

## **Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party**

*Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Hematologica 2013; 98 (7): 1014-1020*

### Úvod:

Folikulární lymfom (FL) zůstává prozatím nevléčitelným onemocněním i přes nesporný pokrok v léčbě. Významnou a účinnou možností je některý z typu transplantační léčby. Alogenní transplantace kostní dřeně představuje dokonce potenciálně kurativní metodu. Výborné výsledky jsou však také pozorovány po podání vysokodávkované léčby s autologní podporou periferními kmenovými buňkami. Nicméně obě tyto varianty léčby přinášejí zásadní nežádoucí účinky s vysokou morbiditou i mortalitou, čímž je účinnost neblaze kompenzována. Role a význam transplantační léčby byl také snížen velmi dobrými výsledky s udržovací léčbou rituximabem u pacientů v relapsu FL, kde tato léčba vedla k prodloužení doby do progresu i celkového přežití. V současné době jasné indikace pro alogenní i autologní transplantaci kostní dřeně u folikulárního lymfomu nemáme, neboť nejsou k dispozici příslušná srovnání z randomizovaných studií. V záplavě nových léků potažmo klinických studií a s ohledem na dlouhé aktuální přežití u folikulárního lymfomu nelze bohužel v dohledné době takovéto výsledky očekávat. Z těchto důvodů EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) iniciovala projekt, jehož cílem bylo definovat indikace pro oba typy transplantační léčby u FL v éře rituximabu. Využila k tomu tzv. RAND-modifikovaný Delphi-proces, což je metoda hledající odborné stanovisko-konsensus, tam kde nejsou známá „evidence-based“ data. Metoda je založena na opakovaném hodnocení předmětné otázky či otázek panelem expertů, přičemž hlasování a hodnocení je individuální a anonymní a musí proběhnout minimálně ve dvou kolech po sobě.

### Metody a definice konsensu

V případě hodnocení transplantační léčby bylo vybráno 12 expertů rovnocenně z oboru lymfomů a transplantace kostní dřeně. Výběr byl dán rešerší jejich recenzovaných publikací v dané oblasti. V první fázi byly experti vyzváni k definování návrhů/bodů které považují z hlediska indikace transplantační léčby za relevantní k hlasování. V druhé fázi byly všechny tyto návrhy diskutovány formou telekonference a z nich vzešlo 16 tvrzení, která byla jedno po druhém bodově ohodnocena každým expertem. Dle „ratingu“ a následné diskuse byly některé body vyřazeny a přeformulovány tak, že přibyla ještě 3 další tvrzení (=celkem tedy 19). Těchto 19 tvrzení bylo znovu hodnoceno, přičemž hodnotitelé používali 9-bodovou škálu. Pro každé tvrzení nejvyšší a nejnižší hodnocení byla vyřazena a konsensus byl uznán, pokud všechna hodnocení byla v rámci téže kategorie (souhlasím- nesouhlasím- ani souhlasím ani nesouhlasím). Částečný konsensus byl uznán, pokud hodnocení byla v kategoriích souhlasím/ ani nesouhlasím ani souhlasím nebo v kategoriích nesouhlasím/ ani nesouhlasím ani souhlasím.

## Výsledky:

Panel expertů navrhl 9 výchozích témat k diskuzi, z nichž vzešlo 16 tvrzení k hodnocení formou telekonference. Během prvního kola hodnocení byl uznán plný konsensus v 5 tvrzeních, u dalších dvou tvrzení bylo dosaženo částečného konsensu. Tato primární dohoda byla diskutována v rámci druhého kola, takže konsensus byl nalezen u 10 tvrzení, částečný konsensus byl identifikován u dvou tvrzení.

Tvrzení č	Pro/proti	
	(* částečně)	
1	pro	HDCHT NENÍ vhodnou konsolidační léčbou v první remisi u pacientů odpovídajících na imunochemoterapii
5	pro	HDCHT je vhodnou konsolidační léčbou prvního relapsu u chemosenzitivních pacientů
9	pro	HDCHT je vhodnou konsolidační léčbou prvního relapsu u pacientů s krátkou odpovědí (<3 roky) po imunochemoterapii
10	pro	HDCHT je vhodnou konsolidační léčbou u pacientů v prvním relapsu s vysokým FLIPI v době relapsu
11	*pro	HDCHT je vhodnou konsolidační léčbou u pacientů v prvním relapsu po předchozí léčbě s rituximabem
12	pro	HDCHT je vhodnou konsolidační léčbou pro pacienty s druhým a následným relapsem s chemosenzitivním onemocněním
13	pro	Alogenní transplantace by měla být zvážena s relapsem po HDCHT
18	pro	Přípravné režimy s redukovanou intenzitou jsou doporučeny jako vhodnější před alogenní transplantací
19	pro	Indikace k transplantační léčbě jsou u FL založeny na klinických parametrech, biologické nebo genetické parametry nejsou akceptovány jako dostatečné
2	proti	HDCHT je vhodnou konsolidační léčbou u pacientů s vysokým FLIPI v první remisi.
3	proti	HDCHT je vhodnou konsolidační léčbou u pacientů s gradem 3a v první remisi
4	*proti	HDCHT je vhodnou konsolidační léčbou u pacientů první PARCIÁLNÍ remisi po imunochemoterapii

## Diskuze:

V situaci, kdy se nelze opřít o výsledky velkých randomizovaných studií, je metodika stanovení formálního konsensu důležitým nástrojem definování indikací transplantační léčby u FL. Metody formálního konsensu byly původně vyvinuty pro odhady dopadu a významu nových technologií, ve zdravotnictví byly poprvé použity v roce 1950. Propracovaná metodologie RAND-modifikovaného Delhi konsensu poskytuje přesné, opakovatelné systematické a transparentní výstupy - doporučení, které se tak výrazně liší od souhrnných článků (review) se stanoviskem a doporučením více či méně subjektivním. Hlavním závěrem konsensu EBMT je fakt, že alogenní i autologní transplantace kostní dřeně představuje stále, i éře rituximabu, významnou a účinnou možnost léčby relapsu folikulárního lymfomu.

Navzdory maximální snaze, nebylo možno nalézt konsensus ve všech otázkách. Například se experti nemohli shodnout na indikaci alogenní transplantace kostní dřeně před vysokodávkovanou léčbou s podporou periferních kmenových buněk, rovněž není jednotný názor na roli TBI (total body irradiation=celotělové ozáření) v přípravných režimech a ani zásadní otázka, zda je lepší udržovací léčba rituximabem vs. HDCHT vs. alogenní transplantace, zůstává nezodpovězena.

Zpracovala: doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno