

Další možnost v léčbě MDS představuje cílená léčba inhibitory. Nejdále ve vývoji jsou inhibitory mutací IDH1 a IDH2, které jsou přítomny asi u 5 % MDS a 20 % AML pacientů (ivosidenib, enasidenib). V současné době máme k dispozici nadějně výsledky těchto preparátů u AML pacientů, a proto již byly zahájeny podobné studie na poli MDS (monoterapie nebo kombinace s AZA) (28).

Mutaci TP53 prokazujeme asi u 10 % MDS/AML pacientů a u 50 % pacientů s komplexním karyotypem. Vzhledem k tomu, že tyto nemocní mají velmi nepříznivou prognózu, cílená léčba inhibitory TP53 představuje další oblast výzkumu. Povzbudivé výsledky přinesla studie fáze II, která prokázala synergický efekt kombinace AZA a inhibitoru TP53 (APR-246) s dosažením 87 % celkového léčebného efektu (29).

LITERATURA

- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia-Net, *Blood*. 2013; 122: 2943–2964.
- 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: 2391–2405.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120: 2454–2465.
- Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019; 7: 133(10): 1096–1107.
- Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2019. doi: 10.1111/bjh.16206.
- Gascón P, Krendyukov A, Mathieson N, Aapro M. Epoetin Alfa for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome-Related Anemia: A Review of Clinical Data, Clinical Guidelines, and Treatment Protocols. *Leuk Res*. 2019; 81: 35–42.
- Komrokji RS, List AF. Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patients with lower-risk del(5q) myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol*. 2016; 27: 62–68.
- Jonášová A, Červínková L, Bělohávková P et al. První české zkušenosti s lenalidomidem v terapii anemických nemocných s myelodysplastickým syndromem s delecí dlouhého ramene 5. chromozomu, *Vnitř Lek*. 2015; 61(12): 1028–1033.
- 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.
- Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematol*. 2018; 5: e117–26.10.
- Langemeijer S, De Swart L, Yu G, Smith A, Crouch S, Johnston T et al. Impact of treatment with iron chelators in lower-risk MDS patients participating in the European leukemia MDS (EUMDS) registry. *Blood*. 2016; 128(22): 3186.
- Gattermann N. Do Recent Randomized Trial Results Influence which Patients with Myelodysplastic Syndromes Receive Iron Chelation? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020; 34(2): 465–473.
- 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(1): 102–111.
- de Witte T, Bowen D, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. 2017; 129(13): 1753–1762.
- Zeidan AM, Stahl M, DeVeaux M, Giri S, Huntington S, Podoltsev N et al. Counseling patients with higher-risk MDS regarding survival with azacitidine therapy: are we using realistic estimates? *Blood Cancer J*; 2018; 8: 55.
- Fenaux P. The Medalist Trial: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of luspatercept to treat anemia in patients with very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 1.
- 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.
- Steensma DP, Platzbecker U, Van Eygen K et al. Imetelstat Treatment Leads to Durable Transfusion Independence (TI) in RBC Transfusion-Dependent (TD), Non-Del(5q) Lower Risk MDS Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Who Are Lenalidomide (LEN) and HMA Naive. *Blood*. 2018; 132: 463.
- Fenaux P, Raza A, Vellenga E, Platzbecker U, Santini V, Samarina I. Efficacy and Safety of Imetelstat in RBC Transfusion-Dependent (TD) IPSS Low/Int-1 MDS Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) (IMerge). *Blood*. 2017; 130: 4256.
- Yang Y, Yu X, Zhang Y et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury. *Clin. Sci*. 2018; 132: 825–838.
- Henry JG, 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; 134. (Supplement 1)
- Sekeres MA, Othman M, List AF et al. Randomized phase II study of azacitidine alone or in combination with lenalidomide or with vorinostat in higher-risk myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: North American Intergroup Study SWOG s1117. *J Clin Oncol*. 2017; 35(24): 2745–2753.
- Dickinson M, Honar Cherif H, Fenaux P et al. Azacitidine with or without eltrombopag for first-line treatment of intermediate- or high-risk MDS with thrombocytopenia. *Blood*. 2018; 132: 2629–2638.
- Sekeres MA, Watts J, Radinof A et al. Randomized phase 2 trial of pevonedistat plus azacitidine versus azacitidine for higher-risk MDS/CMML or low-blast AML. *Leukemia*. 2021 Jan 22. doi: 10.1038/s41375-021-01125-4. Online ahead of print.
- Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1277–1284.
- Garcia-Manero G, Roboz G, Walsh K et al. Guadecitabine (SGI-110) in patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes: phase 2 results from a multicentre, open-label, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2019; 6: 317–327.
- Navada SC, Garcia-Manero G, Atallah EL et al. Phase II study of oral rigosertib combined with azacitidine (AZA) as first line therapy in patients (Pts) with higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS). *American Society of Hematology*. 2019. [http:// dx.doi.org/10.1182/blood-2019-131676](http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-131676).
- DiNardo CD, Watts JM, Stein EM, de Botton S, Fathi AT, Prince GT et al. Ivosidenib (AG-120) induced durable remissions and transfusion independence in patients with IDH1-mutant relapsed or refractory myelodysplastic syndrome: results from a phase 1 dose escalation and expansion study. *Blood*. 2018; 132: 1812.
- Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G et al. Phase 2 Results of APR-246 and Azacitidine (AZA) in Patients with TP53 mutant Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Oligoblastic Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood*. 2019; 134(Supplement 1): 676–676.

Závěr

Posledních dvacet let přineslo nepochybné pokroky v léčbě MDS a nadále probíhá velké množství studií, avšak schválených preparátů pro léčbu MDS je stále omezený počet (Obr. 2). Výsledky léčby MDS nejsou příliš uspokojivé, kdy příčinou je zřejmě složitá patogeneze choroby a významná klinická variabilita onemocnění u jednotlivých pacientů. Pro pacienty nízkého rizika je nově schváleným preparátem luspatercept a výsledky studií s imetelstatem a roxadustatem vypadají také pozitivně.

U nepříznivé skupiny pacientů MDS vysokého rizika se ve studiích jeví velmi nadějně preparáty venetoclax a inhibitor TP53 (APR-246), jejichž přidání ke standardní léčbě AZA potencuje léčebný efekt. Vzhledem k probíhajícím studiím lze očekávat, že během dalších let budou léčebné možnosti rozšířeny o další preparáty.