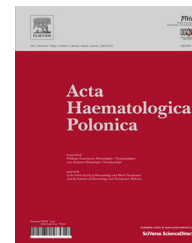


Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Nowe strategie leczenia zespołów mielodysplastycznych wysokiego ryzyka

## New treatment strategies for patients with high-risk myelodysplastic syndrome



Klaudia Grądzka \*, Janusz Kłoczko

Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Kłoczko, Białystok, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 30.07.2013

Zaakceptowano: 07.01.2014

Dostępne online: 16.01.2014

Słowa kluczowe:

- zespoły mielodysplastyczne wysokiego ryzyka
- leki demetylujące
- rigosertib
- sapacytabina

Keywords:

- High-risk myelodysplastic syndrome
- Hypomethylating agents
- Rigosertib
- Sapacytabina

#### ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDSs) are a heterogeneous group of clonal hematopoietic disorders. The only treatment leading to a recovery of patients with MDS is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). However, a large proportion of patients is not eligible for allo-HSCT due to an advanced age, presence of comorbidities and a lack of donors. Other treatment options include application of hypomethylating agents or intensive chemotherapy. It has been proven that the treatment with azacitidine delays progression to acute myeloid leukemia, reduces the need for transfusion of red blood cells and causes the increase in overall survival, although does not lead to a cure. The problem with choosing the treatment option occurs in group of the high-risk MDS patients who fail to respond to treatment with azacitidine or who progress during the therapy. It has been shown that this group has acquired cross-resistance to other hypomethylating agents and cytarabine based therapy, but its mechanism is yet to be understood. Because of the fact that the results of MDS treatment using conventional chemotherapy are unsatisfactory, the priority is to create a targeted therapy – monotherapy or combination therapy. The drugs which spark hope for a significant progress in this field are still under a clinical development. They include rigosertib (ON 01910.Na), sapacytabina, clofarabine, farnesyltransferase inhibitors (FTI), inhibitors of histone deacetylase (HDAC), and sorafenib. Let us hope that the use of modern molecular techniques will allow for a more accurate understanding of the pathogenesis of MDS, thus contributing to enhance the impact of its treatment.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 a, 15-276 Białystok, Polska. Tel.: +48 85 74 68 230; fax: +48 85 74 47 026.

Adres email: [kgradzka@yahoo.com](mailto:kgradzka@yahoo.com) (K. Grądzka).

## Wstęp

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) stanowią heterogenną grupę klonalnych chorób układu krwiotwórczego. Charakteryzuje je nieefektywna hematopoeza, obecność obwodowych cytopenii, cechy zaburzeń hematopoezy w badaniu szpiku kostnego oraz często transformacja w ostrą białaczkę szpikową (AML) [1].

Do MDS wysokiego ryzyka (zaawansowanych MDS, zespołów dużego ryzyka) zalicza się pacjentów zakwalifikowanych do grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPSS) oraz chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka według WPSS – wskaźnika progностycznego opartego na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [2]. W tej grupie znajdują się zatem chorzy z niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów typu 2 (RAEB-2) wg klasyfikacji WHO, pacjenci z niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów w okresie transformacji (RAEB-t) wg klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (wg klasyfikacji WHO, RAEB-t zaliczany jest obecnie do ostrej białaczki szpikowej) [2]. Zaawansowane MDS charakteryzuje istotne ryzyko transformacji do AML oraz stosunkowo krótki czas przeżycia, którego mediana wynosi 0,4-1,2 roku [1].

