

Súčasná možnosti liečby myelodysplastického syndrómu

MUDr. Veronika Markuseková, prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD., doc. MUDr. Peter Rohoň, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

Myelodysplastický syndróm (MDS) je skupina klonových porúch krvotvorby vychádzajúcich z poškodenej hematopoetickej kmeňovej bunky, ktorá vedie obyčajne k dreňovej dysplázii a následne k periférnej cytopénii v jednej alebo vo viacerých bunkových líniách. Prognóza sa líši od miernej chronickej anémie po ťažkú pancytopeniu a rýchlu progresiu do akútnej myeloblastovej leukémie (AML). Vzhľadom na značnú heterogenitu MDS u prevažne staršej populácie pacientov je nevyhnutné stratégiu liečby prispôbiť riziku ochorenia, ktorá sa riadi rôznymi validovanými nástrojmi: napr. Revidovaným medzinárodným prognostickým skórovacím systémom (IPSS-R), zohľadnením komorbidít a napokon aj preferenciám pacienta. V prípade nižšieho rizika je cieľom liečby najmä znížiť potrebu transfúzií a zlepšiť kvalitu života, u osôb vyššieho rizika je cieľom oddialiť transformáciu do AML. Alogénna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (aloTKB) je jediná potenciálne kuratívna možnosť liečby, je však spojená so značnou morbiditou a mortalitou a nie je indikovaná u väčšiny pacientov s nízkorizikovým MDS. Cieľom článku je ukázať aktuálne dostupné možnosti liečby MDS a súčasne zdôrazniť aj nové prístupy.

Kľúčové slová: myelodysplastický syndróm, patogenéza, anémia, luspatercept

Update of treatment options in myelodysplastic syndrome

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of clonal hematopoietic disorders resulting from damaged hematopoietic stem cell that leads often to marrow dysplasia and subsequently to peripheral cytopenia in one or more cell lines. The prognosis varies from mild chronic anemia to severe pancytopenia and rapid progression to acute myeloblastic leukemia (AML). Due to the significant heterogeneity of MDS in elderly patients predominantly, it is necessary to adapt the treatment strategy to disease's risk, which is guided by various validated tools: e.g. according to the revised international prognostic scoring system; IPSS-R, as well as the comorbidities and preferences of patient. In lower risk patients, the main goal of treatment is to decrease the need of blood transfusions and improve the quality of life, in higher risk group, the goal is to delay the transformation to AML. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation is the only potentially curative treatment option, it is associated with significant morbidity and mortality and is not indicated in most patients with lower risk MDS. The aim of this article is to summarize the currently available treatment options for MDS and to point out new treatment approaches.

Key words: myelodysplastic syndrome, pathogenesis, anemia, luspatercept

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(6):436-444

Úvod

Myelodysplastické syndrómy sú rôznorodou skupinou klonálnych porúch krvotvorby, ktoré sa častejšie vyskytujú u seniorov (1). Medián prežitia je v rozmedzí od 8,8 roka u pacientov s nízkorizikovým ochorením do 8,4 mesiaca vo veľmi rizikovej skupine. V súčasnosti sa využívajú predovšetkým tri prognostické systémy: Medzinárodný prognostický skórovací systém (International Prognostic Scoring System; IPSS), Revidovaný IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) a WHO prognostický systém (WHO-classification based prognostic scoring system; WPSS).

Patogenéza

Na vzniku MDS sa podieľajú genetické, epigenetické, ale aj aberantné imunitne sprostredkované zmeny krvotvornej kmeňovej bunky (KKB). Postupne sa roz-

vija neefektívna krvotvorba s aberantnou morfológiou a vyzrievaním (dysplastické zmeny). Výsledkom je cytopénia jednej alebo viacerých zložiek v periférnej krvi (PK) (2). Pacienti s MDS majú až 30 % riziko transformácie do sekundárnej AML (3). Tento syndróm vzniká vo väčšine *de novo* alebo sekundárne (4). Fenotypovo sa MDS prejaví vtedy, keď v KD prevažujúce klonové zmeny potlačia proliferáciu a diferenciáciu zdravých KKB (4). Do súvislosti s MDS sa dáva viac ako 100 génových mutácií (patogénnych variantov) (tabuľka 1) (5). Medzi najbežnejšie patria SF3B1 (20 – 30 %), TET2 (20 – 25 %), ASXL1 (15 – 25 %), DNMT3A (12 – 18 %), SRSF2 (10 – 15 %), RUNX1 (10 – 15 %), U2AF1 (8 – 12 %), TP53 (8 – 12 %), NRAS (5 – 10 %) a EZH2 (5 – 10 %) (3, 6). Klinický obraz variantov je rôzny a podlieha intenzívnemu výskumu, napr. pacienti s TET2 mutáciou vykazujú lepšiu odpoveď na liečbu azacitidínom (5-

AZA). Mutácie IDH a DNMT3A sú spojené s dobrou odpoveďou na terapiu decitabínom. Zmeny TP53 a NRAS korelujú s ťažkou trombocytopeniou. Mutované gény TET2, DNMT3A, ASXL1 a SF3B1 sú spojené s vyšším rizikom transformácie do akútnej leukémie (7). Mutácia TP53 je spojená s nižším počtom neutrofilov a komplexným karyotypom. Mutácia SF3B1 je spojená s prítomnosťou prstencových sideroblastov (ring sideroblasts, RS) a dlhším prežívaním (17). V porovnaní s *de novo* MDS je chemoterapiou indukovaný MDS asociovaný so zlou prognózou a objavuje sa 5 – 7 rokov po expozícii tejto liečbe. Typicky je prítomná monozómia 5. a 7. chromozómu alebo komplexný karyotyp (viac ako tri chromozómové abnormality). Približne polovica týchto pacientov transformuje do AML, pri *de novo* vzniknutých MDS je to len 1/3 (8, 9).

Epigenetické faktory modifikujú génovú expresiu (5). Zahŕňajú zmeny

v metylácii DNA, štruktúre chromatinu, modifikácii histónov, remodelácii nukleozómov a nekódujúcich RNA. MDS je typicky charakterizovaný globálnou hypermetyláciou DNA počas jej replikácie, ktorá je katalyzovaná rodinou enzýmov známych ako DNA metyltransferázy (kódované génmi DNMT1, DNMT3A, DNMT3B). Priradenie metylovej skupiny na 5. uhlík cytozínu nasledujúci guaníninom (tzv. CpG ostrovčeky) sa vyskytuje až u 85 % MDS prípadov (10). Naopak, „ten-eleven“ translokačné enzýmy (kódované génmi TET1, TET2, TET3) potrebné na demetyláciu, katalyzujú hydroxyláciu 5-metylcytozínu (11, 12). DNA metylácia v promótorových oblastiach génov blokuje interakciu medzi transkripčnými faktormi a DNA, čím umožňuje väzbu represívnych faktorov. V somatických bunkách DNA metylácia podporuje transkripciu a splicing (zostrih) RNA, čím zvyšuje expresiu génov. Mutácie v DNMT3A a strata TET2 sú pozorované už v skorých štádiách MDS. Signifikantne zvýšená metylácia ID4 génového promotóra môže odlišiť MDS s nízkym zastúpením blastov, hypopláziou a/alebo normálnym karyotypom od aplastickej anémie (AA). Tzv. nekódujúce RNA – veľké zhľuky miRNA a hypermetylácia MEG3 promotora génov (lncRNA) pochádzajúcich z lokusu DLK1-DIO3 boli zaznamenané až u 50 % pacientov pred liečbou s 5-AZA. Overexpresia miRNA a lncRNA predisponuje k horšiemu celkovému prežitiu (overall survival, OS) a môže pomôcť v skoréj diagnostike progresie do AML u pacientov horšieho rizika (high risk, HR-MDS) (11).

Klonové poruchy. V súčasnosti existujú stavy, ktoré predchádzajú MDS. Klonová hematopoéza neurčitého potenciálu (Clonal hematopoiesis of indeterminate potential; CHIP) vzniká, keď sa u pacientov bez prítomnej periférnej cytopénie zistí aspoň jedna somatická mutácia typická pre MDS (napr. TET2 alebo DNMT3A). U pacientov s CHIP sa niekoľkonásobne zvyšuje riziko hematologickej malignity. Môže byť aj mierna dysplázia, ale opäť bez cytopénie. Ak sa vyskytne pretrvávajúca cytopénia (≥ 4 mesiace) v prítomnosti potvrdennej dysplázie, diagnóza formálne splní kritériá MDS (13). Idiopatická cytopénia s neurčitým významom (ICUS) a klonová cytopénia s neurčitým významom (CCUS) – ICUS sa

stanoví pri pretrvávajúcej cytopénii (≥ 6 mesiacov) bez významnej dysplázie, bez zjavnej hematologickej alebo nehematologickej príčiny cytopénie a žiadnych špecifických cytogenetických abnormalít, ktoré sú považované za predpokladaný dôkaz MDS. Príbuzný syndróm, CCUS, popisuje prítomnosť jedného a viacerých klonových mutácií v KD/PK, ktorá nespĺňa kritériá pre MDS (nie je cytogenetickou abnormalitou definujúcou MDS) a nevysvetliteľnej cytopénie (≥ 4 mesiace), avšak bez výraznej dysplázie alebo dôkazu inej hematologickej neoplázie (15).

