

# ZDRAVLJENJE RAKA Z MODIFIKATORJI BIOLOŠKEGA ODZIVA

*Borut Štabuc*

Odnos med tumorjem in bolnikovim imunskim sistemom je kompleksen in danes še ne popolnoma poznan. Običajno je pri rakavih bolnikih imunski sistem okvarjen: zaradi tumorskih dejavnikov, ki zavirajo imunski odgovor, zaradi okvarjene humoralne in celično pogojene imunosti, motenj v nastanku citokinov in zaradi specifičnega zdravljenja s citostatiki in obsevanjem. Modifikatorji biološkega odziva (MBO) uravnavajo in povečujejo imunski odgovor. Zato je zdravljenje z MBO, ob kirurškem in obsevalnem zdravljenju ter ob zdravljenju s citotoksičnimi zdravili in hormoni, pomemben četrti način zdravljenja rakavih bolnikov. V nasprotju s citotoksičnimi zdravili in obsevanjem, ki učinkujejo neposredno na tumorske celice, je protitumorski učinek MBO posreden, saj MBO spodbudijo bolnikov imunski sistem za boj proti tumorju. Zdravljenje z MBO imenujemo zaradi delovanja na celice imunskega odziva imunsko zdravljenje. Zadnja leta imunsko zdravljenje hitro napreduje tako zaradi novih spoznanj v imunologiji in tumorski biologiji kot zaradi napredka v biotehnologiji, ki je omogočil klinično uporabo mnogih laboratorijsko pridobljenih učinkovin.

## IMUNSKI SISTEM

Imunski sistem se razlikuje od drugih organskih sistemov, saj imunske celice (limfociti, monociti, makrofagi, bazofilci, eozinofilci, dendritične celice, endotelne celice idr.) niso v stalnem tesnem stiku, temveč prosto krožijo po krvi, limfi in izven krvnega obtoka. Imunske celice so nakopičene v limnem sistemu (mandlji, priželjci, vranica, bezgavke), v kostnem mozgu in deloma v jetrih.

---

*Naslov avtorja: doc. dr. Borut Štabuc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana*

Med belimi krvnimi celicami je 20% limfocitov. Limfociti, ki jih glede na ontogenezo in funkcijo delimo v B celice, T celice in ničelne celice, imajo v imunskem sistemu osrednjo vlogo. Po specifičnih membranskih proteinih na površini celice, ki jih prepoznajo specifična monoklonska protitelesa, označujemo bele krvne celice z oznako CD.

## **Antigeni**

Vse celice v našem telesu imajo na svoji površini proteine, ki jih imenujemo antigeni. Antigeni človeku lastnih celic (lastni antigeni) se razlikujejo od antigenov drugih celic (človeku tuji antigeni). Človeku tuji antigeni pri zdravem človeku sprožijo imunski odgovor. Med diferenciacijo propadajo v priželjcu vse T celice, ki so specifične za lastne antigene, in ostanejo celice, ki so specifične za človeku tuje antigene. Kadar imunski sistem ne prepozna lastnih antigenov, nastane avtoimuna bolezen. Rak običajno nastane zato, ker imunski sistem ne prepozna človeku tujih antigenov na novo nastalih rakavih celicah.

## **B celice**

Pri ljudeh nastajajo B celice najverjetneje v kostnem mozgu. B celice imajo na svoji površini imunoglobuline (protitelesa), ki prepoznajo antigene. B celice se po stiku z antigenom, ob podpori posebnega podtipa T celic (celice pomagalk) delijo in prično izdelovati in izločati specifična protitelesa (imunoglobuline). Zato je B celica osrednja celica humoralne imunosti. B celice izdelujejo 5 tipov imunoglobulinov (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM). Imunoglobulini so proteini, sestavljeni iz težkih in lahko verig, ki so sposobni spoznavati različne antigene. IgA protitelesa so v slini in na sluznicah dihal in prebavil. IgE protitelesa so mediatorji alergičnih in anafilaktičnih reakcij. Pomen IgD še ni razjasnjen, morda so receptorji za limfocite. IgM predstavljajo 5 do 10% serumskih imunoglobulinov in so pomembni za zgodnji imunski odgovor. IgG je v serumu največ. Pomembni so za sekundaren imunski odgovor.

