

Stamcellstransplantation vid metastaserad njurcancer

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 01-09-03
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Transplantation av blodbildande stamceller, där donatorn antingen är ett syskon eller en vävnadsidentisk obesläktad person, är en etablerad behandlingsmetod bl a vid maligna blodsjukdomar. Hos sin nya värd förmår stamcellerna att återställa benmärgsfunktionen och ger dessutom upphov till ett fungerande immunförsvar. Vissa donatorceller har förmåga att döda maligna celler via den så kallade Graft-versus-Tumor (GvT) effekten. Genom transplantation av stamceller från en donator till en cancersjuk patient försöker man få igång en immunologisk reaktion riktad mot tumören. För att förhindra avstötning av stamcellerna genomförs transplantationen efter en kraftigt immunhämmande förbehandling. Metoden prövas nu även för patienter med avancerad njurcancer. Ett villkor för att ingå i målgruppen är att patienten har ett gott allmäntillstånd. Eftersom patienterna i dagsläget vanligtvis inte får stamceller från en obesläktad donator, på grund av de ökade transplantationsrelaterade riskerna, krävs att patienten har ett syskon som kan fungera som donator. Antalet patienter i målgruppen beräknas i Sverige uppgå till cirka 150 per år.

Patientnytta: I dagsläget finns uppföljningar av mindre patientserier. Det saknas kontrollerade studier där jämförelser görs med konventionella behandlingsmetoder, som palliativ strålbehandling och immunterapi. Från en amerikansk uppföljningsstudie, omfattande 19 patienter med metastaserad njurcancer, rapporteras att drygt 40 procent uppnått partiell eller komplett respons efter transplantation (dvs att minst hälften av tumörmassan har försvunnit). Vidare framgår att under den första tiden efter transplantationen, då patienten behandlas med immunhämmande medicin, kan tumörerna växa till. Förberedande behandling med cytostatika och strålning kan ge biverkningar i form av illamående, kräkningar och leverskador. Den största transplantationsrelaterade risken är GvH (Graft-versus-Host) sjukdomen som innebär ett immunologiskt angrepp på patientens friska organ, främst hud, tarm och lever. Då ett syskon med samma vävnadstyp är donator bedöms risken för svår GvH-sjukdom till mellan 5 och 10 procent.

Kunskapsläge: Det finns ringa* vetenskaplig dokumentation om metodens effekter på kort och lång sikt. Eftersom effekten är osäker har ingen* beräkning av kostnadseffektiviteten kunnat genomföras.

Stamcellstransplantation vid cancersjukdom bör tills vidare betraktas som experimentell behandling och endast bedrivas inom ramen för vetenskapliga studier.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation innebär överföring av blodbildande celler från en människa till en annan. Denna metod används rutinmässigt i botande syfte vid maligna blodsjukdomar, främst leukemier, svår aplastisk anemi, som är ett tillstånd där blodbildningen mer eller mindre upphört, samt vid en rad sällsynta ämnesomsättningssjukdomar [7]. En förutsättning för transplantationen är att det finns en lämplig donator av stamceller. I dagsläget får cirka en tredjedel av alla patienter som transplanteras stamceller från ett HLA-identiskt syskon. I de fall där man inte har tillgång till ett syskon som donator kan en sökning göras i något av de register över personer som är villiga att donera stamceller. I Sverige finns Tobiasregistret på Huddinge sjukhus som består av 40 000 potentiella donatorer, vars vävnadstyp har bestämts. Totalt i världen finns mer än sex miljoner personer registrerade i denna typ av register.

Stamceller kan utvinnas från benmärg eller perifert blod. Då stamceller utvinns från perifert blod krävs att donatorn först genomgår en förbehandling som syftar till att stimulera produktionen av blodbildande celler. För donatorn innebär detta 1-2 besök på sjukhus under cirka 4-5 timmar vardera.

