

**Sprawozdanie z XXIV Zebrania PLRG 1-2.10.2010 r.**

Miejsce zebrania Centrum Onkologii - Instytut, Aula im. T. Koszarowskiego, Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5

Uczestnicy: W zebraniu PLRG uczestniczyło 71 osób.

Program zebrania Przyjęto porządek zebrania bez zmian przez aklamację.

Stan badań PLRG  
– raport CRO

J. Walewski, J. Szczepanik

Stan rekrutacji w badaniach PLRG, stan 29.11.2010			
Ośrodek/Badanie	PLRG4	HOVON 68 CLL	W&W
Warszawa CO-I	51	5	1
Lublin Hem		7	
Lublin Onk	3		
Elbląg	2		
Warszawa UM			0
Wrocław DCTK	6	4	0
Wrocław UM	22		
Kraków	43	0	2
Katowice	10		
Krosno	5		
Warszawa IHiT	36		0
Warszawa MSWiA	5	6	0
Gdańsk UM	10		0
Łódź	11		
Poznań	7		
Gdynia SM	9		
<b>SUMA</b>	<b>220</b>	<b>22</b>	<b>3</b>

**Badanie PLRG-4:**

- **Początek** badania: 28.02.2007 r. Liczba aktywnych ośrodków: 14. Planowana liczba chorych: 250. Tempo rekrutacji wyniosło ok. 6 pacjentów miesięcznie. Obecny stan rekrutacji: 232 chorych (9.03.2011 r.). Przewidywany czas dalszej rekrutacji: ok. 3 m-cy (do maja 2011 r.).
- **Aktualizacja eCRF:** Uprzejmie prosimy o wprowadzanie aktualnych danych do elektronicznego CRF.
- **Weryfikacja rozpoznania:** Bardzo prosimy, tych którzy tego nie uczynili, o przysłanie do Zakładu Patologii Centrum Onkologii i Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa (do rąk dr. n. med. Grzegorza Rymkiewicza), tel. 022-546 2749, sekr. – 2286, preparatów (blok parafinowy + preparaty barwione H&E i immunohistochemicznie) w celu weryfikacji rozpoznania patomorfologicznego chłoniaka. Równocześnie przypominamy o dodatkowym badaniu dotyczącym roli leczenia przeciwlipidowego.
- **SAE:** Na naszej stronie ([www.plrg4.ecrf.pl](http://www.plrg4.ecrf.pl)) dostępny jest formularz zgłaszania SAE CIOMS uzupełniony o numer badania, nazwę i adres sponsora, aby ułatwić wypełnianie. Przypominamy o konieczności wypełnienia raportu SAE w przypadku zgonu, a raportu SUSAR – w

	<p>przypadku zgonu z nieznannej przyczyny (przyspieszony tryb zgłaszania).</p> <p><b>Badanie HOVON 68 CLL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rekrutacja chorych została zamknięta dn. 9.11.2010 r. po osiągnięciu liczby 281 chorych na 300 planowanych.</li> <li>- Prosimy o uzupełnienie wszystkich danych w CRF'ach.</li> <li>- <i>The plan is now to complete the data collection and start the initial data analysis as soon as possible. It is our hope to be able to submit an abstract to ASH 2011. Based on the interim analysis we are quite optimistic that the AFC may turn out a very good treatment of high risk CLL and with manageable toxicity.</i></li> </ul> <p><i>Thank you again for a wonderful and -so far - highly succesful collaboration.</i></p> <p>Christian Geisler</p> <p><b>Badanie Watch &amp; Wait:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Badanie zostało zaprezentowane na sesji plenarnej (Abstract No. 6) 52 zjazdu ASH 2010: Kirit M Ardesbna et al.: <i>An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy in Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis.</i></li> </ul> <p><b>Badanie ACT1 (CHOP-14 vs. A-CHOP-14 / + auto-HCT w PTCL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktywowany ośrodek w COI W-wa, włączony 1 pacjent.</li> </ul>
Sekcja PET	<p>JM Zaucha i wsp. (Z upoważnienia Szefa Sekcji PET PLRG):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- W zebraniu uczestniczyły 24 osoby: przedstawiciele ośrodków klinicznych i ośrodków medycyny nuklearnej biorących udział w realizacji badania obserwacyjnego. Gościem specjalnym był Profesor Andrea Gallamini z Cuneo (Włochy). W pierwszej części spotkania każdy z aktywnych ośrodków klinicznych przedstawił własne doświadczenia związane z realizacją badania. Głos zabierała dr J.Tajer koordynująca badanie w Centrum Onkologii instytut, dr E.Suboczka z Wojskowego Instytutu Militarynego, dr E.Chmielowska z Centrum Onkologii w Bydgoszczy dr J.Dzietchenia z Kliniki Hematologii we Wrocławiu oraz dr W.Kulikowski reprezentujący oddział onkologii z Olsztyna . W sumie do badania włączono 92 chorych. Dotychczasowe zbiorcze wyniki badań PE Tpo 1 cyklu ABVD podsumował koordynator badania dr J.M. Zaucha Zostały one szczegółowo zestawione w tabeli.</li> </ul>

### Dotychczasowe wyniki badania obserwacyjnego

Ośrodek	Chorzy (#)	PET1 NEG (%)	PET1 MRU (%)	PET1 POS (%)
W-WA COI	15	10 (66)	0	5 (33)
W-WA WIM	8	5	1	2
WROCL HEM	10	4 (40)	4 (40)	2 (20)
OLSZTYN CO	5	0	2	3
POZNAŃ HEM	4	3	1	1
ŁÓDZ CO	3	1	0	1
GDYNIA CO	47	19 (40)	13 (28)	15 (32)
RAZEM	92	42 (45)	21 (23)	29 (32)
W-WA IHIT	2			

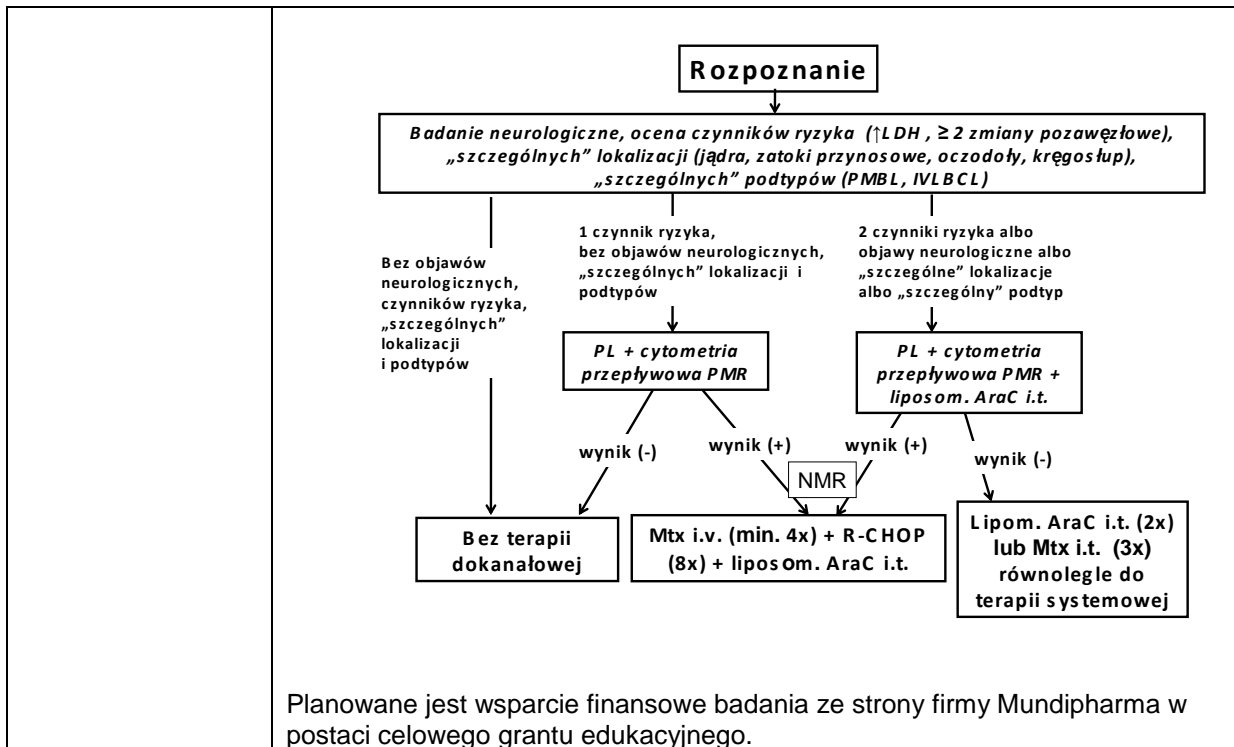
- Wyniki te wskazują, że u około 1/3 chorych stwierdza się dodatni wynik badania PE po 1 cyklu ABVD co wydaje się liczbą większą od liczby dodatnich badań stwierdzanych po II cyklu ABVD w badaniach prowadzonych przez inne grupy badawcze. U połowy chorych z dodatnim badaniem PET po 1 cyklu ABVD dochodzi do negatywizacji badania PET po II cyklu ABVD. Nie stwierdzono większego ryzyka wznowy choroby u tych chorych ale dotychczasowa obserwacja jest zbyt krótka. Dyskusja zakończyła pierwszą część spotkania.

