

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Hematologijos ir onkologijos klinika

Danielius Achonen

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ BAIGIAMASIS DARBAS

Venetoklakso ir IDH inhibitorių derinių klinikinis pritaikomumas gydant refrakterią/recidyvavusią ūminę mieloleukemiją su IDH1/2 mutacijomis: atvejų analizė ir literatūros apžvalga

Clinical applicability of Venetoclax and IDH inhibitor combinations in relapsed or refractory IDH 1/2 mutated acute myeloid leukemia setting: literature review and case report

Darbo vadovas

dr. Andrius Žučenka

Katedros ar klinikos vadovas

prof. Laimonas Griškevičius

Konsultantas

Linas Davainis

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas danielius.achonen@mf.stud.vu.lt

Turinys

Įvadas.....	3
Klinika	4
Tradicinis gydymas.....	5
Taikinių terapija	6
Mutacijų tipai.....	7
PSO klasifikacija	8
Europos Leukemijos Tinklo (ELN) Klasifikacija.....	9
Fit/unfit pacientai.....	10
IDH ir 2-HG	11
Poveikis ir lokalizacija.....	12
Paplitimas ir profilis (žr. lentelė 3)	13
Bcl2 ŪML biologija, funkcijos.....	14
Hipometilinantys agentai (HMA).....	15
Atsparumo mechanizmai	17
Azacitidino kombinacijos	18
IDH inhibitoriai	19
Tripleto tyrimai	20
ACTIVE gydymo algoritmas.....	22
Naujos galimybės ŪML gydyme.....	23
PARP	23
MCL-1	24
ICI inhibitoriai	25
Menino inhibitoriai	26
Atvejų aprašymai, Atvejis 1	26
Atvejų aprašymai, Atvejis 2	30
ND Fit pacientų grupės rezultatai.....	33
ND unfit pacientų grupės rezultatai.....	34
R/R pacientų grupės rezultatai.....	36
Tripleto naudojimas, rezultatai	37
Mažų dozių chemoterapijos naudojimas, „Is being ACTIVE, enough?“	37
LD AraC5Ven14+Ivo14±DLI	38
Išvados.....	39
Priedai.....	40

Įvadas

Ūminė mieloblastinė leukemija (ŪML) yra piktybine kraujo ir kraujodaros organų liga, pasižyminti genetiniu heterogeniškumu, kuriai būdingas kloninis nesubrendusių mieloidinių kamieninių ląstelių augimas su sutrikusiais proliferacijos ir diferenciacijos procesais. Šių sutrikimų rezultatas – kloninių, ląstelių proliferacija ir ekspansija iš kaulų čiulpų į periferinį kraują, pažeista hematopoezė ir kaulų čiulpų funkcijos nepakankamumas.¹

Kaip ir daugumai kitų navikų – ŪML yra būdingos onkogenų - varančiosios mutacijos ir naviko natūralios supresijos praradimas. Yra identifikuota >5234 varančiųjų mutacijų per > 76 genus arba genomo regionus, kurios gali prisidėti prie leukemogenezės, taip pat yra nustatyta, kad ~86% pacientų sergančių ŪML turi 2 arba daugiau varančiąsias mutacijas. Be to, kiekvienam atvejui galimi dauginiai mutacijų deriniai kas dar labiau praplečia genetinę įvairovę. Todėl - kiekvieno paciento ŪML yra genetiškai unikali². Iki 3% pacientų gali būti nerasta nė vienos mutacijos.³

Remiantis ligos genetiniu profiliu, priklausomai nuo mutacijų kiekio, bei jų poveikio ligos mechanizmui, ŪML yra genetiškai stratifikuojama į palankios, vidutinės ir nepalankios rizikos grupes (*favourable, intermediate, adverse*) pagal ELN 2022 gaires.⁴ Vertinant ligos prognozę ilgalaikėje perspektyvoje taip pat yra atsižvelgiama ir į klinikinius paciento bruožus tokius kaip: amžius, lėtinės ir gretutinės ligos, klinikinė būseną, kraujodaros pažeidimo lygis, taikomi gydymo algoritmai, ir atsakas į gydymą.

Vienos iš dažniausiai nustatomų mutacijų, - izocitrato dehidrogenazės genų mutacijos, *IDH1* ir *IDH2*, pasitaikančios maždaug 15–20 % ŪML atvejų., Šios mutacijos pažeidžia ląstelės epigenetinį reguliavimą tuo sukeldamos ankstyvų ląstelių pirmtakų, blastų, diferenciacijos „bloką“ ir nekontroliuojamą kaupimąsi kaulų čiulpuose bei organizmo periferijoje – kraujyje ir organuose-taikiniuose. Nors šių mutacijų sukeliamiems ligos potipiems, pagal naujausią Europos leukemijos tinklo (ELN) klasifikacijos sistemą yra priskiriama gera prognozė gydant nustatytais algoritmais – šių mutacijų koegzistavimas su kitais genetiniais variantais gali žymiai pabloginti ligos išėitis.⁴

Šiame popieriuje bus aptariamas *IDH* mutacijų mechanizmas ŪML patogenezėje, prognostinė reikšmė bei šiuolaikinės gydymo galimybės. Taip pat bus analizuojami naujausi moksliniai tyrimai, siekiant įvertinti, optimaliausius gydymo būdus ir pristatomi 2 pacientų, kurie gavo gydymą *IDH* inhibitoriais klinikiniai atvejai.