Inför transplantationen får patienten en förbehandling, så kallad konditionering, ofta bestående av cytostatika kombinerat med totalkroppsbestrålning. Denna behandling ges dels för att döda maligna celler och dels i immunhämmande syfte för att förhindra avstötning av de transplanterade cellerna. Tidigare var det vanligt att använda höga doser för att uppnå en så kraftig antileukemisk effekt som möjligt. På senare år har man dock börjat använda en svagare, icke-benmärgsdödande konditionering, så kallad reducerad konditionering. Avsikten med denna behandling är främst att dämpa patientens immunförsvar så att donatorns immunsystem ska kunna ta över. Reducerad konditionering används till äldre patienter, patienter som inte bedöms tåla full behandling samt vid tumorsjukdomar där cytostatikabehandling och strålbehandling inte har effekt. Detta gäller för såväl leukemipatienter som patienter med solida tumörer.

Genom transplantation av stamceller från en donator till en cancersjuk patient försöker man få igång en immunologisk reaktion riktad mot tumören. Hos sin nya värd förmår stamcellerna att återställa benmärgens blodbildande funktion och ger dessutom upphov till ett fungerande immunförsvar. Vissa donatorceller har förmåga att döda maligna celler via den så kallade Graft-versus-Tumor (GvT) effekten [1-4,7,9,10]. Ju kraftigare GvT- reaktion, desto mindre blir risken för patienten att få återfall i sin tumorsjukdom.

De transplanterade cellerna kan emellertid även angripa patientens friska organ, främst hud, tarm och lever, en så kallad Graft-versus-Host (GvH) sjukdom, som kan leda till ett svårt och livshotande tillstånd. För att förhindra detta behandlas patienten med immunhämmande läkemedel efter transplantationen.

Hittills har stamcellstransplantationer använts främst vid leukemier. Behandlingsmetoden har dock börjat prövas i liten skala vid metastaserad njurcancer. Enstaka patienter med tjocktarmscancer och prostatacancer har även stamcellstransplanterats i Sverige. Uppföljningstiden är dock i dessa fall kort.

Målgrupp

Cirka 30 procent av de patienter som får diagnosen njurcancer har metastaser, dvs dottertumörer utanför njurarna. Detta innebär cirka 800 patienter per år i Sverige. Dessa patienter har en dålig prognos med en genomsnittlig överlevnad på fyra månader och endast 10 procent förväntas leva längre än ett år. Idag finns det ingen botande behandling för denna patientgrupp.

För att kunna dra nytta av stamcellstransplantationen bör patienten inte ha en alltför avancerad sjukdom samt ha såväl ett gott allmäntillstånd som goda organfunktioner. I dagsläget får vanligtvis inte patienter med solida tumörer stamceller från obesläktad donator. Detta beror på att indikationen är experimentell och att resultaten blir sämre om donatorn är obesläktad. Drygt hälften av alla patienter med avancerad njurcancer kan komma att vara aktuella för utredning om eventuell behandling. Var tredje patient som utreds förväntas ha tillgång till ett vävnadstypidentiskt syskon som kan donera stamceller. Grovt räknat är målgruppen cirka 150 patienter per år. Skulle även obesläktad donator komma att accepteras för patienter med tumörer, kan denna siffra fördubblas.

Patientnytta

Vid utvärderingar av nya behandlingsmetoder för livshotande tillstånd är det sällan möjligt att åstadkomma randomiserade kontrollerade studier. Istället är man ofta hänvisad till uppföljningsstudier med jämförelser av historiska kontrollmaterial.

National Institutes of Health, USA, har redovisat en uppföljningsstudie av 19 patienter med metastaserad njurcancer som genomgått stamcellstransplantation efter reducerad konditionering [2,3].

Uppföljningstiden var i genomsnitt ett år. Av de 19 patienterna fick 17 stamceller från HLA-identiska syskon och två från syskon som inte var helt identiska. Hos tre patienter såg man total tillbakabildning av alla metastaser och för sju patienter minskade tumörbördan med mer än 50 procent. En patient hade stabil sjukdom och åtta avled på grund av sjukdomen. Hos den först transplanterade patienten försvann lungmetastaserna tre månader efter transplantationen och hade inte kommit tillbaka 2 1/2 år efter transplantationen [2]. I början av 2001 hade 44 patienter transplanterats vid samma center och hos ungefär hälften av patienterna minskade tumörerna av behandlingen (John Barrett, personligt meddelande).