Pri **imunitnej dysregulácii** (vedúcej k vzniku MDS či progresii ochorenia do AML) sú pozorované aberantné hladiny cytokínov, zvýšené množstvo T_h a T_c lymfocytov, nižšieho počtu T-regulačných lymfocytov a poruchy funkcie NK buniek. Pacienti s MDS nižšieho rizika (LR-MDS) vykazujú v dôsledku aktivovaného prozápalového prostredia zvýšenú mieru apoptózy, pričom HR-MDS je spojený s únikom nádorových klonov imunitnému dohľadu. Abnormálna apoptóza pri HR-MDS, ktorá sa spája so zvýšenou hladinou TNF- α , vedie ku skráteniu OS a spolu s IL-6 a IL-1 sú asociované aj napríklad so zvýšenou únavou pacientov. Naopak, nízke hladiny TNF- α (< 10 pg./ml), IL-6 a CXCL-10 sú spojené s lepším OS. Väčšina pacientov s MDS má lymfopéniu v PK, ktorá vedie k redukcii CD4⁺ a CD8⁺ buniek (resp. k inverzii imunoregulačného indexu). Pacienti s LR-MDS zvyčajne vykazujú zníženú reguláciu T_h a zvýšenú reguláciu T_c -lymfocytov, zatiaľ čo pacienti s HR-MDS majú zvýšenú reguláciu T_h a zníženú reguláciu CD8⁺ T-buniek a NK buniek, a tým zníženú protinádorovú odpoveď. Pri LR-MDS mezenchýmové kmeňové bunky inhibujú diferenciáciu dendritických buniek, čím prispievajú k úniku nádorových buniek z imunitného dozoru. Zvýšená hladina T-regulačných lymfocytov, najmä pri HR-MDS, prispieva k zvýšenej tvorbe imunosupresívnych cytokínov IL-10 a TGF- β (indukcia apoptózy), ktoré sa podieľajú na zníženej protinádorovej odpovedi (15).

PNHklony sa nachádzajú u 10 až 20 % pacientov s MDS. V prípade hypoplastického typu MDS (hMDS) sú až u 40 % prípadov. Veľkosť klonov je zvyčajne < 10 % (pri AA 20 – 50 %). Klony PNH korelujú s hĺbkou cytopénie a hladinou LDH v po-

rovnani s PNH-negatívnymi pacientmi. Asociácia klonov PNH s HR-MDS zdôrazňuje význam autoimunitnej aktivity, kde mutovaný klon predstavuje imunitný únik (16).

Sekundárny MDS (terapiou indukovaný, t-MDS). Tento syndróm vzniká ako častý dôsledok po liečbe primárnych nádorov a autoimunitných chorôb cytostatikami (napr. antracyklínmi). V porovnaní s *de novo* MDS majú pacienti s t-MDS vyššiu frekvenciu vysokorizikových genetických abnormalít spojených so zhoršením OS. V 90 % prípadov t-MDS sú zachytené zmeny génov (ASXL1, RUNX1, TET2, IDH2, JAK2), oveľa častejšie sú prítomné somatické mutácie TP53 a IDH1 ako pri *de novo* MDS. Z cytogenetických zmien sú prítomné často -5/del(5q), -7/del(7q) (po expozícii alkylačnými látkami alebo rádioterapii), balansované translokácie 11q23 alebo 21q22 po expozícii inhibítorom topoizomerázy II (18).

Prognóza MDS

Prognóza MDS je variabilná. Pri LR-MDS komorbidity priamo zvyšujú riziko úmrtia, ktoré nie je spojené s transformáciou do akútnej leukémie. Naopak, u HR-MDS pacientov akékoľvek menej závažné pridružené ochorenie obyčajne nie je tak klinicky významné ako zlá prognóza vlastného MDS (20). Stratifikácia podľa IPSS nie je vhodná pre pacientov s nižším rizikom a vzhľadom na to, že karyotyp sa stal najdôležitejším prognostickým ukazovateľom, pripisuje cytogenetike relatívne malú váhu (18, 19). V klinickej praxi sa MDS delí pre rôzne liečebné stratégie na dve skupiny: „nízkorizikový“ MDS („low risk“) zahrňajúci IPSS s nízkym rizikom a INT-1, „vysokorizikový“ MDS („high risk“) zahrňajúci IPSS INT-2 a vysoké riziko (17). IPSS-R má iné hraničné hodnoty pre cytopéniu, novšie cytogenetické poznatky, ktoré majú vplyv na celkové prežitie a riziko prechodu do AML. Očakáva sa nový molekulový systém IPSS. Na prekonanie týchto obmedzení bol vyvinutý model MDACC (tabuľka 1), na základe multivariačnej analýzy pacientov s LR-MDS umožňuje hodnotiť pacientov hocikedy v priebehu ochorenia, bez potreby hodnotenia podľa WHO (19). WPSS na rozdiel od IPSS a IPSS-R, ktoré sa uplatňujú len v čase stanovenia diagnózy,

Tabuľka 1. MDACC pri LR- MDS (19)

Charakteristika	Skóre
Nepriaznivá cytogenetika	1
Vek \geq 60 rokov	2
Hemoglobín $<$ 100 g/l	1
Trombocyty 50-200 $\times 10^9/l$	1
Trombocyty $<$ 50 $\times 10^9/l$	2
Blasty v KD \geq 4 %	1

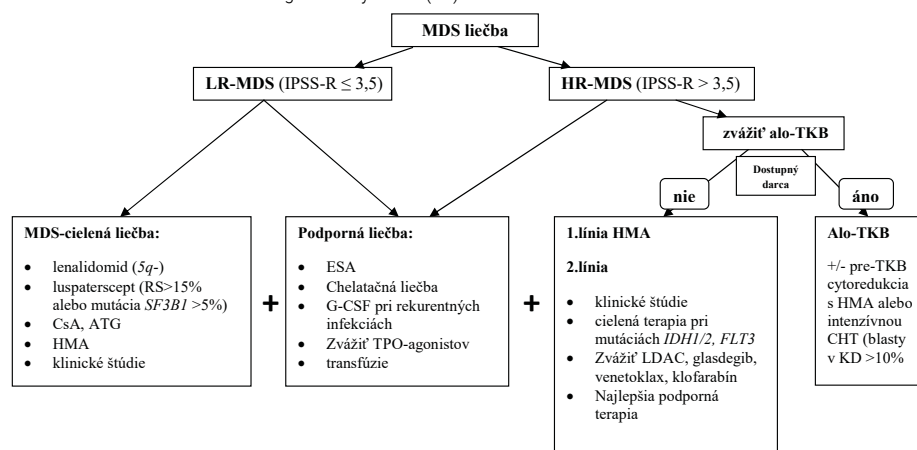
je dynamický a s progresiou ochorenia je možné pacientov preradiť do ďalších kategórií (20). MDS-špecifický index komorbidity (MDS-CI) zahŕňa nádorové a chronické ochorenia solidných orgánov. Zlú prognózu predpovedá fibróza KD 2. a 3. stupňa, mutácie TP53, RUNX1, ASXL1, SRSF2 a NRAS sa spájajú s vyšším zastúpením blastov v KD a trombocytopeniou (17).

