

Opcje terapeutyczne w zespołach mielodysplastycznych wysokiego ryzyka

Therapeutic options in high-risk myelodysplastic syndrome

Marcela Maksymowicz¹, Sara Moqbil¹, Piotr Machowiec¹, Monika Podhorecka²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Hematoonkologii
i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Maksymowicz M, Moqbil S, Machowiec P. Therapeutic options in high-risk myelodysplastic syndrome. Hematol Clin Pract. 2022; 13 (3–4): 97–111

DOI: 10.5603/HCPa2022.0017.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) stanowią heterogenną grupę chorób charakteryzujących się nieefektywną hematopoezą, dysplazją i cytopenią. Leczenie MDS wysokiego ryzyka (HR-MDS) zależy od różnych czynników, takich jak stopień zaawansowania choroby, wiek chorego, choroby współistniejące i zakażenia.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z kondycjonowaniem o zmniejszonej intensywności umożliwiło zwiększenie liczby pacjentów z HR-MDS kwalifikujących się do przeszczepienia, niezależnie od wieku. Leki hipometylujące (HMA), w tym azacytydyna i decytabina, pozostają standardem postępowania u pacjentów z HR-MDS niekwalifikujących się do allo-HSCT. Terapia azacytydyną w skojarzeniu z niektórymi nowymi lekami zwiększyła odsetek odpowiedzi w porównaniu z azacytydyną w monoterapii. Obecnie trwają badania nad innymi terapiami ukierunkowanymi molekularnie, w których stosuje się HMA w skojarzeniu z różnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko immunologicznym punktom kontrolnym — białko (ligand białka) programowanej śmierci komórki 1, antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T, domena mucyny 3 limfocytu T czy klastery różnicowania 47. Konieczne są większe badania, aby potwierdzić ich skuteczność w leczeniu pacjentów z HR-MDS.

Słowa kluczowe: zespoły mielodysplastyczne, MDS, lek hipometylujący, terapia skojarzona, hamowanie immunologicznego punktu kontrolnego, terapie ukierunkowane molekularnie

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 141–157

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) constitute a heterogeneous group of diseases characterised by ineffective haematopoiesis, dysplasia and cytopenias. The treatment for high-risk MDS (HR-MDS) depends on individual factors such as the stage of the disease, age, comorbidities, and infections.

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with reduced intensity conditioning has allowed more HR-MDS patients to be transplant-eligible, regardless of age. Hypomethylating

Adres do korespondencji: Marcela Maksymowicz, Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20–081 Lublin, e-mail: marcela.maksymowicz@gmail.com

lating agents, including azacitidine and decitabine, remain the standard of care for HR-MDS patients who are not qualified for curative allo-HSCT. Combination therapy of azacitidine with some new drugs resulted in higher response rates than azacitidine in monotherapy. Other targeted therapies are under investigation. They include HMA with different antibodies targeting immune checkpoints — programmed cell death (ligand) 1, cytotoxic T lymphocyte antigen 4, T-cell immunoglobulin mucin-3 or cluster of differentiation 47. Larger studies are necessary to confirm their efficacy in the treatment of HR-MDS.

Key words: myelodysplastic syndromes, MDS, hypomethylating agent, combination therapy, immune checkpoint inhibition, targeted therapies

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 141–157

Wprowadzenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) to nowotwory krwi charakteryzujące się zaburzeniem produkcji krwinek, cytopeniami i częstą transformacją w ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) [1]. Ryzyko rozwoju MDS jest zwiększone u osób w podeszłym wieku, mężczyzn oraz pacjentów otrzymujących wcześniej cytotoksyczną chemioterapię lub radioterapię [1].

Nasilenie choroby, rokowanie i metody leczenia chorych na MDS ocenia się na podstawie Międzynarodowego Systemu Oceny Prognostycznej (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) i jego zrewidowanej wersji (IPSS-R, *International Prognostic Scoring System-Revised*) [2–4]. Na podstawie oceny cytopenii krwi obwodowej, odsetka blastów w szpiku oraz zmian cytogenetycznych pacjentów klasyfikuje się do grupy MDS niskiego ryzyka (LR-MDS, *low risk MDS*) lub wysokiego ryzyka (HR-MDS, *high risk MDS*) [3]. Głównym wyzwaniem w leczeniu pacjentów z HR-MDS jest wydłużenie przeżycia i zahamowanie progresji do AML [2]. Jedyną skuteczną metodą leczenia pacjentów z HR-MDS, pozwalającą na wyleczenie, jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic stem cell transplantation*) [3]. Ze względu na toksyczność tego sposobu leczenia, pacjenci, szczególnie w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi, są rzadko do niego kwalifikowani. W celu poprawy wyników leczenia pacjentów z HR-MDS prowadzone są badania z alternatywnymi metodami, obejmującymi leki hipometylujące (HMA, *hypomethylating agents*), chemioterapię lub inne nowe leki, takie jak wenetoklaks, CPX-351 (cytarabina i daunorubicyna), globulina antytymocytowa (ATG, *anti-thymocyte globulin*) i inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICI, *immune checkpoint inhibitor*) [2, 3].

Pacjenci z mutacjami kierunkowymi będącymi celem terapii ukierunkowanych molekularnie wymagają innych metod terapeutycznych. Wybór terapii zależy od takich czynników, jak wiek chorego, choroby współistniejące, nasilenie cytopenii, zapotrzebowanie na transfuzje, odsetek blastów w szpiku, możliwość przeprowadzenia allo-HSCT i wcześniejsza ekspozycja na HMA.

Patogeneza

Podstawami patofizjologii MDS są wzrost i rozprzestrzenianie się zmutowanej multipotencjalnej komórki macierzystej [2, 5]. U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem MDS należy wykonać konwencjonalne kariotypowanie, aby dokładniej poznać patogenezę choroby. Postępy w identyfikacji genetycznych i immunologicznych czynników rozwoju MDS pozwalają na ukierunkowane i zindywidualizowane leczenie. W badaniu przeprowadzonym u 944 pacjentów z MDS odnotowano, że mutacje najczęściej dotyczą genów: *TET2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *SRSF2*, *DNMT3A* i *RUNX1* [5]. Wykazano również, że mutacje w genach *RUNX1*, *ASXL1*, *TP53*, a także kariotyp monosomalny i wysoka złożoność wiążą się z pogorszeniem przeżywalności i obecnością czynników ryzyka transformacji białaczkowej [6, 7], natomiast mutacje w genie *SF3B1* wiążą się z korzystniejszymi wynikami [8].

Poszerzenie wiedzy na temat biologii MDS pomogło lepiej zrozumieć zaburzenia immunologiczne obserwowane w tej chorobie. Nielsen i wsp. [9] zaobserwowali zwiększenie stężenia czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny (IL, *interleukin*)-6, CXCL10, IL-10 oraz zmniejszenie stężenia transformującego czynnika wzrostu beta 1, (TGF- β 1, *transforming growth factor β 1*), RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) i S100A4. Ponadto stężenia IL-10 i IL-8 były wyższe u pacjentów z HR-MDS niż u chorych z LR-MDS. Uważa

się również, że w patogenezie MDS biorą udział czynniki immunologiczne, co stanowi podstawę stosowania ICI. U pacjentów z HR-MDS stwierdzono wyższą ekspresję CD47 na białaczkowych komórkach macierzystych niż w grupie kontrolnej i u chorych na LR-MDS [10]. U pacjentów z MDS wykazano również zwiększenie ekspresji białka programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death 1 protein*) [11]. W innych badaniach wykazano też zmiany ekspresji PD-1 i innych cząsteczek, takich jak ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, *programmed cell death ligand 1*) i antygenu-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) na komórkach progenitorowych szpiku kostnego i limfocytach T pacjentów z MDS i AML [12]. Dodatkowo wykryto zwiększoną ekspresję tych białek u pacjentów leczonych HMA lub po niepowodzeniu leczenia HMA [13]. Innym potencjalnym markerem związanym ze stosowaniem terapii ukierunkowanych molekularnie u pacjentów z MDS jest domena immunoglobuliny i domena mucyny 3 limfocyta T (TIM-3, *T-cell immunoglobulin mucin-3*), której ekspresję wiąże się z transformacją białaczkową [14]. Istotną rolę w progresji do HR-MDS odgrywa zaburzenie równowagi między czynnikami pro- i antyapoptotycznymi. Nabyta oporność apoptotyczna wiąże się z obecnością Bcl2 (*B-cell lymphoma-2*), którego ekspresja jest zwiększona u pacjentów z HR-MDS [15].

Objawy kliniczne i rozpoznanie

Zespół mielodysplastyczny może długo przebiegać bezobjawowo, aż do stwierdzenia cytopenii w badaniach laboratoryjnych. Z kolei objawy kliniczne MDS są niecharakterystyczne. Są one związane z cytopeniami — niedokrwistością, neutropenią i/lub małopłytkowością i obejmują zmęczenie, krwawienia lub zakażenia. Niedokrwistość jest najczęstszym objawem klinicznym MDS [2, 7]. Objawia się łatwym męczeniem, kołataniem serca, bólami w klatce piersiowej, zawrotami głowy, niewydolnością serca czy błądzą. Neutropenia i małopłytkowość zwykle pojawiają się później. Neutropenia wiąże się z zaburzeniami odporności prowadzącymi do zakażeń. Małopłytkowość objawia się skazą krwotoczną, czyli wybroczynami na skórze lub błonach śluzowych, krwawieniami z błon śluzowych nosa, przewodu pokarmowego, dróg moczowych i narządów płciowych u kobiet.

Przebieg choroby jest zmienny i zależy od nasilenia objawów, chorób współistniejących i szybkości progresji [1]. System oceny IPSS lub R-IPSS

pomaga określić nasilenie objawów i ryzyko zgonu, czyli rokowanie. Jak już wcześniej wspomniano, oba systemy są podstawą podziału pacjentów na dwie grupy, z MDS o niższym i wyższym ryzyku.

