

Rola leczenia podtrzymującego w terapii szpiczaka plazmocytoowego

Role of maintenance therapy in the treatment of plasma cell myeloma

Krzysztof Jamroziak

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Celami leczenia podtrzymującego, czyli długoterminowej terapii stosowanej po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie indukujące i konsolidujące remisję, są kontrola nad chorobą resztkową i przedłużenie czasu trwania odpowiedzi. Od ponad 30 lat są prowadzone badania kliniczne nad leczeniem podtrzymującym u chorych na szpiczaka plazmocytoowego (PCM). Jednak dopiero zastosowanie w leczeniu podtrzymującym leków immunomodulujących i inhibitorów proteasomu sprawiło, że strategia ta zaczyna przynosić obiecujące rezultaty u pacjentów z PCM. W pracy omówiono wyniki randomizowanych badań klinicznych nad zastosowaniem talidomidu, bortezomibu i lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym u chorych na PCM, leczonych konwencjonalnie lub z zastosowaniem terapii wysokodawkowanej z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Zachęcające wyniki ostatnich badań, w tym szczególnie dotyczących lenalidomidu, mogą się przyczynić do opracowania standardu leczenia podtrzymującego u chorych na PCM.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, leczenie podtrzymujące, talidomid, lenalidomid, bortezomib

Hematologia 2011; 2, 3: 256–265

Abstract

The aims of maintenance therapy, a long-term treatment in patients who achieved a response to remission induction and consolidation, are residual disease control and prolongation of response duration. In patients with plasma cell myeloma (PCM) the maintenance therapy has been under investigation for more than 30 years. However, not until introduction of immunomodulatory agents and proteasome inhibitors into maintenance therapy, this strategy has shown promising results in PCM. This paper presents the results of randomized clinical trials on maintenance therapy with thalidomide, bortezomib and lenalidomide in patients with PCM treated with conventional therapy and high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. The promising results of recent clinical trials, especially with lenalidomide, may lead to the standarization of maintenance therapy in PCM.

Key words: plasma cell myeloma, maintenance treatment, thalidomide, lenalidomide, bortezomib

Hematologia 2011; 2, 3: 256–265

Koncepcja leczenia podtrzymującego w szpiczaku plazmocytowym

Idea leczenia podtrzymującego opiera się na założeniu, że długoterminowa terapia o małej intensywności, prowadzona u chorych, którzy uzyskali głęboką odpowiedź na wcześniejsze fazy leczenia cytoredukcyjnego (faza indukcji i ewentualnie konsolidacji remisji), umożliwi kontrolę choroby resztkowej i przedłużenie czasu do progresji (PFS, *progression-free survival*) lub nawet eradykację choroby resztkowej i wyleczenie. Ponieważ szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest chorobą nieuleczalną za pomocą dostępnych obecnie metod terapii, realistycznym celem leczenia podtrzymującego w PCM jest opóźnienie progresji i nawrotu, co optymalnie powinno również prowadzić do przedłużenia czasu życia (OS, *overall survival*) pacjentów [1].

W PCM można wyróżnić dwie fazy leczenia po uzyskaniu remisji: leczenie konsolidujące i leczenie podtrzymujące, jednak granica między nimi nie jest tak precyzyjna jak w terapii ostrych białaczek. Leczenie konsolidujące ma na celu dalszą redukcję masy nowotworu przetrwałej po leczeniu indukującym, a więc powinno się charakteryzować wysoką intensywnością, co z reguły skutkuje znaczną toksycznością i ograniczonym czasem stosowania. Typowym przykładem leczenia konsolidującego w PCM jest terapia wysokimi dawkami melfalanu wspomagana autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [2]. Ostatnio jednak są również badane dodatkowe terapie konsolidujące po auto-HSCT [3]. Natomiast leczenie podtrzymujące, stosowane po indukcji i ewentualnie konsolidacji remisji, jest terapią o małej intensywności prowadzoną długoterminowo lub bezterminowo do czasu nawrotu. Terapia ta, ze względu na długi okres stosowania, powinna się cechować dobrą tolerancją i brakiem kumulatywnej toksyczności [1].

Badania nad terapią podtrzymującą u chorych na PCM są prowadzone od ponad 30 lat, przy czym przez dekady nie udało się udowodnić istotnych korzyści lub ustalić jednolitego standardu takiego postępowania [4]. Wczesne metody z zastosowaniem chemioterapii, glikokortykosteroidów (GKS), interferonu alfa (INF α) lub różnych kombinacji tych leków okazały się nieskuteczne lub charakteryzowały się niewielką skutecznością i poważnymi działaniami niepożądanymi [4]. Dopiero wprowadzenie do leczenia PCM nowych klas leków, w tym leków immunomodulujących (talidomid i lenalidomid) oraz

inhibitorów proteasomu (bortezomib), umożliwiło opracowanie strategii leczenia podtrzymującego, które zaczynają przynosić obiecujące rezultaty [1].

Terapia podtrzymująca u chorych leczonych konwencjonalnie i auto-HSCT

W rozważaniach na temat leczenia podtrzymującego w PCM inaczej traktuje się chorych, u których wykonano auto-HSCT, oraz pacjentów zdyskwalifikowanych z takiego zabiegu. Podejście takie miało duże uzasadnienie w przeszłości, przed erą nowych leków, ponieważ terapia z auto-HSCT była jedyną metodą pozwalającą na uzyskiwanie wysokich odsetków głębokich odpowiedzi, w tym odpowiedzi całkowitych (CR, *complete response*) i bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (VGPR, *very good partial response*), a więc obszarem odpowiednim do stosowania klasycznie rozumianego leczenia podtrzymującego. Natomiast u chorych w starszym wieku, niekwalifikujących się do auto-HSCT, rzadko osiągnano głębokie odpowiedzi. Próby leczenia podtrzymującego w tej grupie pacjentów miały więc za zadanie dalszą cytoredukcję, a więc miały raczej charakter konsolidacji [4].