Terapia MDS

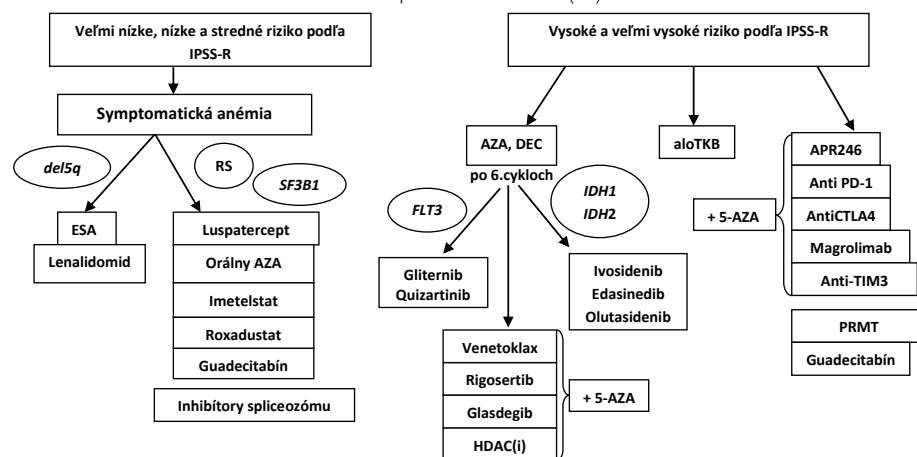
Na obrázku 1 je navrhnutý algoritmus liečby podľa rizikovej skupiny. U pacientov s LR-MDS je snaha o aktiváciu reziduálnej normálnej krvotvorby, znížiť počet transfúzií a znížiť vplyv ochorenia na celkovú kvalitu života. U pacientov s vyšším rizikom je cieľom znížiť alebo oddialiť transformáciu do AML a zvážiť možnosť aloTKB. V prípade zvýšeného počtu blastov (v KD $>$ 10 %) je odporúčaná predtransplantačná cyto redukcia pomocou hypometylačných látok (hypomethylating agents, HMA) alebo intenzívnou chemoterapiou. U pacientov nevhodných na aloTKB zostávajú HMA základom liečebnej starostlivosti. Pri zlyhaní HMA liečby je vhodné zaradenie do klinického skúšania a podávanie podpornej starostlivosti (best supportive care, BSC). Ako posledná línia liečby je použitie nízkych dávok cytarabínu (LDAC), venetoklaxu alebo klofarabínu (21). V tabuľke 2 sú uvedené novinky v liečbe a ich mechanizmy účinku. Na obrázkoch 1 a 2 je navrhnutý manažment v ére genomiky a novej cielennej liečby s prihliadnutím na IPSS-R a genové mutácie (22).

Terapia nízkorizikového MDS (low risk, LR-MDS)

Skorá liečebná intervencia LR-MDS pri súčasných poznatkoch nepreukázala prínos v znížení úmrtnosti alebo vplyvu na klonový vývoj. Pacienti, ktorí majú miernu cytopéniu s minimálnymi príznakmi, je vhodné sledovať každé 1 – 3 mesiace. Podstatou liečby je naďa-

Obrázok 1. Navrhovaná stratégia liečby MDS (21)

CsA – cyklosporín A; ATG – antitymocytový globulín; HMA – hypometylačné lieky; ESA – erytropoézu stimulujúce faktory; G-CSF – granulopoézu stimulujúce faktory; TPO – trombopoetín; LDAC – low dose cytozín arabinozid; alo-TKB – alogénna transplantácia krvotvorných buniek; CHT – chemoterapia; KD – kostná dreň

Obrázok 2. Cieľené liečebné možnosti terapie LR- a HR-MDS (51)

RS – ring sideroblasts; ESA – erytropoézu stimulujúce faktory; HDAC (i) – históndeacetyláza (inhibitor); 5-AZA – 5-azacitidín; DEC – decitabín; PRMT – proteín arginín metyltransferáza; aloTKB – alogénna transplantácia kmeňových buniek

Tabuľka 2. Novinky v liečbe MDS (40)

Liečivo	Mechanizmus účinku	Spôsob podávania	Vhodní pacienti
Roxadustat	inhibitor HIF	p.o.	LR-MDS (non del5q) transfúzne nezávislí, s EPO \leq 400 U/l
Imetelstat	inhibitor telomerázy	i.v.	LR-MDS (non del5q) transfúzne závislí, zlyhanie ESA
H3B-8800	inhibitor spliceozómu	p.o.	LR-MDS s mutáciou spliceozómu
APR-246	modifikátor TP53	i.v.	HR MDS (neliečení), AML s TP53
Ivosidenib	IDH1 inhibitor	p.o.	R/R MDS s IDH1 mutáciou
FT-21202	IDH1 inhibitor	p.o.	MDS a AML
Enasidenib	IDH2 inhibitor	p.o.	R/R MDS s IDH2 mutáciou

HIF – hypoxiu indukujúci faktor; IDH – izocitrát dehydrogenáza; EPO – erytropoetín

lej podporná starostlivosť. U anemických transfúzne dependentných pacientov sa podávajú erytropoézu stimulujúce faktory (Erythropoiesis-stimulating agents, ESA). Pre pacientov s LR-MDS, najmä ak sú rezistentní na ESA a sú závislí od transfúzií erytrocytov, je to lenalidomid, imunosupresívna liečba, hypometylačné látky

(HMA) alebo zaradenie do klinických štúdií (obrázok 3) (23). Z tejto liečebnej stratégie je zjavný dlhodobý prínos (roky), ale sú aj prípady progresie do MDS s vyšším rizikom. U pacientov s LR-MDS a izolovanou formou trombocytopenie je vhodná liečba analógmi receptora trombopoetínu (TPO-mimetiká) v období nízkého zastúpenia

blastov. Nedávna metaanalýza ukázala zníženie krvácania, bez signifikantného zvýšenia rizika progresie do AML a mortality, vyžaduje to ešte ďalšie skúmanie (24). Prítomnosť pancytopenie a/alebo zhoršujúce sa klinické príznaky sú indikáciou na liečbu s HMA alebo antitymocytoým globulínom (hypocelulárny MDS). V súčasnosti nie je schválená cieľená terapia MDS zameraná na mutácie (t. j. TP53, IDH1/2, FLT3) (23).

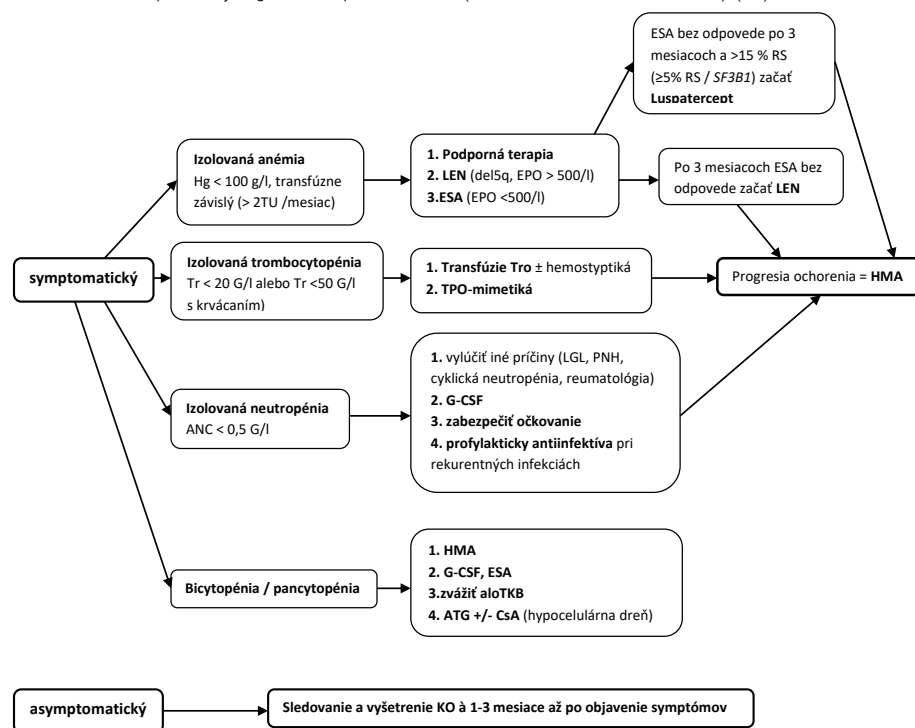
Stimulácia erytroidných prekurzorov

Posledné dve dekády sú 1. líniou liečby anémie pacientov s nízkym rizikom tzv. ESA – rekombinantný erythropoetín (EPO) a darbepoetín (DAR) (25, 26). Stimuláciou tvorby prekurzorov erytrocytov a inhibíciou ich apoptózy sa významne znižuje potreba transfúzií. Pacienti, ktorí sú závislí od transfúzií so sérovými hladinami EPO > 200 U/l, majú horšiu odpoveď na ESA. Pri MDS-RS je kratšie priemerné trvanie odpovede na liečbu (26). Podľa výsledkov štúdie GFM je pri skorom zlyhaní ESA vyššie riziko progresie do AML a horšie OS (27). Pri použití validovaného Nordic skórovacieho systému u pacientov s LR-MDS s EPO < 100 U/l a potrebou < 2 jednotiek erytrocytov je > 70 % pravdepodobnosť odpovede na liečbu ESA (tabuľka 3) (24, 28). Hladina EPO nepodlieha u pacientov s MDS cirkadiánnemu rytmu ako u zdravých pacientov, ktorí majú najvyššiu hladinu neskoro popoludní (29). ITACA skórovací systém vytvorený z kanadského a talianskeho registra pacientov sa ukazuje ako najlepší prediktor odpovede na liečbu s ESA u anemických pacientov s MDS. Porovnáva celkovú mieru odpovede na liečbu s ESA podľa Nordic skóre, IPSS-R a MDS-CAN, pri ktorých vychádza štatisticky odlišná miera odpovede na liečbu (30).

