

# Aktuální možnosti biologické léčby u nemocných s myelodysplastickým syndromem

## *Current options for biological treatment in patients with myelodysplastic syndrom*

Doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.

1. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

### SOUHRN

Myelodysplastický syndrom (myelodysplastic syndrome, MDS) je heterogenní závažné onemocnění krvetvorby. Terapie je dosud velmi svízelná jak u nízké, tak u vysoce rizikových skupin nemocných. Nicméně s kumulací našich znalostí týkajících se patogeneze tohoto onemocnění, a zvláště pak s rozvojem molekulárně genetických informací, se objevují nové, i cílené formy biologické léčby. Uvádíme souhrn používaných biologických terapeutických postupů u nemocných s MDS a nových perspektivních přípravků.

**Klíčová slova:** myelodysplastický syndrom, imunomodulační, hypometylační, biologická léčba

*Jonášová A. Aktuální možnosti biologické léčby u nemocných s myelodysplastickým syndromem. Onkol Revue 2022;9(6):433–439.*

### SUMMARY

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous severe disease of the hemopoiesis. Therapy is still very difficult in both low- and high-risk groups of patients. However, with the accumulation of our knowledge regarding the pathogenesis of this disease, and especially with the development of molecular genetic information, new and targeted forms of biological therapy are emerging. We provide a summary of the biological therapeutic options used in patients with MDS and new promising agents.

**Key words:** myelodysplastic syndrome, immunomodulatory, hypomethylating, biological therapy

*Jonasova A. Current options for biological treatment in patients with myelodysplastic syndrom. Onkol Revue 2022;9(6):433–439.*

### ÚVOD

Myelodysplastický syndrom (myelodysplastic syndrome, MDS) je závažné vysoce heterogenní klonální onemocnění krvetvorby. Klinické projevy jsou odrazem různě hlubokých i kombinovaných cytopenií, jejich komplikací a s rýsy maligního onemocnění u agresivních

forem MDS. U asi 20–30 % nemocných hrozí přechod do akutní myeloidní leukemie (acute myeloid leukemia, AML). Heterogenita onemocnění se odráží v potřebě široké škály terapeutických přístupů. Zatím jediným skutečně kurativním přístupem je alogenní transplantace kmenových buněk. Transplantace

se všemi svými riziky je ale s ohledem na medián věku nemocných s MDS (kolem 70 let) řešením jen pro malou část z nich. Hlavní terapeutické postupy jsou proto reprezentovány podpůrnou terapií, růstovými faktory, imunosupresí a od začátku tohoto tisíciletí prvními inovativními přístupy imunomodulační

a hypometylační terapie. Klasická chemoterapie má dnes své postavení pouze v přípravě k transplantaci. V posledních letech s pokrokem znalostí v patogenezi a molekulární genetice se začínají objevovat nové zajímavé léky. Tento souhrnný článek přináší přehled o aktuálních terapeutických možnostech, zvláště s ohledem na biologickou terapii, a zmíníme i nové perspektivní přípravky.

Při volbě terapie nemocné s MDS dělíme na nižší a vyšší rizikové skupi-

ny; pomáhá nám při tom Mezinárodní prognostický skórovací systém (International Prognostic Scoring System, IPSS), nověji revidovaný (IPSS-revised, IPSS-R), který kombinuje více faktorů. **Graf 1** ukazuje, jak rozdílné je přežívání nemocných v jednotlivých kategoriích IPSS-R.<sup>1</sup> Příliv výsledků molekulární genetiky, se sekvenováním nové generace a s identifikací souboru prognosticky méně či více významných mutací vedl k vytvoření nového skórovacího systému

IPSS-M (IPSS-molecular). Tento systém vede ke stratifikaci do šesti prognostických podskupin a skutečně přehodnotí u některých nemocných významně jejich prognózu a návrh patřičné terapie (**graf 2**).<sup>2</sup>

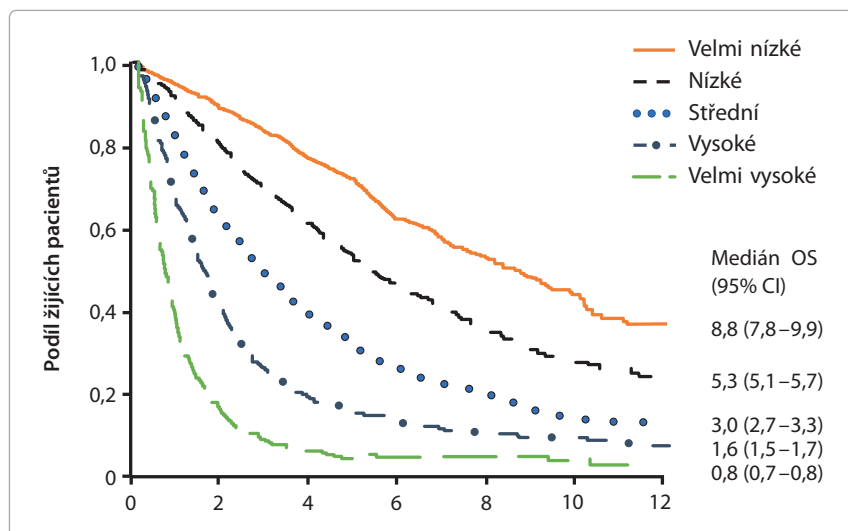
Vedle použití mutací v prognóze je samozřejmě vhodné využití jejich funkcí v patogenezi k identifikaci cílené terapie.

## TERAPIE NÍZCE RIZIKOVÝCH NEMOCNÝCH

Cíle terapie nízce rizikových nemocných jsou: eliminace či zmírnění cytopenie, zlepšení kvality života a snaha o prodloužení délky života (overall survival, OS). Základní současné možnosti dostupné terapie u nízce rizikových nemocných s MDS ukazuje **schéma 1**.