---

## **T celice**

T celice se v kasnem obdobju razvoja zarodka diferencirajo v priželjcu in se nato naselijo v limfnih tkivih. Glede na specifične membranske molekule, ki so sposobne prepoznati molekule glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC) tipa I ali II, delimo T celice v T celice pomagalke (sodelujejo pri aktivaciji B celic) in T celice zaviralke (zavirajo aktivacijo B celic).

## **Ničelne celice**

Ničelne celice na svoji površini nimajo specifičnih molekul, s pomočjo katerih bi jih lahko uvrstili med B ali T celice. Mednje prištevamo naravne celice ubijalke (NK celice) in z limfokini aktivirane celice ubijalke (LAK celice). NK celice so sposobne brez poprejšnje senzibilizacije ubijati tumorske celice. LAK celice ubijajo sveže tumorske celice le ob prisotnosti limfokina interlevkina-2. Ničelne celice in T celice so osrednje celice celično pogojene imunosti.

## **Monociti in makrofagi**

Monociti in makrofagi so celice retikuloendotelijskega sistema. Monociti so v krvnem obtoku. So predhodniki tkivnih makrofagov. Fagocitirajo (odstranjujejo) tuje in okvarjene lastne celice ter prenašajo predelane antigene do limfocitov. Tako sodelujejo pri aktivaciji limfocitov.

## **Citokini**

Citokini so majhne proteinske molekule, ki nastajajo v mononuklearnih celicah, predvsem v limfocitih in monocitih. Uravnavajo delovanje imunskega sistema in delujejo na podoben način kot hormoni. Ker povečajo imunski odgovor, jih imenujemo MBO. Delimo jih v dve skupini. Monokini nastajajo v monocitih

---

oz. tkivnih makrofagih. Mednje uvrščamo interferone alfa in beta, interleukin-1, TNF (tumorski nekrozni faktor) in rastne dejavnike (kolonije vzpodbujajoči dejavniki). Limfokini nastajajo v limfocitih, predvsem v T celicah. Najpomembnejši limfokini so interferon gama, interleukini (IL-2 do IL-13), limfotoksin in nekateri rastni dejavniki (rastni dejavnik za makrofage in granulocite).

## **Imunski odgovor**

Makrofagi prvi spoznajo, napadejo in fagocitirajo človeku tuje celice. Antigene človeku tujih celic predelajo in jih prenesejo na svojo površino. Na te antigene na membrani makrofaga se vežejo T celice. T celice, ki neposredno uničijo antigen na tarčnem makrofagu, imenujemo citotoksični limfociti. T celice lahko uničijo antigene tudi posredno s tem, da aktivirajo nasajanje in razmnoževanje novih T celic, NK celic in mononuklearnih fagocitov, ki neposredno uničijo tuje antigene, in B celic. Zaradi razmnoževanja B celic se poveča količina protiteles, ki se vežejo z antigeni v kompleks antigen-protitelo. Te komplekse fagocitorajo makrofagi oz. se raztopijo zaradi aktivacije komplementa.

Po uspešni obrambi pred tujimi antigeni ostanejo v krvnem obtoku spominske T in B celice. Spominske celice živijo več let in stalno krožijo po krvnem obtoku. Ob ponovnem srečanju z istim antigenom se te celice pričnejo razmnoževati, zato pride do takojšnjega imunskega odgovora.

Citokini ne samo da uravnavajo imunski odgovor, temveč ga tudi povečajo in pospešijo. Interferon alfa in beta povečata število in aktivnost citotoksičnih limfocitov in aktivnost NK celic, interferon gama pospeši fagocitozo, interleukin-2 zviša proliferacijsko in citolitično aktivnost Nk celic, rastni dejavniki pospešijo proliferacijo in diferenciacijo celic kostnega mozga.

## IMUNSKO ZDRAVLJENJE

Imunsko zdravljenje delimo v specifično, ki je usmerjeno neposredno na tumorske celice, in v posredno, ki povečuje bolnikovo imunsko odzivnost. Nadalje ločimo aktivno in pasivno imunsko zdravljenje. Pri aktivnem zdravljenju bolnik prejema učinkovine, kot so interferoni, interlevkini in drugi, ki sprožijo željeni imunski odgovor. Pri pasivnem ali adoptivnem zdravljenju bolnik prejema snovi z znanim imunskim učinkom, npr. monoklonska protitelesa ter imunske celice, kot so LAK celice in TIL celice. Specifično imunsko zdravljenje je bolj zaželeno kot nespecifično, saj je bolj selektivno. Zaradi težavne priprave tumorskih vakcin in njihove kratkotrajne biološke aktivnosti, zaradi selektivnega delovanja na tumorske antigene in zaradi heterogenosti tumorjev, se v kliničnem delu bolj kot specifične uporabljajo nespecifične učinkovine. Za sedaj v kliničnem delu v glavnem uporabljamo aktivno nespecifično imunsko zdravljenje s citokini (interferon, interlevkin itn.).