Wstępnym badaniem jest morfologia krwi obwodowej z oceną rozmazu pod mikroskopem świetlnym. U pacjentów z MDS wykazuje obecność cytopenii normocytarnych lub częściowej niedokrwistości makrocytarnej i/lub neutropenii, i/lub małopłytkowości, cytopenii dwuliniowej lub trójliniowej (pancytopenii), a także niedojrzałych form leukocytów, tj. mieloblastów i/lub promielocytów. Neutrofile mogą być hipozoiarne i hiposegmentowane [4]. Retikulocytoza jest zmniejszona. Niedokrwistość wymaga dodatkowych badań, takich jak oznaczenie stężenia żelaza i ferrytyny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i stężenia haptoglobiny, test Coombsa, elektroforeza białek surowicy (SPEP, *serum protein electrophoresis*) i immunofiksacja (IFE, *immunofixation*) ze względu na konieczność wykluczenia szpiczaka [16]. Niedokrwistość makrocytowa wymaga oznaczenia stężenia witaminy B12 i kwasu foliowego. Po badaniach podstawowych, obejmujących morfologię krwi obwodowej i wykluczających pozahematologiczne przyczyny niedokrwistości i innych cytopenii, należy przeprowadzić dokładniejsze badania szpiku pobranego metodą biopsji aspiracyjnej lub trepanobiopsji. W MDS z wieloliniową dysplazją, dysplazja dotyczy 10% komórek 2 lub 3 linii komórkowych (krwinek czerwonych, krwinek białych i/lub megakariocytów) w szpiku. Badanie histologiczne ocenia zaburzenia architektury szpiku, cechy dysplazji poszczególnych linii komórkowych, odsetek blastów i włóknienie szpiku.

Wykonuje się też badanie cytochemiczne, barwienie błękitem pruskim, umożliwiające identyfikację złogów żelaza wokół jąder erytroblastów w komórkach określanych jako syderoblasty. Badanie cytogenetyczne szpiku może potwierdzić rozpoznanie MDS, a stwierdzone zmiany są czynnikiem prognostycznym. Około 50% pacjentów z MDS wykazuje nieprawidłowy kariotyp. Stwierdzenie zmiany w chromosomie 5, czyli 5q-, pozwala na identyfikację zespołu 5q- i jest bardzo ważne w procesie terapeutycznym. Jak już wspomniano, rozpoznanie MDS wymaga wykonania morfologii krwi obwodowej oraz badań cytologicznego, histologicznego, cytogenetycznego i cytochemicznego szpiku. Badania molekularne wykonywane są coraz częściej, co umożliwi identyfikację mutacji w genach *SF3B1*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *U2AF1*, *TP53* i *EZH2* [16, 17]. W celu

określenia fenotypu komórek szpiku i obecności odpowiednich antygenów powierzchniowych konieczne jest wykonanie innych, nowszych badań.

Klasyfikacja i rokowanie

Obecna klasyfikacja MDS opiera się na kryteriach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku. System ten dzieli MDS na poszczególne typy głównie na podstawie takich cech, jak zmiany cytogenetyczne, odsetek blastów w szpiku i parametry krwi obwodowej [17, 18]. Znaczenie predykcyjne w odniesieniu do wyników leczenia pacjentów z MDS może mieć molekularny system IPSS (IPSS-M, *molecular IPSS*) [19]. W związku z najnowszymi informacjami dotyczącymi mutacji i ich wpływu na rokowanie pacjentów z MDS kolejne systemy klasyfikacyjne powinny uwzględniać również aspekty molekularne i dzielić MDS na podtypy molekularne.

Rokowanie pacjentów z MDS zależy od takich czynników, jak zmiany cytogenetyczne i nasilenie cytopenii, odsetek blastów w szpiku i krwi obwodowej/liczba linii komórkowych we krwi obwodowej wykazujących zmniejszenie produkcji krwinek. Najpowszechniej stosowany system IPSS-R opiera się na liczbie linii komórkowych we krwi obwodowej wykazujących zmniejszenie produkcji krwinek, nasileniu cytopenii, odsetku blastów, bezwzględnej liczbie neutrofilii, stężeniu hemoglobiny i liczbie płytek [17]. Grupa LR-MDS obejmuje choroby niskiego i pośredniego-1 ryzyka oraz MDS bardzo niskiego, niskiego i niektóre podgrupy pośredniego ryzyka według systemu IPSS-R. Grupa HR-MDS obejmuje pacjentów z chorobą pośredniego-2 i wysokiego ryzyka według systemu IPSS oraz niektóre podgrupy MDS średniego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka według systemu IPSS-R [16]. U około 1/3 pacjentów z MDS dochodzi do transformacji w AML, co wiąże się ze złym rokowaniem. Niezależnie od systemu oceny IPSS lub IPSS-R rokowanie pogorsza obecność mutacji, nawet u pacjentów z prawidłowym kariotypem [20].

System oceny służy do określenia rokowania, ale odgrywa także rolę w planowaniu terapii. Grupy LR-MDS i HR-MDS różnią się pod względem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i prawdopodobieństwa transformacji w kierunku AML. Mediana OS u pacjentów z grupy HR-MDS z MDS pośredniego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wynosi od 0,8 do 3,7 roku [21]. Ryzyko transformacji w kierunku AML w ciągu 0,2 do 1,1 roku wynosi 25% [22]. Głównym wyzwaniem

w terapii pacjentów z grupy HR-MDS jest wydłużenie przeżycia i zahamowanie progresji do AML [2].

Metody leczenia

Leki hipometylujące

Wprowadzenie do terapii HMA wpłynęło na rokowanie chorych na MDS [23]. Leki hipometylujące są podstawą leczenia pacjentów z nowo rozpoznanymi HR-MDS, którzy nie kwalifikują się do allo-HSCT [2, 24]. Są skuteczne i mniej toksyczne niż intensywna chemioterapia. Należące do tej grupy leków 5-azacytydina (5-AZA) i jej analog decytabina (DEC) hamują aktywność metylotransferazy DNA, prowadząc do zahamowania proliferacji komórek. Demetylacja DNA prowadzi do przywrócenia ekspresji genów hamujących rozwój nowotworów, wyciszonych przez hipermetylację promotora [25, 26]. Ekspresja tych genów i synteza białek odgrywają rolę w procesach angiogenezy, apoptozy, różnicowania i naprawy DNA. Efektem działania leków są zmiany epigenetyczne i poprawa kliniczna [27].

Azacytydynę podaje się podskórnie w dawce 75 mg/m² przez 7 dni co 28 dni, a DEC dożylnie w dawce 20 mg/m² również co 28 dni [28]. W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją odsetek OS po 2 latach wyniósł 50,8% w grupie otrzymującej AZA w porównaniu z 26,2% w przypadku stosowania konwencjonalnych schematów leczenia [29]. Dodatkową zaletą 5-AZA jest opóźnienie progresji choroby, wydłużenie przeżycia oraz zahamowanie transformacji w kierunku AML [4, 23]. Wpłynęło to również na zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje. W przeprowadzonym przez Garcia i wsp. [30] przeglądzie systematycznym obejmującym 237 badań odsetek całkowitych remisji (CR, *complete remission*) u pacjentów z HR-MDS otrzymujących HMA w monoterapii wyniósł 17%, a mediana OS 18,6 miesiąca. Leczenie HMA zaleca się u pacjentów z HR-MDS, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia, wykazują oporność na leczenie immunosupresyjne lub jako leczenie pomostowe przed allo-HSCT. W metaanalizie przeprowadzonej przez Liu i wsp. [31] nie zaobserwowano jednak różnic w zakresie OS między pacjentami otrzymującymi w ramach terapii pomostowej przed allo-HSCT leki z grupy HMA lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC, *best supportive care*) (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,86, 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,64–1,15, p = 0,32). Ocena wpływu tej metody terapeutycznej na OS wymaga przeprowadzenia dalszych prospektywnych badań

z dłuższym okresem obserwacji. Toksyczność AZA manifestuje się głównie w postaci mielosupresji, a dodanie do terapii AZA eltrombopagu, lenalidomidu lub worinostatu może jeszcze nasilić ten efekt [2]. W celu zapobiegania progresji choroby sugeruje się monitorowanie stężenia albuminy w surowicy, ponieważ jej niskie stężenie może zwiększać ryzyko zakażeń i może być wykorzystane jako czynnik prognostyczny w terapii AZA [32].

Oceniano również stosowanie AZA w ramach terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (allo-BMT, *allogeneic bone marrow transplantation*) u pacjentów z MDS. Wyniki badań I/II fazy były obiecujące, co zachęciło do prowadzenia dalszych badań. Niestety, w badaniu III fazy nie zaobserwowano korzystnego wpływu AZA na medianę przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*) i OS w porównaniu ze standardowym leczeniem [33].

W przeciwieństwie do AZA leczenie DEC nie wydłużyło OS w badaniu klinicznym z randomizacją przeprowadzonym przez Kantarjiana i wsp. [34], choć całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 17% (w tym 9% CR) w grupie otrzymującej DEC w porównaniu z 0% w grupie poddanej leczeniu objawowemu. Decytabina umożliwia uzyskanie trwałych odpowiedzi z medianą wynoszącą 10,3 miesiąca. Modyfikacja schematów dawkowania DEC w kolejnych badaniach poprawiła skuteczność leczenia [2]. W badaniach służących ocenie zastosowanie DEC w leczeniu chorych na HR-MDS ORR wyniósł od 30% do 50%. W badaniu klinicznym z randomizacją porównującym DEC z leczeniem wspomagającym wykazano poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), jednak bez różnicy w zakresie OS. Płeć nie jest standardowym czynnikiem prognostycznym ani wskaźnikiem odpowiedzi, jednak w badaniu obejmującym 642 pacjentów z HR-MDS w grupie kobiet wykazano większą poprawę w zakresie OS po leczeniu DEC niż w grupie otrzymującej AZA [23]. W przeglądzie systematycznym Ma i wsp. [35] zarówno AZA, jak i DEC były skuteczne w leczeniu AML i HR-MDS. W analizie bezpieczeństwa odnotowano, że ciężkie cytopenie występowały częściej w grupie leczonej DEC niż w grupie otrzymującej AZA [35].

Pomimo standardowego stosowania HMA w leczeniu pierwszego rzutu HR-MDS całkowitą odpowiedź uzyskuje tylko mniej niż 20% pacjentów i zazwyczaj nie jest ona trwała [36]. Mediana OS u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie HR-MDS wynosi poniżej 6 miesięcy, a dotychczas nie opracowano metod leczenia drugiego rzutu dla

tej podgrupy pacjentów [37, 38]. Niepowodzenie leczenia HMA wiąże się ze złym rokowaniem. Według niektórych badań nieskuteczność leczenia HMA może się wiązać z wysoką ekspresją PD-1, PD-L1, PD-L2 i CTLA-4 [28].

Obecnie w fazie rozwoju znajduje się kilka nowych HMA (np. guadecytabina oraz doustne preparaty ASTX727 i CC-486) [36]. Ze względu na krótki okres półtrwania AZA i DEC w badaniu klinicznym II fazy z udziałem pacjentów z HR-MDS opornych na AZA oceniano guadecytabinę, będącą analogiem DEC opornym na deaminację przez deaminazę cytydynową (CDA, *cytidine deaminase*), a prawdopodobnie przez to charakteryzującym się dłuższym czasem działania. W tym badaniu ORR wyniósł 14,3% [28], choć w badaniu klinicznym III fazy z randomizacją ASTRAL-3 nie potwierdzono korzyści z tej terapii, nie wykazując poprawy przeżywalności pacjentów z MDS opornych na leczenie AZA [39]. Ciężkie działania toksyczne związane ze stosowaniem guadecytabiny obejmowały gorączkę neutropeniczną, mielosupresję i zakażenia [40].