Priorytetem leczenia MDS jest modyfikacja naturalnego przebiegu choroby prowadząca do wydłużenia czasu przeżycia oraz dążenie do wyleczenia. Jedyną metodą prowadzącą do wyleczenia nadal pozostaje allogeniczne przeszczepianie komórek hematopoetycznych (allo-HSCT). Jednak duży odsetek chorych nie kwalifikuje się do allo-HSCT z uwagi na zaawansowany wiek, obecność chorób współistniejących oraz brak dawców. W przypadku grupy pacjentów wysokiego ryzyka pozostałe opcje terapeutyczne to zastosowanie leków demetylujących lub intensywnej chemioterapii. Inhibitory metylotransferaz kwasu deoksyrybonukleinowego (DNMT) – azacytydyna, decytabina – stosowane są w leczeniu pacjentów, którzy nie są kandydatami do allo-HSCT oraz chemioterapii. Wpływając na mechanizmy epigenetyczne MDS, przywracają one prawidłowy profil ekspresji genów, który został zaburzony w wyniku metylacji DNA [3]. Udowodniono, że leczenie azacytydyną opóźnia progresję do AML, zmniejsza zapotrzebowania na przetaczanie krwinek czerwonych oraz powoduje wydłużenie czasu przeżycia chorych z MDS [3]. Pomimo zachęcających rezultatów wynikających ze stosowania leków demetylujących, problem w wyborze opcji terapeutycznej występuje w grupie pacjentów wysokiego ryzyka nieodpowiadających na leczenie azacytydyną lub takich, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia. Wykazano, że tę grupę charakteryzuje nabyta oporność krzyżowa na inne leki demetylujące oraz chemioterapię zawierającą arabinozyd cytozyny, jednak jej mechanizm nie został dotychczas poznany [4]. Według raportów z MD Anderson Cancer Center, czas przeżycia po niepowodzeniu leczenia decytabiną wynosi średnio 5 miesięcy [5].

Z uwagi na fakt ograniczonych możliwości terapii chorych z MDS wysokiego ryzyka opornym na leczenie lekami demetylującymi, priorytet stanowi obecnie opracowanie optymalnego sposobu postępowania w tej grupie pacjentów.

Nadzieją na istotny postęp w leczeniu, a tym samym na stworzenie terapii celowanej, są leki znajdujące się w fazie badań klinicznych: rigosertib (ON 01910.Na), sapacytabina, clofarabina, inhibitory farnesyltransferazy (FTI), inhibitory deacetyazy histonowej (HDAC), sorafenib [6].

## Rigosertib (ON 01910)

Rigosertib wykazuje złożone działanie przeciwnowotworowe dzięki wielu różnym mechanizmom. Jest inhibitorem licznych kinaz białkowych – Polo-1 kinazy (PLK1), 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K), serynowo-treoninowej kinazy białkowej AKT (AKT kinazy) i kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK), w rezultacie aktywuje apoptozę w komórkach nowotworowych ze zwiększoną aktywnością ww. kinaz poprzez uwalnianie cytochromu C z mitochondriów oraz prowadzi do zahamowania komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego [7]. Poprzez supresję szlaków sygnałowych PI3K/Akt/mTOR/eIF4E-BP obniża ekspresję cykliny D1 w komórkach CD34+, zaś modulując działanie PLK1, zmniejsza aktywność białek pro-mitotycznych – CC25, CDK/Cyclin B [7]. Hamuje on także translację protoonkogenu c-myc [8]. Monosomia 7 i trisomia 8 należą do kilku najczęstszych zmian cytogenetycznych obserwowanych w MDS [9]. Haase i wsp. [9] oraz Schoh i wsp. [10] wykazali zwiększoną ekspresję c-myc oraz cykliny D1 w przypadku obecności trisomii 8 i monosomii 7. Również zwiększoną ekspresję c-myc i cykliny D1 obserwowali Saberwal i wsp. [11] oraz Jaroslav i wsp. [12] w szpiku pacjentów chorych na MDS. Opublikowane wyniki badania I fazy NCT00533416 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), w którym wzięło udział 12 pacjentów z MDS wysokiego ryzyka, oraz dwóch z AML z trisomią 8 wykazują, że zastosowanie rigosertibu spowodowało obniżenie ekspresji cykliny D1, zmniejszyło odsetek blastów w szpiku kostnym, poprawiło hematopoezę [13, 14]. Sugeruje się jego wybiórczą aktywność u pacjentów z MDS z trisomią 8 oraz dużą skuteczność w przypadku chorych z MDS z nadekspresją białka c-myc oraz cykliny D1 [6]. W badaniu I/II fazy wzięło udział 13 pacjentów. Składało się ono z dwudziestu siedmiu tygodni podawania leku (siedem cykli) i czterech tygodni obserwacji po zakończeniu dawkowania. Dwóch pacjentów otrzymało rigosertib w dawce 800 mg/m<sup>2</sup>/d dwa razy w tygodniu przez trzy tygodnie 28-dniowego cyklu w 48-godzinnej infuzji ciągłej. Natomiast pozostałych jedenastu pacjentów otrzymało zmodyfikowany schemat dawkowania – 1800 mg/m<sup>2</sup>/d trzy razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie 28-dniowego cyklu w 48-godzinnej infuzji ciągłej. Lek był dość dobrze tolerowany, nie występowały działania niepożądane IV stopnia. Chorzy otrzymali średnio sześć cykli leczenia, aż u pięciu pacjentów udało się przeprowadzić zaplanowane 7 cykli. Jeden pacjent zakończył wcześniej terapię z powodu objawów dyzurycznych, dwóch z powodu infekcji – zapalenie spojówek oraz gardła, natomiast pięciu pacjentów z powodu progresji choroby do AML. U pięciu chorych uzyskano kompletną remisję (CR), a u ośmiu stabilizację choroby (SD), zaś średnia przeżycia wynosiła 10 miesięcy. Obecnie prowadzone są badania III fazy NCT01241500 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