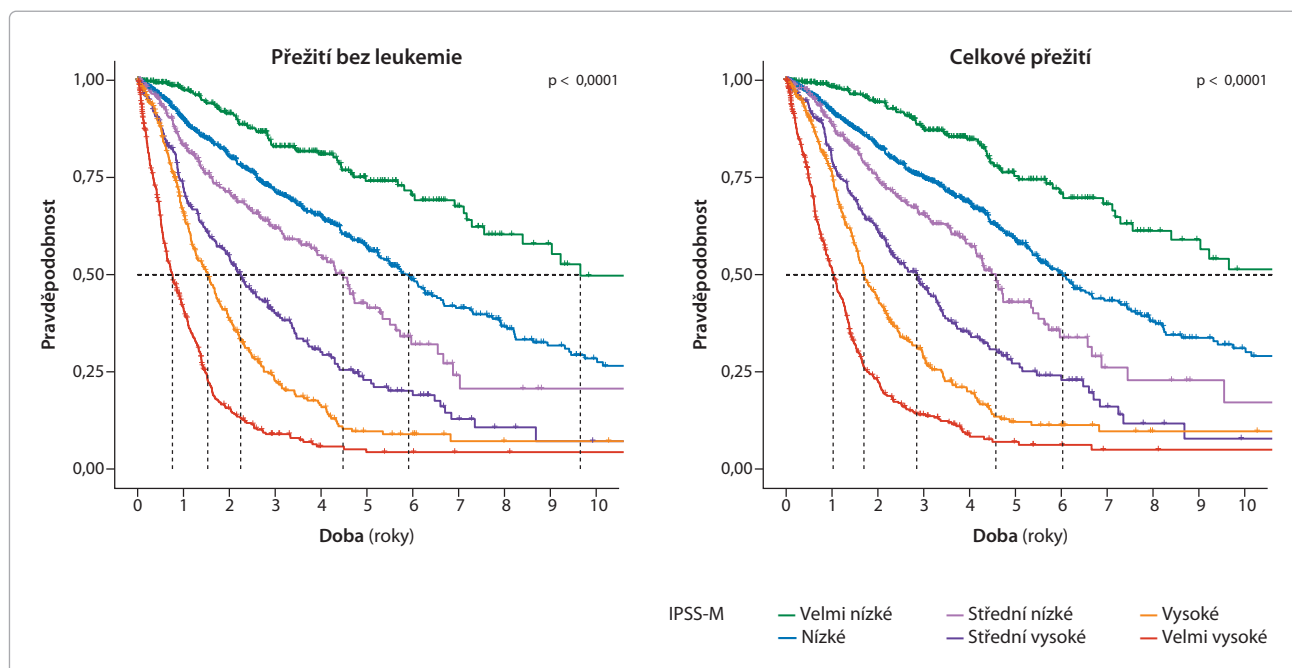
### Terapie anemie

V terapii nízce rizikových nemocných je dominujícím problémem léčba anemie; asi 90 % nemocných je anemických a 60 % vyžaduje dříve či později transfuze. Transfuzní dependence a její tíže je přitom faktorem snižujícím nejen kvalitu života, ale zvyšujícím morbiditu i mortalitu MDS nemocných.<sup>3</sup> Vzhledem k tomu, že zatím mnozí nemocní jsou stále odkázáni na podávání transfuzí, je aspoň jistý pozitivní posun pro tyto nemocné zavedení chelatační terapie, která vede ke zlepšení OS chronicky transfundovaných nízce rizikových nemocných.<sup>4,5</sup> U nás je tato terapie repre-



**Graf 1** Kaplanovy–Meierovy křivky mediánů celkového přežití u nemocných v jednotlivých kategoriích rizik podle IPSS-R systému

CI – interval spolehlivosti, incidence interval; IPSS-R – revidovaný Mezinárodní prognostický skórovací systém, Revised International Prognostic Scoring System; OS – celkové přežití, overall survival  
Zdroj: upraveno podle citace 1



**Graf 2** Kaplanovy–Meierovy křivky mediánů celkového přežití a přežití bez leukemie u nemocných v jednotlivých kategoriích podle IPSS-M systému

IPSS-M – molekulární Mezinárodní prognostický skórovací systém, Molecular International Prognostic Scoring System; LFS – přežití bez leukemie, leukemia free survival  
Zdroj: upraveno podle citace 2

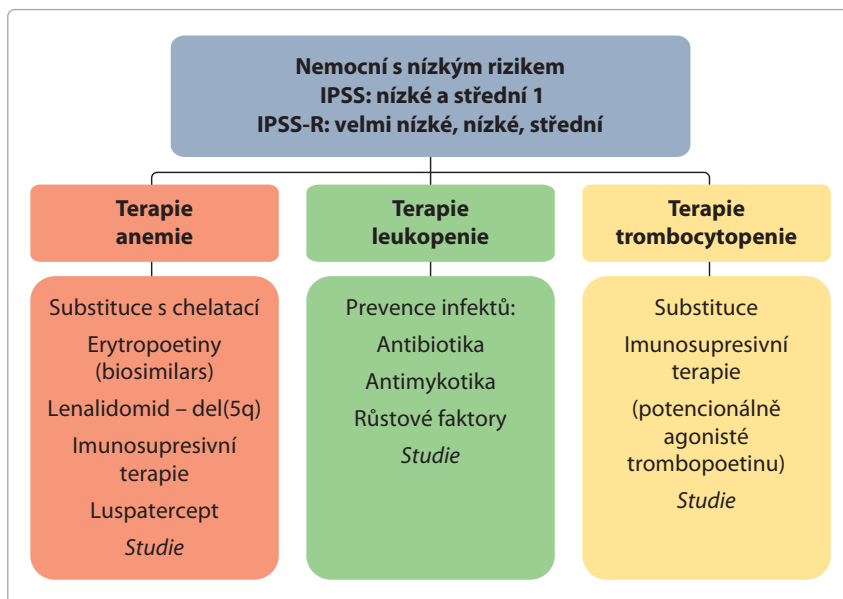


Schéma 1 Základní možnosti terapie nízké rizikových skupin nemocných s myelodysplastickým syndromem s ohledem na charakter cytopenií

IPSS – Mezinárodního prognostický skórovací systém, International Prognostic Scoring System; IPSS-R – revidovaný IPSS, IPSS-revised

Zdroj: archiv autorky

zentována nejčastěji perorálním přípravkem *deferasiroxem*, jehož nová dobře tolerovaná tabletová forma umožňuje relativně široké použití.