Wnioski ze spotkania:

1. Bardzo ważne jest przestrzeganie kryteriów protokołu dotyczących włączania chorych, wykonywania PET2 (po II ABVD) oraz ewentualnej zmiany leczenia. Do badania powinni być włączani wszyscy chorzy (którzy wyrażą zgodę) z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina za wyjątkiem chorych z wczesną postacią bez czynników ryzyka. Typ guzkowy chłoniaka Hodgkina również stanowi kryterium wyłączone.
2. Niewykonanie PET2 u chorych mających do tego wskazania (PET1 dodatni lub PET1 MRU) zamyka możliwość odpowiedzi na najważniejsze pytanie protokołu jaki jest optymalny czas wykonywania wczesnego badania PET po I czy po II cyklu ABVD.
3. Zmiana leczenia zgodnie z protokołem nie jest możliwa po I cyklu ABVD o ile nie ma progresji klinicznej. Przy dodatnim PET2 (po II cyklu ABVD) zmiana leczenia jest możliwa w przypadku progresji lub braku adekwatnej odpowiedzi. Kryteria braku „adekwatnej odpowiedzi opisane” są szczegółowo w protokole.
4. Ośrodki PET proszone są usilnie o takie opisy badań aby była jasna interpretacja punktowa w 5 stopniowej skali, co przekłada się na ostateczny wynik.
5. Planujemy kontynuowanie rekrutacji do badania obserwacyjnego przez następne 12 miesięcy.
6. Zapraszam do udziału w protokole z dwuczasową akwizycją danych (po 60 i 120 minutach)- szczegóły protokołu prześlę wkrótce. W skrócie dotyczyłoby to chorych z wczesną postacią I i IIA ze zmianami masywnymi w śródpierściu oraz chorych z postacią zaawansowaną IIB-IVB z jakąkolwiek zmianą masywną (czyli większą od 10 cm) . Badanie dwuczasowe byłoby wykonywane tylko w trakcie PET2 o ile PET1 byłby MRU lub dodatni.
7. Zapraszam do udziału w realizacji podprojektu pt "Porównanie stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina przy użyciu TK i PET/CT". Do realizacji badania będą potrzebne płyty z wyjściowym badaniem TK i