## Sapacytabina (CS-682)

Sapacytabina jest doustnym analogiem deoksycytyny. Jej aktywnym składnikiem jest CNDAC (2-C-cyano-2-deoxy-beta-D-arabino-pentofuranosylcytozyna), warunkuje on wyjątkowy mechanizm działania. Po wbudowaniu do DNA sapacytabina nie hamuje replikacji poprzez mechanizmy cytotoxyczności charakterystyczne dla innych analogów nukleozydów. Silne właściwości elektrofilowe grupy cyjanowej powodują rearanżacje nukleotydów, co skutkuje jednoczesnym pęknięciem DNA, a przy kolejnym cyklu replikacji rozerwaniem łańcucha DNA i śmiercią komórki. W badaniu I fazy wzięło udział 47 chorych na MDS, uzyskano 28% procent odpowiedzi [15]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi była mielosupresja III i IV stopnia, 30% pacjentów wykazywało gorączkę neutropeniczną. Dodatkowo obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty) [15]. Wczesny raport dotyczący badania II fazy z randomizacją został opublikowany podczas *ASH Annual Meeting* w 2010 roku [16]. Najlepsze rezultaty obserwowano podczas stosowania sapacytabiny w dawce 300 mg, dwa razy dziennie, przez 7 dni, kiedy to uzyskano 24% odpowiedzi.

## Clofarabina

Clofarabina jest nowym analogiem deoksyadenozyny, dostępnym w formie doustnej i dożylniej. W strukturze chemicznej różni się od kladrybiny obecnością atomu fluoru, co umożliwia jej lepsze wchłanianie po podaniu doustnym. Wykazuje też różnice w mechanizmie działania. Jest on złożony, polega na hamowaniu procesów replikacji i naprawy DNA, hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydowej oraz zmianie przepuszczalności błon mitochondrialnych prowadzącej do apoptozy. W badaniu I fazy z zastosowaniem doustnym trzech dawek clofarabiny wzięło udział 32 pacjentów [17]. Podawano 40 mg/m<sup>2</sup>/d, 30 mg/m<sup>2</sup>/d oraz 20 mg/m<sup>2</sup>/d przez pięć dni w cyklach co 4–8 tygodni. Uzyskano 43% odpowiedzi – CR u 8 pacjentów, HI (poprawa hematologiczna – kompletna remisja bez spełnionego kryterium wzrostu ilości płytek krwi powyżej 100 tys.) – u 3 pacjentów. W badaniu II fazy NCT00422032 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) wzięło udział 58 pacjentów, w tym 28% z wtórnym MDS, zaś 60% było wcześniej leczonych lekami demetylującymi. Porównano w nim skuteczność i toksyczność dwóch dawek clofarabiny podawanej dożylnie [18]. Stosowano dawki 15 mg/m<sup>2</sup> i 30 mg/m<sup>2</sup> iv przez 5 dni w cyklach 28-dniowych, a odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 27% i 24%. Jednak nawet przy niższych dawkach (15 mg/m<sup>2</sup>) występowała głęboka mielosupresja i wynikające z niej infekcje. Reasumując, do dzisiaj nie ustalono, który schemat, dawka i sposób podania clofarabiny są skuteczniejsze [18]. Ogólnie panuje trend do podawania dożylnie jak najmniejszych dawek clofarabiny, aby zredukować nasilenie działań niepożądanych [18]. Jednak naukowcy z MD Anderson Cancer Center sugerują, że dawka 10 mg/m<sup>2</sup> dziennie może być już nieskuteczna [18]. Natomiast Santini podkreśla, że clofarabina podawana doustnie jest lepiej tolerowana, a w wyniku jej zastosowania uzyskano wysoki