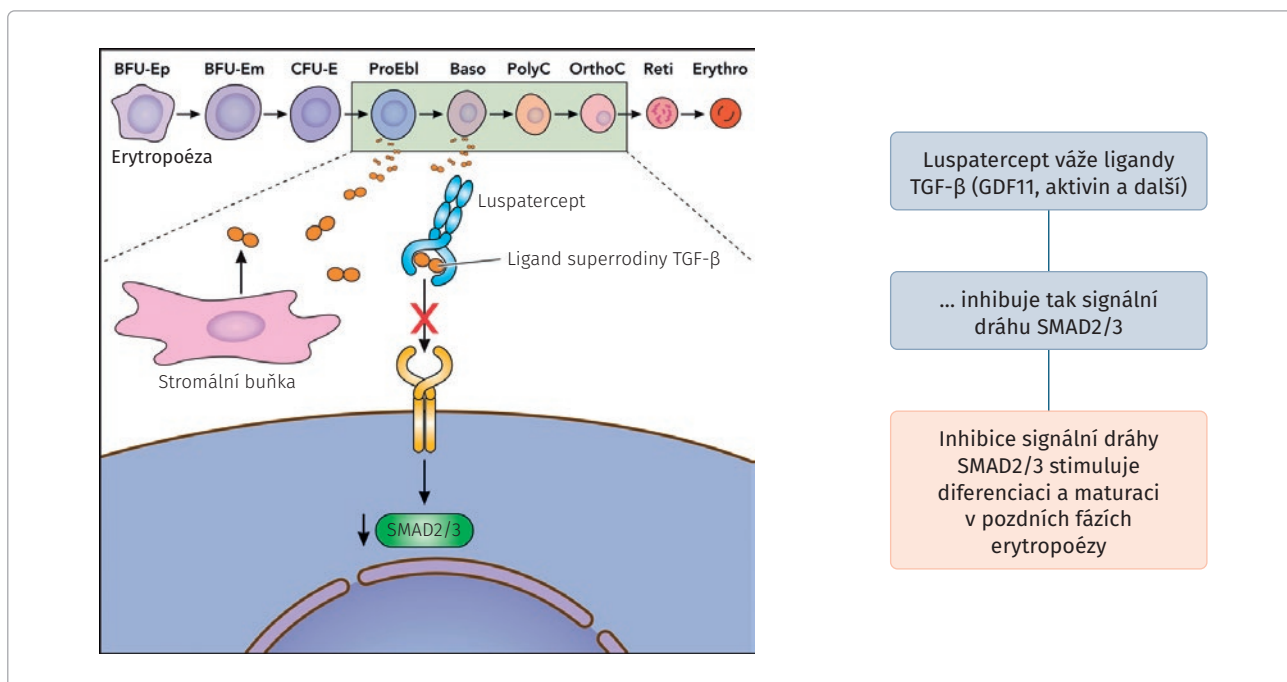
V první linii terapie anemie jsou *erytropoetiny*. K pevnějšímu postavení erytropoetinu zásadně přispěly výsledky dvou randomizovaných studií, které byly publikovány v roce 2018.<sup>6,7</sup> V současné

době používáme jak rekombinantní humánní formy, tak *biosimilární přípravky*.<sup>8</sup> Nicméně u těžší anemie, a zvláště pak u transfuzně dependentních nemocných, se procenta odpovědí pohybují pouze kolem 15–20 %.

Erytropoetiny jsou také minimálně účinné u nízké rizikových MDS nemocných s delecí dlouhého raménka 5. chro-

mosomu – del(5q). Tito nemocní jsou kandidáti imunomodulační terapie, konkrétně *lenalidomidem*. Obecně, a je to již potvrzeno mnoha studiemi a letitými klinickými zkušenostmi, odpovídá dosažením nezávislosti na transfuzích asi 60–70 % pacientů.<sup>9–11</sup> Jak ukazuje naše práce v Leukemia Research 2018, lze ještě navýšit počet odpovědí až na 80 až 90 % přidáním erytropoetinu (lenalidomid pravděpodobně zvyšuje citlivost na erytropoetinu) či erytropoetinu ještě v kombinaci s prednisonem.<sup>12</sup> U nemocných bez del(5q) dosahuje transfuzní nezávislosti pouze kolem 15 % nemocných, nicméně i tato terapie nám pomáhá dnes v léčbě stále nedořešené terapie těžší anemie.<sup>13</sup> I u těchto nemocných se snažíme zvýšit odpovědi kombinací lenalidomidu s erytropoetinu.<sup>14</sup> Dostupnost lenalidomidu se též markantně zlepšila s příchodem nedávno povolených generik.