Preparat CC-486 jest doustną postacią AZA, a ASTX727 — doustnym analogiem DEC połączonym z cedazurydyną, inhibitorem deaminazy cytydyny. Oba badane preparaty charakteryzują się wygodniejszym sposobem podawania i dają większy komfort pacjentowi ze względu na mniejszą liczbę wizyt i skrócenie pobytu w szpitalu [36, 41].

Preparat ASTX727 jest wskazany do leczenia pacjentów z HR-MDS i przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*). Rejestracja ASTX727 przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia pacjentów z HR-MDS opierała się na wynikach badań porównujących ASTX727 z pozajelitową DEC. W badaniu III fazy ASCERTAIN ORR wyniósł 64%, a 12% stanowiły CR. W innych badaniach odsetki CR wynosiły 11–21%, a 30–53% pacjentów nie wymagało transfuzji [42–44]. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały neutropenię i małopłytkowość.

Zgodnie z wynikami badania Komrokij i wsp. [45] rozpoczęcie leczenia HMA po 90 dniach od rozpoznania HR-MDS u pacjentów z prawidłową hematopoezą nie wpływa negatywnie na OS ani transformację w kierunku AML. Wcześniejsze rozpoczęcie leczenia wiązało się z wyższym odsetkiem CR, ale nie wpływało na ORR [45]. Najczęstsze działania niepożądane HMA obejmują cytopenie obwodowe stopnia 3.–4. (neutropenię, małopłytkowość, niedokrwistość) oraz zakażenia stopnia 3.–4. Warto podkreślić, że większość zakażeń w przebiegu MDS odnotowano w pierwszych 3 tygodniach

leczenia AZA. W retrospektywnym badaniu Schuck i wsp. [46] wykazali, że występowanie powikłań infekcyjnych wiązało się z wiekiem i dłuższym pobytem w szpitalu, ale nie wykazywało związku z chorobami współistniejącymi. Zakażenia objawiały się głównie gorączką niewiadomego pochodzenia lub zapaleniem płuc. W związku z tym w trakcie leczenia AZA należy rozważyć zastosowanie profilaktyki antybiotykowej lub przeciwgrzybiczej.

Lenalidomid

Lenalidomid jest pochodną talidomidu, obecnie stosowaną u pacjentów z LR-MDS i del(5). Jest to lek doustny podawany codziennie, a odpowiedź występuje zwykle po 3 miesiącach leczenia i często umożliwia uniezależnienie pacjenta od transfuzji krwi [47].

Według niektórych badań zastosowanie lenalidomidu w terapii pierwszego rzutu przynosi więcej korzyści niż w terapii ratunkowej. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym II fazy z randomizacją u pacjentów z HR-MDS nie stwierdzono poprawy odpowiedzi i korzyści klinicznej po zastosowaniu lenalidomidu w skojarzeniu z AZA w porównaniu z monoterapią AZA [48]. W innym badaniu, przeprowadzonym przez Adès i wsp. [49], odsetek odpowiedzi w grupie otrzymującej AZA w skojarzeniu z lenalidomidem wyniósł 38,8% w porównaniu z 42,0% w grupie otrzymującej samą AZA. Terapia skojarzona nie poprawiła też przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) (15,6 vs. 19 miesięcy) ani OS (17,5 vs. 23,1 miesiąca).

Immunoterapia

Ze względu na potencjalną rolę odporności komórkowej i wrodzonej w rozwoju MDS podejrzewano, że w leczeniu tej choroby mogą znaleźć zastosowanie leki wpływające na układ odpornościowy. Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego stanowią przełomową terapię w wielu guzach litych [2]. Jak wykazano, ekspresja białka programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) była wyższa w HR-MDS niż LR-MDS, co sugeruje skuteczność inhibitorów PD-1 w leczeniu HR-MDS [50]. Korzyści z terapii skojarzonej HMA z ICI wiążą się ze zwiększeniem ekspresji antygenów białaczkowych oraz PD-1 i jego ligandu (PD-L1), a także CTLA-4 podczas leczenia HMA. W kilku badaniach wykazano indukcję ekspresji PD-1, PD-L1, PD-L2 i CTLA-4 oraz częściową demetylację PD-1 [51] po zastosowaniu HMA u pacjentów z MDS. Zaburzenia regulacji szlaku związanego z PD-1/PD-L1 odgrywają pewną rolę w rozwoju oporności na HMA [52]. Leki hipometylujące mogą promować

ekspresję PD-1 na limfocytach T, co zaburza odpowiedź immunologiczną ukierunkowaną na blasty, dlatego skojarzenie HMA z ICI może wykazywać synergistyczne działanie przeciwnowotworowe. W badaniu II fazy służącym ocenie niwolumabu i ipilimumabu u pacjentów z MDS po niepowodzeniu leczenia HMA u 13% pacjentów leczonych niwolumabem uzyskano odpowiedź, jednak bez CR, natomiast w grupie otrzymującej ipilimumabu 35% pacjentów uzyskało odpowiedź, w tym CR [13]. Wiadomo, że leki te są skuteczniejsze w terapii skojarzonej niż w monoterapii. Potwierdziły to wyniki analizy skojarzenia AZA z niwolumabem lub ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii: odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 75% i 71%, a CR — 50% i 38%. Pembrolizumab, skierowany przeciwko PD1, oceniano w skojarzeniu z AZA u pacjentów z pośrednim-1 lub HR-MDS. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 76% w grupie poddanej tej terapii w pierwszej linii i u 25% u chorych po niepowodzeniu leczenia HMA [53].

Z kolei w badaniu II fazy przeprowadzonym przez Zeidana i wsp. [54] wykazano, że dodanie do AZA durwalumabu, skierowanego przeciwko PD-L1, poprawiło ORR u pacjentów z HR-MDS (61,9% vs. 47,6%) [54]. Nie wpłynęło to jednak pozytywnie na medianę OS w grupie otrzymującej AZA z durwalumabem w porównaniu z AZA w monoterapii (11,6 mies. vs. 16,7 mies.).

Obiecujące wyniki uzyskano po zastosowaniu inhibitorów PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z intensywną chemioterapią. W badaniu II fazy obejmującym 42 pacjentów z AML i 2 pacjentów z HR-MDS poddanych leczeniu obejmującemu cytarabinę, idarubicynę i niwolumab ORR wyniósł 80%, a odsetek CR — 78% [55]. Mediana OS wyniosła 18,54 miesiąca, bez statystycznie istotnej poprawy w porównaniu ze współczesną kohortą, w której oceniano leczenie cytarabiną z idarubicyną [55, 56].

W kolejnych badaniach oceniano zastosowanie przeciwciał w różnych skojarzeniach i różnej sekwencji — w pierwszej linii leczenia, po allo-HSCT lub HMA. Wymaga to również sprawdzenia dawek ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) po allo-HSCT w tej grupie chorych [57].

Komórki MDS w HR-MDS wykazują też nadekspresję takich cząsteczek, jak CD47, którą analizowano jako punkt kontrolny będący celem dla magrolimabu, inhibitora CD47. Wiązanie CD47 z białkiem alfa regulującym sygnał (SIRP α , *signal regulatory protein α*) zapobiega fagocytozie komórek MDS przez makrofagi, natomiast hamowanie

CD47 prowadzi do fagocytozy komórek nowotworowych [58]. Azacytydyna wpływa również na ten szlak profagocytarny, indukując przesyłane przez niego sygnały. W badaniu fazy 1b obejmującym pacjentów z HR-MDS leczonych magrolimabem z AZA ORR wyniósł 91%, a odsetek CR — 42%. Profil toksyczności był akceptowalny. Odpowiedź uzyskano również u pacjentów z MDS z mutacją genu *TP53*, co ma znaczenie ze względu na gorsze rokowanie w przypadku tego zaburzenia cytogenetycznego w porównaniu z innymi postaciami MDS. W prowadzonym obecnie badaniu III fazy jest porównywane skojarzenie magrolimabu z AZA oraz AZA z placebo w pierwszej linii leczenia pacjentów z HR-MDS.

Kolejnym lekiem ocenianym w terapii pacjentów z HR-MDS jest MBG423 (sabatolimab), ukierunkowany na TIM-3 — cząsteczkę wykazującą ekspresję na komórkach odpornościowych i komórkach progenitorowych białaczki szpikowej. W badaniu fazy Ib służącym ocenie skojarzenia sabatolimabu z HMA w leczeniu 51 pacjentów z MDS bardzo wysokiego ryzyka (vHR-MDS, *very high/high risk MDS*) oraz HR-MDS ORR wyniósł 56,9%, a mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) — 16,1 miesiąca [59]. Również u pacjentów z mutacjami, w tym *TP53*, uzyskano trwałe odpowiedzi.

Wenetoklaks

Bcl-2 jest białkiem antyapoptotycznym, którego nadekspresję stwierdza się w wielu nowotworach, także w MDS [24, 60]. Wenetoklaks to doustny inhibitor Bcl-2 wykazujący skuteczność w leczeniu AML, stosowany także u pacjentów z HR-MDS, nowo rozpoznanym MDS oraz u pacjentów z MDS, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Zaburza wiązanie białek BH3 z Bcl-2, prowadząc do uwolnienia proapoptotycznych białek BAK i BAX [61, 62], co z kolei wywołuje zaburzenia błon mitochondrialnych i apoptozę komórek nowotworowych. Sugerowano też, że wenetoklaks w skojarzeniu z AZA hamuje metabolizm aminokwasów i apoptozę. W badaniu fazy 1b obejmującym 57 nieleczonych wcześniej pacjentów z HR-MDS, leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z AZA, ORR wyniósł 77% [1, 63]. Niestety, pacjenci z MDS opornym na HMA nie uzyskali mediany PFS ani OS po leczeniu skojarzonym wenetoklaksem z AZA, a odsetek 9-miesięcznych OS wyniósł 83% (95% CI: 55%, 95%). Terapia ta może się przyczyniać do przedłużania się aplazji u pacjentów z MDS i wpływać na przebieg choroby [64]. Toksyczność tej metody

jest związana ze skojarzeniem z innymi lekami wpływającymi na granulopoezę w szpiku oraz zmienionym metabolizmem leku przez stosowane inhibitory CYP3A4, takie jak triazol.

Inhibitory dehydrogenazy izocytrynianowej

Mutacje dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH, *isocitrate dehydrogenase*) są rzadkie w MDS, ale pacjenci z HR-MDS są bardziej podatni na występowanie tej mutacji niż pacjenci z LR-MDS [65]. Zwiększają one też ryzyko transformacji w kierunku AML [2]. Iwosydenib, doustny inhibitor IDH1 skierowany przeciwko zmutowanym formom enzymu IDH1, hamuje syntezę onkometabolitu D-2-hydroksyglutaranu (2-HG), hamując tym samym różnicowanie linii mieloidalnej i rozwój białaczki. Lek oceniano u pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacjami oraz nawracającej/opornej na leczenie (R/R, *relapsed/refractory*) AML i HR-MDS. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 91,7%, a u 60% pacjentów CR utrzymywała się po 12 miesiącach, co wskazuje na korzystną odpowiedź pacjentów z R/R MDS na iwosydenib [66–68]. Enazydenib, lek skierowany przeciwko IDH2, zarejestrowano do leczenia pacjentów z MDS ze zmutowaną formą IDH w 2017 roku. Po zastosowaniu enazydenibu w leczeniu pierwszej linii ORR wyniósł 67–100%. Lek okazał się również skuteczny w monoterapii u pacjentów z MDS opornym na HMA (AZA), a ORR w tej grupie chorych wynosił 50% [69]. Terapia skojarzona obejmująca AZA z enazydenibem charakteryzowała się wysokim odsetkiem odpowiedzi i akceptowalną toksycznością [28].

Inhibitory kinazy tyrozynowej 3 podobnej do FMS

Mutacja kinazy tyrozynowej 3 podobnej do FMS (FLT3, *FMS-like tyrosine kinase 3*) wiąże się z leukemogenezą, dlatego sugeruje się, że najbardziej widocznym efektem leczenia z zastosowaniem inhibitora FLT3 — midostauryny — jest zmniejszenie liczby blastów. Midostauryna jest inhibitorem FLT3 typu 1, ukierunkowanym zarówno na mutacje *FLT3-ITD*, jak i *FLT3-TKD*. Po jednoczesnym zastosowaniu midostauryny i AZA w badaniu fazy I/II u pacjentów z FLT3-dodatnim HR-MDS i AML ORR wyniósł jedynie 26% [70].

Rygosertyb

Rygosertyb jest inhibitorem wielokinazowym, wykazującym wpływ na szlak 3-kinazy fosfatydoinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*). Wywołuje wybiórczą apoptozę w komórkach macierzystych CD34+ w MDS i liniach komórkowych

związanych z MDS [71] Rygosertyb oceniano u pacjentów z HR-MDS opornym na HMA w porównaniu z BSC [72]. W badaniu III fazy mediany OS były podobne: 8,2 miesiąca w grupie otrzymującej rygosertyb i 5,9 miesiąca w grupie poddanej BSC ($p = 0,33$). W badaniu I/II fazy z udziałem 9 pacjentów z HR-MDS rygosertyb wykazał aktywność biologiczną w postaci częściowej lub całkowitej odpowiedzi szpiku u 5 pacjentów, a u 1 pacjenta leczenie doprowadziło do poprawy hematologicznej w zakresie linii erytroidalnych i neutrofilii [73].

W badaniu II fazy oceniano również doustną postać rygosertybu w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z HR-MDS [74]. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł w tym badaniu 92%, a odsetek CR — 34%. Rygosertyb będzie dalej analizowany w badaniu INSPIRE (NCT02562443) w odniesieniu do różnych podtypów MDS.

Eprenetapopt

Powszechnie wiadomo, że rokowanie u pacjentów z MDS/AML z mutacją *TP53* jest złe. Eprenetapopt (APR-246), metylowana pochodna PRIMA-1, stabilizuje chemicznie zmutowane białko p53 [24]. Eprenetapopt jest przekształcany do metylenu chinuklidyny (MQ, *methylene quinuclidinone*), który wiąże zmienione białko p53, powodując zmianę konfirmacji i apoptozę [75].

Zastosowanie eprenetapoptu w skojarzeniu z AZA u pacjentów z MDS z mutacjami *TP53* zwiększało odsetki odpowiedzi w porównaniu z AZA w monoterapii [76]. Skuteczność skojarzenia eprenetapoptu z AZA wykazano w badaniu II fazy, w którym stwierdzono, że 62% pacjentów z MDS z mutacją *TP53* odpowiedziało na to leczenie, a 47% z nich osiągnęło CR [77]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy neurologiczne, które jednak ustępowały. Mimo że wyniki badania II fazy były obiecujące, to w badaniu III fazy nie osiągnięto CR istotnego statystycznie.

Pevonedistat

Pevonedistat jest kolejnym lekiem do potencjalnego stosowania u pacjentów HR-MDS po niepowodzeniu leczenia HMA. Hamuje działanie enzymu aktywującego białko NEDD8 (*neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 8)-activating enzyme* (NAE) i zakłóca degradację białek w proteasomie [78, 79]. W badaniu II fazy dodanie pevonedistatu do AZA u pacjentów z HR-MDS wydłużyło czas do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to treatment failure*) (mediana 19,7 vs. 13,6 mies.; HR: 0,521; $p = 0,025$) i zmniejszyło

zależność od transfuzji (69,2% vs. 47,4%; $p = 0,228$). Mimo tych obiecujących wyników w badaniu zakończonym w maju 2021 roku pevonedistat nie spowodował poprawy ORR ani OS.

Intensywna chemioterapia

Intensywną chemioterapię stosuje się jako leczenie pomostowe, czyli terapię indukcyjną przed allo-HSCT u pacjentów z HR-MDS kwalifikujących się do przeszczepienia lub jako opcję terapeutyczną po niepowodzeniu leczenia HMA [2]. Schematy oparte na antracyklinie/arabinozydzie cytozyny (Ara-C, *cytosine arabinoside*) stosuje się w leczeniu pacjentów z AML i można rozważyć w leczeniu pacjentów z MDS [16]. Zastosowanie intensywnej chemioterapii podobnej do schematów leczenia AML pozwala na uzyskanie odsetka CR w zakresie 56–60%, jednak odsetek przedwczesnych zgonów w trakcie takiej terapii wynosił 20–25% [24]. Remisja trwała średnio 8 miesięcy. Ponadto w badaniu służącym porównaniu DEC z intensywną chemioterapią u pacjentów z HR-MDS wykazano poprawę OS w grupie otrzymującej DEC [34]. Ze względu na dużą toksyczność i niedostateczne korzyści schematów intensywnej chemioterapii opartych na antracyklinie i cytarabinie ich zastosowanie w leczeniu pacjentów z HR-MDS jest ograniczone. Odsetek CR wynosił 36–60%. Odpowiedź na schematy podobne do stosowanych u pacjentów z AML można przewidzieć na podstawie kariotypu i obecności niektórych mutacji [1]. W przypadku mutacji $-7/del7q$ lub złożonego kariotypu lub mutacji *TP53* odsetki CR były niższe. Podobnie jak w przypadku allo-HSCT pacjenci w podeszłym wieku nie są idealnymi kandydatami do tej terapii. W przeciwieństwie do tego intensywna chemioterapia wydaje się lepszą opcją dla młodych pacjentów w wieku 65–69 lat, bez chorób współistniejących i z korzystnymi cechami cytogenetycznymi według IPSS i IPSS-R (przynajmniej pacjentów z mutacjami NPM1) [24].

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Powszechnie wiadomo, że allo-HSCT jest jedyną metodą terapeutyczną umożliwiającą wyleczenie pacjentom z HR-MDS charakteryzującym się złym rokowaniem [16, 36].

Jak wykazano, allo-HSCT spowodowało poprawę przeżywalności pacjentów z HR-MDS [16, 24], dlatego jego przeprowadzenie należy rozważyć już w pierwszej linii leczenia. Jednak najczęściej allo-HSCT wykonuje się u pacjentów z mniej niż 10% blastów w szpiku i w dobrym stanie ogólnym.

nym, ocenianym indywidualnie z uwzględnieniem wieku, stanu sprawności, uwarunkowań psychospołecznych, chorób współistniejących i charakterystyki choroby, obejmującej ocenę w IPSS-R, odsetek blastów w szpiku oraz zaburzenia cytogenetyczne i molekularne [2, 8, 16]. Kwalifikacji do przeszczepienia nie należy jednak ograniczać tylko do młodych pacjentów. Procedura allo-HSCT w porównaniu z ciągłym leczeniem AZA spowodowało poprawę EFS w grupie starszych pacjentów z HR-MDS [80]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano, że przeszczepienie spowodowało poprawę OS u pacjentów w wieku do 75 lat [7, 81]. W związku z tym allo-HSCT powinno być metodą z wyboru do rozważenia zarówno w grupie młodych, jak i starszych pacjentów.

Skuteczność allo-HSCT w HR-MDS prawdopodobnie zależy od czasu rozpoczęcia terapii, leczenia indukcyjnego i metody kondycjonowania. Jak już wspomniano, wczesne allo-HSCT, przeprowadzone w chwili rozpoznania, wiąże się z dłuższym przeżyciem pacjentów z HR-MDS [24]. Najlepsze długoterminowe wyniki odnotowano, gdy odsetek blastów przed przeszczepieniem wynosił poniżej 5%. W przypadkach, w których odsetek blastów w szpiku przekracza 10%, zaleca się leczenie cytotoredukcyjne przed przeszczepieniem w celu obniżenia ryzyka nawrotu [24]. Cytoredukcję przeprowadza się przy użyciu HMA lub intensywnej chemioterapii [82, 83]. Jak już wspomniano, chemioterapia jest bardziej toksyczna niż HMA, dlatego uważa się, że kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) jest korzystne u młodych pacjentów. Zarówno stosowanie RIC, jak i coraz większa liczba dawców przyczyniają się do zwiększenia częstości wykonywania przeszczepień u pacjentów z MDS [84]. W porównaniu ze schematami kondycjonowania mieloablacyjnego (MAC, *myeloablative conditioning*) RIC może zwiększać ryzyko nawrotu choroby, ale obniża ryzyko śmiertelności bez nawrotów (NRM, *nonrelapse mortality*). W ostatnich badaniach wykazano, że terapia indukcyjna polegająca na stosowaniu konwencjonalnej chemioterapii cytotoredukcyjnej lub HMA nie poprawiła wyników leczenia w porównaniu z bezpośrednim HSCT [85]. W wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją uzyskano podobne wyniki po zastosowaniu RIC i MAC, z odsetkiem 2-letnich przeżyć wynoszącym odpowiednio 76,3% i 63,2% [86]. Wedge i wsp. [87] oceniali stosowanie nowych schematów kondycjonowania, w tym fludarabiny z treosulfanem, wykazując całkiem zadowalającą skuteczność. Warto podkreślić, że nowe leki charakteryzują się mniejszą toksycz-

nością i mogą być stosowane w szerszej grupie pacjentów, także z chorobami współistniejącymi. Odsetek 3-letnich OS wyniósł 71%, 52,8% i 62% ($p = 0,075$) odpowiednio po kondycjonowaniu według schematu fludarabina/treosulfan, po zastosowaniu standardowego schematu MAC (napromienianie całego ciała [TBI, *total body irradiation*]/cyklofosfamid lub busulfan/cyklofosfamid) oraz po RIC [87]. Wyniki te należy jednak poddać weryfikacji w przyszłych badaniach w kontekście możliwych opornych klonów komórkowych.

Ze względu na ograniczone możliwości terapeutyczne allo-HSCT można rozważyć u pacjentów z HR-MDS opornych na HMA. Podejrzewa się jednak, że niepowodzenie leczenia HMA zwiększa ryzyko nawrotu po przeszczepieniu w porównaniu z pacjentami uzyskującymi odpowiedź na leczenie [88]. Wyniki niektórych badań wskazują, że pacjenci z mutacjami w genach *RAS*, *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1* i *JAK* mają mniejsze szanse na skuteczność terapii [89, 90]. Nawrót po allo-HSCT u pacjentów z MDS wiąże się ze złymi wynikami. Potencjalne metody postępowania w tych przypadkach obejmują infuzję niezmanipulowanych komórek dawcy (DLI, *donor cell infusion*) lub drugie allo-HSCT [90, 91].

Inne nowe cele terapeutyczne

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań klinicznych nad nowymi lekami stosowanymi w leczeniu pacjentów z HR-MDS, uzyskując obiecujące wyniki. Leki te wykazały skuteczność zarówno w terapii skojarzonej z HMA lub innymi lekami, jak i w monoterapii. Zwiększona ekspresja białka MCL-1 (*myeloid cell leukemia 1*) wiąże się z opornością na chemioterapię i hamowaniem BCL-1. Ze względu na częste stosowanie inhibitorów MCL-1 w leczeniu nowotworów hematologicznych podjęto również próbę ich wykorzystania u pacjentów z MDS. Kolejnym lekiem zarejestrowanym do leczenia pacjentów z AML i stosowanym w badaniach u pacjentów z HR-MDS jest CPX-351 — liposomalny preparat cytarabiny i daunorubicyny w synergistycznym stosunku molowym 5:1. Inną grupą leków o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym są inhibitory deacetylazy histonowej (HDCAi, *histone deacetylase inhibitors*) (tab. 1, 2).

Podsumowanie

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest nadal jedyną terapią umożliwiającą wyleczenie pacjentów z HR-MDS. Dzięki nowemu schematowi kondycjonowania przeszczepienia są możliwe w większej grupie pacjentów.

Tabela 1. Wyniki badań służących ocenie nowych leków stosowanych w zespole mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS, *high-risk myelodysplastic syndrome*)

Grupa terapeutyczna	Lek	Mechanizm działania	Faza badań + schemat leczenia	Badana grupa	Wyniki	Piśmiennictwo
HMA — azanukleozydy	AZA	Hamowanie aktywności metylo-transferazy DNA	III, monoterapia AZA vs. leczenie konwencjonalne	HR-MDS	Mediana OS 24,5 mies. w grupie leczonej z użyciem AZA vs. 15,0 mies. w grupie poddanej leczeniu konwencjonalnemu 2-letnie OS 50,8% (95% CI 42,1–58,8) w grupie leczonej z użyciem AZA vs. 26,2% (18,7–34,3) w grupie poddanej leczeniu konwencjonalnemu	Fenaux i wsp. [29]
	DEC		III, monoterapia DEC vs. leczenie wspomagające	MDS z ryzykiem pośrednim-1 i wyższym	ORR 17% (9% CR) w grupie z DEC vs. 0% w grupie poddanej leczeniu wspomagającemu (0%) Trwałe odpowiedzi (mediana, 10,3 mies.) i wydłużony czas do progresji AML (12,1 mies. vs. 7,8 mies.)	Kantarjian i wsp. [34]
	Guadecytabina — dinukleotyd DEC i deoksyguanozyny		III, monoterapia DEC vs. BSC	Pacjenci z HR-MDS w wieku ≥ 60 lat	DEC poprawił medianę OS (10,1 vs. 8,5 mies.), i PFS (6,6 vs. 3,0 mies.), zmniejszył odsetek transformacji w AML (22% vs. 33%) oraz poprawił parametry QoL	Lübbert i wsp. [93]
			I/II, randomizacja do grupy otrzymującej podskórną 60 lub 90 mg/m ² guadecytabiny	MDS pośredniego-1, późniejszego-2 lub wysokiego ryzyka lub CMML, wcześniej nieleczeni, choroba R/R po wcześniejszym leczeniu HMA	ORR 40% i 55% w połączonej kohorcie pacjentów leczonych w I linii i z opornością na HMA, gdy zastosowano odpowiednio dawki 60 mg/m ² i 90 mg/m ² Mediana OS odpowiednio 611 dni, 399 dni Odpowiedź niezależna od dawki (21 z 53 przy 60 mg/m ² i 27 z 49 [55%, 95% CI 40–69] przy 90 mg/m ²) ORR: 51% u pacjentów wcześniej nieleczonych i 43% w przypadku choroby R/R	Garcia-Manero i wsp. [94]
			II	HR-MDS/niska liczba blastów AML po terapii AZA	ORR odpowiednio 27 i 12% u pacjentów z niepowodzeniem pierwotnym i wtórnym	
	ASTX727 (DEC i cedazurydyna)	Cedazurydyna — inhibitor deaminazy cytydyny	II	Pośredniego ryzyka lub HR-MDS, lub CMML	ORR 62% (32 pacjentów, z 8 [16%] CR, 14 [28%] mCR i 9 [18%] HI)	Garcia-Manero i wsp. [42]
	CC-486 (AZA doustna)		II	MDS, CMML, AML	ORR 32% w podgrupach MDS/CMML Wskaźnik niezależności od transfuzji krwinek czerwonych: 33% w MDS/CMML	Savona i wsp. [44]
Leki immunomodulujące leki	Lenalidomid	Zatrzymanie cyklu komórkowego i modulujący wpływ na komórki odpor-nościowe	II	MDS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka z del 5q	ORR u 76% pacjentów, z czego 67% niezależnie od transfuzji	NCT00065156



Tabela 1 (cd.). Wyniki badań służących ocenie nowych leków stosowanych w zespole mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS, high-risk myelodysplastic syndrome)

Grupa terapeutyczna	Lek	Mechanizm działania	Faza badań + schemat leczenia	Badana grupa	Wyniki	Piśmiennictwo
Inhibitor BCL-2	Wenetoklaks	Hamowanie czynnika anty-apoptotycznego Bcl-2	II, AZA + lenalidomid II, AZA + lenalidomid vs. AZA	HR-MDS i AML z karyotypem obejmującym del5(q) HR-MDS, CMML i AML z małą liczbą blastów	ORR 44% vs. 39% dla monoterapii AZA, CR 6% vs. 11%, CR w szpiku 28% vs. 17% ORR 38,8% vs. 42,0% dla monoterapii AZA	Rasmussen i wsp. [95] Adés i wsp. [49]
Inhibitor BCL-2	Wenetoklaks	Hamowanie czynnika anty-apoptotycznego Bcl-2	Ib, wielośrodkowe badanie bez randomizacji Ib, wenetoklaks + AZA vs. monoterapia AZA I/II, wenetoklaks + AZA	R/R MDS Wcześniejsi nieleczeni pacjenci z R/R HR-MDS, CMML	ORR 77%, CR 42%, mCR 35% mORR 38,3%, mediana PFS 8,6 mies., mediana OS 12,6 mies. ORR 93%, mediana PFS i OS = 8,4 mies. i 13 mies.	Garcia i wsp. [63] Zeidan i wsp. [96] Bazinnet i wsp. [97]
Liposomalna cytarabina i daunorubicyna (chemioterapia cytotoksyczna)	CPX351		II, leczenie indukcyjne CPX-351	Nieleczeni pacjenci z HR-MDS	CR 52%, CRI 13%	Peterlin i wsp. [98]
Inhibitor niedylacji	Pevonedistat		I/II II, pevonedistat + AZA	Oporny na HMA HR-MDS i CMML MDS/MPN oporny na leczenie DNMTi	ORR 71%, mediana OS 12,6 mies. ORR 42% (CR, mCR, HI)	Montalban-Bravo i wsp. [99] Moyo i wsp. [100]
Inhibitory IDH	Iwosydenib	Inhibitor IDH1	II, pevonedistat + AZA vs. AZA I, iwosydenib w monoterapii	HR-MDS R/R MDS z mutacjami IDH1	ORR 79,3% vs. 56,7%, OS 23,9 vs. 19,1 mies., mediana EFS 20,2 vs. 14,8 mies. ORR 75%, CR 42%	Sekeres i wsp. [78] DiNardo i wsp. [68]
	Enaszydenib (ENA)	Inhibitor IDH2	II, AZA + ENA vs. ENA	HR-MDS z mutacją IDH1	ORR 67%, w tym 100% wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z MDS w grupie poddanej terapii skojarzonej i ORR 50% u pacjentów po niepowodzeniu HMA otrzymujących samym ENA	Richard-Carpentier i wsp. [69]
	Olutaszydenib	Inhibitor IDH1	I/II, olutaszydenib vs. olutaszydenib z AZA lub cytarabiną	MDS z mutacją IDH1	ORR 33%, CR 17% dla monoterapii i 73%, CR 55% dla terapii skojarzonej	Cortes i wsp. [101]

Tabela 1 (cd.). Wyniki badań służących ocenie nowych leków stosowanych w zespole mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS, high-risk myelodysplastic syndrome)

Grupa terapeutyczna	Lek	Mechanizm działania	Faza badań + schemat leczenia	Badana grupa	Wyniki	Piśmiennictwo
Inhibitory FLT3	Midostauryna	Hamowanie przekazywania sygnałów z receptora FLT3	I/II	HR-MDS, mutacja FLT3	ORR 26%	Strati i wsp. [70]
Inhibitor szlaku afektywnego RAS: PI3K i PLK	Rygosertyb	Inhibitor wiodinazowy	II, rygosertyb + AZA (I linia)	HR-MDS	OR 92% (CR 34%)	Navada i wsp. [73]
Reaktywator p53	Eprenetapopt (APR -246)	Przywracanie funkcji p53	III, rygosertyb vs. BSC	HMA R/R	Mediana OS 8,2 mies. vs. 5,9 mies.	Garcia-Manero i wsp. [72]
ICI	Niwolumab	Przeciwciało monoklonalne anty-PD-L1	II, niwolumab w monoterapii	MDS z mutacją TP53	OR 73%, CR 50%, CR 58%	Salmann i wsp. [76]
			I/II, niwolumab + idarubicyna + cytarabina	R/R MDS	ORR 0%	NCT02530463
				Leczenie I linii pacjentów z AML i HR-MDS kwalifikujących się do intensywnej terapii	Mediana OS 18,5 mies.	Ravandi i wsp. [55]
	Pembrolizumab	Przeciwciało anty-PD-1	II, pembrolizumab + AZA	Pośrednie-1 ryzyko lub HR-MDS, pacjenci nieleczeni HMA i po niepowodzeniu HMA	ORR 76% u wcześniej nieleczonych pacjentów i 25% u pacjentów po niepowodzeniu leczenia HMA	Chien i wsp. [53]
	Ipilimumab	Przeciwciało monoklonalne anty-CTLA-4	II, monoterapia	R/R MDS	ORR 30%	Zeidan i wsp. [102]
	Durwalumab	Przeciwciało monoklonalne anty-PD-L1	II, durwalumab + AZA vs. monoterapia AZA	HR-MDS, I linia	ORR 61,9%, mediana OS 11,6 mies. vs. 16,7 mies.	Zeidan i wsp. [54]
ICI makrofagów	Magrolimab	Przeciwciało monoklonalne anty-CD47	Ib, magrolimab + AZA	Pośrednie ryzyko i HR-MDS, I linia	OR 92%, CR 50%	Salliman i wsp. [58]
TIM-3	MBG453		Ib, sabalitomab + HMA	HR-MDS, AML	HR-MDS: ORR 62,9%	Brunner i wsp. [59]

AML (acute myeloid leukemia) — ostra białaczka szpikowa; AZA — azacytydina; BCL-2 — białko zidentyfikowane w chłoniaku; BSC (best supportive care) — najlepsze leczenie wspomagające; CD47 (cluster of differentiation 47) — klastera znacznika 47; CI (confidence interval) — przedział ufności; CMMI (chronic myelomonocytic leukemia) — przewlekła białaczka mielomonocytyczna; CR (complete remission) — remisja całkowita; CRi (CR with incomplete hematologic recovery) — remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną; CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) — antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T; DEC — decytabina; DNA (deoxyribonucleic acid) — kwas dezoksyrybonukleinowy; DNMTi (DNA methyltransferase inhibitor) — inhibitor metylotransferazy DNA; FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) — kinaza tyrozynowa 3 podobna do FMS; HI (hematological improvement) — poprawa hematologiczna; HMA (hypomethylating agents) — leki hipometylujące; ICI (immune checkpoint inhibitor) — inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego; IDH (isocitrate dehydrogenase) — dehydrogenaza izocytynianowa; mCR (marrow CR) — remisja szpikowa; mORR (modified overall response rate) — zmodyfikowany całkowity odsetek odpowiedzi; MPN (myeloproliferative neoplasm) — nowotwór mieloproliferacyjny; ORR (overall response rate) — całkowity odsetek odpowiedzi; OS (overall survival) — przeżycie całkowite; PD-(L)1 (programmed cell death ligand 1) — białko (ligand białka) programowanej śmierci komórki 1; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji choroby; PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) — 3-kinaza fosfatyloinozotolu; PLK (polo-like kinase) — kinaza polopodobna; QoL (quality of life) — jakość życia; R/R (relapsed/refractory) — nawracający/oporny; TIM-3 (T-cell immunoglobulin mucin-3) — domena mucyny 3 limfocytu T

Tabela 2. Nowe leki potencjalnie przydatne do leczenia pacjentów z zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS, *high-risk myelodysplastic syndrome*)

Cel terapeutyczny	Lek	Badania kliniczne
MCL-1	S64315	NCT02979366
TIM-3	MBG453	NCT03940352 , NCT03066648
CD47	TTI-621 (SIRPαFc)	NCT02663518
Białko wygładzone (SMO)	Glasdegib	NCT02367456
Cykliny A, B1, H i kinaza cyklozależna 2 (CDK2)	Indisulam	NCT01692197
Inhibitor kompleksu SF3b	H3B-8800	NCT02841540

CD47 (*cluster of differentiation 47*) — klaster zróżnicowania 47; CDK2 — *cyclin-dependent kinase 2*; MCL-1 — *myeloid cell leukemia 1*; SMO — *Smoothened*; TIM-3 (*T-cell immunoglobulin mucin-3*) — domena mucyny 3 limfocyty T

Mimo obiecujących wyników badań nad nowymi lekami, HMA, takie jak AZA i DEC, są standardem leczenia pacjentów z HR-MDS. Dalsze badania i testy genetyczne pozwolą zidentyfikować nowy patomechanizm MDS i umożliwią bardziej zindywidualizowane leczenie pacjentów z HR-MDS. Przydatność nowych obiecujących i poddawanych badaniom leków wymaga potwierdzenia w większych badaniach klinicznych z randomizacją.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie

Brak.

Piśmiennictwo

- Goldberg SL, Chen Er, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol.* 2010; 28(17): 2847–2852, doi: [10.1200/JCO.2009.25.2395](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.2395), indexed in Pubmed: [20421543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20421543/).
- Saygin C, Carraway HE. Current and emerging strategies for management of myelodysplastic syndromes. *Blood Rev.* 2021; 48: 100791, doi: [10.1016/j.blre.2020.100791](https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100791), indexed in Pubmed: [33423844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423844/).
- Bazinet A, Bravo GM. New approaches to myelodysplastic syndrome treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2022; 23(5): 668–687, doi: [10.1007/s11864-022-00965-1](https://doi.org/10.1007/s11864-022-00965-1), indexed in Pubmed: [35320468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320468/).
- 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): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544), indexed in Pubmed: [27069254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/).
- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2014; 28(2): 241–247, doi: [10.1038/leu.2013.336](https://doi.org/10.1038/leu.2013.336), indexed in Pubmed: [24220272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220272/).
- Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, et al. International Working Group for MDS Molecular Prognostic Committee. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia.* 2019; 33(7): 1747–1758, doi: [10.1038/s41375-018-0351-2](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0351-2), indexed in Pubmed: [30635634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635634/).
- Jain AG, Elmariah H. BMT for myelodysplastic syndrome: when and where and how. *Front Oncol.* 2021; 11: 771614, doi: [10.3389/fonc.2021.771614](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.771614), indexed in Pubmed: [35070975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35070975/).
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2013; 122(22): 3616–27; quiz 3699, doi: [10.1182/blood-2013-08-518886](https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886), indexed in Pubmed: [24030381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030381/).
- Nielsen AB, Hansen JW, Ørskov AD, et al. Inflammatory cytokine profiles do not differ between patients with idiopathic cytopenias of undetermined significance and myelodysplastic syndromes. *Hemasphere.* 2022; 6(5): e0713, doi: [10.1097/HS9.0000000000000713](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000713), indexed in Pubmed: [35495296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35495296/).
- Jiang H, Fu R, Wang H, et al. CD47 is expressed abnormally on hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2013; 37(8): 907–910, doi: [10.1016/j.leukres.2013.04.008](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.04.008), indexed in Pubmed: [23642736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23642736/).
- Haroun F, Solola SA, Nasserredine S, et al. PD-1 signaling and inhibition in AML and MDS. *Ann Hematol.* 2017; 96(9): 1441–1448, doi: [10.1007/s00277-017-3051-5](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3051-5), indexed in Pubmed: [28643044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643044/).
- Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia.* 2014; 28(6): 1280–1288, doi: [10.1038/leu.2013.355](https://doi.org/10.1038/leu.2013.355), indexed in Pubmed: [24270737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24270737/).
- Garcia-Manero G, Sasaki K, Montalban-Bravo G, et al. A phase II study of nivolumab or ipilimumab with or without azacitidine for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 465–465, doi: [10.1182/blood-2018-99-119424](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119424).
- Kikushige Y, Shima T, Takayanagi Si, et al. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell.* 2010; 7(6): 708–717, doi: [10.1016/j.stem.2010.11.014](https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.11.014), indexed in Pubmed: [21112565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21112565/).
- Sharma P, Pollyea DA. Shutting down acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with BCL-2 family protein inhibition. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018; 13(4): 256–264, doi: [10.1007/s11899-018-0464-8](https://doi.org/10.1007/s11899-018-0464-8), indexed in Pubmed: [29982865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982865/).
- Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020; 95(11): 1399–1420, doi: [10.1002/ajh.25950](https://doi.org/10.1002/ajh.25950), indexed in Pubmed: [32744763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744763/).

17. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12): 2454–2465, doi: [10.1182/blood-2012-03-420489](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489), indexed in Pubmed: 22740453.
18. Hong M, He G. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. *J Transl Int Med*. 2017; 5(3): 139–143, doi: [10.1515/jtim-2017-0002](https://doi.org/10.1515/jtim-2017-0002), indexed in Pubmed: 29085786.
19. Bernard E, Tuechler H, Greenberg P, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. 2022; 1(7), doi: [10.1056/evidoa2200008](https://doi.org/10.1056/evidoa2200008).
20. Zeng X, Zhang Yu, Zhao Ke, et al. Somatic mutations predict prognosis in myelodysplastic syndrome patients with normal karyotypes. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6(1): 274, doi: [10.1038/s41392-021-00606-3](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00606-3), indexed in Pubmed: 34305138.
21. Garcia-Manero G, Daver N, Xu J, et al. Magrolimab + azacitidine versus azacitidine + placebo in untreated higher risk (HR) myelodysplastic syndrome (MDS): The phase 3, randomized, ENHANCE study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): TPS7055–TPS7055, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps7055](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps7055).
22. Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 1997; 89(6): 2079–2088, doi: [10.1182/blood.v89.6.2079](https://doi.org/10.1182/blood.v89.6.2079).
23. Diamantopoulos PT, Viniou NA. Factors affecting response to 5-azacitidine and prognosis of myelodysplastic syndrome. Is long-term survival a realistic goal? *Leuk Res*. 2021; 103: 106543, doi: [10.1016/j.leukres.2021.106543](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106543), indexed in Pubmed: 33640709.
24. Palacios-Berraquero ML, Alfonso-Piérola A. Current therapy of the patients with MDS: walking towards personalized therapy. *J Clin Med*. 2021; 10(10), doi: [10.3390/jcm10102107](https://doi.org/10.3390/jcm10102107), indexed in Pubmed: 34068316.
25. Joeckel TE, Lübbert M. Clinical results with the DNA hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in patients with myelodysplastic syndromes: an update. *Semin Hematol*. 2012; 49(4): 330–341, doi: [10.1053/j.seminhematol.2012.08.001](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.08.001), indexed in Pubmed: 23079063.
26. Boultonwood J, Wainscoat JS. Gene silencing by DNA methylation in haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2007; 138(1): 3–11, doi: [10.1111/j.1365-2141.2007.06604.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06604.x), indexed in Pubmed: 17489980.
27. Stomper J, Rotondo JC, Greve G, et al. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. *Leukemia*. 2021; 35(7): 1873–1889, doi: [10.1038/s41375-021-01218-0](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01218-0), indexed in Pubmed: 33958699.
28. Lee P, Yim R, Yung Y, et al. Molecular targeted therapy and immunotherapy for myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19), doi: [10.3390/ijms221910232](https://doi.org/10.3390/ijms221910232), indexed in Pubmed: 34638574.
29. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. 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(3): 223–232, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70003-8), indexed in Pubmed: 19230772.
30. Garcia JS, Swords RT, Roboz GJ, et al. A systematic review of higher-risk myelodysplastic syndromes clinical trials to determine the benchmark of azacitidine and explore alternative endpoints for overall survival. *Leuk Res*. 2021; 104: 106555, doi: [10.1016/j.leukres.2021.106555](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106555), indexed in Pubmed: 33705966.
31. Liu L, Jia M, Sun L, et al. Meta-analysis of the benefit of hypomethylating agents before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Clin Exp Med*. 2021; 21(4): 537–543, doi: [10.1007/s10238-021-00712-0](https://doi.org/10.1007/s10238-021-00712-0), indexed in Pubmed: 33866494.
32. Mađry K, Lis K, Tukiendorf A, et al. Low serum albumin level deteriorates prognosis in azacitidine-treated myelodysplastic syndromes patients - results of the PALG study 'PolAZA'. *Hematology*. 2021; 26(1): 556–564, doi: [10.1080/16078454.2021.1956182](https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1956182), indexed in Pubmed: 34384334.
33. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv*. 2020; 4(21): 5580–5588, doi: [10.1182/bloodadvances.2020002544](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002544), indexed in Pubmed: 33170934.
34. Kantarjian H, Issa JJP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006; 106(8): 1794–1803, doi: [10.1002/cncr.21792](https://doi.org/10.1002/cncr.21792), indexed in Pubmed: 16532500.
35. Ma J, Ge Z. Comparison between decitabine and azacitidine for patients with acute myeloid leukemia and higher-risk myelodysplastic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 701690, doi: [10.3389/fphar.2021.701690](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.701690), indexed in Pubmed: 34483903.
36. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Management of higher risk myelodysplastic syndromes after hypomethylating agents failure: are we about to exit the black hole? *Expert Rev Hematol*. 2020; 13(10): 1131–1142, doi: [10.1080/17474086.2020.1819233](https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1819233), indexed in Pubmed: 32876498.
37. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G, Jabbour E. Therapeutic choices after hypomethylating agent resistance for myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2018; 25(2): 146–153, doi: [10.1097/MOH.0000000000000400](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000400), indexed in Pubmed: 29266015.
38. Clavio M, Crisà E, Miglino M, et al. Overall survival of myelodysplastic syndrome patients after azacitidine discontinuation and applicability of the North American MDS Consortium scoring system in clinical practice. *Cancer*. 2021; 127(12): 2015–2024, doi: [10.1002/cncr.33472](https://doi.org/10.1002/cncr.33472), indexed in Pubmed: 33739457.
39. Guadecitabine (SGI-110) vs Treatment Choice in Adults With MDS or CMML Previously Treated With HMAs. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02907359> (October 16, 2020).
40. Issa JJP, Roboz G, Rizzieri D, et al. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(9): 1099–1110, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00038-8), indexed in Pubmed: 26296954.
41. Garcia-Manero G, Döhner H, Wei AH, et al. Oral azacitidine (CC-486) for the treatment of myeloid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022; 22(4): 236–250, doi: [10.1016/j.clml.2021.09.021](https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.09.021), indexed in Pubmed: 34758945.
42. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood*. 2020; 136(6): 674–683, doi: [10.1182/blood.2019004143](https://doi.org/10.1182/blood.2019004143), indexed in Pubmed: 32285126.
43. Savona MR, Odenike O, Amrein PC, et al. An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: a multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(4): e194–e203, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30030-4), indexed in Pubmed: 30926081.

44. Savona MR, McCloskey J, Griffiths E, et al. Clinical efficacy and safety of oral decitabine/cedazuridine in 133 patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 37–38, doi: [10.1182/blood-2020-133855](https://doi.org/10.1182/blood-2020-133855).
45. Komrokji R, Al Ali N, Padron E, et al. What is the optimal time to initiate hypomethylating agents (HMAs) in higher risk myelodysplastic syndromes (MDSs)? *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(11): 2762–2767, doi: [10.1080/10428194.2021.1938028](https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1938028), indexed in Pubmed: [34114922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34114922/).
46. Schuck A, Goette MC, Neukirchen J, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment. *Ann Hematol*. 2017; 96(7): 1097–1104, doi: [10.1007/s00277-017-3001-2](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3001-2), indexed in Pubmed: [28474144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28474144/).
47. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(1): 60–87, doi: [10.6004/jncn.2017.0007](https://doi.org/10.6004/jncn.2017.0007), indexed in Pubmed: [28040720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040720/).
48. Kenealy M, Hertzberg M, Benson W, et al. Azacitidine with or without lenalidomide in higher risk myelodysplastic syndrome & low blast acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2019; 104(4): 700–709, doi: [10.3324/haematol.2018.201152](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.201152), indexed in Pubmed: [30545923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545923/).
49. Adès L, Duployez N, Guerci-Bresler A, et al. A randomised phase II study of azacitidine (AZA) alone or with Lenalidomide (LEN), Valproic acid (VPA) or Idarubicin (IDA) in higher-Risk MDS or low blast AML: GFM's "pick a winner" trial, with the impact of somatic mutations. *Br J Haematol*. 2022; 198(3): 535–544, doi: [10.1111/bjh.18193](https://doi.org/10.1111/bjh.18193), indexed in Pubmed: [35438802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35438802/).
50. Meng F, Li L, Lu F, et al. Overexpression of TIGIT in NK and T cells contributes to tumor immune escape in myelodysplastic syndromes. *Front Oncol*. 2020; 10: 1595, doi: [10.3389/fonc.2020.01595](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01595), indexed in Pubmed: [32903786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32903786/).
51. Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia*. 2014; 28(6): 1280–1288, doi: [10.1038/leu.2013.355](https://doi.org/10.1038/leu.2013.355), indexed in Pubmed: [24270737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24270737/).
52. Yang X, Ma L, Zhang X, et al. Targeting PD-1/PD-L1 pathway in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2022; 11(1): 11, doi: [10.1186/s40164-022-00263-4](https://doi.org/10.1186/s40164-022-00263-4), indexed in Pubmed: [35236415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236415/).
53. Chien KS, Kim K, Nogueras-Gonzalez GM, et al. Phase II study of azacitidine with pembrolizumab in patients with intermediate-1 or higher-risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2021; 195(3): 378–387, doi: [10.1111/bjh.17689](https://doi.org/10.1111/bjh.17689), indexed in Pubmed: [34340254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34340254/).
54. Zeidan A, Cavenagh J, Voso M, et al. Efficacy and safety of azacitidine (AZA) in combination with the anti-PD-L1 durvalumab (durva) for the front-line treatment of older patients (pts) with acute myeloid leukemia (AML) who are unfit for intensive chemotherapy (IC) and pts with higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS): results from a large, international, randomized phase 2 study. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 829–829, doi: [10.1182/blood-2019-122896](https://doi.org/10.1182/blood-2019-122896).
55. Ravandi F, Assi R, Daver N, et al. Idarubicin, cytarabine, and nivolumab in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(9): e480–e488, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30114-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30114-0), indexed in Pubmed: [31400961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400961/).
56. Assi R, Kantarjian H, Daver N, et al. Results of a phase 2, open-label study of idarubicin (I), cytarabine (A) and nivolumab (Nivo) in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 905–905, doi: [10.1182/blood-2018-99-116078](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116078).
57. Oran B, Garcia-Manero G, Saliba RM, et al. Posttransplantation cyclophosphamide improves transplantation outcomes in patients with AML/MDS who are treated with checkpoint inhibitors. *Cancer*. 2020; 126(10): 2193–2205, doi: [10.1002/cncr.32796](https://doi.org/10.1002/cncr.32796), indexed in Pubmed: [32125707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125707/).
58. Sallman DA, Asch A, Malki MAL, et al. The first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab (5F9) in combination with azacitidine is effective in MDS and AML patients: ongoing phase 1b results. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 569–569, doi: [10.1182/blood-2019-126271](https://doi.org/10.1182/blood-2019-126271).
59. Brunner AM, Esteve J, Porkka K, et al. Efficacy and safety of satalolimab (MBG453) in combination with hypomethylating agents (HMAs) in patients (pts) with very high/high-risk myelodysplastic syndrome (vHR/HR-MDS) and acute myeloid leukemia (AML): final analysis from a phase 1b study. *Blood*. 2021; 138(Supplement 1): 244–244, doi: [10.1182/blood-2021-146039](https://doi.org/10.1182/blood-2021-146039).
60. Garcia JS. Prospects for venetoclax in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020; 34(2): 441–448, doi: [10.1016/j.hoc.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.10.005), indexed in Pubmed: [32089221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089221/).
61. Pagliuca S, Gurnari C, Visconte V. Molecular targeted therapy in myelodysplastic syndromes: new options for tailored treatments. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4), doi: [10.3390/cancers13040784](https://doi.org/10.3390/cancers13040784), indexed in Pubmed: [33668555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668555/).
62. Gangat N, Tefferi A. Venetoclax-based chemotherapy in acute and chronic myeloid neoplasms: literature survey and practice points. *Blood Cancer J*. 2020; 10(11): 122, doi: [10.1038/s41408-020-00388-x](https://doi.org/10.1038/s41408-020-00388-x), indexed in Pubmed: [33230098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230098/).
63. Garcia JS, Wei A, Borate U, et al. Safety, efficacy, and patient-reported outcomes of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome: a phase 1b study. *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 55–57, doi: [10.1182/blood-2020-139492](https://doi.org/10.1182/blood-2020-139492).
64. Santini V, Park S, Hamel JF, et al. Life after hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome: new strategies. *Curr Opin Hematol*. 2015; 22(2): 155–162, doi: [10.1097/MOH.0000000000000117](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000117), indexed in Pubmed: [25603477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25603477/).
65. Stermer G, Rowe JM, Ofra Y. Efficacy and safety profile of ivosidenib in the management of patients with acute myeloid leukemia (AML): an update on the emerging evidence. *Blood Lymphat Cancer*. 2021; 11: 41–54, doi: [10.2147/BLCCTS.S236446](https://doi.org/10.2147/BLCCTS.S236446), indexed in Pubmed: [34188585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34188585/).
66. DiNardo CD, Watts J, Stein E, 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(Suppl 1): 1812–1812, doi: [10.1182/blood-2018-99-111264](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111264).
67. Foran JM, DiNardo C, Watts J, et al. Ivosidenib (AG-120) in patients with IDH1-mutant relapsed/refractory myelodysplastic syndrome: updated enrollment of a phase 1 dose escalation and expansion study. *Blood*. 2019; 134(Suppl_1): 4254–4254, doi: [10.1182/blood-2019-123946](https://doi.org/10.1182/blood-2019-123946).
68. DiNardo CD, Foran J, Watts J, et al. MDS-265: ivosidenib (IVO) in patients with IDH1-mutant relapsed/refractory myelodysplastic syndrome (R/R MDS): updated enrollment of a phase 1 dose escalation and expansion study. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020; 20: S321, doi: [10.1016/s2152-2650\(20\)30977-0](https://doi.org/10.1016/s2152-2650(20)30977-0).
69. Richard-Carpentier G, DeZern A, Takahashi K, et al. Preliminary results from the phase II study of the IDH2-inhibitor enasidenib