odsetek odpowiedzi, wynoszący średnio 33% u pacjentów z MDS opornym na leczenie lekami demetylującymi [6]. W grudniu 2012 zakończyło się badanie II fazy NCT00299156 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) z zastosowaniem dwóch dawek clofarabiny: 10 mg i 20 mg doustnie przez 5 dni, wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Prowadzone są badania z zastosowaniem clofarabiny w skojarzeniu z lekami o innym mechanizmie działania w grupie chorych na MDS wysokiego ryzyka. Obecnie trwa badanie drugiej fazy NCT01444742 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) z zastosowaniem clofarabiny w połączeniu z cytarabiną: w indukcji – clofarabina 15 mg/m<sup>2</sup> iv w dniach 1.–5., cytarabina 20 mg 2 × dziennie sc, w okresie 1.–7. dnia. Chorzy otrzymują do trzech cykli indukujących każdy trwający 4–8 tygodni. Faza konsolidacji obejmuje do dwunastu cykli w identycznych dawkach jak w indukcji, w dniach 1.–3. w przypadku clofarabiny iv, 1.–5. dla cytarabiny sc.

Trwa także rekrutacja pacjentów do badania II fazy NCT00903760 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) z zastosowaniem clofarabiny w skojarzeniu z decytabiną w leczeniu MDS wysokiego ryzyka.

## Inhibitory deacetylazy histonowej (HDAC)

Do inhibitorów HDAC należą m.in. kwas walproinowy, vorinostat (SAHA), panobinostat (LBH-589), entinostat (MS-275), mocetinostat (MGCD0103). Podobnie jak leki demetylujące wpływają one na mechanizmy epigenetyczne MDS, dlatego przeprowadzono szereg badań polegających na skojarzeniu tych dwóch grup. Obecnie trwają badania II fazy NCT00313586 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) z zastosowaniem azacytydyny z etinostatem. Zakończyły się także badania II fazy NCT00326170 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) azacytydyna + kwas walproinowy + ATRA. W badaniu wzięło udział 34 pacjentów, uzyskano 64% odpowiedzi: CR u 12 pacjentów, CRp (kompletna remisja bez spełnionego kryterium wzrostu liczby płytek krwi > 100 × 10<sup>9</sup>/l) u 3 pacjentów, BM (określone jako liczba mieloblastów w szpiku mniejsza niż 5% bez spełnienia pozostałych kryteriów kompletnej remisji w krwi obwodowej: hemoglobina < 11 g/dl, płytki krwi < 100 × 10<sup>9</sup>/l, neutrofile < 1 × 10<sup>9</sup>/l) u 7 pacjentów.

Skojarzenie wyżej wymienionych leków nie spełnia jednak pokładanych oczekiwań. [6]. Santini [6] sugeruje, że synergiczny efekt działania DNMT + HDAC jest odpowiedzialny, co najwyżej, za szybsze osiągnięcie poprawy hematologicznej. Najskuteczniejszym skojarzeniem, według niej, jest azacytydyna + vorinostat [6]. W badaniu I fazy uzyskano odsetek odpowiedzi wynoszący 64% [19].

Trwają także badania nad zastosowaniem panobinostatenu oraz mocetinostatenu w MDS wysokiego ryzyka w monoterapii oraz skojarzeniu.

## Inhibitory farnesyltransferazy (FTI)

Inhibitory farnesyltransferazy (FTI) hamują aktywację RAS, w ten sposób blokują szlak sygnałowy MAPK zawierający kinazy RAS/RAF/MEK/ERK. Protoonkogeny rodziny RAS są odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego i procesy

różnicowania. Obecność mutacji KRAS i NRAS stwierdza się u pacjentów z MDS. Obecnie trwają badania kliniczne nad zastosowaniem w leczeniu zespołów mielodysplastycznych dwóch FTI: tipifarnibu (R115777) i lonafarnibu (SCH66336). W badaniu II fazy NCT00050154 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) tipifarnib otrzymywało 82 pacjentów w dawce 300 mg 2 × dziennie przez 21 dni w 28-dniowym cyklu. Uzyskano 32% odpowiedzi, w tym 12 pacjentów (15%) uzyskało całkowitą remisję, która trwała ok. 12,5 miesiąca. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: mielosupresja IV stopnia i zaburzenia neurologiczne [20]. W badaniach I i II fazy z lonafarnibem odsetek odpowiedzi wyniósł średnio 20–30%, obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe III/IV stopnia [21].