Obecnie stosowanie aktywnych kombinacji nowych leków umożliwia uzyskanie wysokich odsetków VGPR i CR zarówno u chorych młodszych, jak i pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT [1]. Ponadto osiągnięcie CR, a przynajmniej VGPR staje się powszechnie akceptowanym celem terapii u wszystkich chorych jako parametr najlepiej korelujący z długim OS [5]. Z tego względu leczenie podtrzymujące po uzyskaniu VGPR/CR, skierowane na kontrolę choroby resztkowej, ma obecnie teoretyczne uzasadnienie u wszystkich pacjentów z PCM.

Istotne pozostają jednak różnice biologiczne między tymi populacjami chorych [1]. Chorzy niekwalifikujący się do auto-HSCT to z definicji pacjenci w bardziej zaawansowanym wieku (granice stanowi zwykle 65. lub 70. rż.) oraz z istotnymi chorobami towarzyszącymi. W tej grupie pacjentów oczekiwany OS jest względnie krótki, także z powodu umieralności z przyczyn niezależnych od PCM. Dodatkowo, jak wynika z wielu analiz, u pacjentów w starszym wieku z PCM występuje mniejsze prawdopodobieństwo otrzymania nowoczesnego leczenia ratunkowego w przypadku nawrotu. Ponadto w tej grupie chorych znacznie jest zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych, które często prowadzi do przerwania leczenia podtrzymującego. Wymienione powyżej przyczyny sprawiają, że wykazanie korzyści z leczenia pod-

trzymującego jest trudniejsze u chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT, szczególnie pod względem OS — w tym przypadku zwykle jest konieczny długi czas obserwacji.

Metody historyczne leczenia podtrzymującego: chemioterapia, INF α , GKS

Przed wprowadzeniem talidomidu badania kliniczne z terapią podtrzymującą dotyczyły głównie konwencjonalnych leków cytotoksycznych, GKS oraz INF α . W przeszłości chemioterapię PCM prowadzono zwykle do uzyskania maksymalnej odpowiedzi, czyli tak zwanej fazy *plateau*, natomiast po jej osiągnięciu rekomendowano zaprzestanie terapii do czasu nawrotu. Pierwsze próby leczenia podtrzymującego, rozpoczęte już pod koniec lat 70. XX wieku, polegały najczęściej na kontynuacji terapii indukującej, czyli schematów zawierających klasyczne leki cytotoksyczne w skojarzeniu z GKS, ewentualnie w zmniejszonych dawkach, również w okresie po osiągnięciu maksymalnej odpowiedzi [4]. W kilku badaniach randomizowanych, w których porównywano ten rodzaj leczenia podtrzymującego z obserwacją, nie wykazano przewagi tej metody, w tym szczególnie wydłużenia OS [4, 6].

Kolejną koncepcją badaną od lat 80. XX wieku było zastosowanie INF α w leczeniu podtrzymującym [7–12]. Lek ten podawano w monoterapii lub skojarzeniach z GKS lub chemioterapią, początkowo u chorych leczonych konwencjonalnie, a następnie również po auto-HSCT, gdy ta metoda się upowszechniła [7–12]. Ten ostatni kierunek badań był związany z hipotezą, która zakładała, że działanie INF α jest bardziej efektywne przy niskiej resztkowej masie nowotworu. Liczne przeprowadzone na ten temat badania z randomizacją przyniosły rozbieżne wyniki. W niektórych badaniach stwierdzono wpływ INF α na przedłużenie PFS i OS [8]. Jednak korzystne wyniki uzyskane przez Cunninghama i wsp. [8] nie zostały potwierdzone w badaniu randomizowanym przeprowadzonym przez Barlogie i wsp. [9]. W 2 ostatnio przeprowadzonych metaanalizach wielu badań klinicznych stwierdzono, że stosowanie INF α w podtrzymywaniu remisji PCM przedłuża OS, jednak uzyskiwany efekt jest nieznaczny (kilka miesięcy) [13, 14]. Ponadto we wszystkich badaniach obserwowano wysokie odsetki znanych działań niepożądanych INF α , które znacznie obniżały jakość życia pacjentów i były częstym powodem odstawienia leczenia podtrzymującego [7–14]. Z tych powodów obecnie nie stosuje się rutynowo leczenia podtrzymującego z zastosowaniem INF α .

Inną metodą testowaną przed wprowadzeniem leków immunomodulujących i bortezomibu było leczenie podtrzymujące za pomocą GKS stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu z INF α [15–17]. Najbardziej obiecujące wyniki uzyskano w badaniu amerykańskiej grupy *South-West Oncology Group* (badanie SWOG 9210), w którym porównano 2 schematy dawkowania prednizolonu (50 mg co 2. dzień oraz 10 mg co 2. dzień) [15]. Autorzy wykazali, że podawanie wyższych dawek prednizolonu wiązało się z przedłużeniem PFS o 9 miesięcy i OS o 11 miesięcy [15]. W innych badaniach nie obserwowano jednak tak korzystnych wyników, a ponadto udowodniono przewagę talidomidu nad monoterapią GKS [16, 17]. Wątpliwa skuteczność GKS w tym wskazaniu, ich potencjalnie poważne działania niepożądane oraz obiecujące wyniki badań z nowymi lekami sprawiły, że GKS w monoterapii nie są obecnie zalecane jako terapia podtrzymująca w PCM [17].