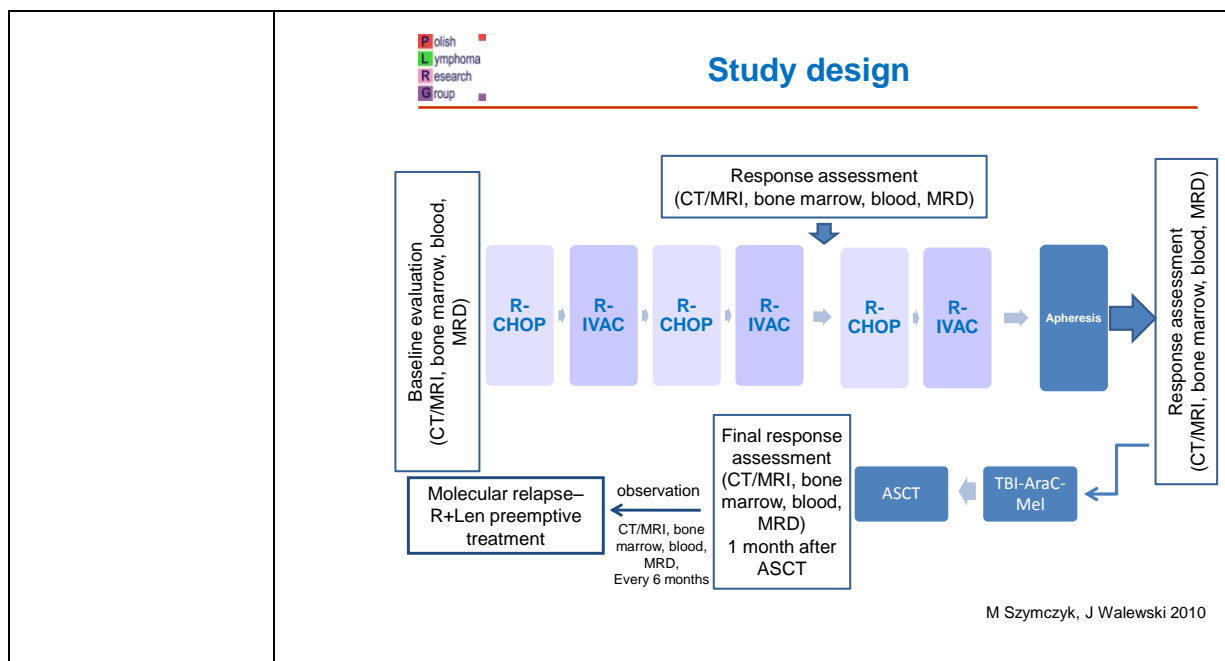
	<p>wyjściowym badaniem PET (PET0). Proszę uprzejmie o przesyłanie na mój adres dyskietek z badaniami PET i TK dotychczas leczonych chorych, dyski skopiujemy i odeśle je pocztą poleconą do wysyłającego.</p> <p>- Drugą część otworzył prof. Gallamini przedstawiając założenia realizacji badania obserwacyjnego prowadzonego u chorych z wczesną postacią chłoniaka Hoadkina ale ze zmianami masywnymi. Wczesne badanie PET będzie wykonywane z uwzględnieniem dwuczasej akwizycji danych w badaniu PET. Badanie opiera się na założeniu, że u chorych z aktywną chorobą dochodzi w drugiej godzinie do znacznego zwiększenia aktywności metabolicznej w przeciwieństwie do zmian reaktywnych, w których aktywność metaboliczna zmniejsza się. Wystąpienie dr Gallaminiego zakończone było dyskusją. Ustalono, że do tego badania będą się zgłaszać ośrodki kliniczne indywidualnie. Zebranie zakończyło się dyskusją nad powołaniem Panelu Ekspertów do oceny skanów z badania obserwacyjnego. Ustalono, że do końca października 2010 taki panel zostanie powołany, a jego członkowie przejdą przez trening on line w zakresie wykorzystania 5 punktowej skali w ocenie wczesnych badań PET.</p>
--	---

Ocena płynu m-r w DLBCL	<p>S. Giebel przedstawił główne elementy przygotowywanego protokołu prospektywnego badania wieloośrodkowego o charakterze diagnostycznym.</p> <p><u>Tytuł:</u> Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego z zastosowaniem cytometrii przepływowej u chorych na chłoniaka rozlanego z dużej komórki B.</p> <p><u>Cel główny badania:</u> Ocena częstości pierwotnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w oparciu o wynik badania cytometrycznego w porównaniu z wynikiem konwencjonalnego badania cytometrycznego płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych z nowym rozpoznaniem chłoniaka rozlanego z dużej komórki B.</p> <p><u>Cel dodatkowy:</u> Ocena przydatności badania cytometrycznego płynu mózgowo-rdzeniowego w monitorowaniu efektów leczenia ukierunkowanego na zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych na chłoniaka rozlanego z dużej komórki B.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> (UWAGA: „screeningiem” objęci są wszyscy chorzy z nowym rozpoznaniem DLBCL):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Potwierdzone histopatologicznie lub cytometrycznie (w Centrum Onkologii Instytucie) nowe rozpoznanie chłoniaka rozlanego z dużej komórki B (DLBCL) CD20+</li> <li>2. Wiek 18-80 lat</li> <li>3. Co najmniej jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwiększona aktywność LDH w surowicy</li> <li>- Obecność co najmniej dwóch zmian pozawęzłowych</li> <li>- Szczególna lokalizacja choroby predysponująca do zajęcia OUN: jądra, oczodoły, zatoki przynosowe, kręgosłup</li> <li>- Szczególny podtyp choroby: pierwotny chłoniak śródpiersia, chłoniak śródnaczyniowy z dużej komórki B</li> </ul> </li> <li>4. Uzyskanie świadomej, pisemnej zgody pacjenta na udział w badaniu</li> </ol> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Liczba płytek krwi <math>&lt;50 \times 10^9/l</math></li> <li>- Warunki anatomiczne niepozwalające na wykonanie punkcji lędźwiowej</li> <li>- Choroba lub stan psychiczny niepozwalający na uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Wielkość próby i czas rekrutacji do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 150 chorych (spośród ok. 250 objętych screeniowaniem)</li> <li>- Planowany czas rekrutacji: marzec 2011 – grudzień 2012</li> </ul> <p><u>Schemat badania</u></p>
-------------------------	--



Projekt nowego badania w MCL

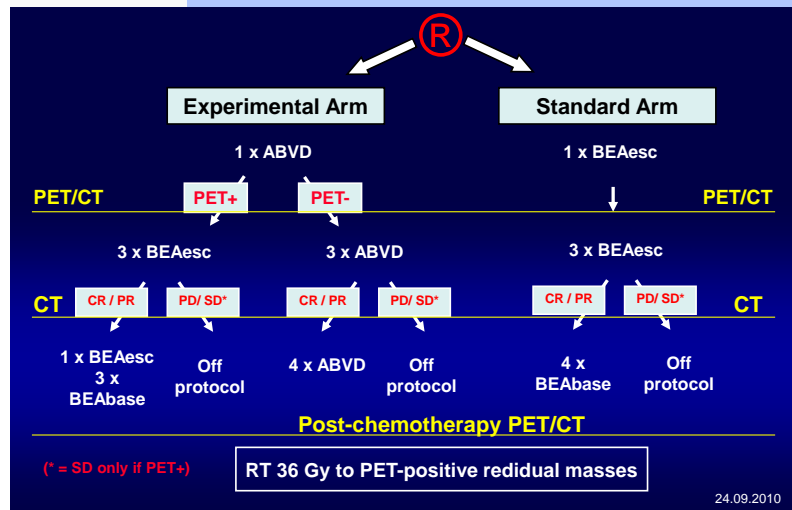
W związku z zakończeniem rekrutacji chorych do badania *European MCL Network* z powodu wystąpienia znamiennej statystycznie różnicy PFS na korzyść ramienia eksperymentalnego (RCHOP/RDHAP) powstała potrzeba opracowania nowego protokołu postępowania, do czasu zainicjowania nowego dużego badania EMCLN, a to nie nastąpi szybko. Zespół z COI (M. Szymczyk i wsp.) przedstawił propozycję badania fazy II opartego o wyniki trialu EMCLN przedstawione na 52 Zjeździe ASH w 2010 r., wskazujące na istotną rolę ara-c w indukcji remisji i auto-HCT w konsolidacji. (O. Hermine et al.: Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT In Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (*EMCL Net*). *Blood* 2010; 116: Abstr. 110). W projekcie COI program DHAP zastąpiono programem IVAC i wprowadzono leczenie preemptywne nawrotu molekularnego (anty-CD20 + lenalidomid). Protokół badania jest w trakcie przygotowywania. Poniżej – schemat badania.