På Huddinge universitetssjukhus har 10 patienter med metastaserad njurcancer genomgått stamcellstransplantation. Fem av patienterna har avlidit efter 2-7 månader. I ett fall var dödsorsaken inte relaterad till cancersjukdomen i övriga fall var orsaken en blandning av biverkningar från behandlingen och att cancersjukdomen förvärrades. Efter nio månaders uppföljningstid hade vissa metastaser hos en patient tillbakabildats samtidigt som andra hade vuxit. Hos ytterligare två patienter har man sett tumörregress. Tre av de överlevande patienterna är nyligen transplanterade. Tre patienter med metastaserad njurcancer har transplanterats på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Hos en av patienterna har metastaserna kraftigt tillbakabildats.

En sammanvägd bedömning från amerikanska data och från olika centra i Europa är att under den första tiden efter transplantationerna, då patienterna behandlas med immunhämmande medicin, kan tumörerna växa till. Först när denna behandling upphör och donatorns celler har tagit över, tycks den önskvärda antitumöreffekten uppnås. Det saknas tillräcklig information för att kunna bedöma effekten på överlevnaden.

Relation till andra metoder

Vid metastaserad njurcancer saknas en etablerad botande behandling. Naturalförloppet av njurcancer, där i vissa fall en spontan tillbakabildning av tumörer eller en försenad tillväxt av metastaser sker, har lett till att immunsystemet antas ha betydelse. Därför pågår försök med olika typer av immunmodulerare, t ex α -interferon och IL-2-genererade lymfokinaktiverade mördarceller och naturliga mördarceller, som visat viss effekt hos enstaka patienter och lett till kompletta remissioner i ungefär 5 procent av fallen. Emellertid har man inte sett någon förbättrad långtidsöverlevnad med dessa behandlingar.

Komplikationer och biverkningar

Stamcellstransplantation är förknippat med biverkningar och risk för allvarliga komplikationer [7]. Biverkningsrisken vid förbehandling med lägre dos cytostatika och lågdosstrålning är dock lägre än vid konventionell stamcellstransplantation med full förbehandling. Trots detta förekommer biverkningar vid behandling med cytostatika och strålning t ex i form av illamående och kräkningar, leverskador med förhöjt bilirubin och transaminaser samt några fall av veno-ocklusiv leversjukdom. Immunhämmande medicin ger vanligen gastrointestinala (mag-tarm) biverkningar såsom diarré och illamående. Vissa preparat kan även ge övergående njurpåverkan, ökad behåring, tandköttssvullnad, högt blodtryck och darrningar. Avstötning av själva transplantatet är en relativt ovanlig komplikation vid full konditionering. Emellertid är denna risk högre (20 procent) vid reducerad konditionering [5]. Den största transplantationsrelaterade risken med en allogen transplantation är GvH-sjukdom med angrepp på hud, tarm och lever [6]. Med HLA-identiskt syskon som donator bedöms risken för svår GvH-sjukdom till mellan 5 och 10 procent. Med obesläktad donator är risken högre, mellan 10 och 40 procent, beroende på vilken typ av immunhämmande behandling man använder och donatorns och mottagarens HLA-kompatibilitet. Under den period då patientens eget immunförsvar har hämmats och ett nytt immunsystem ännu inte hunnit utvecklas, är risken för infektioner stor. Vid reducerad konditionering är risken för tidig bakteriell infektion dock lägre än då full konditionering används. Emellertid föreligger risker för

virusinfektioner, framför allt reaktivering av cytomegalovirus samt djupa svampinfektioner. En ökad infektionskänslighet finns framför allt under de första månaderna efter transplantationen och denna kvarstår hos patienter som drabbas av kronisk GvH-sjukdom [6].