Talidomid w leczeniu podtrzymującym

Talidomid był pierwszym lekiem immunomodulującym wprowadzonym do terapii PCM, początkowo u chorych z nawrotowym/opornym PCM, następnie również w leczeniu I linii oraz leczeniu podtrzymującym [18]. Złożone mechanizmy działania talidomidu oraz pochodnych leków z tej grupy w PCM nie zostały dotychczas całkowicie wyjaśnione [18]. Głównym obszarem badań nad leczeniem podtrzymującym z wykorzystaniem talidomidu jest terapia u chorych poddanych auto-HSCT. Obecnie jest do dyspozycji wiele danych z zakończonych lub trwających badań randomizowanych oceniających tę metodę leczenia, których wyniki przedstawiono w tabeli 1 [17, 19–24].

W badaniu 99-02 grupy IFM (*Intergroupe Francophone du Myelome*) u 597 chorych w wieku poniżej 65 lat, po terapii indukującej i auto-HSCT, porównano 2 schematy leczenia podtrzymującego (pamidronian oraz talidomid w skojarzeniu z pamidronianem) z grupą kontrolną [19]. Stwierdzono znamienne przedłużenie PFS i OS u chorych leczonych talidomidem, natomiast wyniki w grupie lezonej pamidronianem i w grupie kontrolnej nie różniły się istotnie (tab. 1) [19]. Na podstawie dalszych analiz zaobserwowano, że korzyść z leczenia podtrzymującego odnosili przede wszystkim chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej VGPR po auto-HSCT, oraz że leczenie to nie było skuteczne u chorych z delecją chromosomu 13 [19]. W grupie otrzymującej talidomid częściej występowały działania niepożądane

Tabela 1. Skuteczność leczenia podtrzymującego talidomidem u chorych na szpiczaka plazmocytowego na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych**Table 1.** Efficacy of maintenance therapy with thalidomide in patients with plasma cell myeloma based on results of randomized clinical trials

Badanie	auto-HSCT w pierwszej linii leczenia	Leczenie podtrzymujące	n	PFS/TTP/EFS	p	OS	p
IFM 99-02 Attal i wsp. [19]	Tak	Obserwacja	200	36%	< 0,009	77%	< 0,04
		Pamidronat	196	37%		74%	
		Talidomid	201	52%		87%	
				po 3 latach		po 4 latach	
ALLG Spencer i wsp. [17]	Tak	Prednizon	129	23%	< 0,001	75%	0,004
		Talidomid	114	42%		86%	
		+ prednizon		po 3 latach		po 3 latach	
<i>Total Therapy 2</i> Barlogie i wsp. [20, 21]	Tak	Obserwacja	345	56%	0,001	44%	0,09
		Talidomid	323	44%		57%	
				po 5 latach		po 8 latach	
HOVON-50 Lokhorst i wsp. [22]	Tak	INF α	267	25 miesięcy	< 0,001	60 miesięcy	0,77
		Talidomid	268	34 miesiące		73 miesiące	
MRC IX Morgan i wsp. [23]	U części chorych	Obserwacja	410	HR = 1,36	< 0,001	Brak danych	0,40
		v. talidomid	408				
MY.10 NCIC Stewart i wsp. [24]	Tak	Obserwacja	166	17 miesięcy	< 0,001	60%	> 0,05
		v. talidomid	166	28 miesięcy		68%	
		+ prednizon				po 4 latach	
Offidani i wsp. [26]	Nie	INF α + deksametazon	51	63%	0,024	84%	0,03
		Talidomid	52	32%		68%	
		+ deksametazon		po 2 latach		po 2 latach	
Ludwig i wsp. [27]	Nie	Talidomid + INF α	64	27,7 miesiąca	0,0068	52,6 miesiąca	0,81
		INF α	64	13,2 miesiąca		51,4 miesiąca	

auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; EFS (*event-free survival*) — czas wolny od zdarzeń; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; INF α — interferon alfa; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne

stopnia 3.–4., głównie neuropatia obwodowa, uczucie zmęczenia, zaparcia i neutropenia. Zgodnie z tymi wynikami, Spencer i wsp. [17] w mniejszym badaniu randomizowanym wykazali istotne statystycznie przedłużenie PFS i OS u chorych, u których w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT stosowano kombinację talidomidu z prednizonem w porównaniu z prednizonem w monoterapii (tab. 1).