Podporná liečba

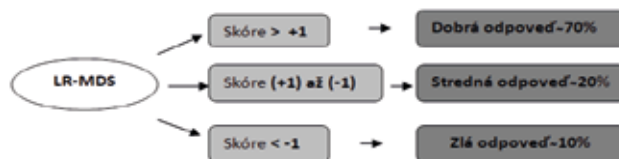
S progresiou ochorenia sa stanú transfúzie erytrocytov nevyhnutnými pre klesajúcu kapacitu erytroidu (31). Cieľom podávania chelatačnej liečby je predísť sekundárnej hemochromatóze a zlepšiť OS. V placebo kontrolovanej štúdií TELESTO s deferasiroxom u pacientov s LR-MDS so sérovým feritínom > 1 000 ng/ml a transfúznou záťažou od 15 do 75

Obrázok 3. Terapeutický algoritmus pre LR- MDS (IPSS ≤ 1 alebo IPSS-R ≤ 3,5) (23)



Tabuľka 3. Nordic skórovací systém na predikciu odpovede na liečbu s EPO u MDS pacientov. Prevzaté od Carraway et al. (26)

	Hladina	Body
EPO (U/l)	<100	+2
	100 až 500	-1
	>500	-3
Transfúzie Ery	<2	+2
	>2	-2



TU bola chelatácia železa spojená s 36,4 % predĺžením prežívania bez udalostí (EFS), t. j. bez zhoršenia funkcie srdca, progresie do cirhózy a transformácie do AML (31). Podanie chelatačnej liečby pred aloTKB nemá až taký vplyv na OS po transplantácii, ale môže sa s ňou dosiahnuť predĺženie obdobia bez relapsu (relaps free survival, RFS), ak sa s chelataciou začne 6 – 12 mesiacov pred aloTKB (32). Stimulácia granulopoézy (Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) je indikovaná pre vybraných neutropenických pacientov pri rekurentných infekciách (21). U pacientov s anémiou a neutropéniou je dobrá odpoveď na kombináciu ESA + G-CSF (75 % odpoveď pri neutropénii, 50 % zvýšenie erytroidnej odpovede) (33). Podľa NCCN odporúčenia je možné u pacientov, ktorí nereagujú na izolované podávanie ESA (sérový EPO ≤ 500 MU/ml a RS < 15 %), pridať lenalidomid, +/- G-CSF (6). Kombinácia ESA a G-CSF (filgrastim 1–2 µg/kg 1 až 3-krát za týždeň) sa má zvážiť iba u pacientov, ktorí nie sú významne závislí od transfúzie

(t. j. menej ako dve jednotky erytrocytov za mesiac) (6). Transfúzie trombocytov a agonisty trombopoetínového receptora (Thrombopoietin receptor agonists, TPO) – keďže sú transfúzie trombocytov vysoko imunogénne, cieľom podávania TPO-mimetík (urýchľovačov proliferácie a diferenciácie megakaryocytov) je možnosť podať inú cieľnú liečbu v plných dávkach, a tým dosiahnuť lepší celkový výstup liečby MDS. V prípade závažnej trombocytopenie je primárnym cieľom zníženie rizika krvácania (1, 24, 35). Fatálne krvácanie v dôsledku trombocytopenie je až u 13 % pacientov s LR-MDS (36). Perorálny eltrombopag dosiahol v štúdiách vzostup trombocytov takmer u 50 % pacientov (36, 37). Monoterapia sa ukázala ako dobre tolerovaná a účinná, navyše bola zaznamenaná aj trojlíniová odpoveď. Hypocelulárna dreň, zvýšený TPO a klon PNH zlepšili odpoveď na liečbu (38). V randomizovanej štúdií fázy III (NCT02158936) mala kombinácia s 5-azacytidínom (5-AZA) a eltrombopagu

u pacientov s HR-MDS a trombocytopéniou horšie výsledky ako izolovaná terapia s 5-AZA z hľadiska nezávislosti od transfúzie krvných doštičiek (16 % vs. 31 %) a ORR (20 % oproti 35 %) a vyššou mierou nežiaducich udalostí (40). Vzhľadom na protichodné výsledky je dôležité poznamenať, že na liečbu trombocytopénie pri MDS ešte neboli schválené TPO-mimetiká a sú potrebné ďalšie klinické skúšania (napr. NCT01286038, NCT01893372) (21). V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií so subkutánnym romiplostimom pre LR-MDS sa v ramene s liečivom signifikantne znížili krvácajúce komplikácie aj potreba transfúzií v porovnaní s placebom. Štúdia bola predčasne ukončená pre zjavne zvýšené riziko progresie AML, ktoré sa však pri dlhodobom sledovaní nepotvrdilo (38, 39).

Lenalidomid

Pôsobením lenalidomidu (LEN) dôjde k ubikvitinácii kazeínkinázy 1A1 a následne k deštrukcii cereblónu myeloidných buniek (17, 40). Je vhodný pre pacientov s IPSS-R nízkym alebo stredným rizikom-1, u anemických transfúzne závislých pacientov, s vyhovujúcimi hladinami trombocytov a súčasne s izolovanou cytogenetickou abnormalitou delécie 5q (40). U transfúzne dependentných pacientov dosahuje liečba s LEN 43 – 56 % nezávislosť od transfúzie (transfusion independence, TI) a 23 – 57 % vykazuje cytogenetickú odpoveď (1). Trvanie odpovede je približne dva roky, 5-ročný kumulatívny výskyt AML u liečených pacientov je približne 35 % (1). V rôznych štúdiách sa uvádza nižšia miera úplnej cytogenetickej odpovede, kratšie OS u pacientov s mutáciou TP53. Mono- a bi-alelické alterácie TP53 majú odlišné OS a riziko transformácie do AML (40, 41, 42). Liečbu s LEN je potrebné dobre zvážiť u mladších pacientov vhodných na prípadnú aloTKB. Približne u 50 % pacientov sa pozoruje 3. a 4. stupeň neutropénie a trombocytopénie (1). U pacientov s MDS bez del(5q) závislých od transfúzií sa pozoroval účinok LEN v kombinácii ESA (43). Pôsobením LEN na signálnu cestu JAK2-STAT dochádza k upregulácii EPO receptorov. Pridaním LEN do liečby pacientov refraktérnych na ESA sa dosiahlo zvýšenie hemoglobínu. Pri relapse anémie alebo nedostatočnej odpovedi na

LEN môžu pacienti profitovať z pridania EPO (40- až 80-tisíc UI za týždeň) alebo prednizónu (20 mg/deň s postupnou dektrakciou) pre ich synergický účinok s LEN na stimuláciu erytropoézy (44). Pre teratogénny účinok je u fertálnych žien i mužov nevyhnutná antikoncepcia (1).

Imunosupresívna terapia

Pri hypoplastickom MDS (dysplázia a < 25 % celularita KD) sú dva rôzne fenotypy. Jeden sa vyznačuje zvýšenou imunitnou aktiváciou (zvýšený počet cytotoxických T buniek, ktoré inhibujú proliferáciu KKB indukciou ich apoptózy a lepšou odpoveďou na imunosupresiu). Druhý typ hMDS je s prevahou supresorových buniek T a B, vedie ku genetickej klonovej selekcii a zvýšenému riziku leukemickej evolúcie. Identifikácia prevažujúceho fenotypu hMDS môže pomôcť pri výbere liečby a predikovať prognózu (16). Imunosupresíva sa používajú v liečbe anémie pri LR-MDS na základe predpokladu, že pacienti rozvinú cytopéniu ako dôsledok hyperaktivovaných T buniek (znižuje sa zastúpenie T_c buniek a Th1 buniek, zvyšuje zastúpenie T regulačných buniek) podobne ako pri aplastickej anémii (16, 45). Prediktormi odpovede na imunosupresívnu liečbu sú: vek < 65 rokov, transfúzna anamnéza < 2 roky, použitie imunosupresie ako liečby prvej voľby (alebo po lenalidomide), nízke percento blastov s hypocelulárnou dreňou, dobrý prognostický karyotyp, HLA DR15, pozitivita PNH klonu a vyššie zastúpenie CD8⁺ T-lymfocytov (45). V štúdií Montoro et al. (46) malo až 48 % pacientov s MDS sérologické alebo klinické dôkazy o autoimunitnom ochorení, ktoré sú nezávislým ukazovateľom horšej prognózy. V štúdií Stahl et al. (47) viedla imunosupresívna terapia k trvalej odpovedi približne v 50 %, v 1/3 pacientov sa dosiahla TI od erytrocytov, čo je porovnateľné s ESA, lenalidomidom a HMA. Lepšie výsledky boli dosiahnuté s použitím konského ako králičieho antitymocytového globulínu. Výsledkom metaanalýzy bol najúčinnejší režim cyklosporín A s konským ATG (ORR 42,5 %, 33,4 % RBC-TI).