RCD w PBL/AIHA	<p>J. Dwilewicz-Trojaczek, P. Boguradzki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protokół badania pt. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej z towarzyszącymi cytopeniami z autoimmunizacji (anemia i/lub trombocytopenia autoimmunizacyjna)” został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną WUM w dn. 27.07.2010 r.</li> <li>- Jest gotowa informacja dla pacjenta i formularz zgody.</li> <li>- W dyskusji stwierdzono, że istnieje potrzeba zaktualizowania zaleceń PALG/PTHiT w/s leczenia PBL w części dotyczącej postępowania w cytopeniach z autoimmunizacji. Wówczas badanie będzie miało charakter obserwacyjny, a protokół będzie określał jednolite i optymalne postępowanie w tym wskazaniu dla ośrodków PALG/PLRG. Te okoliczności umożliwiłyby szybkie rozpoczęcie stosowania protokołu.</li> </ul>
----------------	---

Kardiotoksyczność antracyklin	<p>W. Jurczak i wsp. Przedstawił retrospektywne opracowanie wieloośrodkowe PLRG, przyjęte do prezentacji posterowej na 52 Zjeździe ASH 2010: Jurczak W et al.: High Incidence of Cardiovascular Complications After CHOP-Like Chemotherapy In Lymphoma Patients From Poland – Retrospective Analysis of Polish Lymphoma Research Group (PLRG). <i>Blood</i> (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 1764.</p> <p>W planie – badanie prospektywne.</p>
-------------------------------	--

Propozycje nowych badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Chłoniak Hodgkina CS III-IV.</b> Badanie EORTC H11: Very early PET-response adapted therapy for advanced stage Hodgkin Lymphoma. A randomised phase III non-inferiority study of the EORTC Lymphoma Group. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Streszczenie protokołu badania zostało złożone do PRC (EORTC) i oczekuje na ocenę.</li> <li>o Pełny protokół spodziewany w Czerwcu 2011.</li> <li>o Aplikacja do FP7 złożona w Lutym 2011.</li> <li>o Udział w badaniu zadeklarowały następujące ośrodki: COI w W-wie, Szpital Morski w Gdyni, Gdański UM, CMUJ, RCO Bydgoszcz, WMCO Olsztyn, COI w Gliwicach.</li> </ul> <p>Schemat badania:</p> </li> </ul>
-------------------------	---



- **Chłoniaki DLBCL nawrotowe.** Centrum Onkologii w Warszawie przygotowuje protokół badania pt.: „Ofatumumab w skojarzeniu z chemioterapią wg programu IVAC (O-IVAC) w leczeniu chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B nawrotowe lub odporne po uprzednim leczeniu z zastosowaniem R-CHOP nie kwalifikujących się do autotransplantacji komórek krwiotwórczych. Badanie fazy II”.
- Sponsorem badania będzie PLRG. Firma GSK zadeklarowała gotowość wsparcia badania przez dostarczenie leku badanego i grant celowy.
- Pakiet startowy w przygotowaniu.
- **DLBCL IPI=0.** Niemiecka Grupa Badawcza Chłoniaków Agresywnych (DSHNHL) zwróciła się ponownie do PLRG z propozycją udziału w badaniu FLYER: *Randomised Study Comparing 4 and 6 Cycles of Chemotherapy with CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone) at 21-day Intervals, both with 6 Cycles of Immunotherapy with the Monoclonal anti-CD20 Antibody Rituximab in Patients with Aggressive CD20-positive B-Cell Lymphoma Aged 18 to 60 Years with no Risk Faktor (Age-adjusted IPI=0) and no Bulky Disease (Diameter <7,5cm).* Short Title: *FLYER 6-6/6-4-Study*. Badanie ma charakter akademicki. Jest częściowo wspierane przez Deutsche Krebsfihle. Badanie jest interesujące, ale może być trudne rozliczenie kosztów ramienia badawczego (6-4), ponieważ będzie potraktowane jako naruszenie opisu programu terapeutycznego, o ile w ogóle nie będzie zakwestionowane jako takie. W planie wystąpienie wyprzedzające do NFZ.