**Tabela 1. Vrste imunskega zdravljenja**

Imunsko zdravljenje	specifično	nespecifično
AKTIVNO	tumorska vakcina	BCG levamisol interferon interlevkin - 2 limfokini (drugo)
PASIVNO	monoklonska protitelesa, imunotoksini TIL (tumor-infiltrating lymphocytes)	PHA-stimulirani limfociti LAK celice (lymphokyne activated killer cells)

## MODIFIKATORJI BIOLOŠKEGA ODZIVA V ONKOLOGIJI

MBO, ki jih uporabljamo pri zdravljenju raka, pridobivamo v zadostnih količinah po rekombinantni DNA tehnologiji. V laboratorijih pridobivajo MBO tako, da delček DNA molekule (gen), ki kodira specifični modifikator biološkega odziva na kromosomu človeške celice, vstavijo v bakterijsko molekulo DNA. Takšno hibridno molekulo DNA potem vstavijo v bakterijo, npr. v *Escherichia coli*, ki se v ugodnih pogojih hitro razmnožuje. Ob bakterijskih delitvah nastane velika količina zelenega citokina, ki ga odstranijo iz bakterijske kulture. MBO, nastale po rekombinantni DNA tehnologiji iz humanih celic, označujemo s črko "r" (rekombinant) pred imenom. rIL-2 pomeni, da smo interleukin-2 pridobili po rekombinantni tehnologiji iz humanih celic.

MBO uravnava, povečujejo in pospešujejo imunski odgovor. V nasprotju s citostatskim zdravljenjem in obsevanjem, ki delujeta neposredno na tumorske celice, MBO aktivirajo bolnikove naravne obrambne mehanizme (imunski sistem) in posredno pomagajo pri uničevanju tumorskih celic. Nekateri imajo neposreden citotoksični ali citostatični učinek na rakave celice. Lahko zavirajo metastaziranje in diferenciacijo rakavih celic.

MBO, predvsem interferone, interleukin-2, TNF, rastne dejavnike (GM-CSF, G-CSF) in monoklonska protitelesa uporabljamo za diagnostiko in zdravljenje raka. Bolnikom jih dajemo intravensko, intramuskularno, subkutano, intrakavitarno (intratorakalno, intraabdominalno ali intratekalno), intravezikalno (v sečni mehur), intralezijsko (neposredno v tumor), intralimfatično, intraarterijsko in topično.

Nekatere MBO (interferone in rastne dejavnike) lahko dajemo ambulantno, saj je pri tem zdravljenju malo stranskih učinkov. IL-2 in TNF dajemo le v bolnišnici, saj je pri dajanju le-teh veliko nevarnih stranskih učinkov.

---

Med stranskimi učinki MBO je najbolj pogost gripozni sindrom (vročina, mrzlica, utrujenost, bolečine v mišičju in altralgija, glavobodl in anoreksija). Stranski učinki se po dolgotrajnem dajanju običajno zmanjšajo oziroma izginejo (tahifilaksija).

## **INTERFERONI (IFN)**

Prvi citokin, interferon, so odkrili 1957. leta v celicah, okuženih z virusi. Glede na obstojnost v kislem pH jih delimo v dve skupini. V prvo skupino uvrščamo IFNalfa in IFNbeta. Nastaneta lahko v katerikoli celici. IFNalfa nastaja v levkocitih in makrofagih, IFNbeta v epitelnih celicah in fibroblastih. Poznamo več kot dvajset podtipov IFNalfa in najmanj dva podtipa IFNbeta. IFN gama, ki je neobstojen v kislem okolju, nastaja v celicah pomagalkah, citotoksičnih limfocitih, NK celicah in LAK celicah. Mehanizem delovanja IFN še ni popolnoma pojasnjen. IFN alfa ima mnoge biološke učinke, kot so antivirusni, antiproliferativni, citotoksični in imunomodulatorni.

- Antivirusni učinek: Nastajanje in izločanje IFN se v celicah, okuženih z virusi, bakterijami, rikecijami in glivami, močno poveča. IFN posredno in neposredno preprečuje nastanek beljakovin, potrebnih za razvoj in nastajanje novih mikroorganizmov.

- Antiproliferativni učinek: IFN zavira rast in razvoj zdravih in malignih cleic, saj upočasni oz. zavre delitev celic. V pomitotski G1 fazi celičnega cikla zavira sintezo ribonukleinskih kislin (RNK), rastnih dejavnikov in proteinov, nujno potrebnih za pričetek sinteze deoksiribonukleinske kisline (DNK).

- Imunomodulatorni učinek: IFN učinkuje na večino celic imunskega sistema; poveča citotoksično učinkovitost makrofagov in citotoksičnih limfocitov, zviša število in aktivnost NK celic. Zaradi prisotnosti antigenov, glavnega kompleksa histo-

---

kompatibilnosti (MHC) na tumorskih celicah, poveča antigenost celic. Poveča tudi od protiteles odvisno, celično pogojeno citotoksičnost.

- Ekspresija onkogenov: Onkogene nahajamo v vsaki celici. Kodirajo nastajanje peptidnih rastnih hormonov (mic, ras, mos) in njihovih receptorjev. Ti geni uravnavajo rast in razvoj celice. IFN preprečuje ekspresijo onkogenov in upočasnjuje rast in razvoj celice, morda lahko tudi prepreči maligno alteracijo zdravih celic.

IFN alfa uporabljamo pri zdravljenju dlakastocelične levkemije, Kaposijevga sarkoma, kondilomov, multiplegije mieloma, nekaterih limfomov, kronične mieloidne levkemije, raka ledvic, melanoma in površinskega raka sečnega mehurja ter pri zdravljenju okužb s hepatitis B in C virusom. Običajno ga dajemo subkutano in intramuskularno, redkeje intravensko, intraperitonealno ali intravezikalno, v dnevni dozi 3 do 9 MIE, 2- do 3-krat tedensko. Pri zdravljenju bolnikov z dlakastocelično levkemijo, kronično mieloidno levkemijo, kožnimi limfomi, bazaliomom, površinskim rakom sečnega mehurja, intraepitelijskim rakom cerviksa in nekaterimi nevroendokrinimi tumorji ugotavljamo objektivni odgovor na zdravljenje (popolne in delne remisije) pri 70 do 80% bolnikov. Pri bolnikih z solidnimi tumorji, kot so melanom, ledvični rak, rak jajčnikov v 10 do 20%, pri bolnikih z rakom dojke, pljuč in prebavil ugotavljamo objektivni odgovor na zdravljenje pri manj kot 10% bolnikov.

Stranski učinki so odvisni od velikosti doze danega zdravila. Najpogostejši so gripozni sindrom, nespečnost, nemir in slabost. Običajno so stranski učinki prehodni in izzignejo pri nadaljnjem dajanju IFN. Mrzlica nastopi 3 do 6 ur po aplikaciji IFN. Eno uro po nastopu mrzlice dobi bolnik visoko vročino do 40<sup>o</sup> C, ki traja od 2 do 24 ur. Stranski učinki so prikazani v tabeli 2.



**Tabela 2. Stranski učinki interferona alfa**

Stranski učinki	Bolniki (%)
gripozni sindrom mrzlica, vročina, utrujenost, bolečine v mišicah	75 - 100
srbež	40 - 50
gastrointestinalni: slabost, bruhanje, anoreksija, driska, suha usta	15 - 40
nevrološki: zmedenost, zaspanost, razdražljivost, epilepsija, prehodna afazija, halucinacije, paranoja, psihoza	5 - 20
srčno/pljučni: tahikardija, hipotenzija, spremembe v EKG, tahipnea, bledica, cianoza	5 - 10
ledvični: proteinourija, blago povišanje kreatinina in sečnine v serumu	10 - 20
jetrni: povišanje aminotferaz	20 - 80
hematološki blaga nevtropenija, trombocitopenija	10 - 20