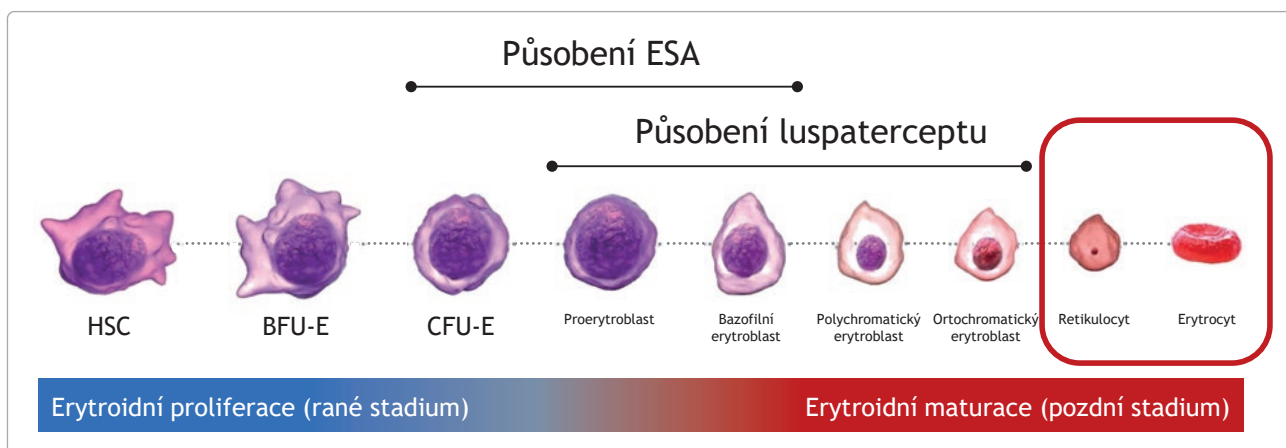
Zdá se, že dalším průlomem v terapii anemie nízké rizikových MDS nemocných by mohly být blokátory transformujícího růstového faktoru beta (transforming growth factor beta, TGF-β) dráhy. Do této skupiny patří *luspatercept* a galunisertib. Luspatercept (Reblozyl, Celgene-BMS) je modifikovaný IIB receptor aktivinu, který inhibuje dráhu SMAD2/3 blokádou GDF11 (growth differentiation factor 11 – ligand TGF-β dráhy) (**obr. 1**) a vede k potenciaci diferenciaci a proli-



Obr. 1 Luspatercept – mechanismus účinku (inhibice SMAD2/3 signální dráhy)

Baso – bazofilní erytroblast, basophilic erythroblast; BFU-E – burst-forming unit-erythroid; CFU-E – colony-forming unit-erythroid; Erythro – erythrocyt; GDF11 – growth differentiation factor 11; m – zralý, mature; OrthoC – ortochromatický erytroblast; p – primitivní; PolyC – polychromatický erytroblast; ProEbl – proerytroblast; Reti – retikulocyt; TGF-β – transformující růstový faktor beta, transforming growth factor beta

Zdroj: upraveno podle citace 36



**Obr. 2** Vliv luspaterceptu na pozdní fázi zrání erythroidních buněk

BFU-E – burst forming unit-erythroid; CFU-E – colony-forming unit-erythroid; ESA – léky stimulující erythropoézu, erythropoiesis stimulating agents; HSC – hematopoetická kmenová buňka, haematopoietic stem cell

*Zdroj: upraveno podle citací 37 a 38*

ferace červené řady v pozdních fázích erythropoézy (**obr. 2**).<sup>15,16</sup> Luspatercept byl povolen v loňském roce Evropskou lékovou agenturou v terapii anemických níže rizikových MDS nemocných s věnečkovitými sideroblasty (MDS with ring sideroblasts, MDS-RS), a to MDS-RS s jednou dysplastickou linií (MDS-RS with single lineage dysplasia, MDS-RS-SLD) a MDS-RS s multilineární dysplazií (MDS-RS with multilineage dysplasia, MDS-RS-MLD) podle klasifikace World Health Organization (WHO) 2016, s transfuzní závislostí, kteří neodpovídají nebo nejsou vhodní k terapii erythropoetiny. U těchto nemocných vede k transfuzní nezávislosti mezi 40 až 50 % a k ještě vyššímu procentu hematologického zlepšení. Významně dobře reagující (80 % odpovědí) jsou nemocní s věnečkovitými sideroblasty a trombocytemií (refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytopenia, RARS-T), kteří tvoří samostatnou podjednotku podle WHO. Významný fakt je též, že luspatercept může mít i trilineární aktivitu.<sup>17</sup> Zkušenosti z 1. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze s prvními 30 léčeními nemocnými jsou velmi dobré s dosažením transfuzní nezávislosti i u těžce dependentních nemocných v téměř 45 % a dalšího hematologického zlepšení – navýšení hemoglobinu či snížení frekvence transfuzí podle kritérií International Working Group (IWG) ve 20 % (nepublikovaná data). Přes veškerý úspěch výše uvedených přípravků je ale stále třeba hledat nové cesty k zvyšování odpovědi. Ve studiích jsou v současné době nové zajímavé přípravky. Recentně byl uzavřen nábor v České republice (ČR) do studie s telomerázovým inhibítorem *imetelstatem* (NCT02598661).<sup>18</sup> Další perspektivní je

zcela nový přípravek *roxadustat*, orální inhibitor prolylhydroxylázy, hypoxií indukovaný faktor (hypoxia inducing factor, HIF). Má multifaktoriální účinek: zvyšuje produkci erythropoetinu, zvyšuje citlivost receptorů na progenitorech erythrocytární řady k erythropoetinu, a naopak inhibuje hepcidin a následně pak zvyšuje resorpci železa. Jde tedy o komplexní ovlivnění anemie. Účinnost tohoto léku byla prokázána u anemických nemocných s renální insuficiencí.<sup>19</sup> Vývoj roxadustatu je vázán na práce nobelistů v medicíně za rok 2019 (William G. Kaelin Jr., Peter J. Ratcliffe a Gregg L. Semenza). Podle předběžných dat otevřené studie fáze 2 (n = 24) v případě erythropoetin refrakterních, transfuzně dependentních MDS nemocných bylo dosaženo transfuzní nezávislosti u 38 % a u více než 58 % nemocných došlo k redukci potřeby transfuzí.<sup>20</sup> Nyní probíhá studie fáze 3 (NCT03263091). *S ohledem na výše udávaná procenta výsledků u jednotlivých přípravků a jejich různé mechanismy účinku si dovedeme představit navýšení léčebného efektu jejich kombinacemi.*

### Terapie trombocytopenie

Trombocytopenie je skutečně významným problémem MDS nemocných. Vyskytuje se až u 65 % a je příčinnou úmrtí asi u 14–24 % nemocných s MDS.