Luspatercept

Luspatercept, liek schválený FDA, je indikovaný pre pacientov s MDS-RS s veľmi

nízkym, nízkym a stredným rizikom podľa IPSS-R alebo MDS/MPN s RS a trombocytózou, u ktorých zlyhala liečba s ESA a potrebujú ≥ 2 TU erytrocytov počas 8 týždňov, taktiež u pacientov s beta-talasémiou, ktorí sú závislí od pravidelnej transfúzie (48). Nie je indikovaný ako náhrada za transfúziu erytrocytov u pacientov, ktorí potrebujú okamžitú úpravu anémie. Tento rekombinantný fúzny proteín sa skladá z ľudského aktívínového receptora typu IIb (ActRIIb) a Fc-časti ľudského IgG. Komplex viaže aktívín A (ligand superrodiny TGF-β cytokínov). TGF-β receptorová kináza na erytroide sa neaktivuje. Zabráni sa tak prenosu signálu prostredníctvom SMAD 2 a 3 transkripčných proteínov do jadra bunky, ktoré by väzbou na DNA zabránili transkripcii génov zodpovedných za diferenciáciu bunky (prechod z G1 do S fázy bunkového cyklu). Luspatercept týmto mechanizmom zvyšuje dozrievanie erytrocytov (obrázok 4) (48, 49, 50). Neznižuje hladinu folikulového-stimulačného hormónu, ktorého sekréciu ovplyvňujú aktívíny a nezvyšuje ani svalovú a kostnú hmotu, ako napríklad sotanercept (pasca pre TGF-β ligandy). V štúdií MEDALIST bol subkutánnym luspatercept (1,0 mg/kg, titrácia na 1,75 mg/kg) podávaný každé tri týždne. Klinicky významne zredukoval potrebu transfúzií u pacientov s LR-MDS s RS refraktérnych na ESA (51). Primárny výstup (zníženie transfúzne závislosti na < 4 jednotky/8 týždňov počas obdobia 1 – 24 týždňov) sa dosiahol u 59 % pacientov s luspaterceptom vs. 13 % v placebo ramene. Nebol rozdiel v progresii ochorenia do vyššieho rizika MDS alebo do AML medzi ramenami. Po 24 týždňoch liečby sa pacientom zvýšil hemoglobín (+ 17 g/l vs. + 9 g/l), znížil feritín (-121,8 µg/l vs. -91,9 µg/l). Nežiaduce účinky ≥ 3. stupeň boli veľmi zriedkavé (30, 48). Korelačná štúdia zo štúdie MEDALIST ukázala, že efekt sa dosiahol bez ohľadu na typ alebo počet mutácií a alelovú záťaž mutácie SF3B1.(52) V retrospektívnej analýze MEDALIST štúdie luspatercept preukázal klinickú účinnosť u pacientov s dobre tolerovaným bezpečnostným profilom, RBC-TI ≥ 8 týždňov počas 1. – 24. týždňa v porovnaní s placebom (64 % oproti 22 %). Po období liečby len u pacientov, ktorí dostávali luspatercept,

došlo k významnému zvýšeniu počtu leukocytov (53). V prebiehajúcej štúdií randomizovanej štúdií fázy 3 COMMANDS (NCT03682536) u pacientov s LR-MDS (RS-pozitívni a RS-negatívni) vyžadujúci najmenej dve jednotky erytrocytov každých 8 týždňov sa hodnotí účinnosť luspaterceptu vs. ESA ako liečby prvej voľby pri liečbe doteraz neliečenej ESA (sérový EPO < 500 U/l). Sú potrebné ďalšie experimentálne údaje o presných ligandoch TGF- β , ktoré sú zachytené luspaterceptom a prečo pacienti s mutáciou RS alebo SF3B1 vykazujú vyššiu mieru odpovede (54).

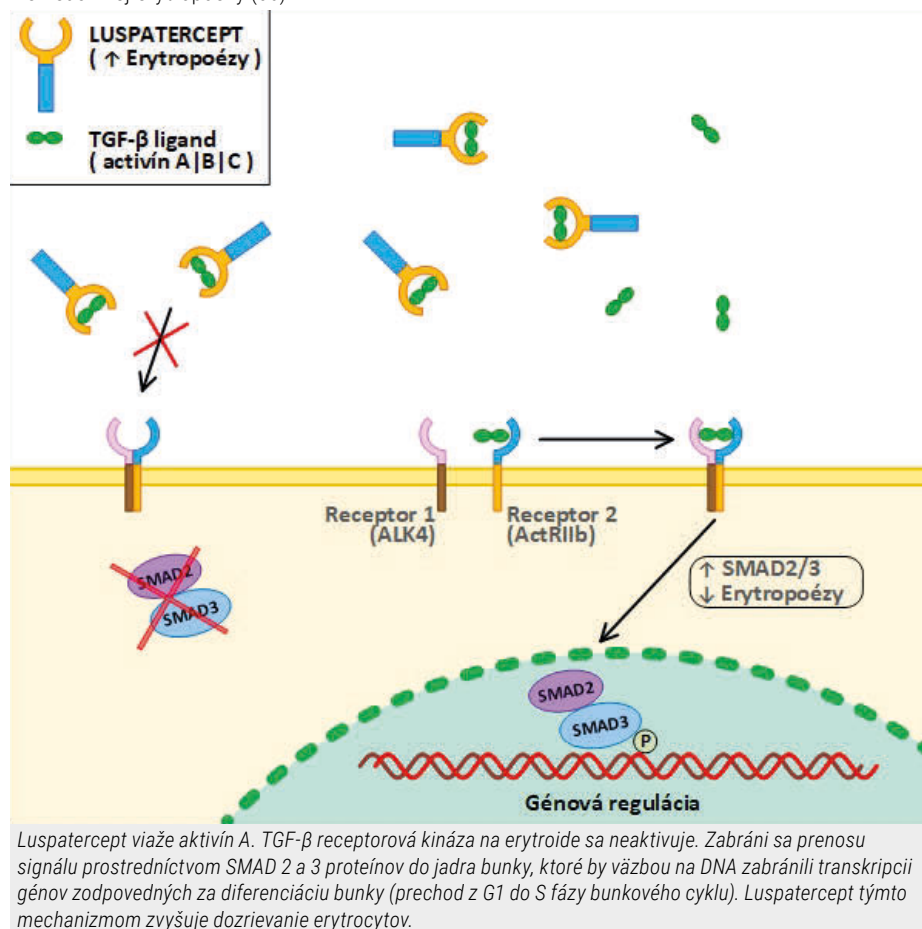
Roxadustad

Roxadustad je perorálne liečivo, ktoré zvyšuje hladinu hemoglobínu inhibíciou HIF-PH enzýmy (prolyl hydroxylázy), čím stimuluje erytropoézu cestou HIF signálnej cesty. Aktivácia hypoxiou indukovateľného transkripčného faktora (HIF)- α vedie k stimulácii endogénnej produkcie EPO, syntéze EPO receptorov a zníženiu sérovej koncentrácie hepcidínu (55). Prebiehajúca štúdia vo fáze 3 pre anémiu pri chronickom obličkovom zlyhaní ukázala, že roxadustad je lepší ako ESA u nedialyzovaných pacientov. Predbežné údaje zo štúdie fázy 2/3 (NCT03263091) u pacientov s LR-MDS s nízkou transfúznou záťažou, ktorí posledných 8 týždňov nedostali EPO, dosiahlo 58 % pacientov minimálne 50 % zníženie počtu erytrocytových jednotiek potrebných za 8 týždňov s prijateľným profilom vedľajších účinkov (56).

Imetelstat

Imetelstat pôsobí ako kompetitívny inhibítor telomerázovej enzýmovej aktivity. Postupné skracovanie teloméru vedie k zníženiu mitotickej kapacity a nakoniec k apoptóze. Ukázalo sa, že bunky u pacientov s MDS majú výrazne kratšie teloméry ako bunky zdravých kontrol, a že vysoká aktivita telomerázy súvisí s rizikom ochorenia. Liečba imetelstatom klinicky významne znižuje transfúznú závislosť u LR-MDS pacientov (bez ohľadu na prítomnosť RS) relaps/refraktérnych na ESA. V štúdií Steensma et al. (57) dosiahlo 37 % pacientov primárny výstup, a to 8-týždňovú TI a navyše dosiahli aj sekundárny výstup, a to 24-týždňovú periódu TI u 23 % pacientov. Pacientom bol podávaný imetelstat

Obrázok 4. Mechanizmus účinku luspaterceptu, tzv. pasca pre ligandy superrodiny TGF- β , na zlepšenie neúčinnnej erytropoézy. (50)



parenterálne 7,5 mg/kg každé 4 týždne až do progresie ochorenia, významnej toxicity alebo nedostatku odpovede. Najčastejšie nežiaduce účinky boli trombocytopenia, neutropénia, bolesti chrbta, elevácia pečeňových transamináz.