Natomiast w innych badaniach uzyskano częściowo odmienne wyniki. Duże amerykańskie badanie *Total Therapy 2*, w którym stosowano konsolidację tandemowym auto-HSCT, obejmowało również ocenę leczenia talidomidem w indukcji, konsolidacji między autotransplantacjami oraz 2-letnim leczeniu podtrzymującym w porównaniu z grupą kontrolną, która nie stosowała talidomidu [20]. Wykazano wyższy odsetek CR (62% v. 43%; $p < 0,001$) oraz dłuższy PFS (56 i 44% po 5 latach; $p = 0,001$) w grupie chorych przyjmujących talidomid, natomiast OS był podobny w obu grupach [20, 21]. Stwierdzono, że talidomid był skuteczniejszy u chorych z niekorzystnymi anomaliami cytogene-

tycznymi, co było sprzeczne z wynikami badania IFM 99-02 [20]. Ponadto, w grupie otrzymującej talidomid częściej obserwowano zaawansowaną polineuropatię obwodową i powikłania zakrzepowe [20]. Podobnie w trzech innych badaniach randomizowanych (HOVON-50, MRC IX, MY.10 NCIC) stwierdzono znamienne statystycznie przedłużenie PFS, ale nie OS, u chorych otrzymujących talidomid w leczeniu podtrzymującym (tab. 1) [22–24]. Co interesujące, w analizie podgrup chorych z bardzo dużego brytyjskiego badania MRC IX stwierdzono, że u pacjentów z delecją 17p leczenie podtrzymujące talidomidem może nawet pogarszać rokowanie [23].

Wyniki wszystkich 6 omawianych powyżej badań randomizowanych wykazały znamienne statystycznie przedłużenie PFS. Istotny jest fakt, że w niektórych badaniach stosowanie talidomidu prowadziło do dalszej poprawy głębokości odpowiedzi, a więc miało raczej znaczenie konsolidujące. Dodatkowo, w dwóch badaniach (IFM-99-02 oraz ALLG [*Australasian Leukaemia and Lymphoma Group*]) stwierdzono istotne wydłużenie OS, natomiast

w jednym (*Total Therapy 2*) rysował się trend do przedłużonego OS ($p = 0,09$) [21]. Przedstawiona na ostatnim kongresie Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (*16th Congress of European Hematology Association*, 9–12.06.2011, Londyn) metaanaliza obejmująca dane 2069 pacjentów z 5 spośród 6 wyżej wymienionych badań potwierdziła, że stosowanie talidomidu w terapii podtrzymującej powoduje istotne przedłużenie PFS ($p < 0,001$), a także OS ($p = 0,002$) [25]. Co istotne, różnice te były znamienne również u chorych, którzy otrzymywali talidomid jako składnik leczenia indukującego [25].

Jednak we wszystkich badaniach obserwowano istotne działania niepożądane talidomidu, w tym przede wszystkim polineuropatię, zaparcia, uczucie zmęczenia oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe, które były dość częstą przyczyną przerwania leczenia podtrzymującego [17, 19–24]. Wydaje się, że ryzyko tych powikłań wzrasta przy stosowaniu dawek dobowych talidomidu większych niż 200 mg oraz przy długotrwałym leczeniu [17, 19–24]. Dodatkowo, w innym badaniu nie wykazano poprawy jakości życia u chorych otrzymujących talidomid w terapii podtrzymującej [24]. Znaczną toksyczność talidomidu potwierdzono we wspomnianej wyżej metaanalizie, w której wykazano istotnie wyższy odsetek polineuropatii 3.–4. stopnia ($p = 0,02$) oraz trend w kierunku podwyższonej częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych 3.–4. stopnia ($p = 0,07$) [25].

Mniej danych na temat leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem talidomidu jest dostępnych dla chorych leczonych konwencjonalnie. Offidani i wsp. [26] porównali skojarzenie talidomidu z deksametazonem oraz skojarzenie INF- α z deksametazonem u 103 pacjentów z PCM po indukcji schematem ThaDD (talidomid, deksametazon, pegylovana liposomalna doksorubicyna) [26]. Połączenie talidomidu i deksametazonu okazało się skuteczniejsze pod względem PFS ($p = 0,024$) i OS ($p = 0,03$) oraz rzadziej było powodem przerwania leczenia podtrzymującego (21% v. 44%, $p = 0,014$) (tab. 1) [26]. Natomiast w innym badaniu randomizowanym stwierdzono również znamienne wydłużenie PFS ($p = 0,0068$) u chorych leczonych talidomidem i INF α względem monoterapii INF α , ale nie wykazano istotnych różnic w OS [27].

Bortezomib w leczeniu podtrzymującym

Mechanizm działania bortezomibu, pierwszego zarejestrowanego do leczenia PCM inhibitora proteasomu 26S, opiera się na hamowaniu degra-

dacji różnych białek w komórce [28]. W licznych badaniach potwierdzono znaczną aktywność tego leku, zarówno u chorych z nawrotowym/opornym PCM, jak i w terapii pierwszej linii [28]. Jak wynika z większości doniesień, bortezomib jest aktywny u chorych na PCM z niekorzystnymi prognostycznymi aberracjami cytogenetycznymi, w tym delecją chromosomu 13 i translokacją t(4;14), jednak delecja 17p13 pozostaje negatywnym czynnikiem rokowniczym także podczas terapii bortezomibem [29]. Głównym działaniem niepożądanym bortezomibu, który może stanowić istotny problem w przewlekłym leczeniu podtrzymującym, jest kumulatywna neurotoksyczność [28].