## Sorafenib

Sorafenib – inhibitor kinaz z rodziny RAF (RAF-1, BRAF) hamuje szlak sygnałowy RAF/MEK/ERK, ponadto blokuje receptory o aktywności kinaz tyrozynowych VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, c-KIT i FLT 3 (*fms-like tyrosine kinase receptor-3*) [22]. Mutacja FLT3 występuje u ok 33% pacjentów z ostrą białaczką szpikową [23], w przypadku MDS dotyczy około 1% pacjentów [24]. W badaniu I fazy przeprowadzonym przez National Cancer Institute of Canada (NCIC) [22] sorafenib otrzymywało 38 pacjentów ze wznową ostrą białaczką szpikową i 4 chorych z nowo rozpoznany MDS wysokiego ryzyka. Dawkę wstępną – 100 mg 2 × dziennie po podawano w 28-dniowym cyklu, w jednej grupie w sposób ciągły, zaś w drugiej w dniach 1–14. Dokonywano eskalacji dawki po pierwszym cyklu, jeśli nie wystąpiła toksyczność limitująca wielkość dawki leku (DLT), do 200 mg 2 × dz., następnie 300 mg 2 × dz. i 400 mg 2 × dz. Badanie wykazało, że najlepiej tolerowaną dawką była dawka 300 mg 2 × dziennie. W grupie pacjentów z AML uzyskano odsetek odpowiedzi wynoszący 3,8%, zaś u dwóch pacjentów z MDS wystąpiła stabilizacja choroby. Obecnie trwa badanie II fazy NCT00510289 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) z zastosowaniem sorafenibu 400 mg doustnie 2 x dziennie u chorych z MDS.

## Leczenie skojarzone

Prowadzone są również liczne próby kliniczne oceniające terapię skojarzoną w leczeniu MDS wysokiego ryzyka. Zachęcające rezultaty uzyskano, stosując gemtuzumab ozo-gamicyny (GO) w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu (ATO) oraz azacytydynę z lenalidomidem [25–28].

## Skojarzenie GO i ATO

GO jest połączeniem kalicheamycyny z przeciwciałem monoklonalnym anty CD33. W badaniu II fazy stosowano GO i ATO u 18 pacjentów z MDS i 12 z AML. ATO podawano w dawce 0,25 mg/kg iv przez 5 dni w 1. tygodniu, a następnie dwa razy w tygodniu w tej samej dawce iv (2.–12. tygodnia), zaś GO w dawce 3 mg/m<sup>2</sup> w 8. dniu, przez dwa cykle. W przypadku chorych z MDS wysokiego ryzyka uzyskano 50% odpowiedzi (9 pacjentów), w tym u 3 pacjentów PR, u 6 pacjentów HI [29].

To skojarzenie może stanowić realną strategię leczenia chorych, u których nie ma innych opcji terapeutycznych.

## Skojarzenie lenalidomidu i azacytydyny

Skojarzenie lenalidomidu z azacytydyną – leków o uzupełniającym się mechanizmie działania w leczeniu chorych na MDS wysokiego ryzyka, wydaje się być połączeniem niosącym duże nadzieje, ponadto możliwym do zastosowania w polskich warunkach. Do badania I/II fazy NCT00352001 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) włączono 36 pacjentów. Azacytydynę podawano w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> sc przez 5 dni, lenalidomid 10 mg po przez 21 dni w cyklach 28-dniowych, maksymalnie do 7 cykli. Uzyskano odsetek odpowiedzi wynoszący 71%, CR u 44% (16 pacjentów), HI u 28% (10 pacjentów). Mediana czasu trwania CR wynosiła średnio 17 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, najczęstszymi działaniami niepożądanymi III/IV stopnia była gorączka neutropeniczna i powikłania kardiologiczne [30].