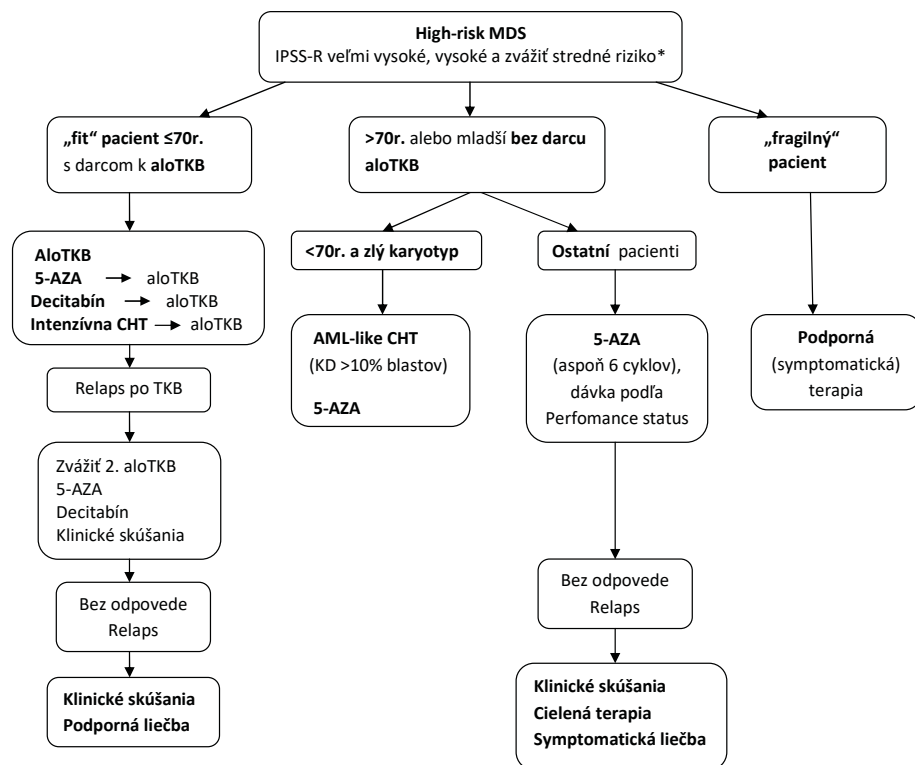
CC-486

Liečebné možnosti pacientov s LR-MDS, ktorí nemajú vyššie zastúpenie blastov, ale vykazujú vlastnosti ochorenia s vyšším rizikom (napr. ťažká anémia a/alebo trombocytopenia), majú limitované možnosti liečby. Orálna forma 5-AZA (CC-486) bola zatiaľ schválená ako udržiavacia liečba u pacientov s AML v kompletnej remisii po intenzívnej chemoterapii, ktorí nepokračujú v liečbe s alTKB (65). Fáza III, placebo kontrolovaná štúdia QUAZAR LR-MDS (NCT01566695) dosiahla signifikantné výsledky v zmysle TI od erytrocytov v porovnaní s placebo. Pacienti užívali 300 mg orálnej formy 5-AZA 21 – 28 dní. Dlhšie podávanie liečby malo za cieľ trvalejší účinok na metyláciu DNA. Napriek

tomu, že štúdia splnila primárny výstup v ramene s CC-486, transfúznou nezávislosťou erytrocytov oproti placebo ≥ 56 dní (31 %, vs. 11 %; $p = 0,0002$), pre značné nežiaduce účinky bola uzavretá skôr pre vyšší výskyt úmrtia v ramene s CC-486, vo väčšine pre infekciu v dôsledku ťažkej neutropénie (52). V inej štúdií QUAZAR AML-001 bol medián celkového prežitia o 10 mesiacov dlhší u pacientov v ramene s orálnym AZA, 25 vs. 15 mesiacov v ramene s placebo. U pacientov s AML bola zaznamenaná nižšia toxicita liečby ako v prípade MDS (66).

Terapia vysokorizikového MDS (HR-MDS)

Zatiaľ čo symptomatická liečba a podporná starostlivosť sú hlavným pilierom liečby pacientov s LR-MDS, pacienti s rizikovejším MDS (HR-MDS; t. j. IPSS-R > 3,5) majú vyššie riziko progresie do AML a zníženú dĺžku života, ktorá si vyžaduje agresívnejší prístup modifikujúci ochorenie (59). Navrhnutý liečebný algoritmus je uvedený na obrázku 5.

Obrázok 5. Manažment terapie pri HR-MDS (adaptované podľa Mohamed et al., 27)

*IPSS-R stredné riziko – rozhodnutie o terapii pre LR-MDS alebo HR-MDS na základe veku, komorbidítach, hĺbky cytopenie, somatických mutáciách a efektu na prvú líniu liečby

Hypometylačné látky (hypomethylating agents - HMA):

5-azacytidín a 5-aza-2'-deoxy- cytidín (decitabín, DEC) sú štandardom v starostlivosti o pacientov s MDS (viac ako 10 rokov), signifikantne predlžujú život pacientov s MDS v porovnaní s konvenčnou liečbou. Pôsobia ako inhibítory DNMT, čím obnovujú DNA demetyláciu a transkripciu predtým umlčaných génov (12, 60). Pri nízkych koncentráciách liečiv 5-AZA a DEC sa bráni účinku DNMTs v dôsledku globálnej hypometylácie DNA, zatiaľ čo pri vysokých koncentráciách majú už cytotoxický účinok (rozklad polyribozómov a DNA zlomy vedú k bunkovej smrti). 5-AZA je v súčasnosti schválený v Európe pre HR-MDS (v USA pre všetky typy MDS), DEC je schválený v EÚ pre AML (v USA pre vysokorizikové MDS/AML). HMA vykazujú klinickú účinnosť minimálne po šiestich cykloch liečby pri štandardných dávkach (5-AZA: 75 mg/m² denne počas 7 dní v 4-týždňových intervaloch alebo DEC: 20 mg/m² denne počas 5 dní pri 4-týždňových intervaloch), zatiaľ čo ich skoré prerušenie môže viesť k rýchlej strate odpovede aj u pacientov, ktorí predtým dosiahli kompletnú remisiu. Celkovo menej ako 20 % pacientov

dosiahne kompletnú remisiu, ktorá je vo väčšine prípadov prechodná, s trvaním 6 až 24 mesiacov (22). Aj keď sa ukázalo, že obe (5-AZA aj DEC) sú schopné oddialiť progresiu do AML, iba 5-AZA preukázal signifikantné zlepšenie OS v randomizovaných štúdiách v porovnaní s najlepšou podpornou terapiou (61). U HR-MDS pacientov je po zlyhaní HMA jedinou kuračnou metódou aloTKB, avšak s vysokou pravdepodobnosťou relapsu a mortality súvisiacej s transplantáciou (62).

ASTX727

Hlavným mechanizmom deaktivácie decitabínu je jeho deaminácia. Pre tento dôvod sa vyvinula kombinácia s inhibítorom cytidín deaminázy, tzv. cedaruzidínom, čo robí ASTX727 odolným proti deaktivácii cytidindeaminázou (63). Indikácia je pre pacientov predtým liečených, neliečených s *de novo* a sekundárnym MDS (MDS-SLD, MDS-RS, MDS-EB; IPSS – stredné riziko 1,2 a vysoké riziko) a pri CMMoL. Štúdia ASTX727-01-B (NCT02103478) ukázala kompletnú remisiu v 18 % prípadov s mediánom trvania 8,7 mesiaca. Štyridsaťdeväť percent pacientov predtým závislých od transfúzií erytrocytov alebo trombocytov sa stali TI v období 56 dní po cykle užívania.

V štúdií ASTX727-02 (NCT03306264) sa znamenala celková odpoveď na liečbu v 21 % s mediánom trvania kompletnej remisie 7,5 mesiaca pri orálnej kombinácii vs. i.v. decitabín. Päťdesiattri percent pacientov dependentných od RBC sa stali nezávislými a pacienti závislí aj od erytrocytov, aj trombocytov dosiahli TI až v 62 % prípadov v období 56 dní po liečbe (60, 64).