## INTERLEVKIN-2 (IL-2)

Z vezavo antigena na limfocit, ki jo pospeši interlevkin-1, nastane aktivirani limfocit. Aktivirani limfocit proizvaja in izloča limfokin IL-2, ki ima osrednjo vlogo v imunskem odgovoru. IL-2 poveča rast in delitev T celic. Zato ga imenujemo rastni dejavnik za T celice. IL-2 pospeši rast in nastajanje citotoksičnih limfocitov, NK celic in LAK celic, ki spoznajo in neposredno uničijo tumorske celice. Ker IL-2 aktivira celice pomagalke (CD4 limfocite), posredno preko B celic, poveča nastajanje protiteles. V drugih celicah posredno poveča nastanek in izločanje citokinov, kot sta IFN gama in TNF, ki neposredno uničujejo tumorske celice. Poveča nastajanje in učinkovitost skoraj vseh interlevkinov in rastnih dejavnikov. Zaradi kratke razpolovne dobe ga običajno dajemo intravensko, v 4-do 5-dnevnih neprekinjenih infuzijah, redkeje subkutano, regionalno ali intratekalno. Cikel zdravljenja ponavljamo vsake 3 tedne.

V okviru kliničnih raziskav zdravimo z IL-2 samim ali skupaj z LAK celicami bolnike z metastatskim melanomom, ledvičnim rakom, kolorektalnim rakom. Tovrstno zdravljenje je bilo uspešno tudi pri nekaterih bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, z limfomi, s tumorji glave in vratu in pri bolnicah z rakom jajčnikov ter dojke. Pri zdravljenju z IL-2 samim ali skupaj z LAK celicami ugotavljamo objektivni odgovor na zdravljenje (popolne in delne remisije) pri 10 do 25% bolnikov z metastatskim rakom.

Zaradi stranskih učinkov, ki so odvisni od velikost doze in trajanja zdravljenja, lahko IL-2 dajemo le hospitaliziranim bolnikom v specializiranih bolnišnicah. Stranski učinki so prehodni. Izginejo nekaj minut po prenehanju dajanja IL-2. Najbolj pogosti stranski učinki so: gripozni sindrom, hipotenzija, periferni in pljučni edem, povečanje telesne teže zaradi povečane prepustnosti kapilar, bruhanje, driska, srbež in luščenje kože, glavobol, motnje zavesti, afazije, psihoze. Pogoste, vendar klinično

nepomembne so povišane vrednosti serumskih jetrnih encimov, kreatinina in sečnine. Motnje srčnega ritma in ishemija ter anemija in trombocitopenija so redke komplikacije zdravljenja z IL-2.

## **MONOKLONSKA PROTITELESA**

Protitelesa (imunoglobulini) so beljakovinske molekule, sestavljene iz težke in lahke verige, ki v prisotnosti tujih antigenov nastanejo v B limfocitih. Nastanek protiteles in njihova vezava na antigen sta specifična za vsak posamezen antigen. En B limfocit proizvede samo eno specifično protitelo. Zaradi raznolikosti antigenov na membranah tuje celice in specifičnosti posameznih protiteles za antigene se mora aktivirati več klonov B limfocitov, ki proizvajajo več vrst imunoglobulinov. Danes že lahko osamimo enojno populacijo B limfocitov, ki proizvaja samo en tip protiteles. S kloniranjem (B limfocite združimo s hitro rastočimi malignimi B celicami ali z mielomskimi celicami) osamljene, enojne populacije B limfocitov lahko napravimo veliko količino specifičnih protiteles. Tako pridobljena protitelesa, ki so specifična za en antigen, imenujemo monoklonska protitelesa.

Ker se monoklonska protitelesa lahko vežejo na posamezne tumorske antigene, jih uporabljamo pri odkrivanju in zdravljenju nekaterih vrst raka. Ko se monoklonsko protitelo veže na antigen tumorske celice, se sproži imunski proces, ki uniči rakavo celico. Na protitelesa pogosto vežemo radioizotope, toksine, citotoksična zdravila in druge citokine. S takimi, konjugiranimi monoklonskimi protitelesi lahko odkrivamo in posredno, zaradi učinkovin, ki jih prenašajo, uničujemo tumorske celice. Monoklonska protitelesa ne okvarjajo zdravih tkiv, saj so specifična za antigen in se zato ne vežejo na zdrave celice, ki nimajo takega antigena. Za sedaj monoklonskih protiteles v vsakodnevni klinični praksi ne uporabljamo. V kliničnih raziskavah so ugotovili, da so konjugirana monoklonska protitelesa učinkovita

v zdravljenju nekaterih bolnikov z levkemijami, limfomi, metastatskim rakom dojke, metastatskim kolorektalnim rakom, rakom jajčnikov, ledvic, sečnega mehurja in prostate. Običajno dajemo bolnikom monoklonska protitelesa intravensko, v kratkotrajnih infuzijah, ki trajajo od 30 min. do 2 uri.