V léčbě trombocytopenie jsme většinou stále odkázáni na substituční terapii. Což je poněkud nepohoditelná situace z pohledu klinika s ohledem na relativně velmi dobré účinky dvou přípravků (eltrombopag a romiplostim), které ale zatím nebyly u MDS povoleny lékovými agenturami. Oba léky jsou již léta používány v terapii idiopatické trombocytopenie. Oba shodně působí přes aktivaci trombopoetinového receptoru. První byl

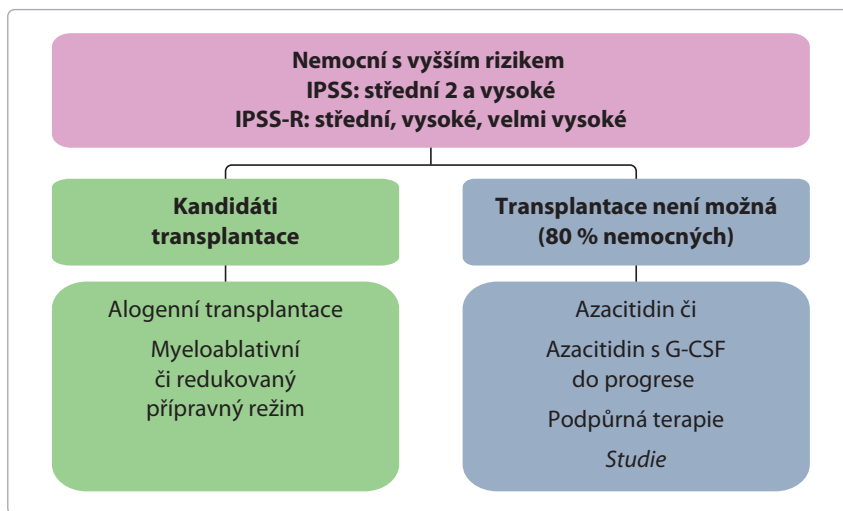
ve studiích *romiplostim*. Jde o fúzní protein, analog trombopoetinového receptoru. U MDS proběhla, a to i v ČR, nedávno dokončená akademická studie EUROPE s velmi nadějnými průběžnými výsledky s cca 50 % odpovědí ve zvýšení počtu trombocytů.<sup>21,22</sup> Obdobné výsledky má i studie fáze 1 se 47 % odpovědí v terapii *eltrombopagem*, jehož velkou výhodou je perorální aplikace.<sup>23</sup> Naše dosud nepublikovaná data ukazují též trilineární odpovědi u terapie těmito přípravky podobně jako u aplastické anemie.

V terapii cytopenií níže rizikových MDS mohou v budoucnu hrát roli demethylační látky. Recentně byla publikována data studie ukazující relativně dobrý účinek perorálního azacitidinu i u níže rizikových těžce anemických a trombocytopenických MDS nemocných.<sup>24</sup>

### TERAPIE VYSOCE RIZIKOVÝCH NEMOCNÝCH

Cíle terapie vysoce rizikových nemocných jsou: eliminace patologického klonu, tj. snaha o eradikaci onemocnění u mladších nemocných, kteří unesou intenzivní terapii, dále pak vždy u všech nemocných nám jde o prodloužení celkového přežívání, prevenci a posun doby do AML transformace a samozřejmě obdobně jako u níže rizikových nemocných zlepšení cytopenií a kvality života. Základní přístupy při současných možnostech terapie nemocných s vysokým rizikem MDS ukazují **schéma 2**.

Intenzivní terapie, která jediná zatím vede k trvalému vyléčení, je stále představovaná pouze alogenní transplantací s nevelkým počtem možných kandidátů. Jak správně připravit nemocné k transplantaci, je stále otázkou. V tomto případě se jeví jako výhodné použití azacitidinu jako „bridge“, který



**Schéma 2** Základní postupy léčby nemocných s myelodysplastickým syndromem s vyšším rizikem

G-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů, granulocyte colony stimulating factor; IPSS – Mezinárodní prognostický skórovací systém, International Prognostic Scoring System; IPSS-R – revidovaný IPSS, IPSS-revised

Zdroj: archiv autorů

je méně toxický než intenzivní chemoterapie a nemocní přistupují k samotné transplantaci v lepším stavu.<sup>25</sup> To a jaké terapie a režimy použít též k prevenci a snížení počtu relapsů, které jsou relativně vysoké u transplantací s redukovaným režimem, je stále předmětem četných studií a tvoří samostatné téma.

V terapii vysoce rizikových nemocných není dosud překonán již výše zmíněný demethylační přípravek azacitidin. Tvoří základ terapie s již potvrzeným benefitem delšího přežívání oproti standardním terapiím představovaným nízkodávkovanou nebo i intenzivní chemoterapií jako u AML. Dnes je ale jasné, že v monoterapii většinou nevede k eradikaci onemocnění, dlouhodobým kompletním remisím či opravdu dlouhodobým odpovědím. Data 698 MDS nemocných získaných z registru České MDS skupiny (registru MYDYS) dobře demonstrují reálnou situaci. S mediánem OS 14,6 měsíce ukazují velmi dobře, jak je MDS s vyšším rizikem stále terapeuticky problematické a jak nezbytné je zlepšení výsledků monoterapie azacitidinem (graf 3).<sup>26</sup> Ještě větším problémem je terapie po selhání azacitidinu, kde se délka přežívání pohybuje mezi 4 až 5 měsíci. V současné době jsou pro tyto nemocné k dispozici pouze studiové přípravky, z nichž některé dále zmíníme.