Venetoklax + 5-AZA

Orálny antiapoptický inhibítor BCL-2 venetoklax bol schválený FDA v kombinácii s 5-AZA u MDS pacientov predtým neliečených s HMA. Inhibícia nadmerne exprimovaného BCL-2 indukuje apoptózu v progenitorových bunkách MDS (67). Táto kombinácia má pri MDS kumulatívny potenciál v zmysle prehĺbenia myelosupresie. V štúdií Brian et al. (68) bola v skupine pacientov s HR-MDS (neliečených/liečených s HMA) celková odpoveď 59 %. Medián času do počiatkovej odpovede bol 1,6 mesiaca. V univariačnej analýze bola cytogenetika s veľmi vysokým rizikom pomocou IPSS-R jediným faktorom spojeným s významným poklesom celkovej odpovede. Úvodná dávka venetoklaxu bola 400 mg (42 %), 200 mg (37 %) a ≤ 100 mg (21 %) s úpravou dávky pri použití azolových antimykotík. V štúdií fázy Ib so 78 pacientmi s HR-MDS dovtedy neliečenými HMA viedla kombinácia venetoklaxu a 5-AZA k ORR 79 % s 39,7 % kompletnou remisiou a 65 % prípadov k TI. U 96 % pacientov sa vyskytli nežiaduce účinky stupňa 3/4 vrátane febrilnej neutropénie (49 %), čo zdôrazňuje myelosupresívny účinok venetoklaxu (69). V štúdií s R/R MDS bolo OS nezávislé od kategórie rizika IPSS-R a percentuálneho podielu blastov, pričom mutácie TP53 boli jediným markerom spojeným s horším OS (70).

CPX-351

CPX-351, lipozomálna forma cytarabínu a antracyklínu, ktorá bola schválená pre novodiagnostikovanú AML súvisiacu s liečbou alebo AML s myelodysplastickými zmenami. V súčasnosti sa skúma účinnosť u pacientov s HR-MDS so zlyhaním HMA liečby (NCT03572764, NCT04273802), ako aj relabovaných/refraktérnych HR-MDS pacientov (NCT04109690, NCT03957876) (21).

Eprenetapopt (APR-246) + 5-AZA

Mutácia TP53 sa vyskytuje u 10 – 20 % *de novo* prípadov MDS s mediánom OS 6 – 12 mesiacov, pričom alelová nálož je silným prediktorom prežitia týchto pacientov. Molekula APR-246 v kombinácii s 5-AZA má synergický proapoptický efekt. Tento metylovaný analóg PRIMA-1 selektívne indukuje apoptózu v bunkách mutovaného klonu TP53 naviazaním sa na cysteínové zvyšky p53. V štúdií Cluzeau et al. (NCT03588078) a Sallman et al. (NCT03072043) dosiahlo kompletnú remisiu v 87 %, respektíve v 53 % prípadov (17, 72, 73). Pacienti (podľa IPSS-R vysoké a veľmi vysoké riziko) dostávali APR-246 4500 mg i.v. v 6-hodinových infúziách 1. až 4. deň, po ktorých nasledoval azacitidín 75 mg/m² v 4. až 10. deň v 28-dňovom cykle (72).

Magrolimab + 5-AZA

Kombináciou magrolimabu (anti-CD47 protilátky) a 5-AZA u *de novo* HR-MDS pacientov dosiahlo v štúdií David et al. 42 % pacientov CR, žiadny pacient s MDS neukončil liečbu pre nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (58).

Rigosertib

V štúdií INSPIRE III. fázy intravenóznym rigosertib u pacientov s HR-MDS ne splnil primárny výstup zlepšenia v OS (74). Rigosertib účinkuje ako RAS-mimetikum tým, že sa viaže na Ras väzbové domény (RBD) proteínov rodiny RAF a PI3K a narušuje ich väzbu na RAS, čím bráni rastu nádorových buniek (75).

Enasidenib (AG-221)

Mutácia izocitrát dehydrogenázy-2 (5 % MDS prípadov) vedie k hypermetylácii DNA a histónov k následnému zablokovaniu diferenciácie hematopoetických buniek. Enasidenib ako inhibítor IDH2 je vhodný aj pre pacientov relabovaných/refrakterných na predchádzajúcu liečbu MDS. V štúdií Stein et al. (76) enasidenib vyvolal hematologickú odpoveď a TI približne u polovice liečených pacientov.

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek

AloTKB je naďalej jediná potenciálne kuratívna liečba MDS a mala by sa

zvážiť pre všetkých vhodných pacientov s HR-MDS, v prípade LR-MDS s nepriaznivými genetickými zmenami (mutácie TP53 alebo komplexný karyotyp) (21, 73). Recidíva choroby je hlavnou príčinou zlyhania liečby po transplantácii. Miera 5-ročného a 10-ročného OS je 43 %, respektíve 35 %. Mortalita bez relapsu po 10 rokoch však bola podobne vysoká (34 %), čo zdôrazňuje potrebu starostlivého výberu pacientov. Zatiaľ čo pokročilý vek sa spája s vyššou mierou úmrtnosti v peritransplantačnom období, širšie použitie prípravných režimov so zníženou intenzitou zvýšilo počet vhodných pacientov a ukázala sa aj bezpečnosť aloTKB u pacientov starších ako 70 rokov (77, 78). Keďže vyššie percento blastov pred TKB negatívne ovplyvňuje výsledky, odporúča sa cytoredukčná liečba na dosiahnutie počtu blastov v KD < 10 % (79). Pacienti s vysokorizikovými mutáciami TP53 alebo RAS majú vyššie riziko relapsu aj po transplantácii. Správne zvolený prípravný režim uľahčuje prihojenie a redukuje alebo eliminuje blasty. U pacientov so zlyhaním HMA zostáva aj po TKB medián OS iba 19,5 mesiaca (80).

Záver

Pribúdajúce poznatky o molekulárnej a imunitnej dysregulácii v patofyziológii ochorenia prispievajú čoraz viac k personalizovanej liečbe MDS. Pre pacientov nevhodných na aloTKB sú základom HMA. Genetická a biologická rôznorodosť ochorenia predstavuje naďalej výzvu nielen vo výbere vhodnej liečby, ale aj pri vývoji nových cielených terapeutických možností (luspatercept, orálna forma HMA – ASTX7272), ktoré budú významne viesť k zlepšenej kvalite života a zníženiu mortality.

Autorka nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group. (2019) Dostupné na: <https://nmms.org/attachments/article/121/200120_Guidelines%20for%20the%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20MDS%20and%20CMML.pdf>.
- Myelodysplastic syndrome. (2021) Dostupné na: <<https://emedicine.medscape.com/article/207347-overview>>.
- Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(26):2496-506.

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
- Bond DR, Lee HJ, Enjeti AK. Unravelling the Epigenome of Myelodysplastic Syndrome: Diagnosis, Prognosis, and Response to Therapy. *Cancers.* 2020;12(11):3128.
- [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. National Comprehensive Cancer Network. Dostupné na: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf>. Verzia 3.2021 – Január 15, 2021; prístupné: Január 26, 2021.
- Shahrabi S, Khosravi A, Shahjehani M, et al. Genetics and Epigenetics of Myelodysplastic Syndromes and Response to Drug Therapy: New Insights. *Oncology reviews.* 2016;10(2):311.
- Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(17):2847-52.
- Dao KT. Myelodysplastic Syndromes: Updates and Nuances. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):333-350.
- Schulze I, Rohde C, Scheller-Wendorff M, et al. Increased DNA methylation of Dnm3b targets impairs leukemogenesis. *Blood.* 2016;127:1575-1586.
- Bond DR, et al. Unravelling the Epigenome of Myelodysplastic Syndrome: Diagnosis, Prognosis, and Response to Therapy. *Cancers.* 2020;11(12):3128.
- Ito, S. Shen L. Dai Q, et al. Proteins Can Convert 5-Methylcytosine to 5-Formylcytosine and 5-Carboxylcytosine. *Science.* 2011;333:1300-1303.
- Strupp C, Nachtkamp K, Hildebrandt B, et al. New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS): Characteristics of refined MDS types. *Leukemia Research.* 2017;57:78-84.
- DeZern AE, Malcovati L, Ebert BL. CHIP, CCUS and Other Acronyms: Definition, Implications, and Impact on Practice. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2019;39:400-410.
- Selma D'Silva, Sunil B. Rajadhyaksha and Meenakshi Singh (January 28th 2019). Immune Dysregulation in MDS: The Role of Cytokines and Immune Cells, Recent Developments in Myelodysplastic Syndromes, Ota Fuchs, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.82101. Dostupné na: <<https://www.intechopen.com/books/recent-developments-in-myelodysplastic-syndromes/immune-dysregulation-in-mds-the-role-of-cytokines-and-immune-cells>>.
- Fattizzo B, Serpenti F, Barcellini W, et al. Hypoplastic Myelodysplastic Syndromes: Just an Overlap Syndrome?. *Cancers (Basel).* 2021;13(1):132.
- Aster J, Stone R. Clinical manifestations and diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) (2020 Sep 18). Dostupné na: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-myelodysplastic-syndromes-mds#references>>.
- Veryaskina YA, Titov SE, Kovynev IB, et al. Prognostic Markers of Myelodysplastic Syndromes. *Medicina.* 2020;56(8):376.
- Garcia-Manero G, Chien K, Montalban-Bravo G. (2020). Myelodysplastic Syndromes: 2021 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *American Journal of Hematology.* doi:10.1002/ajh.25950
- Sokol J, Staško J, Chudej J, et al. Myelodysplastický syndróm. (2017) Dostupné na: <<https://www.alphamedical.sk/casopis-invito/myelodysplasticky-syndrom>>.
- Bewersdorf JP, Zeidan AM. Risk-Adapted, Individualized Treatment Strategies of Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). *Cancers.* 2021;13:1610.
- Pagluca S, Gurnari C, Visconte V. Molecular Targeted Therapy in Myelodysplastic Syndromes: New Options for Tailored Treatments. *Cancers.* 2021;13(4):784.
- Carraway H, Saygin C. Therapy for lower risk MDS. (2020) Dostupné na: <<http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2020/1/426/1792933/hem202000127c.pdf>>.
- Azharuddin M, Sharma M. (2021). MO23-3 Thrombopoietin mimetics in myelodysplastic syndromes patients: A meta-analytic synthesis of randomized controlled trials. *Annals of Oncology.* 2021;32:S313.