Obecna wiedza nie jest wystarczająca, aby określić znaczenie bortezomibu w leczeniu podtrzymującym w PCM. W tabeli 2 przedstawiono opublikowane wyniki badań randomizowanych, w których oceniano bortezomib w tym wskazaniu [30–32]. W interesującym, dużym badaniu III fazy grupy HOVON (badanie HOVON-65/GMMG-HD4), przeprowadzonym u chorych w wieku poniżej 65 lat, porównywano skuteczność i toksyczność leczenia według schematu VAD (winkrystyna, adriblastyna, deksametazon), auto-HSCT i terapii podtrzymującej za pomocą talidomidu z terapią według schematu PAD (bortezomib, adriblastyna, deksametazon), auto-HSCT i terapią podtrzymującą za pomocą bortezomibu [30]. W badaniu udowodniono przewagę leczenia bortezomibem pod względem odsetka i głębokości odpowiedzi przed i po auto-HSCT, PFS ($p = 0,047$) oraz OS ($p = 0,048$) [30]. Jednak ze względu na inny rodzaj leczenia indukującego bezpośrednio porównanie skuteczności dwóch metod terapii podtrzymującej w tym badaniu jest utrudnione [30]. Natomiast stwierdzono lepszą tolerancję leczenia podtrzymującego bortezomibem, które przerwano tylko u 9% chorych w porównaniu z 31% pacjentów stosujących talidomid [30].

Palumbo i wsp. [31] porównali u 511 chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do auto-HSCT, terapię 4-lekową schematem VMPT + VT (bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid) z leczeniem podtrzymującym bortezomibem i talidomidem oraz leczenie według schematu VMP (bortezomib, melfalan, prednizon, bez leczenia podtrzymującego). Stwierdzono przedłużenie PFS w grupie leczonej według schematu VMPT + VT ($p = 0,008$), natomiast OS był podobny w obu badanych grupach w dotychczasowej 3-letniej obserwacji (tab. 2) [32]. Analiza toksyczności wykazała większy odsetek neutropenii stopnia 3.–4. (38% v. 28%; $p = 0,02$), powikłań kardiologicznych 3.–4. stopnia (10% v. 5%; $p = 0,04$) oraz trend w kierunku więk-

Tabela 2. Skuteczność leczenia podtrzymującego bortezomibem u chorych na szpiczaka plazmocytoowego na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych**Table 2.** Efficacy of maintenance therapy with bortezomib in patients with plasma cell myeloma based on results of randomized clinical trials

Badanie	auto-HSCT w pierwszej linii leczenia	Leczenie podtrzymujące	n	PFS/TTP/EFS	p	OS	p
HOVON-65/GMMG-HD412 Sonneveld i wsp. [30]	Tak	Talidomid Bortezomib	305 308	42% v. 46% Po 3 latach	0,047	HR = 0,74 dla bortezomibu	0,048
VMP-VT v. VMP Palumbo i wsp. [31]	Nie	Bortezomib + talidomid Observacja	łącznie 511	56% 41% Po 3 latach	0,008	89% 87% po 3 latach	0,77
VMP i VTD Mateos i wsp. [32]	Nie	Bortezomib + prednizon Bortezomib + talidomid	87 91	24 miesiące 32 miesiące	0,1	HR = 1,2	> 0,05

auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; EFS (*event-free survival*) — czas wolny od zdarzeń; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne

szej częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych (5% v. 2%; $p = 0,08$) u chorych otrzymujących VMPT + VT [31]. Natomiast częstość infekcji, neuropatii i innych powikłań była podobna w obu grupach pacjentów [31]. W innym badaniu grupa hiszpańska porównała u chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT dwa schematy indukujące — VMP i VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) oraz dwa rodzaje leczenia podtrzymującego (bortezomib skojarzony z prednizonem oraz bortezomib skojarzony z talidomidem) [32]. Wobec stosunkowo niewielkiej liczby chorych i złożonego planu badania z podwójną randomizacją trudno wnioskować o skuteczności zastosowanego leczenia podtrzymującego [33]. Natomiast oba schematy były dobrze tolerowane, bez epizodów poważnych działań niepożądanych [32].

Należy podkreślić, że nadmiernie skomplikowana konstrukcja powyższych badań utrudnia jednoznaczny ocenę aktywności bortezomibu jako terapii podtrzymującej w PCM. Obecnie wydaje się jednak, że bortezomib ze względu na dożylną drogę podania oraz kumulatywną neurotoksyczność może mieć znacznie większe znaczenie jako dodatkowa terapia konsolidująca po auto-HSCT [3]. Natomiast w kontekście zastosowania bortezomibu w leczeniu podtrzymującym duże nadzieje budzą badania podskórnej postaci leku [33]. W randomizowanym porównaniu postaci podskórnej ze standardową postacią dożylną bortezomibu stwierdzono identyczną skuteczność przy znacznej redukcji neurotoksyczności, w tym ciężkiej polineuropatii 3.–4. stopnia (16% v. 6%; $p = 0,03$) [33]. Mniej neurotoksyczna i wygodna dla chorego podskórna postać

farmaceutyczna bortezomibu może stanowić interesującą strategię leczenia podtrzymującego w PCM, jednak wymaga to potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym

Lenalidomid, nowy lek należący do klasy leków immunomodulujących, jest pochodną talidomidu charakteryzującą się silniejszym działaniem przeciwnowotworowym oraz odmiennym profilem toksyczności [34]. Szczególnie istotne jest to, że lenalidomid jest pozbawiony działania neurotoksycznego, które stanowi główne ograniczenie w stosowaniu talidomidu w leczeniu podtrzymującym [34]. Udowodniono, że skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem jest aktywną i dobrze tolerowaną kombinacją u chorych z nawrotowym/opornym PCM, w tym u chorych opornych na talidomid [34]. Lek ten wykazuje również aktywność u pacjentów z anomaliami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka, ale jego skuteczność jest ograniczona u chorych z delecją 17p13 [35].