Najpomembnejši stranski učinki so: anafilaktična reakcija (generalizirana rdečica, koprivka, bledica, cianoza, bronhospazem, hipotenzija, nezavest), subakutne alergične reakcije, ki se pojavljajo v prvih 24 urah, gripozni sindrom, bruhanje, driska, slabost, generaliziran eritem in pruritus, dispneja in hipotenzija. 2 - 4 tedne po dajanju monoklonskih protiteles lahko nastanejo: serumska bolezen, urtikarija, srbež, generalizirane adenopatije, pljučni edem in ledvična okvara.

## **TUMORSKI NEKROZNI FAKTOR (TNF)**

Tumorski nekrozni faktor je protein, ki nastane v aktiviranih makrofagih (TNF alfa) in v manjših količinah v drugih imunskih celicah-limfocitih (limfotoksin ali TNF beta). Veže se na celice, ki imajo specifične receptorje za TNF. V in vitro pogojih deluje citotoksično na tumorske celice. Mehanizem njegovega delovanja pri ljudeh še ni popolnoma poznan. TNF okvari endotelne celice kapilar in povzroči krvavitev in nekrozo v tumorju, lahko pa uniči tumorsko celico neposredno, z vezavo na TNF receptor. TNF poveča citotoksično učinkovitost NK celic, citotoksičnih limfocitov in makrofagov.

V prvih kliničnih raziskavah rekombinantni TNF ni bil učinkovito zdravilo, saj ga zaradi stranskih učinkov, ki so podobni stranskim učinkom IL-2 (gripozni sindrom, slabost, bruhanje, nizek pritisk, oteklina, huda bolečina na mestu tumorja, glavobol idr.), niso mogli dati v zadostni dozi. V zadnjih kliničnih raziskavah so ugotovili visok odstotek objektivnih odgovorov, tudi do 90%, če so ga dali v visokih dozah, v izolirani perfuziji okončin,

---

bolnikom z metastatskim melanomom, ali če so zdravljenje s TNF kombinirali z drugimi MBO.

## **RASTNI DEJAVNIKI ZA KRVNE CELICE**

Citokine, ki uravnavajo rast in razvoj matičnih celic kostnega mozga, imenujemo rastni dejavniki ali dejavniki, ki spodbujajo nastanek celičnih kolonij (CSF). 1976. leta so ugotovili, da se v kostnem mozgu matične celice delijo in dozorevajo samo v prisotnosti nekega glikoproteina. Snov so imenovali dejavnik, ki spodbuja nastanek celičnih kolonij (Colony Stimulating Factor-CSF). Rastni dejavniki so majhne beljakovinske molekule, ki nenehno nastajajo v mnogih celicah in vplivajo na delovanje in razmnoževanje teh in matičnih celic. Skupina ravnih dejavnikov je velika in raznolika. Vsak deluje le na eno vrsto matičnih celic. Razvrščamo jih glede na mesto nastanka in glede na to, na katere matične celice krvnega mozga delujejo. S pomočjo genskega inženiringa, to je postopka, da določenim bakterijam in kvasovkam spremenimo dedno osnovo tako, da so sposobne izdelovati človeške rastne dejavnike, lahko nekatere farmacevtske tovarne izdelujejo rastne dejavnike v takih količinah, da jih lahko uporabljamo v kliniki. Najbolj poznani rastni dejavniki, ki so pomembni za nastanek in zorenje krvnih celic in jih uporabljamo v kliniki, so:

- eritropoetin (EPO), ki nastaja v ledvicah in vpliva na dozorevanje eritrocitov,
  - interleukin-3 (IL-3), ki spodbudi dozorevanje pluripotentne matične celice in posredno nastajanje trombocitov, levkocitov in eritrocitov,
  - rastni dejavnik za granulocite in makrofage (GM-CSF), ki spodbudi nastajanje granulocitov in delno tudi makrofagov,
  - rastni dejavnik za granulocite (G-CSF), ki spodbudi nastanek in zorenje granulocitov,
  - rastni dejavnik za makrofage (M-CSF), ki spodbudi nastanek in učinkovitost monocitov in makrofagov.
-

Kljub temu, da rastni dejavniki ne uničujejo tumorskih celic, jih pri zdravljenju raka vse bolj pogosto uporabljamo, ker zmanjšujejo stranske učinke citostatikov na krvne celice in omogočajo varno dajanje citostatikov v visokih odmerkih.