25. Fenaux P, Platzbecker U, Ghulam M, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382:140-151.
26. Kelaidi C, Park S, Sapena R, et al. Long-term outcome of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion refractory to or relapsing after erythropoiesis-stimulating agents. *Leukemia*. 2013;27:1283-1290.
27. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32:2648-2658.
28. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2017;31(9):1944-1950.
29. Pasqualetti P, Collacciani A, Casale R. Circadian rhythm of serum erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000;4:111-115.
30. Patel B, Moosavi L. Luspatercept. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Dostupné na: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560635/>>.
31. Porta MGD, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2009;94:602-6.
32. Angelucci E, Li J, Greenberg P, et al. TELESTO Study Investigators. Iron chelation in transfusion-dependent patients with low-to intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(8):513-522.
33. Besa E. Myelodysplastic Syndrome (MDS) Treatment & Management. Jan 27, 2021. Dostupné na: <<https://emedicine.medscape.com/article/207347-treatment#d10>>.
34. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, et al. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2016;95(6):937-944.
35. Meng F, Chen X, Yu S, et al. (2020). Safety and Efficacy of Eltrombopag and Romiplostim in Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 10. doi:10.3389/fonc.2020.582686
36. Oliva EN, Alati C, Santini V. 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(3):e127-e136.
37. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):437-444.
38. Vicente A, Patel B, et al. Eltrombopag monotherapy can improve hematopoiesis in patients with low to intermediate risk-1 myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2020;105(12).
39. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014;120(12):1838-1846.
40. Jadersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1971-9.
41. Garcia-Manero G, Chien K, Montalban-Bravo G. (2020). Myelodysplastic Syndromes: 2021 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *American Journal of Hematology*. doi:10.1002/ajh.25950
42. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, et al. Implications of TP53 Allelic State for Genome Stability, Clinical Presentation and Outcomes in Myelodysplastic Syndromes. *bioRxiv*. 2019 bioRxiv:2019.12.19.868844.
43. 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.
44. Jonasova A, Neuwirtova R, Polackova H, et al. Lenalidomide treatment in lower risk myelodysplastic syndromes - The experience of a Czech hematology center. (Positive effect of erythropoietin + prednisone addition to lenalidomide in refractory or relapsed patients). *Leukemia Research*. 2018;69:12-17.
45. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Advances*. 2018;2(14):1765-1772.
46. Montoro J, Gallur L, Merchan B, et al. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1349-1356.
47. Stahl M, Bewersdorf JP, Giri S, et al. Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2020;105:102-111.
48. Massagué J. TGF β signalling in context. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012;13(10):616-630.
49. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med*. 2014;20:408-414.
50. Komrokji Rami S, Chan O. Luspatercept in the treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Future Oncology*. 2021;17(12)
51. Feld J, Nevada SC, Silverman LR. (2020). Myelo-Deception: Luspatercept & TGF-Beta Ligand Traps in Myeloid Diseases & Anemia. *Leukemia Research*, 106430. doi:10.1016/j.leukres.2020.106430
52. Platzbecker D, Dunshee RS, Komrokji, et al. Luspatercept significantly reduces red blood cell (RBC) transfusion burden, regardless of gene mutation frequency, Spectrum, and prognostic significance, among patients (Pts) with LR-MDS enrolled in the MEDALIST trial. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):2999.
53. Komrokji Rami S, Platzbecker U, Fenaux P, et al. Efficacy and Safety of Luspatercept Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): A Retrospective Analysis from the Medalist Study. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):13-15.
54. Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood advances*. 2021;5(5):1565-1575.
55. MDS trial; Phase III study of anemia in Myelodysplastic Syndrome (MDS). Dostupné na: <https://www.mds-foundation.org/wp-content/uploads/2020/09/MDS-trial_Phase-III-study-of-anemia-in-Myelodysplastic-Syndrome-MDS.pdf>.
56. Lewis R, Bewersdorf JP, Zeidan AM. Clinical Management of Anemia in Patients with Myelodysplastic Syndromes: An Update on Emerging Therapeutic Options. *Cancer management and research*. 2021;13:645-657.
57. Steensma DP, Fenaux P, Van Eygen K, et al. Imetelstat achieves meaningful and durable transfusion independence in high transfusion-burden patients with lower-risk myelodysplastic syndromes in a phase II study. *J Clin Oncol*. Published online October 27, 2020. doi:10.1200/JCO.20.01895
58. David S, Malki MA, Asch A, et al. The first-in-class anti-cd47 antibody magrolimab combined with azacitidine is well-tolerated and effective in mds patients: phase 1b results. *Prezentované na 2020 European Hematology Society Congress*. Abstrakt S187.
59. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol*. 2020;189:1016-1027. Dostupné na: FDA approves oral combination of decitabine and cedazuridine for myelodysplastic syndromes. FDA. July 7, 2020. Accessed November 4, 2020. <https://bit.ly/38DnZv>
61. Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-Dose Decitabine Versus Best Supportive Care in Elderly Patients With Intermediate- or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) Ineligible for Intensive Chemotherapy: Final Results of the Randomized Phase III Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J. Clin. Oncol*. 2011;29:1987-1996.
62. Festuccia M, Baker K, Gooley TA, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndromes after Treatment with Hypomethylating Agents. *Biol. Blood Marrow Transpl*. 2017;23:1509-1514.
63. Bewersdorf JP, Zeidan AM. (2020). Evolving therapies for lower-risk myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology*. doi:10.1007/s00277-020-03963-1
64. Garcia-Manero G, Santini V, Almeida A, et al. A phase iii placebo-controlled trial of CC-486 in patients with red blood cell transfusion-dependent (RBC-TD) anemia and thrombocytopenia due to IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes (lr-mds). *EHA Library*. Garcia-Manero G. 06/12/20; 295000; S180.
65. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N. Engl. J. Med*. 2020;383:2526-2537.
66. Maintenance Therapy with CC-486 Extends Survival of Adults with AML was originally published by the National Cancer Institute. (2020) Dostupné na: <<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/cc-486-aml-improves-survival-maintenance-therapy> ><https://doi.org/10.1002/cncr.28663>>.
67. Jilg S, Reidel V, Müller-Thomas C, et al. Blockade of BCL-2 proteins efficiently induces apoptosis in progenitor cells of high-risk myelodysplastic syndromes patients. *Leukemia*. 2016;30(1):112-123.
68. Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, et al. (2020). Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure. *Blood Advances*. 2020;4(13):2866-2870.
69. Garcia JS, Wei AH, 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;136:55-57.
70. 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*. 2019;134.
71. Zikria J, Galili N, Tsai WY, et al. (2012) Thrombocytosis in Myelodysplastic Syndromes: Not an Innocent Bystander. *J Blood Disord Transfus S3:002*. doi:10.4172/2155-9864.S3-002
72. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes—proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia*. 2014;28(9):1793-1798.
73. Bewersdorf JP, Carraway H, Prebet T. Emerging treatment options for patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Ther. Adv. Hematol*. 2020;11. 2040620720955006.
74. Onconova Therapeutics announces topline results from the pivotal phase 3 INSPIRE trial. News release. Onconova Therapeutics. August 24, 2020. <https://bit.ly/3gwCUwo>.
75. Jost M, Chen Y, Gilbert LA, et al. Combined CRISPRi/a-Based Chemical Genetic Screens Reveal that Rigosertib Is a Microtubule-Destabilizing Agent. *Mol Cell*. 2017;68:210-223.
76. Stein EM, Fathi AT, DiNardo CD, et al. (2020). Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial. *The Lancet Haematology*. doi:10.1016/s2352-3026(19)30284-4
77. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: Recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:1753-1762.
78. Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, et al. Late treatment-related mortality versus competing causes of death after allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33:686-695.
79. Heidenreich S, Ziagkos D, de Wreede LC, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Age \geq 70 Years with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2017;23:44-52.
80. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med*. 2017;376:536-547.

MUDr. Veronika Markuseková

Klinika hematológie a transfúziológie
LF UK, SZU a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
v.markusekova@gmail.com