Na podstawie dotychczasowych badań III fazy z randomizacją, których wyniki przedstawiono w tabeli 3, lenalidomid wydaje się bardzo obiecującym lekiem w terapii podtrzymującej PCM [36–38]. W dwóch niezależnych próbach klinicznych, przeprowadzonych u młodszych chorych leczonych z wykorzystaniem auto-HSCT, wykazano, że stosowanie podtrzymującej dawki lenalidomidu w zakresie 5–15 mg na dobę statystycznie znamienne wydłuża PFS, a w jednym z tych badań również OS

Tabela 3. Skuteczność leczenia podtrzymującego lenalidomidem u chorych na szpiczaka plazmocytozy na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych**Table 3.** Efficacy of maintenance therapy with lenalidomide in patients with plasma cell myeloma based on results of randomized clinical trials

Badanie	auto-HSCT w pierwszej linii leczenia	Leczenie podtrzymujące	n	PFS/TTP/EFS	p	OS	p
IFM 2005-02 Attal i wsp. [37]	Tak	Placebo v. lenalidomid 10–15 mg	307 307	24 miesiące 42 miesiące	< 10 ⁻⁸	79% 73% po 48 miesiącach	0,8
CALGB 100104 Mc Carthy i wsp. [36]	Tak	Placebo v. lenalidomid 10 mg (5–15)	229 231	31 miesięcy 48 miesięcy	< 0,0001	90% 83% po 28 miesiącach	0,018
MM-015 Palumbo i wsp. [38]	Nie	MP + placebo MPR + placebo MPR + lenalidomid 10 mg/d.	Łącznie 459	69-procentowe obniżenie ryzyka nawrotu z MPR + R v. MPR	< 0,001	Brak danych	> 0,05

auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; EFS (*event-free survival*) — czas wolny od zdarzeń; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; MP — melfalan + prednizon; MPR — melfalan + prednizon + lenalidomid; MPR + R — melfalan + prednizon + lenalidomid + terapia podtrzymująca lenalidomidem

[36, 37]. W pierwszym badaniu przeprowadzonym przez grupę IFM (badanie IFM 2005-02) 614 chorych w wieku poniżej 65 lat, z chorobą niewykazującą progresji po I linii leczenia z auto-HSCT wykonanym w ciągu ostatnich 6 miesięcy, otrzymało konsolidację 2 cyklami lenalidomidu w dawce 25 mg na dobę i następnie terapię podtrzymującą lenalidomidem lub placebo [36]. Na podstawie analizy wyników badania stwierdzono, że leczenie konsolidujące umożliwiło zwiększenie odsetka VGPR ($p = 0,0001$), natomiast leczenie podtrzymujące za pomocą lenalidomidu wiązało się ze znaczną redukcją ryzyka progresji ($p < 0,0001$) (tab. 3). Ponadto zaobserwowano, że korzystny efekt stosowania lenalidomidu był niezależny między innymi od grupy ryzyka cytogenetycznego (obecność lub brak delecji 13), stężenia β_2 -mikroglobuliny, a także od odpowiedzi na auto-HSCT (CR/VGPR lub inna odpowiedź) [36]. W dotychczasowym 5-letnim okresie obserwacji nie uzyskano istotnych różnic w OS. Terapia podtrzymująca okazała się bezpieczna, z odsetkiem poważnych działań niepożądanych porównywalnym z placebo [36].

Podobna próba kliniczna III fazy została przeprowadzona przez amerykańską grupę CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) [37]. W tym badaniu (CALGB 100104) 554 chorych z medianą wieku 58 lat, u których stwierdzono co najmniej stabilizację choroby między 100 i 110 dniem po wykonaniu auto-HSCT w I linii leczenia, zostało losowo przydzielonych do grupy z leczeniem podtrzymującym lenalidomidem (dawka 10 mg/d. zwiększana po

3 miesiącach do 15 mg/d.) lub placebo [37]. Mimo że prawie 80% pacjentów otrzymujących placebo po „odsłepieniu” badania zmieniło leczenie na lenalidomid, w analizie wyników badania stwierdzono 61-procentową redukcję ryzyka nawrotu PCM, a także po raz pierwszy istotne przedłużenie OS w grupie stosującej lenalidomid (90% v. 83%, $p = 0,018$) (tab. 3) [37]. W porównaniu ze stosowaniem placebo terapia podtrzymująca lenalidomidem wiązała się z większą częstością działań niepożądanych, w tym najczęściej neutropenii (43% v. 9%), małopłytkowości (13% v. 4%) i infekcji (16% v. 5%), jednak leczenie było na ogół dobrze tolerowane [37].

Lenalidomid jest również badany jako terapia podtrzymująca u pacjentów w starszym wieku, leczonych konwencjonalnie. W badaniu MM-015, Palumbo i wsp. [38] włączyli 459 chorych w wieku powyżej 65 lat, zdyskwalifikowanych z auto-HSCT, do trzech grup leczenia indukującego, w tym MP (melfalan, prednizon), MPR (melfalan, prednizon, lenalidomid) i MPR + R (melfalan, prednizon, lenalidomid oraz leczenie podtrzymujące za pomocą lenalidomidu do progresji) [38]. Na podstawie wstępnego porównania wyników leczenia schematami MPR i MPR + R stwierdzono, że leczenie podtrzymujące za pomocą lenalidomidu powodowało obniżenie ryzyka progresji o 69% ($p = 0,001$), natomiast nie zaobserwowano dotychczas wpływu na OS [38]. Toksyczność lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym w tym badaniu była porównywalna z placebo [38].

