

Rola transplantacji komórek macierzystych krwiotworzenia i infuzji limfocytów dawcy w leczeniu przerzutowego raka nerki

Role of hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusion in the treatment of metastatic renal cell carcinoma

Żołnierek J., Rzepecki P., Sarosiek T., Langiewicz P., Leśniewski-Kmak K., Szczylik C.

Klinika Onkologii Męskiej, Ośrodek Przeszczepiania Szpiku, CSK MON w Warszawie

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy przerzutowy rak nerki jest chorobą nieuleczalną. W roku 1996 zarejestrowano w Polsce 3 612 zachorowań na ten nowotwór i 2 216 zgonów z jego powodu. Średni czas przeżycia chorych w IV^o zaawansowania choroby wynosi 12–15 mies., tylko 5% pacjentów przeżywa 5 lat. Największy – do 20%, odsetek odpowiedzi uzyskuje się za pomocą immunoterapii interleukiną-2 i interferonem-alfa. Nowotwór jest oporny na chemio- i radioterapię. Od 1997 r. trwają badania kliniczne nad nową formą immunoterapii, jaką jest miniallotransplantacja komórek macierzystych krwiotworzenia od HLA zgodnego rodzeństwa chorego. Pionierem leczenia za pomocą tej metody był Childs. Do 2002 roku zrealizował on 42 tego typu procedury, uzyskując 45% całkowitych i częściowych odpowiedzi. Wszystkie całkowite remisje były długotrwałe, ze średnim czasem obserwacji 2–6 lat. Częściowe odpowiedzi definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 50% sumy wymiarów poprzecznych wszystkich zmian przerzutowych. Źródłem komórek macierzystych krwiotworzenia była krew obwodowa lub szpik kostny. Przeszczepiano średnio 5 mln komórek macierzystych (CD34+) na kg wagi ciała chorego. W reżimie przy-

gotowawczym stosowano cyklofosfamid i fludarabinę (oraz ATG w przypadku niezgodności w jednym antygenie transplantacyjnym). Jako profilaktykę choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi podawano cyklosporynę A. W przypadku braku 100% chimeryzmu, począwszy od 30. dnia po przeszczepie odstawiano leczenie immunosupresyjne, a przy braku efektu bądź w przypadku progresji choroby podawano infuzje limfocytów dawcy w odstępach 30-dniowych, w dawkach wzrastających od 5 do 50 mln komórek CD3+ na kg wagi ciała chorego. Przeciwwskazaniem do szybkiego odstawienia cyklosporyny i infuzji limfocytów dawcy była choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w stopniach III i IV. Do chwili obecnej zastosowano tę nową metodę w wielu ośrodkach onkologicznych na całym świecie. Wprawdzie nikomu nie udało się powtórzyć tak wspaniałych rezultatów, jakie osiągnęli Childs i wsp., to jednak dotychczasowe wyniki są na tyle obiecujące, że przerzutowy rak nerki znalazł się na liście wskazań do transplantacji komórek macierzystych krwiotworzenia, co roku publikowanej przez EBMT. Nasze skromne doświadczenia obejmują 4 chorych (1 z nich miał wykonane 2 transplantacje z powodu odrzuce-

nia pierwszego przeszczepu), czas ich obserwacji wynosi od 160 do 315 dni. Nie obserwowano śmiertelności związanej z toksycznością zastosowanego leczenia. Jeden chory zmarł z powodu progresji schorzenia podstawowego w 315. dobie po miniallotransplantacji. Nie obserwowano całkowitych i częściowych odpowiedzi, chory po drugiej transplantacji komórek macierzystych uzyskał stabilizację wymiarów przerzutów w badaniu tomograficznym (*stable disease*).

Oceniając dane uzyskane z interpretacji wyników pochodzących z różnych ośrodków oraz na podstawie własnych doświadczeń, można pokusić się o pewne wnioski:

1. Kandydatami do miniallotransplantacji są chorzy z rakiem jasnokomórkowym nerki w IV^o zaawansowania, posiadający HLA-zgodne rodzeństwo, z brakiem czynnych zmian przerzutowych w centralnym układzie nerwowym, wykazujący oporność na co najmniej 3-miesięczne stosowanie immunoterapii i brakiem przeciwwskazań do miniallotransplantacji. Oczekiwany czas przeżycia powinien wynosić co najmniej 4 mies. a wydolność w skali Karnofskiego $\geq 60\%$.

2. Należy za wszelką cenę dążyć do minimalizacji masy guza przed przeprowadzeniem transplantacji.
3. TRM przy zastosowaniu reżimów niemieloablacyjnych jest minimalna i nie przekracza 10%.
4. Odpowiedzi pojawiają się z opóźnieniem, średnio w 5. miesiącu po przeszczepieniu, w 30. dobie po transplantacji większość chorych ma progresję choroby.
5. Warunkiem uzyskania odpowiedzi jest uzyskanie 100% chimeryzmu po przeszczepie i odstawienie cyklosporyny.
6. Wszyscy chorzy, którzy uzyskali odpowiedź otrzymali mniejszą dawkę leków immunosupresyjnych przed podaniem przeszczepu.
7. Odpowiedź na leczenie jest związana z wystąpieniem klinicznych cech choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.
8. Częstość występowania znaczącej klinicznie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi sięga 50%. Jest to odsetek znacznie wyższy w porównaniu z chorymi na nowotwory układu krwiotwórczego, gdzie odsetek ten wynosi ok. 11–15%. Najbardziej prawdopodobne przyczyny to: starszy wiek chorych z przerzutowym rakiem nerki oraz konieczność szybkiego odstawienia leczenia immunosupresyjnego.
9. Często pojawiają się obserwacje badaczy o ustępowaniu zmian przerzutowych w płucach przy braku jakiegokolwiek efektu lub progresji na terenie wątroby.
10. Odsetek odpowiedzi po infuzji limfocytów dawcy sięga 10%.

Nadal zbyt mała liczba chorych leczonych za pomocą miniallotransplantacji oraz stosunkowo krótki okres ich obserwacji czyni koniecznym dalszą wnikliwą ocenę napływających wyników, aby ostatecznie ocenić rolę i miejsce tej metody w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki.

dr n. med. **Piotr Rzepecki**

kierownik Ośrodka Przeszczepiania Szpiku

CSK WIM

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa

tel. +48 22 681 65 59

faks +48 22 610 30 98

e-mail: piotr_rzepecki1@poczta.onet.pl