- in patients with high-risk IDH2-mutated myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood*. 2019; 134(Suppl_1): 678–678, doi: [10.1182/blood-2019-130501](https://doi.org/10.1182/blood-2019-130501).
70. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2015; 90(4): 276–281, doi: [10.1002/ajh.23924](https://doi.org/10.1002/ajh.23924), indexed in Pubmed: [25530214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530214/).
 71. Xu F, He Qi, Li X, et al. Rigosertib as a selective anti-tumor agent can ameliorate multiple dysregulated signaling transduction pathways in high-grade myelodysplastic syndrome. *Sci Rep*. 2014; 4: 7310, doi: [10.1038/srep07310](https://doi.org/10.1038/srep07310), indexed in Pubmed: [25472472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25472472/).
 72. Garcia-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A, et al. ONTIME study investigators. Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(4): 496–508, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00009-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00009-7), indexed in Pubmed: [26968357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968357/).
 73. Navada SC, Fruchtmann SM, Odchimar-Reissig R, et al. A phase 1/2 study of rigosertib in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and MDS progressed to acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2018; 64: 10–16, doi: [10.1016/j.leukres.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.11.006), indexed in Pubmed: [29144985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29144985/).
 74. Navada SC, Garcia-Manero G, Atallah E, 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). *Blood*. 2019; 134(Suppl_1): 566–566, doi: [10.1182/blood-2019-131676](https://doi.org/10.1182/blood-2019-131676).
 75. Furukawa H, Makino T, Yamasaki M, et al. PRIMA-1 induces p53-mediated apoptosis by upregulating Noxa in esophageal squamous cell carcinoma with TP53 missense mutation. *Cancer Sci*. 2018; 109(2): 412–421, doi: [10.1111/cas.13454](https://doi.org/10.1111/cas.13454), indexed in Pubmed: [29168598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168598/).
 76. Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G, et al. Eprentapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2021; 39(14): 1584–1594, doi: [10.1200/JCO.20.02341](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02341), indexed in Pubmed: [33449813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449813/).
 77. Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, et al. Eprentapopt plus azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a phase II study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). *J Clin Oncol*. 2021; 39(14): 1575–1583, doi: [10.1200/JCO.20.02342](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02342), indexed in Pubmed: [33600210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600210/).
 78. Sekeres MA, Watts J, Radinoff A, et al. Randomized phase 2 trial of pevonedistat plus azacitidine versus azacitidine for higher-risk MDS/CMML or low-blast AML. *Leukemia*. 2021; 35(7): 2119–2124, doi: [10.1038/s41375-021-01125-4](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01125-4), indexed in Pubmed: [33483617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483617/).
 79. Sekeres MA, Watts JM, Radinoff A, et al. 653 Efficacy and safety of pevonedistat plus azacitidine vs azacitidine alone in higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS) from study P-2001 (NCT02610777). <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper135840.html> (October 18, 2021).
 80. Kröger N, Sockel K, Wolschke C, et al. Comparison between 5-azacytidine treatment and allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability (VidazaAllo Study). *J Clin Oncol*. 2021; 39(30): 3318–3327, doi: [10.1200/JCO.20.02724](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02724), indexed in Pubmed: [34283629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283629/).
 81. Heidenreich S, Ziagkos D, de Wreede LC, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients age ≥ 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(1): 44–52, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.09.027](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.027), indexed in Pubmed: [27720995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720995/).
 82. Brierley CK, Steensma DP. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2015; 169(3): 309–323, doi: [10.1111/bjh.13285](https://doi.org/10.1111/bjh.13285), indexed in Pubmed: [25659186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25659186/).
 83. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2020; 189(6): 1016–1027, doi: [10.1111/bjh.16206](https://doi.org/10.1111/bjh.16206), indexed in Pubmed: [31568568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31568568/).
 84. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(6): 786–792, doi: [10.1038/bmt.2016.20](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.20), indexed in Pubmed: [26901709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901709/).
 85. Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, et al. Comparison between upfront transplantation and different pretransplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(8): 1550–1559, doi: [10.1016/j.bbmt.2019.03.011](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.03.011), indexed in Pubmed: [30880268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880268/).
 86. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017; 35(19): 2157–2164, doi: [10.1200/JCO.2016.70.7349](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7349), indexed in Pubmed: [28463633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463633/).
 87. Wedge E, Sengeløv H, Hansen JW, et al. Improved outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine/treosulfan for patients with myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26(6): 1091–1098, doi: [10.1016/j.bbmt.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.02.010), indexed in Pubmed: [32088368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088368/).
 88. Gelder MV, Schetelig J, Volin L, et al. Monosomal karyotype predicts poor outcome for MDS/sAML patients with chromosome 7 abnormalities after allogeneic stem cell transplantation for MDS/sAML. A study of the MDS Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2009; 114(22): 293–293, doi: [10.1182/blood.v114.22.293.293](https://doi.org/10.1182/blood.v114.22.293.293).
 89. Della Porta MG, Galli A, Bacigalupo A, et al. Clinical effects of driver somatic mutations on the outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2016; 34(30): 3627–3637, doi: [10.1200/JCO.2016.67.3616](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3616), indexed in Pubmed: [27601546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601546/).
 90. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014; 32(25): 2691–2698, doi: [10.1200/JCO.2013.52.3381](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3381), indexed in Pubmed: [25092778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092778/).
 91. Claiborne J, Bandyopadhyay D, Roberts C, et al. Managing post allograft relapse of myeloid neoplasms: azacitidine and donor lymphocyte infusions as salvage therapy. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(11): 2733–2743, doi: [10.1080/10428194.2019.1605066](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1605066), indexed in Pubmed: [31046498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046498/).
 92. Zeiser R, Beelen DW, Bethge W, et al. Biology-driven approaches to prevent and treat relapse of myeloid neoplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(4): e128–e140, doi: [10.1016/j.bbmt.2019.01.016](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.01.016), indexed in Pubmed: [30658222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658222/).
 93. 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 Can-

- cer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011; 29(15): 1987–1996, doi: [10.1200/JCO.2010.30.9245](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.9245), indexed in Pubmed: [21483003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483003/).
94. 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(6): e317–e327, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30029-8), indexed in Pubmed: [31060979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060979/).
95. Rasmussen B, Göhring G, Bernard E, et al. Randomized phase II study of azacitidine ± lenalidomide in higher-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with a karyotype including del(5q). *Leukemia.* 2022; 36(5): 1436–1439, doi: [10.1038/s41375-022-01537-w](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01537-w), indexed in Pubmed: [35277655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35277655/).
96. Zeidan AM, Borate U, Pollyea D, et al. Venetoclax and azacitidine in the treatment of patients with relapsed/refractory myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2021; 138(Suppl 1): 537–537, doi: [10.1182/blood-2021-145646](https://doi.org/10.1182/blood-2021-145646).
97. Bazinet A, Jabbour E, Kantarjian H, et al. A Phase I/II study of venetoclax in combination with 5-azacytidine in treatment-naïve and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) or chronic myelomonocytic Leukemia (CMML). *Blood.* 2021; 138(Suppl 1): 535–535, doi: [10.1182/blood-2021-153086](https://doi.org/10.1182/blood-2021-153086).
98. Peterlin P, Turlure P, Chevallier P, et al. CPX 351 as first line treatment in higher risk MDS. A phase II trial by the GFM. *Blood.* 2021; 138(Suppl 1): 243, doi: [10.1182/blood-2021-145123](https://doi.org/10.1182/blood-2021-145123).
99. Montalban-Bravo G, Jabbour E, Estrov Z, et al. Updated results of a phase 1/2 study of lower dose CPX-351 for patients with Int-2 or high risk IPSS myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia after failure to hypomethylating agents. *Blood.* 2021; 138(Suppl 1): 3674–3674, doi: [10.1182/blood-2021-151493](https://doi.org/10.1182/blood-2021-151493).
100. Moyo TK, Watts J, Skikne B, et al. Preliminary results from a phase II study of the combination of pevonedistat and azacitidine in the treatment of MDS and MDS/MPN after failure of DNA methyltransferase inhibition. *Blood.* 2019; 134(Suppl_1): 4236–4236, doi: [10.1182/blood-2019-130003](https://doi.org/10.1182/blood-2019-130003).
101. Cortes JE, Wang E, Watts J, et al. Olutasidenib (FT-2102) induces rapid remissions in patients with IDH1-mutant myelodysplastic syndrome: results of phase 1/2 single agent treatment and combination with azacitidine. *Blood.* 2019; 134(Suppl_1): 674–674, doi: [10.1182/blood-2019-124360](https://doi.org/10.1182/blood-2019-124360).
102. Zeidan AM, Knaus HA, Robinson TM, et al. A multi-center phase I trial of ipilimumab in patients with myelodysplastic syndromes following hypomethylating agent failure. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(15): 3519–3527, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3763](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3763), indexed in Pubmed: [29716921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716921/).