Transplanterade patienter över huvud taget och i synnerhet de som utsatts för totalkroppsbestrålning har en ökad risk för sekundära maligniteter [7]. Dessa uppträder cirka 10-20 år efter transplantationen. Troligen är denna risk minskad jämfört med konventionell förbehandling, där hög dos totalkroppsbestrålning ges.

Det finns en risk för skada hos donatorn. Denna bedöms dock som mycket ringa. Den förbehandling som krävs då stamceller utvinns från perifert blod kan ge snabbt övergående skelett och muskelsmärter. I mycket sällsynta fall kan även allvarlig komplikation uppträda. Två fall av skador på mjälten och två fall av tromboser hos donator av perifera blodstamceller har rapporterats.

Kostnader och kostnadseffektivitet

I en tidig SBU-utredning från 1991 framgår att allogen stamcellstransplantation utgör en kostnadseffektiv behandling vid akut leukemi jämfört med konventionell behandling med kemoterapi [8]. Då det saknas en alternativ etablerad kurativt syftande behandling kan motsvarande jämförelse inte göras vad gäller stamcellstransplantation vid avancerad njurcancer. Det handlar istället om att värdera om kostnaderna för transplantation inklusive biverkningar och komplikationer står i rimlig proportion till de hälsovinster som kan uppnås. Vid tumorsjukdomar där man använder sig av icke-benmärgsdödande konditionering, behöver patienten i betydligt mindre utsträckning sjukhusvård än då full konditionering ges. Uppföljningen sker polikliniskt, men om patienterna drabbas av svåra komplikationer i form av infektioner och svår GvH-sjukdom krävs sjukhusvård. Kostnaden för en stamcellstransplantation vid leukemi har beräknats till cirka 500 000 kronor. Ovan beskrivna faktorer pekar på att kostnaden för stamcellstransplantation vid njurcancer blir något lägre. Emellertid finns det ännu inga data på gruppnivå som beskriver hälsovinster vid behandling av njurcancer.

Sjukvårdens struktur och organisation

I Sverige finns en specialenhet för stamcellstransplantation, Centrum för allogen stamcellstransplantation på Huddinge universitetssjukhus. Till och med år 2000 har 838 transplantationer utförts på enheten, varav 88 under det senaste året. På övriga enheter i landet bedrivs stamcellstransplantation som en del av den hematologiska vården. Antalet transplantationer utförda under år 2000 i förhållande till totalt antal sedan starten anges inom parentes. Allogen stamcellstransplantation bedrivs på följande hematologikliniker: Akademiska sjukhuset, Uppsala (29/311), Universitetssjukhuset i Lund (19/139), Östra sjukhuset, Göteborg (13/127), Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg (25/118), Universitetssjukhuset, Linköping (19/57), samt Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (12/27).

Då målgruppen för stamcellstransplantation vid njurcancer är cirka 150 patienter per år kommer rutinanvändning av metoden endast att få begränsade konsekvenser för sjukvårdens struktur och organisation. Om stamcellstransplantation däremot skulle bli en etablerad behandlingsform även vid andra vanliga cancerformer skulle både de ekonomiska och organisatoriska konsekvenserna bli betydande.

Etiska aspekter

Användning av stamcellstransplantation vid njurcancer väcker en rad etiska frågor. Så länge transplantationerna bedrivs inom ramen för vetenskapliga studier utförs de endast på patienter som har en mycket dålig prognos med konventionell behandling. En viktig etisk fråga är om det är etiskt försvarbart att utsätta dessa patienter för den inte obetydliga risk som en transplantation innebär, där sannolikheten att de ska bli botade av behandlingen är relativt liten. Denna fråga har prövats i forskningsetisk kommitté och behandlingen förutsätter ett informerat samtycke från patienterna. I ett senare skede, om resultaten kommer att förbättras, kommer nya frågor rörande risker och nytta att resas i samband med att målgruppen kan komma att vidgas.

Det finns också flera etiska problem när det gäller donatorerna. Så länge behandlingen är experimentell, används endast HLA-identiska syskon. Detta görs av två skäl. För det första är de transplantationsrelaterade riskerna lägre med ett HLA-identiskt syskon än med en obesläktad donator. För det andra är ett syskon mer motiverat att ställa upp och donera stamceller till ett syskon med en livshotande sjukdom. För donatorn innebär transplantationen obehag och viss smärta och även risk för skada även om denna är ringa.

När behandlingen är mer etablerad och man kan ha vissa förväntningar på prognosen hos patienten, kan även obesläktade donatorer komma att användas i större utsträckning.

Utbredning i Sverige

Fram till år 2000 har 21 patienter med cancer genomgått stamcellstransplantation vid Huddinge universitetssjukhus. Av dessa hade tio njurcancer. På hematologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, hade i maj 2001 tre patienter med njurcancer genomgått stamcellstransplantation.

Pågående forskning

På Huddinge sjukhus har man fått tillstånd från etikkommitté att utföra allogen stamcellstransplantation på patienter med njurcancer, koloncancer, primär och sekundär levercancer, gynekologisk cancer och prostatacancer. Det finns en plan på att successivt utöka verksamheten till drygt 20 patienter under 2001 och 30 under 2002. Vid Sahlgrenska universitetssjukhuset har man fått tillstånd att utföra transplantationer vid njurcancer. Inom den Europeiska blod- och benmärgs- transplantationsgruppen har arbetsgruppen för solida tumörer utarbetat ett gemensamt protokoll för bröst-, ovarial- och njurcancer samt mjukdelssarkom, kolorektal cancer, melanom, lungcancer och gallvägscancer. Inom det Internationella benmärgstransplantationsregistret utförs också en retrospektiv analys av alla patienter med solida tumörer som genomgått allogen stamcellstransplantation och rapporterats till detta register.

Forskningen beträffande allogen stamcellstransplantation vid solida tumörer strävar efter att utröna säkerhetsaspekter, infektionsrisker, de toxiska biverkningarna, GvH-reaktion och risker förenade med att man ger ytterligare doser av donatorlymfocyter [7]. Allogen stamcellstransplantation kommer också att jämföras med konventionell cytostatika- och strålbehandling samt när det gäller njurcancer annan immunmodulerande behandling med lymfokinaktiverade mördarceller, g-interferon m m. Dessa första studier är av stor vikt för att kunna utvärdera risk/nyttoeffekterna för dessa patienter.

Sakkunnig

Olle Ringdén, Professor, Centrum för Allogen Stamcellstransplantation, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm.

Granskare

Mats Brune, Docent, Hematologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.

Referenser

1. Ben-Yosef R, Or R, Nagler A, Slavin S. Graft-versus-tumour and graft-versus-leukaemia effect in patient with concurrent breast cancer and acute myelocytic leukaemia. *Lancet* 1996;348(9036):1242-3.
2. Childs RW, Clave E, Tisdale J, Plante M, Hensel N, Barrett J. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2044-9.
3. Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, Read EJ, Tisdale J, Dunbar C, Linehan WM, Young NS, Barrett AJ. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343(11):750-8.
4. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA, Ringden O, Rozman C, Speck B, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555-62.
5. McSweeney PA, Storb R. Mixed chimerism: preclinical studies and clinical applications. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5(4):192-203. Review.
6. Ringdén O, Deeg HJ. Clinical spectrum of graft-versus-host disease. In: Ferrara JLM, Deeg HJ, Burakoff S (eds). *Graft vs Host Disease*, Second Edition. Marcel Dekker, Inc., New York, pp 525-559, 1996.
7. Ringden O. Allogeneic bone marrow transplantation for hematological malignancies--controversies and recent advances. *Acta Oncol* 1997;36(6):549-64. Review.
8. SBU rapport nr 109: Benmärgstransplantation. Statens Beredning för Medicinsk utvärdering, 1991
9. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, Storb R. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979;300(19):1068-73.
10. Zetterquist H, Hentschke P, Thörne A, Wernerson A, Mattsson J, Uzunel M, Martola J, Albiin N, Papadogiannakis N, Ringdén O. A graft-versus-colonic cancer effect after allogeneic stem-cell transplantation. Submitted to the *Lancet*.