Schemat badania:



<p>Sekcja Chłoniaków Skóry</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- M. Sokołowska-Wojdyło przedstawiła prezentację przygotowaną przez A. Jankowską-Konsur z Kliniki Dermatologii we Wrocławiu „Obraz kliniczny chłoniaków pierwotnie wywodzących się ze skóry”.</li> <li>- R. Maryniak przedstawiła diagnostykę patologiczną pierwotnych chłoniaków skóry. Obie prezentacje, z bogatą ikonografią kliniczną i patologiczną, stanowiły przyczynek do przygotowywanych przez Prof. Maryniak oraz Dr Jankowską-Konsur zaleceń dotyczących diagnostyki pierwotnych chłoniaków skóry w imieniu Sekcji Chłoniaków Skóry PLRG.</li> <li>- J. Chmielowska przedstawiła doświadczenia własne dotyczące terapii interferonem pierwotnych chłoniaków skóry. Omówione wyniki były bardzo dobre, ilość powikłań – niewielka. Terapia może być łączona z innymi metodami terapeutycznymi: PUVA (w kooperacji z dermatologiem), metotreksat, chemioterapia wielolekowa. We wszystkich tych przypadkach, interferonem był lekiem podstawowym (najczęściej 3 mln U 3 razy w tygodniu), a pozostałe metody były włączane w przypadkach zaostrzeń. Zwrócono uwagę na utrudnienia w stosowaniu dokсорubicyny pegylowanej, ze względu na wyłączenie wskazań hematologicznych dla tego leku w katalogu substancji czynnych. W dyskusji przypomniano z rekomendacjach terapeutycznych leczenia IFN w CTCL. Leczenie jest bezpieczne, a stosowane niewysokie dawki leku ograniczają ryzyko rozwoju działań ubocznych, w tym depresji (u żadnego z pacjentów Dr Chmielowskiej depresja nie wystąpiła).</li> <li>- Internetowa baza danych dla chorych na pierwotne chłoniaki skóry jest gotowa do stosowania. Dane należy wprowadzać do bazy umieszczonej na stronie <a href="http://www.Cldbase.com">www.Cldbase.com</a>. Login i hasło zostaną przyznane po weryfikacji przez moderatora bazy – dr M. Sokołowską-Wojdyło. W celu dokonania weryfikacji, konieczne jest przesłanie na adres e-mail: <a href="mailto:mwojd@guemd.edu.pl">mwojd@guemd.edu.pl</a> zeskanowanego prawa wykonywania zawodu równoległe do wysłania formularza rejestracyjnego. Aby uzyskać dostęp do bazy, należy się zarejestrować, tzn. wysłać formularz rejestracyjny umieszczony na ww. stronie. Dostęp do bazy testowej jest wciąż aktualny: <a href="https://cldbase.test.d1.pl/index/login">https://cldbase.test.d1.pl/index/login</a>. (Login: d1, Hasło: d11, następnie login bazaclid@hmail, Hasło: asd26asd).</li> <li>- Omówiono wyniki spotkania z Podsekretarzem Stanu w Ministerstwie Zdrowia, które odbyło się we wrześniu – w sprawie braku możliwości leczenia beksarotenem. W spotkaniu uczestniczyli Dr Janusz Meder, Prof. Waldemar Placek oraz Dr Małgorzata Sokołowska-Wojdyło. Zalecono złożenie kolejnego wniosku do AOTM (poprzedni, z 2009 roku, był zaopiniowany negatywnie).</li> <li>- Dr Sokołowska-Wojdyło przekazała także wiadomość, że firma produkująca sprzęt do fotoferezy pozaustrojowej ponawia działania mające na celu wprowadzenie tej metody do zakresu terapii dostępnych w Polsce.</li> </ul>
--------------------------------	--