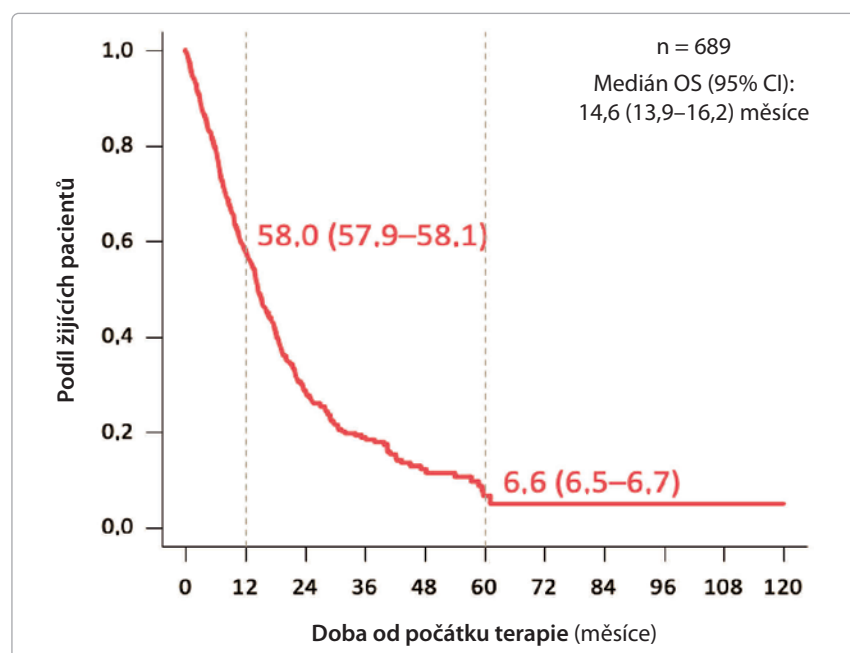
V současnosti se zdá, že brzkou budoucností, ve snaze dosáhnout lepších výsledků, bude kombinační terapie, kde základem zůstane azacitidin. Celkem jednoduchým přístupem je navýšení účinku použitím kombinace azacitidinu s faktorem stimulujícím kolonie granu-

locytů (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF), jak ukazují výsledky otevřené randomizované studie AZA-G (kombinace azacitidinu s G-CSF oproti azacitidinu v monoterapii), uskutečněné na naší klinice (1. interní klinika VFN).<sup>27</sup> Studie vychází z našich preklinických dat, která ukazují synergický vliv azacitidinu a G-CSF na diferenciaci myeloidní řady. Data ze studie demonstrují pozitivní posun v OS, ale zvláště dosažení více odpovědí v rameni s G-CSF. Velkou výhodou studie je okamžité klinické

využití této kombinace, neboť oba léky jsou k dispozici v běžné praxi.

Další přípravky do kombinační terapie nejsou zatím povoleny a procházejí různými fázemi klinického zkoušení. Nejblíže k použití v reálné praxi je známý inhibitor *BCL2* venetoclax. Venetoclax je již i u nás povolen v kombinaci s azacitidinem v terapii nemocných s AML, kteří nejsou kandidáty indukční léčby. U MDS máme data výsledků fází 1 a 2. Za všechny uvádím studii 57 léčených MDS nemocných s vysokým rizikem s použitím této kombinace v primoterapii (NCT02942290).<sup>28</sup> Celková odpověď (overall response rate, ORR) byla 77 % se 45 % kompletní odpovědi (complete response, CR). Medián OS nebyl dosažen (graf 4). Aktivní je tato kombinace ještě po selhání samostatného azacitidinu, což dokládají data studie fáze Ib (Zeidan et al.).<sup>29</sup> Léčeno bylo 46 relabujících či refrakterních MDS nemocných. Ve studii bylo dosaženo 50 % ORR s 13 % CR a 38 % CRm (marrow CR) a 44 % pacientů dosáhlo hematologického zlepšení. Venetoclax se stává pro tyto pozitivní výsledky v současné době vedle azacitidinu základem pro nové trojkombinační terapie. Naproti tomu monoterapie venetoclaxem vedla v úvodních randomizovaných studiích jen k 7 % ORR, což je relativně častým výsledkem i u dalších nových přípravků – malá účinnost v monoterapii.

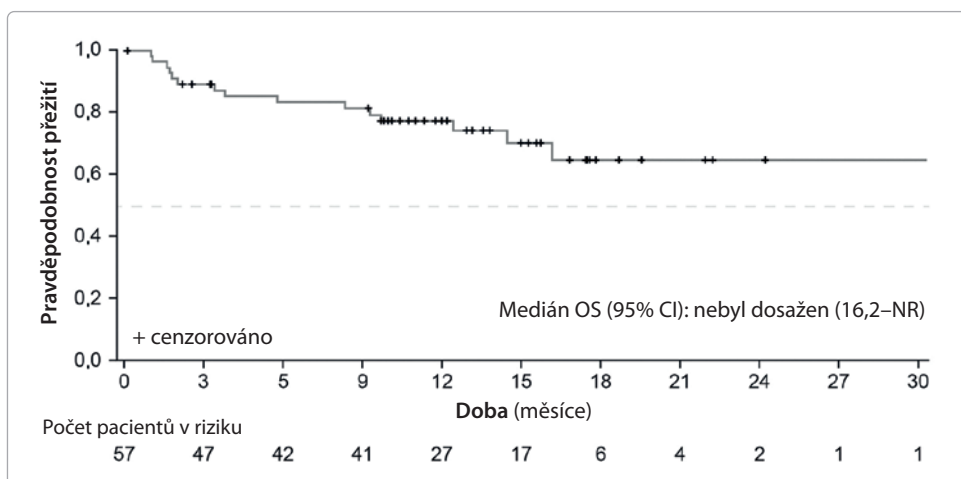
S identifikací specifických mutací u nemocných s MDS se rozvíjí též mož-