Wyniki wyżej omówionych badań klinicznych zgodnie potwierdzają skuteczną redukcję ryzyka

nawrotu PCM przy stosowaniu leczenia podtrzymującego z lenalidomidem, zarówno po auto-HSCT, jak i u chorych leczonych konwencjonalnie [36–38]. Ponadto, jak wynika z badania CALGB 100104, prawdopodobne jest również przedłużenie OS, jak to zostało wcześniej wykazane w terapii za pomocą talidomidu, chociaż do potwierdzenia tego działania konieczna jest dłuższa obserwacja [37]. Istotny jest również fakt, że w badaniu IFM 2005-02 efekt podtrzymujący był widoczny również w grupie chorych z głęboką odpowiedzią po auto-HSCT (CR/VGPR), a więc działanie lenalidomidu nie jest skutkiem wyłącznie dalszej cytoredukcji [36]. Te obserwacje sugerują, że lenalidomid może być optymalnym lekiem podtrzymującym w PCM.

Ostatnio pojawiły się jednak niepokojące doniesienia o możliwości indukcji wtórnych nowotworów przez terapię podtrzymującą lenalidomidem [37, 39]. Kilkukrotnie podwyższoną częstość nowotworów obserwowano w obu badaniach u chorych leczonych auto-HSCT, przy czym były to zarówno nowotwory hematologiczne, jak i guzy lite. Na przykład w badaniu CALGB 100104 w okresie po randomizacji stwierdzono 18 zachorowań na wtórne nowotwory w grupie leczonej lenalidomidem i 4 w grupie otrzymującej placebo [37, 39]. Mechanizm powstawania takich nowotworów i ewentualny związek tego zjawiska z leczeniem lenalidomidem nie jest znany i wymaga dalszych badań [39].

Konsekwencje obserwacji dotyczących wtórnych nowotworów dla ewentualnego wprowadzenia lenalidomidu, jako standardowego leczenia podtrzymującego w PCM, są obecnie szeroko dyskutowane [39], między innymi postuluje się ograniczenie czasu trwania takiej terapii podtrzymującej, na przykład do 2 lat. Tym niemniej przeważa pogląd, że ryzyko zgonu związane z ewentualnym wystąpieniem wtórnego nowotworu jest znacznie mniejsze niż ryzyko zależne od progresji PCM, któremu można częściowo zapobiec, stosując lenalidomid w leczeniu podtrzymującym.

Podsumowanie

Mimo że badania kliniczne nad terapią podtrzymującą były prowadzone u chorych na PCM od ponad 30 lat, dopiero ostatnio, po wprowadzeniu do terapii talidomidu, bortezomibu i lenalidomidu, strategia ta zaczyna przynosić obiecujące rezultaty. Testowane wcześniej schematy podtrzymujące z wykorzystaniem klasycznej chemioterapii, $INF\alpha$, GKS lub ich kombinacji okazały się nieskuteczne lub charakteryzowały się małą skutecznością oraz

złą tolerancją i w związku z tym nie ma obecnie uzasadnionych przesłanek do ich stosowania w rutynowej praktyce.

Z nowych leków najlepiej przebadany w tym wskazaniu jest talidomid, który niewątpliwie wykazuje korzystny efekt wydłużający PFS i prawdopodobnie również OS, jednak jego stosowanie jest ograniczone występowaniem silnych i trudnych do przewidzenia działań niepożądanych, przede wszystkim polineuropatii. Toksyczność jest powodem, dla którego rutynowe stosowanie talidomidu w leczeniu podtrzymującym u wszystkich pacjentów jest kontrowersyjne. Natomiast grupą chorych, u których takie postępowanie ma prawdopodobnie największe uzasadnienie, są pacjenci, którzy nie uzyskali co najmniej VGPR po auto-HSCT i nie stwierdzono u nich aberracji cytogenetycznych wysokiego ryzyka. Ponadto leczenie powinno być ograniczone czasowo (wg różnych opinii do 6, 12 lub 18 miesięcy), dawka dobową talidomidu nie powinna przekraczać 200 mg i należy starannie monitorować neurotoksyczność.

Bortezomib ze względu na dużą aktywność, dożylną drogę stosowania oraz kumulatywną neurotoksyczność wydaje się lekiem bardziej odpowiednim w terapii konsolidującej po auto-HSCT, w której wykazano jego korzystne działania poprawiające głębokość odpowiedzi. Jednak w związku z niższą neurotoksycznością badanej obecnie formy podskórnej bortezomib może się okazać również wartościowym lekiem podtrzymującym w PCM, co wymaga jednak udowodnienia w dobrze zaplanowanych, randomizowanych badaniach.

Natomiast najlepszym obecnie lekiem w terapii podtrzymującej u chorych na PCM wydaje się lenalidomid, ze względu na skuteczność potwierdzoną zgodnymi wynikami kilku dużych badań randomizowanych, dobrą tolerancją, a także wygodną, doustną drogę stosowania. Należy podkreślić, że badania kliniczne z zastosowaniem lenalidomidu wymagają dalszej obserwacji w celu ustalenia wpływu na OS, a także wyjaśnienia zaobserwowanej ostatnio zwiększonej częstości wtórnych nowotworów. Tym niemniej korzyści ze stosowania leku w tym wskazaniu wydają się zdecydowanie przeważać nad ewentualnym ryzykiem, chociaż prawdopodobnie jest wskazane ograniczenie czasowe dla stosowania leku. W podsumowaniu należy stwierdzić, że w ostatnich latach dokonano istotnego postępu w zakresie badań nad terapią podtrzymującą w PCM, który może zaowocować wprowadzeniem standardu leczenia podtrzymującego w najbliższej przyszłości.