## Terapia celowana skierowana na spliceosomy

Yoshida i wsp. [31] po przebadaniu 221 pacjentów z MDS przedstawili cztery najczęstsze mutacje w genach kodujących białka tworzące spliceosom występujące w tej grupie chorych. Należą do nich mutacja w SF3B1 (*splicing factor 3B1*) występująca u 16,4% pacjentów, w SRSF2 (*serine arginine rich splicing factor 2*) u 11,1%, w ZRSR2 (*U2 small nuclear ribonucleoprotein auxillary factor 35 kDa subunit-related protein 2*) u 11,1% oraz w U2AF1 (*U2 small nuclear RNA auxillary factor 1*) u 5,4% [31]. Patomechanizm wpływu zmutowanych genów na proces „splicing” w MDS nie został dotychczas poznany, jednak przypuszcza się, że może dochodzić do dysregulacji w szlakach apoptozy [33]. Ponadto wykazano, że mutacja SF3B1 występuje u pacjentów z MDS z pierścieniowatymi sideroblastami i stanowi korzystny czynnik rokowniczy [32]. Mutacja SRSF2 związana jest z niekorzystnym rokowaniem [32]. Obecnie trwają badania nad terapią celowaną skierowaną na spliceosomy, która być może w przyszłości będzie stanowiła opcję leczniczą dla chorych z MDS. W fazie badań znajdują się inhibitory SP3B: FR901464 – wyizolowany z bakterii *Pseudomonas* sp. i jego trzy analogi: meayamycin, meayamycin B, spliceostatin A, ponadto herboxidienę (GEX1A), pladienolide, E7107, sudemycyn [33, 34].

Patomechanizm MDS jest złożony i nie do końca poznany. Do tej pory ustalono, że jest to wielostopniowy proces, w którym istotne znaczenie odgrywają mutacje somatyczne w komórce macierzystej pnia prowadzące do powstania nieprawidłowych klonów komórkowych cechujących się zaburzeniami dojrzewania i różnicowania [2]. Do rozwoju choroby przyczyniają się nieprawidłowości w obrębie mikrośrodowiska szpiku: nadmierne wytwarzanie cytokin prozapalnych, zaburzenia apoptozy, nasilona angiogeneza [2]. Zmiany cytogenetyczne występują w 30–50% pierwotnych MDS i 80–90% wtórnych MDS i stanowią istotny czynnik prognostyczny [2]. Znaczenie wykrywalnych zmian molekularnych, do których należą mutacje genów: TP53, TET2, ASXL1, EVI1, JAK2, RUNX1, EZH2, NRAS, KRAS, CBL, ETV6, IDH1, IDH2, DNMT3A,

**Tabela I – Obecnie prowadzone badania nad leczeniem celowanym w MDS wysokiego ryzyka na podstawie wymienionego piśmiennictwa****Table I – Current research on the treatment targeted at high-risk MDS on the basis of the aforementioned literature**