**Graf 3** Kaplanovy–Meierovy křivky přežívání 689 nemocných léčených azacitidinem z MYDYS registru České kooperativní MDS skupiny

CI – interval spolehlivosti, confidence interval; MDS – myelodysplastický syndrom, myelodysplastic syndrome; OS – celkové přežití, overall survival

Zdroj: upraveno podle citace 26



**Graf 4** Kaplanovy–Meierovy křivky přežívání 57 nemocných léčených kombinací azacitidinu a venetoclaxu ve studii fáze 1b  
OS – celkové přežití, overall survival; NR – nedosaženo, not reached

Zdroj: upraveno podle citace 28

nost terapeutického využití inhibitorů těchto mutací. Sem patří kombinace azacitidinu s inhibitory izocitrát dehydrogenázy (IDH1, IDH2) (inhibitor IDH1 – *ivosidenib*, inhibitor IDH2 – *enasidenib*). Z klinických studií u MDS jsou pozoruhodné průběžné výsledky studie fáze 2 (NCT03383575). Jde o terapii enasidenibem v kombinaci s azacitidinem u nemocných s mutací *IDH2* jak v primoléčbě, tak u relabujících/ refrakterních nemocných s podáváním azacitidinu. Ve studii bylo dosaženo 85 % ORR, 77 % CR + CRm u azacitidin-naivních nemocných a 56 % ORR s 39 % CR + CRm.<sup>30</sup> Recentně byla prezentována na loňském mítinku Americké hematologické společnosti (ASH) 2021 data s ivosidenibem u nemocných s MDS s mutací *IDH1* s dosažením ORR v monoterapii 67 %.<sup>31</sup>

Stejně jako u jiných hematologických i nehematologických malignit i u MDS je snaha využít imunitní protinádorovou terapii. Na rozdíl od terapie solidních nádorů a v hematologii Hodgkinova lymfomu rané fáze studií s nivolumabem, ipilimumabem a zatím i pembrolizumabem nepřinesly v terapii MDS významné výsledky. Perspektivnější může být nová generace těchto látek. V ČR v současné době probíhá studie fáze 3 používající kombinaci azacitidinu a *MBG453* (*sabatolimab*), což je monoklonální anti-TIM3 protilátka (NCT03946670, NCT04266301). TIM3 (T-cell immunoglobulin mucin family member 3) je receptor s inhibičním účinkem, hrající roli v získané a primární imunitě. Je silně exprimován na povrchu leukemických buněk a MDS blastů. Blokáda

tohoto receptoru může vést k obnově protinádorové imunity. Předběžná data fáze 1 zatím ukazují jeho velmi dobrou snášenlivost a minimální toxicitu a účinnost u nemocných s MDS. Z 35 hodnotitelných nemocných byla ORR 62,9 %, CR 8 % a CRm 8 %.<sup>32</sup> Zajímavé jsou též výsledky studie fáze 1b používající kombinaci azacitidinu s *magrolimabem* (dříve 5F9), protilátkou proti CD47 (makrofágový „immune checkpoint“). Blokáda CD47 indukuje fagocytózu leukemických kmenových buněk v AML modelech. Do studie bylo zařazeno 68 nemocných (39 s MDS s vyšším rizikem, 29 s AML). Celková odpověď byla 91 % u 33 hodnotitelných azacitidin-naivních MDS nemocných se 42 % CR a 24 % CRm.<sup>33</sup>

Dosaženo bylo vysoké procento CR (75 %) u nemocných s mutací *TP53*. Specificky pro nemocné s mutací *TP53* se jeví nadějně *APR-246* (*eprenetapopt*). Jde o první malou molekulu, která se kovalentně váže na protein p53, vede ke stabilizaci tohoto proteinu, zástavě buněčného cyklu a následně apoptóze buňky. Tento přípravek selektivně indukuje apoptózu buněk s mutací *TP53*. Ve studii fáze 1 b/2 u MDS nemocných s izolovanou mutací *TP53* bylo dosaženo ORR 50 % s CR u 58 %.<sup>34</sup> V současné době probíhá fáze 3 randomizované studie s APR-246 v kombinaci s azacitidinem oproti samotnému azacitidinu (NCT03745716).

Z demethylačních látek je velmi zajímavý *ASTX727*. Jde o perorální přípravek – analog decitabinu kombinovaný s inhibitorem citidin deaminázy cedazuridinem. Předběžné výsledky fáze 2

u 50 nemocných, z nichž 96 % bylo s relabujícím/refrakterním MDS nebo měli diagnózu často obtížně terapeuticky řešitelné chronické myelomonocytární leukemie: bylo dosaženo ORR 62 % s 8 (16 %) pacienty s CR, 14 (28 %) pacienty s CRm a 9 (18 %) pacienty s hematologickým zlepšením.<sup>35</sup> Důležité je, že jde o perorální přípravek, který by měl stejnou výhodu jako orální forma azacitidinu a osvobodil naše nemocné od nepříjemné 7denní subkutánní (na centra vázané) aplikace klasické formy azacitidinu.

## ZÁVĚR

Myelodysplastický syndrom je onemocněním definované jako samostatná hematologická jednotka, byť s velkou různorodostí svých podskupin již zhruba čtyři dekády. Incidence tohoto někdy vysoce maligně se chovajícího onemocnění stále stoupá. Kurativní terapie je reprezentována jen transplantací periferních kmenových buněk. Tato léčba má ale mezi MDS nemocnými pouze málo kandidátů.

V posledních letech se s rychlým pokrokem ve znalosti patogeneze onemocnění a rozvojem molekulární genetiky objevují i některé cílené, nové nadějně přípravy, které by mohly přinést další pozitivní krok v terapii MDS. Mnohé z nich jsou v perorální formě, a navíc mnohé by mohly vzhledem k cílenému zásahu do určitých drah vzájemně potencovat své účinky.