Piśmiennictwo

- Palumbo A., Attal M., Roussel M. Shifts in the therapeutic paradigm for patients newly diagnosed with multiple myeloma: maintenance therapy and overall survival. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 1253–1263.
- Barlogie B., Alexanian R., Dicke K.A. i wsp. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987; 70: 869–872.
- Mellquist U.H., Gimsing P., Hjertner O. i wsp. Improved progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan; results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 2011; 96 (s1): abstrakt 31.
- Cohen H.J., Bartolucci A.A., Forman W.B., Silberman H.R. Consolidation and maintenance therapy in multiple myeloma: randomized comparison of a new approach to therapy after initial response to treatment. *J. Clin. Oncol.* 1986; 6: 888–899.
- Chanan-Khan A.A., Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2612–2624.
- Belch A., Sheiley W., Bergsagel D. i wsp. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br. J. Cancer* 1988; 57: 94–99.
- Mandelli F., Avvisati G., Amadori S. i wsp. Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1430–1434.
- Cunningham D., Powles R., Malpas J. i wsp. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long term results. *Br. J. Haematol.* 1998; 102: 495–502.
- Barlogie B., Kyle R.A., Anderson K.C. i wsp. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 929–936.
- Salmon S.E., Crowley J.J., Balcerzak S.P. i wsp. Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 890–896.
- Alexanian R., Weber D., Dimopoulos M. i wsp. Randomized trial of alpha-interferon or dexamethasone as maintenance treatment of multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2000; 65: 204–209.
- Salmon S.E., Crowley J.J., Balcerzak S.P. i wsp. Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 890–896.
- Fritz E., Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 1427–1436.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy or multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 1020–1034.
- Berenson J.R., Crowley J.J., Grogan T.M. i wsp. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 99: 3163–3168.
- Shustik C., Belch A., Robinson S. i wsp. A randomized comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. *Br. J. Haematol.* 2006; 136: 203–211.
- Spencer A., Prince H.M., Roberts A.W. i wsp. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1788–1793.
- Singhal S., Mehta J., Desikan R. i wsp. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1565–1571.
- Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. i wsp. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289–3294.
- Barlogie B., Tricot G., Anaissie E. i wsp. Thalidomide and hematopoietic transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1021–1030.
- Zangari M., van Rhee F., Anaissie E. i wsp. Eight-year median survival in multiple myeloma after total therapy 2: roles of thalidomide and consolidation chemotherapy in the context of total therapy 1. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 433–444.
- Lokhorst H.M., van der Holt B., Zweegman S. i wsp. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 1113–1120.
- Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. i wsp. Thalidomide maintenance significantly improves progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of myeloma patients when effective relapse treatments are used: MRC Myeloma IX results. *Blood* 2010; 116: abstrakt 623.
- Stewart A.K., Trudel S., Bahlis N.J. i wsp. A randomized phase III trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy following autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with multiple myeloma (MM): the NCIC CTG MY.10 trial. *Blood* 2010; 116: abstrakt 39.
- Hahn-Ast C., von Lilienfeld-Toal M., van Heteren P. i wsp. Improved progression-free survival and overall survival with thalidomide maintenance therapy after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a metaanalysis of five randomized trials. *Haematologica* 2011; 96 (s2): abstrakt 367.
- Offidani M., Corvatta L., Polloni C. i wsp. Thalidomide-dexamethasone versus interferon-alpha-dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised study. *Br. J. Haematol.* 2008; 144: 653–659.
- Ludwig H., Adam Z., Tóthová E. i wsp. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica* 2010; 95: 1548–1554.
- Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609–2617.
- Jagannath S., Richardson P.G., Sonneveld P. i wsp. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 2007; 21: 151–157.
- Sonneveld P., van der Holt B., Schmidt-Wolf G.H. i wsp. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with

- bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 2010; 116: abstrakt 40.
31. Palumbo A., Bringhen S., Rossi D. i wsp. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5101–5109.
 32. Mateos M.V., Oriol A., Martinez-Lopez J. i wsp. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 934–941.
 33. Moreau P., Halyna V., Pylypenko H.V., Grosicki S. i wsp. A phase 3 prospective randomized international study (MMY-3021) comparing subcutaneous and intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: abstrakt 312.
 34. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. i wsp. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 2147–2152.
 35. Bahlis N.J., Song K.W., Fu T. i wsp. The impact of cytogenetics on the outcomes of treatment with lenalidomide plus dexamethasone in relapse or refractory multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: abstrakt 1731.
 36. Mc Carthy P.L., Owzar K., Anderson K.C. i wsp. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: CALGB 100104. *Blood* 2010; 116: abstrakt 37.
 37. Attal M., Lauwers W.C., Marit G. i wsp. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: final analysis of the IFM 2005-02. *Blood* 2010; 116: abstrakt 310.
 38. Palumbo A., Delforge M., Catalano J. i wsp. Phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide combined with melphalan and prednisone in patients ≥ 65 years with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Continuous use of lenalidomide vs fixed-duration regimens. *Blood* 2010; 116: abstrakt 40.
 39. Attal M., Olivier P., Cances Lauwers V. i wsp. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: analysis of secondary malignancies within the IFM 2005-02 trial. *Haematologica* 2011; 96: abstrakt 23.