومور را تأمین می‌کند و پیشرفت بیماری را کاهش می‌دهد.

**کاربرد BCG در درمان سرطان مثانه**  
اولین مقاله مربوط به کاربرد BCG به عنوان درمان سرطان مثانه در ۱۹۳۵ توسط Holmgren در سودان چاپ شد اما تا اواخر دهه ۱۹۶۰ کاربرد نداشت. تا این که مطالعات تجربی و بالینی در مورد کاربرد آن برای درمان سرطان‌های مختلف شامل لوسمی، سرطان کولون، سرطان ریه و ملانوما صورت گرفت. نقش مطالعات کنترل شده بعدی برای تایید نتایج

بسته به شدت عوارض ایجاد شده می‌توان مصرف واکسن را به تأخیر انداخت یا کلأً قطع نمود و یا از داروهای ضدسل برای بیشتر از ۶ ماه استفاده کرد. به طور کلی ۹۵ درصد بیماران عوارض جدی ندارند. در مورد عوارض جدی، داروهای ضدسل نظیر Rifampin، Ethambutol، Streptomycin Isoniazid و بهویژه Mitomycin ۳۸ درصد Doxorubicin و ۵۳ درصد می‌باشد.

به کار می‌رود.

**مطلوب‌ترین سویه باسیل سل**  
تا امروز هیچ اختلاف مهم آماری بین زیرگروه‌های BCG (substrain) گزارش نشده است. کارآیی BCG به حداقل ۲ فاکتور شامل تعداد و viability (توانایی باسیل‌ها برای تکثیر در بدن موجود زنده) باسیل‌ها مربوط می‌شود. تاکنون نتایج ۷ زیرگروه از سویه BCG برای ایمونوتراپی در سرطان مثانه سطحی متشر شده است:

Pasteur (France), Armand-Frappier (canada), Tice (USA), Connaught (Canada), Evans (UK), Moreau (Brasil), and RIVM (Netherlands)  
ضمناً کشورهای اروپای شرقی و آسیا از سویه‌های خودشان استفاده می‌کنند.

#### مقدار مصرف مناسب

از چندین مطالعه که برای تعیین مقدار مناسب درمان انجام شد، نتایج متناقضی به دست آمد. مقدار مصرف رایج ۱۵۰ mg - ۱۶۰ mg هر بار تزریق برای سویه‌های مختلف باسیل گزارش شده است. مطابق نتایج بعضی مطالعات، کاهش مقدار مصرف BCG تا میزان ۶۰ mg نیز به طور موثر باعث کاهش عود تومور می‌شود.

درجه پایین و BCG برای درمان تومورهای با درجه بالاتر موثر می‌باشد. در درمان CIS، واکسن BCG باعث ایجاد پاسخ کامل در بیشتر از ۷۰ درصد موارد می‌شود در حالی که پاسخ‌های کامل درصد ۴۸ Doxorubicin و ۳۸ Thiotepa درصد و ۵۳ Mitomycin درصد می‌باشد.

#### پاسخ دستگاه ایمنی به BCG

ابتدا ارگانیسم‌های BCG به سلول‌های طبیعی و سرطانی یوروتلیوم متصل می‌شوند. واکنش BCG با سلول‌های یوروتلیال منجر به تغییرات مهم ایمونولوژیکی شامل القا کموکاین‌ها مثل اینترلوکین ۸ سایتوکاین‌های التهابی و افزایش تعداد مولکولهای چسبندگی می‌شود که واکنش متقابل سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی را افزایش می‌دهند. عفونت سلول‌های توموری مثانه با BCG، رشد آن هارا در لوله آزمایشگاهی کند می‌کند. پاسخ‌های ایمونولوژیک حاصل از ارتباط BCG به میزبان، احتمالاً مسؤول ناخوشی ایجاد شده در بیشتر بیماران است.