Rastne dejavnike dajemo neposredno po citostatikih, z namenom, spodbuditi rast in delitev matičnih celic. Ker citostatiki ne okvarijo zrelih krvnih celic, temveč samo hitro se deleče celice, predhodnice zrelih krvnih celic, se neposredno po kemoterapiji število krvnih celic ne spremeni. Zaradi kratke življenjske dobe zrelih krvnih celic in zaradi uničenja nezrelih celic, ki nastajajo iz matične celice v kostnem mozgu, se v krvi zniža število levkocitov in trombocitov po sedmih do desetih dneh, število eritrocitov, ki živijo 120 dni, pa več tednov po kemoterapiji. Fiziološko se prično izločati rastni dejavniki, ki spodbudijo delitev matičnih celic v kostnem mozgu šele, ko se zniža število zrelih krvnih celic. Ker je za nastanek zrele krvne celice potreben določen čas, nastopi obdobje pomanjkanja zrelih krvnih celic, ki ga imenujemo levkopenija in/ali trombocitopenija. V tem obdobju bolnik nima zadostnega števila levkocitov in trombocitov, ki ga varujejo pred bakterijami in drugimi mikroorganizmi ter pred krvavitvami. Z rastnimi dejavniki, ki jih damo podkožno ali intravensko, enkrat dnevno, več dni zapored, neposredno po kemoterapiji spodbudimo nastajanje levkocitov in trombocitov takrat, ko njihovo število v krvi še ni zmanjšano in tako preprečimo ali zmanjšamo nastanek hudih levkopenij in trombocitopenij.

Pri nekaterih bolnikih dajemo rastne dejavnike ob nastanku levkopenije in trombocitopenije, ki je posledica delovanja citostatikov na kostni mozeg, z namenom, skrajšati to, za bolnika nevarno obdobje oziroma preprečiti nastanek zelo hudih levkopenij in okužb.

Rastni dejavniki omogočajo zdravljenje s kombinacijami citostatikov, ki so dani v višjih odmerkih, in zdravljenje z

---

visokimi odmerki brez strahu pred nevarnimi zapleti. Bolniki lahko prejemajo citostatike ambulantno in tako dolgotrajno bivanje v bolnišnici ni potrebno. Rastni dejavniki omogočajo učinkovitejše zdravljenje in bolj kakovostno življenje bolnikov, saj preprečujejo hude okužbe in krvavitve. Zmanjšujejo tudi potrebo zdravljenja z antibiotiki. Zdravljenje z rastnimi dejavniki je varno in neboleče. Lahko jih dajemo ambulantnim bolnikom, saj so stranski učinki prehodnega značaja in redki. Najpomembnejši stranski učinki so: gripozni sindrom, anoreksija, slabost, bruhanje, rdečica obraza in dihalne motnje.

### **Literatura**

1. Altman A, Coggeshall M, Mustelin T. Molecular events mediating Tcell activation. *Adv Immunol* 1990; 48: 227-60.
  2. Balch CM, Houghton A, Peters L. Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practice of oncology*. Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 1612-61
  3. Ellis M, McKenzie RS, Simms PE, Helfrith BA, Fisher RI. Induction of human lymphokine-activated killer cells by IFN-alpha and IFN-gamma. *J Immunol* 1989; 143: 4282-4.
  4. Richards JM, Gilewski TA, Ramming K, et al. Effective chemotherapy for melanoma after treatment with interleukin-2. *Cancer* 69: 427-9, 1992.
  5. Rosenberg SA, Longo DI, Lotze MT. Principles and applications of biologic therapy. In: *Cancer: Principles and practice of oncology*. Vol 1. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993: 293-324.
  6. Stobo JD. T Cells. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV eds. *Basic & clinical immunology*. 6th ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1987: 65-72.
  7. Wadler S, Schwartz EL. Principles in the biomodulation of cytotoxic drugs by interferons. *Semin Oncol* 19: 45-8, 1992.
-