*Práce vznikla za podpory grantů: AZV 2021–2024 NU21-08-00312, AZV 2019–2023 NV19-08-00144, UNCE/MED/016.*

## LITERATURA

- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454–2465.
- Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognosis Scoring System for myelodysplastic syndromes. ASH annual meeting 2021, abstract No 61.
- Monserrat AS, Pomares H, Alonso E, et al. Impact of red blood cell transfusion burden status in patients with lower-risk MDS. *Blood* 2019;134(Suppl 1):3031.
- Neukirchen J, Fox F, Kündgen A, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy – a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS Registry. *Leuk Res* 2012;36:1067–1070.
- Cermak J, Jonasova A, Vondrakova, et al. A comparative study of deferasirox and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2013;37:1612–1615.
- Fenaux P, Santini V, Platzbecker U, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- $\alpha$  in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* 2018;32:2648–2658.
- Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. ARCADE (20090160): a phase 3 randomized placebo-controlled double-blind trial of darbepoetin alfa in the treatment of anemia in patients with low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS). *Haematologica* 2016;101(Suppl 1):15(abstract S128).
- Castelli R, Delilieri GL, Colombo R, et al. Biosimilar epoetin in elderly patients with Myelodysplastic syndromes improves anemia, quality of life and brain function. *Ann Hematol* 2014;93:1523–1529.
- List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549–557.
- Fenaux P, Giagounidis A, Mufti GJ, et al.; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765–3776.
- Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419–425.
- Jonasova A, Neuwirtova R, Zemanova Z, et al. Lenalidomide treatment in lower risk myelodysplastic syndromes—the experience of a Czech hematology center. (Positive effect of erythropoietin  $\pm$  prednisone addition to lenalidomide in refractory or relapsed patients.) *Leuk Res* 2018;69:12–17.
- Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2016;34:2988–2996.
- List AF, Sun Z, Verma A, et al. Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa leads to durable responses in patients with epo-refractory, lower risk non-deletion 5q [del(5q)] MDS: Final results of the E2905 Intergroup Phase III Study – an ECOG-ACRIN Cancer Research Group Study. *Blood* 2019;134(Suppl 1):841.
- Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020;382:140–151.
- Platzbecker U, Germing U, Götze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol* 2017;18:1338–1347.
- Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: secondary endpoints from the MEDALIST trial. *Blood* 2022;139:624–629.
- Platzbecker U, Steensma DP, Van Eygen K, et al. Imerge: A study to evaluate imetelstat (GRN163L) in transfusion-dependent subjects with IPSS low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) that is relapsed/refractory to erythropoiesis-stimulating agent (ESA) treatment. *Blood* 2019;134(Suppl 1):4248.
- Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2019;381:1001–1010.
- Henry DH, Glaspy J, Harrup RA, et al. Roxadustat (FG4592; ASP1517; AZD9941) in the treatment of anemia in patients with lower risk myelodysplastic syndrome (LR-MDS) and low red blood cell (RBC) transfusion burden (LTB). *Blood* 2019;34(Suppl 1):843.
- Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol* 2017;178:906–913.
- Platzbecker U, Kubasch AS, Giagounidis A, et al. Biomarkers of response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and thrombocytopenia – results of the Europe trial by the EMSCO network. *Blood* 2019;134(Suppl 1):2998.
- Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e127–e136.
- Garcia-Manero G, Santini V, Almeida A, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled trial of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2021;39:1426–1436.
- Damaj G, Duhamel A, Robin M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. *J Clin Oncol* 2012;30:4533–4540.
- Jonášová A, Čermák J, Červínek L, et al. První zkušenosti České MDS skupiny s terapií 5-azacitidinem u nemocných s myelodysplastickým syndromem s vyšším rizikem (IPSS střední 2 a vysoké riziko), akutní myeloidní leukemií do 30 % myeloblastů a chronickou myelomonocytní leukemií II. *Transfuzie hematologie dnes* 2021;27:S118.
- Stopka T, Minařík L, Jonášová A, et al. G-CSF plus azacitidine versus azacitidine alone for patients with high-risk myelodysplastic syndrome: academic, open label, randomized trial. *Blood Cancer J*;2022;12:105.
- Garcia JS, Wei A, Borate U, et al. Safety, efficacy, and patient-reported outcomes of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome: A Phase 1b study. *Blood* 2020;136(Suppl 1):55–57.
- Zeidan AM, Pollyea DA, Garcia JS, et al. A phase 1b study evaluating the safety and efficacy of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of relapsed/refractory myelodysplastic syndrome. *Blood* 2020;136(Suppl 1).
- Carpentier GR, DeZern AE, DiNardo CD, et al. Preliminary results from the phase II study of the IDH2-inhibitor enasidenib in patients with high-risk IDH2-mutated myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2019;134(Suppl 1):678.
- Seberst M, Cluzeau T, Ades L, et al. Ivosidenib monotherapy is effective in patients with IDH1 mutated myelodysplastic syndrome (MDS): the idiom phase 2 study by the GFM Group. *Blood* 2021;138(Suppl 1):62.
- Brunner AM, Esteve J, Porkka K, et al. Efficacy and safety of sabatolimab (MBG453) in combination with hypomethylating agents (HMAs) in patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS): updated results from a phase 1b study. *Blood* 2020;136(Suppl 1):1–2.
- Sallman DA, Asch AS, Malki MA, et al. The first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab (5F9) in combination with azacitidine is effective in MDS and AML patients: ongoing phase 1b results. *Blood* 2019;134(Suppl 1):569.
- Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G, et al. Eprenetapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2021;39:1584–1594.
- Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood* 2020;136:674–683.
- Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood Adv* 2021;9:5:1565–1575.
- Suragani RN, Cadena S, Cawley S, et al. Transforming growth factor- $\beta$  superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med* 2014;20:408–414.
- Suragani RN, Cawley SM, Li R, et al. Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2014;123:3864–3872.