Lek	Mechanizm działania	Uwagi
Rigosertib; ON 01910	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibitor wielu kinaz białkowych – Polo-1 kinazy (PLK1), 3-kinazy fosfatydyloinozytołu (PI3K), serynowo-treoninowej kinazy białkowej AKT (AKT kinazy) i kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK) – prowadzi do zahamowania komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego;</li> <li>- powodując supresję szlaków sygnałowych PI3K/Akt/mTOR/eIF4E-BP, obniża ekspresję cykliny D1 w komórkach CD34+, modulując działanie PLK1, zmniejsza aktywność białek pro-mitotycznych – CC25, CDK/Cyclin B;</li> <li>- hamuje translację protoonkogenu c-myc;</li> </ul>	sugeruje się jego wybiórczą aktywność u pacjentów z MDS z trisomią 8 oraz dużą skuteczność w przypadku chorych z MDS z nadekspresją białka c-myc oraz cykliny D1;
Sapacytabina;CS-682	<ul style="list-style-type: none"> <li>- doustny analog deoksycytydyny, lek cytostatyczny z grupy antymetabolitów pirymidynowych;</li> <li>- jej aktywnym składnikiem jest CNDAC (2-C-cyano-2-deoxy-beta-D-arabino-pentofuranosylcytozyna), warunkuje on wyjątkowy mechanizm działania. Po wbudowaniu do DNA silne właściwości elektrofilowe grupy cyjanowej powodują rearanżacje nukleotydów, co skutkuje jednoniciowym pęknięciem DNA, a przy kolejnym cyklu replikacji rozerwaniem łańcucha DNA i śmiercią komórki;</li> </ul>	
Clofarabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analog deoksyadenozyny, dostępny w formie doustnej i dożylniej, lek cytostatyczny z grupy antymetabolitów purynowych;</li> <li>- hamuje procesy replikacji i naprawy DNA, hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej oraz zmienia przepuszczalność błon mitochondrialnych prowadząc do apoptozy;</li> <li>- w strukturze chemicznej różni się od kładrybiny obecnością atomu fluoru, co umożliwia jej lepsze wchłanianie po podaniu doustnym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dotychczas nie ustalono, który schemat, dawka i sposób podania clofarabiny są skuteczniejsze;</li> <li>- panuje trend do podawania dożylnie jak najmniejszych dawek clofarabiny, aby zredukować nasilenie działań niepożądanych, jednak naukowcy z MD Anderson Cancer Center sugerują, że dawka 10 mg/m<sup>2</sup> dziennie może być już nieskuteczna;</li> <li>- prowadzone są badania z zastosowaniem clofarabiny w skojarzeniu z cytarabiną (II fazy) oraz decytabiną (II fazy);</li> <li>- prowadzone są liczne próby kliniczne oceniające terapię skojarzone DMNT i HDAC; jednak to skojarzenie nie spełnia pokładanych oczekiwań;</li> <li>- Santini V. sugeruje, że synergiczny efekt działania DMNT + HDAC jest odpowiedzialny, co najwyżej, za szybsze osiągnięcie poprawy hematologicznej; najskuteczniejszym skojarzeniem, według niej jest azacytydyna + vorinostat;</li> </ul>
<b>Inhibitory deacetylazy histonowej (HDAC)</b> kwas walproinowy vorinostat; SAHA panobinostat; LBH-589 etinostat; MS-275 mocetinostat; MGCD0103	leki epigenetyczne, inhibitory deacetylazy histonowej;	
<b>Inhibitory farnesyltransferazy (FTI)</b> tipifarnib; R115777 lonafarnib; SCH66336 <b>Sorafenib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibitory farnesyltransferazy hamują aktywację RAS, w ten sposób blokują szlak sygnałowy MAPK zawierający kinazy RAS/RAF/MEK/ERK;</li> <li>- inhibitor kinaz z rodziny RAF (RAF-1, BRAF), hamuje szlak sygnałowy RAF/MEK/ERK;</li> <li>- blokuje receptory o aktywności kinaz tyrozynowych VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-beta, c-KIT i FLT 3 (fms-like tyrosine kinase receptor-3);</li> </ul>	
<b>Inhibitory splicing factor 3B1</b> FR901464 i jego trzy analogi: meayamycin, meayamycin B, splicestat A herboxidien; GEX1A pladienolide <b>Skojarzenie lenalidomidu i azacytydyny</b>	terapia celowana skierowana na spliceosomy, patomechanizm wpływu zmutowanych genów na proces „splicingu” w MDS nie został dotychczas poznany, jednak przypuszcza się, że może dochodzić do dysregulacji w szlakach apoptozy;	mutacja SF3B1 występuje u pacjentów z MDS z pierścieniowatymi sideroblastami i stanowi korzystny czynnik rokowniczy;
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- wydaje się być połączeniem niosącym duże nadzieje, ponadto możliwym do zastosowania w polskich warunkach;</li> <li>- skojarzenie jest skuteczne i dobrze tolerowane;</li> </ul>

nie zostało ostatecznie wyjaśnione [2]. Dokładne zrozumienie patogenezy choroby, którą charakteryzuje heterogenność cyto-genetyczna i molekularna, warunkuje poprawę efektów jej leczenia. Z tego względu konieczne są dalsze badania. Z uwagi na niezadowalające wyniki leczenia MDS za pomocą konwencjonalnej chemioterapii priorytet stanowi stworzenie leczenia celowanego – monoterapii lub terapii skojarzonej. Szansę na najszybsze zastosowanie w leczeniu MDS wysokiego ryzyka mają rigosertib, sapacytabina, clofarabina [6] (Tab. I).