#### عوارض جانبی کاربرد BCG

درمان با BCG ممکن است عوارض عمومی متفاوتی مثل ناخوشی خفیف و تب و نرخ تا شوک کشنده یا تهدید کننده زندگی به همراه داشته باشد. به دلیل وجود این عوارض احتمالی، تعدادی از اورولوژیست‌ها BCG را برای همه بیماران به کار نمی‌برند و فقط برای درمان کارسینومای موضعی مثانه با درجه پایین استفاده می‌کنند. به منظور پیشگیری یا درمان عوارض BCG،

## راههای ارتقا ایمونوپرای با BCG

مطالعات نشان می‌دهند که تزریق توام BCG و  $\alpha$ -IFN داخل مثانه ممکن است بدون افزایش عوارض، تاثیر درمان را بیشتر کند. این اثر احتمالاً به دلیل تقویت پاسخ سایتوکاین‌های TH<sub>1</sub> و تضعیف سایتوکاین‌های TH<sub>2</sub> می‌باشد. از آنجایی که بعضی از بیماران بعد از تجویز BCG قادر به تولید بعضی از سایتوکاین‌ها (IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) نیستند، توصیه شده است تا با استفاده از BCG نوترکیبی قادر به تولید این سایتوکاین‌ها شده بتوان از تولید آن‌ها در زمان و مکان مناسب در موضع مطمئن گردید. همچنین با استفاده از سویه‌های غیربیماری زای مایکوباکتری مثل *M. smegmatis* می‌توان علاوه بر افزایش تاثیر واکسن، میزان عوارض عفونی ایمونوپرای را نیز کاهش داد. تجویز BCG داخل مثانه‌ای، برای سرطان مثانه پیشرفت، غیرموثر باقی مانده است. ولی هنوز روشن نشده که بیوتکنولوژی مایکوباکتری‌های نوترکیب می‌تواند این وضعیت را بهبود ببخشد یا خیر.

### منابع

1. Alexandroff, A.B., Jackson, A.M., O'Donnell, M.A. and James, K., BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *The Lancet*. 1999; 353: 1689-1694.
2. Wynder, E.L. and Goldsmith, R. The epidemiology of bladder cancer, A second look. *Cancer*. 1977; 40: 1246-1268.
3. Lam, D.L. BCG in perspective: Advances in the treatment of superficial bladder cancer. *Eur Urol*. 1995; 27 (suppl): 2-8.

تنکر: علاقمندان جهت استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند به دفتر مجله رازی مراجعه نمایند.

افزایش مقدار مصرف BCG ممکن است باعث نتیجه معکوس (یعنی کاهش القا ماقرزمیم سایتوکاین‌ها و مولکول‌های چسبنده) شود، اگرچه بهترین مقدار مصرف به جدول زمانی درمان بستگی دارد. بنابراین، با افزایش تعداد دفعات مصرف می‌توان مقدار مصرف را کاهش داد.

## بهترین روش تجویز

تا به حال از ۵ روش مختلف برای تجویز BCG در درمان سرطان مثانه (از طریق جلدی، تزریق داخل ضایعه، خوراکی، تجویز داخل مثانه‌ای به همراه تجویز از طریق جلدی و تجویز داخل مثانه‌ای به تنها) استفاده شده است. بهترین نتایج از تجویز داخل مثانه‌ای BCG Brosman گزارش شد.

## بهترین جدول زمانی تجویز

Morales یک دوره ۶ هفته‌ای (هر هفته یک تزریق) را طراحی کرد که به طور قابل توجهی به بهترین جدول زمانی نزدیک بود. طبق نتایج آزمون‌های بالینی بدون کنترل نیز گزارش شد که با دو دوره ۶ هفته‌ای تجویز داخل مثانه‌ای تقریباً نتایج درمانی بهتری به دست می‌آید. داشتن یک حداکثر پاسخ ایمنی ضروری است. با تجویز Connaught BCG سه هفته (هر هفته یک بار) در ماههای ۳، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰ و ۳۶ باعث شد میزان بقا از ۸۶ به ۹۲ درصد ارتقا یابد. بنابر نتایج موجود ایمونوپرای مداوم با BCG به روش فوق نسبت به سایر روش‌ها موثرتر است.