---

### Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

---

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

---

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

---

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

---

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Sloand EM. Myelodysplastic syndromes: introduction. *Semin Hematol* 2008;45:1-2.
- [2] Dwilewicz-Trojaczek J, Mądry K. Zespoły mielodysplastyczne. W: Dmoszyńska A, red. *Wielka Interna Hematologia*. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011. p. 398-416.
- [3] Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-232.
- [4] Jabbour E, Garcia-Manero G, Batty N, et al. Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after failure of decytabine therapy. *Cancer* 2010;116:3830-3834.
- [5] Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:516-523.
- [6] Santini V. Novel therapeutic strategies: hypomethylating agents and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;65-73.
- [7] Prasad A, Park IW, Allen H, et al. Styryl sulfonic compounds inhibit translation of cyclin D1 in mantle cell lymphoma cells. *Oncogene* 2009;28:1518-1528.
- [8] Economopoulou C, Pappa V, Papageorgiou S, et al. Cell cycle and apoptosis regulatory gene expression in the bone marrow of patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Ann Hematol* 2010;89:349-358.
- [9] Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385-4395.
- [10] Schoch C, Kohlmann A, Dugas M, et al. Genomic gains and losses influence expression levels of genes located within the affected regions: a study on acute myeloid leukemias with trisomy 8, 11, or 13, monosomy 7, or deletion 5q. *Leukemia* 2005;19:1224-1228.
- [11] Saberwal G, Broderick E, Janssen I, et al. Involvement of cyclin D1 and E2F1 in intramedullary apoptosis in myelodysplastic syndromes. *J Hematother Stem Cell Res* 2003;12:443-450.
- [12] Jaroslav P, Martina H, Jiri S, et al. Expression of cyclins D1, D2, and D3 and Ki-67 in leukemia. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1605-1612.
- [13] Olnes M, Shenoy A, Weinstein B, et al. Directed therapy for patient with myelodysplastic syndrome by suppression of cyclin D1 with ON 01910.Na. *Leukemia Research* 2012;36:982-989.
- [14] Seetharam M, Fan A, Tran M, et al. Treatment of higher risk myelodysplastic syndrome patients unresponsive to hypomethylating agents wit ON 01910.Na. *Leukemia Research* 2012;36:98-103.
- [15] Kantarjian H, Garcia-Manero G, O'Brien S, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral sapacitabine in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(2):285-291.
- [16] Garcia-Manero G, Luger S, Venugopal P, et al. A randomized phase 2 study of sapacitabine, an oral nucleoside analogue, in older patients with MDS Refractory to hypomethylating agents [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010;116(21):1857.
- [17] Faderl S, Garcia-Manero G, Estrov Z, et al. Oral clofarabine in the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2755-2760.
- [18] Faderl S, Garcia-Manero G, Jabbour E, et al. Randomized study of 2 dose levels of intravenous clofarabine in the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2012;118(3):722-728.
- [19] Ornstein MC, Sekeres MA. Combination strategies in myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2012;95(1):26-33.
- [20] Fenaux P, Raza A, Mufti GJ, et al. A multicenter phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in intermediate- to high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2007;109(10):4158-4163.
- [21] Feldman EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, et al. On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22(9):1707-1711.
- [22] A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC Clinical Trials Group Study. *Leukemia and Lymphoma* 2010;51(2): 252-260.
- [23] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. Sorafenib exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-7109.
- [24] Daven N, Strati P, Jabbour E, et al. FLT3 mutations in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Am J Hematol* 2013;88(1):56-59.
- [25] Appelbaum F. Antibody-targeted therapy for myeloid leukemia. *Semin Hematol* 1999;36(4 suppl 6):2-8.
- [26] Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard

- chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997;89:3323-3329.
- [27] Rossi G, Pelizzari AM, Bellotti D, Tonelli M, Barlati S. Cytogenetic analogy between myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia of elderly patients. *Leukemia* 2000;14:636-641.
- [28] Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385-4395.
- [29] Sekeres M, Maciejewski J, Erba H, et al. A phase 2 study of combination therapy with arsenic trioxide and gemtuzumab ozogamicin in patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute leukemia. *Cancer* 2011;117(6):1253-1261.
- [30] Sekeres M, Tiu R, Komrokii R, et al. Phase 2 study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher - risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(25):4945-4951.
- [31] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478(7367):64-69.
- [32] Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis. *Blood* 2012;119(14):3203-3210.
- [33] Visconte V, Makishima H, Maciejewski J, Tiu R. Emerging roles of the spliceosomal machinery in myelodysplastic syndromes and other hematological disorders. *Leukemia* 2012;26:2447-2454.
- [34] Thol F, Kade S, Schlarman C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119(15):3578-3584.