Klinika

ŪML klinikiniai bruožai reikšmingai priklauso nuo ligos išplitimo, kaulų čiulpų nepakankamumo laipsnio bei leukeminių blastų kiekio kaulų čiulpuose bei periferiniame kraujyje. Ankstyvosiose ligos stadijose pacientai dažnai skundžiasi nespecifiniais simptomais, tokiais kaip subfebrilus karščiavimas, silpnumas, nuovargis, svorio kritimas ar padidėjęs prakaitavimas. Šie simptomai kyla dėl imuninės sistemos disreguliacijos, citokinų pertekliaus ir galimo autoimuninio poveikio, kurį sukelia leukeminės ląstelės⁵. *IDH* mutacijų turinčių ŪML atvejų klinikinis vaizdas iš esmės nesiskiria nuo bendro ŪML spektro, tačiau tyrimai rodo, kad šie pacientai gali turėti šiek tiek kitoki citokinų profilį, galimai susijusį su 2-hidroksiglutarato (2-HG) savybėmis ir poveikiu⁶.

Hematologiniai ŪML simptomai yra tiesiogiai susiję su trijų pagrindinių kraujo ląstelių linijų gamybos slopinimu kaulų čiulpuose. Dėl neutropenijos pacientai tampa itin jautrūs infekcijoms, padidėja jų dažnis, yra būdinga sunkesnė ligos eiga ir tai tampa viena pagrindinių ankstyvos mirties priežasčių⁷. ŪML taip pat yra siejama ir su grybelinėmis infekcijomis, kurios retai pasitaiko visuomenės populiacijoje. Trombocitopenija sukelia kraujavimo kliniką, pasireiškiančią petechijomis, gleivinių kraujavimu (pvz., iš nosies ar dantenų), lengvai ar net be fizinio kontakto atsirandančiomis hematomomis. Anemija – dusulį, tachikardiją ir bendrą silpnumą.

Periferinio kraujo tyrime dažnai nustatoma leukocitozė dėl blastų skaičiaus, tačiau kai kuriais atvejais gali būti stebima leukopenija. Visada įtariant piktybinį kraujo susirgimą yra atliekama leukograma blastams ar kitokioms nebrandžioms formoms aptikti.

Kiti klinikiniai bruožai atsiranda dėl blastų infiltracijos į audinius. Vienas iš dažnų to pasireiškimų yra dantenų sutinimas, hipertrofija. Splenomegalija ar hepatomegalija taip pat gali būti stebimos. Centrinės nervų sistemos (CNS) infiltracija, nors ir pasitaiko rečiau nei 5 % ŪML atvejų, tačiau gali sukelti sunkius neurologinius simptomus, tokius kaip galvos skausmas, pykinimas, vėmimas ar regėjimo sutrikimai². *IDH* mutaciją turintys pacientai gali turėti kiek didesnę CNS plitimo riziką, ypač esant kartu su kitomis nepalankiomis mutacijomis, tačiau šie duomenys dar reikalauja platesnių tyrimų⁴.

Diagnostika: Standartiškai aptikus blastus kraujo mikroskopinio tyrimo metu, yra atliekama kaulų čiulpų trepanobiopsija. Tiksliam ligos potypiui nustatyti: kaulų čiulpų citologija, citocheminės blastų reakcijos mieloperoksidazei (*MPO*), nespecifinė esterazei (*NSE*); blastų populiacijos fenotipavimas tėkmės citometrijos tyrimu. Taipogi užsakoma standartinė paletė dažniausioms genetinėms aberacijoms aptikti

Tradicinis gydymas

Chemoterapijos istorija hematologijoje prasidėjo po I pasaulinio karo, kai onkologijoje pirmą kartą pradėtas taikyti citotoksinis gydymas kuris rėmėsi nitritinių (garstyčių) dujų pagrindu. Šios cheminės medžiagos, iš pradžių naudotos kaip cheminiai ginklai, parodė gebėjimą slopinti greitai besidalijančias ląsteles, o tai paskatino jų pritaikymą gydant piktybinius navikus.

Vieni iš pirmųjų vaistų, tinkamai ištirtų ir pritaiktų hematologiniams pacientams, buvo alkilinio agentai, tokie kaip treosulfanas ir melfalanas, kurie XX a. 4-ajame dešimtmetyje pradėti naudoti limfomų gydymui. 1940-aisiais metais paskelbti klinikinių tyrimų rezultatai patvirtino šių vaistų efektyvumą naikinant vėžines ląsteles, o tai padėjo pagrindą šiuolaikinei chemoterapijai.⁸

Svarbus etapas buvo 1950-ieji metai, kai hematologijoje pradėti naudoti antimetabolitai – metotreksatas ir 6-merkaptopurinas (6-MP). Šie vaistai, slopindami DNR ir RNR sintezę, tapo esminiais leukemijos gydymo komponentais ir žymėjo perėjimą prie tikslingesnių terapinių metodų. Vėliau atsirado ir paskutinė vaistų grupė – antraciklinai.⁹

Alkilinio agentai, tokie kaip ciklofosfamidai, melfalanas, busulfanas ir ifosfamidai, veikia DNR, pridėdami alkilines grupes prie purino arba pirimidino bazių, sukeldami jų pažeidimus, kas veda į ląstelių žūtį.⁹

Antimetabolitai (metotreksatas, 6-MP, fludarabinas, citarabinas(AraC)) slopina biochemines reakcijas, būtinas nukleorūgščių sintezei, taip trikdydami ląstelių dalijimąsi ir replikaciją.⁹

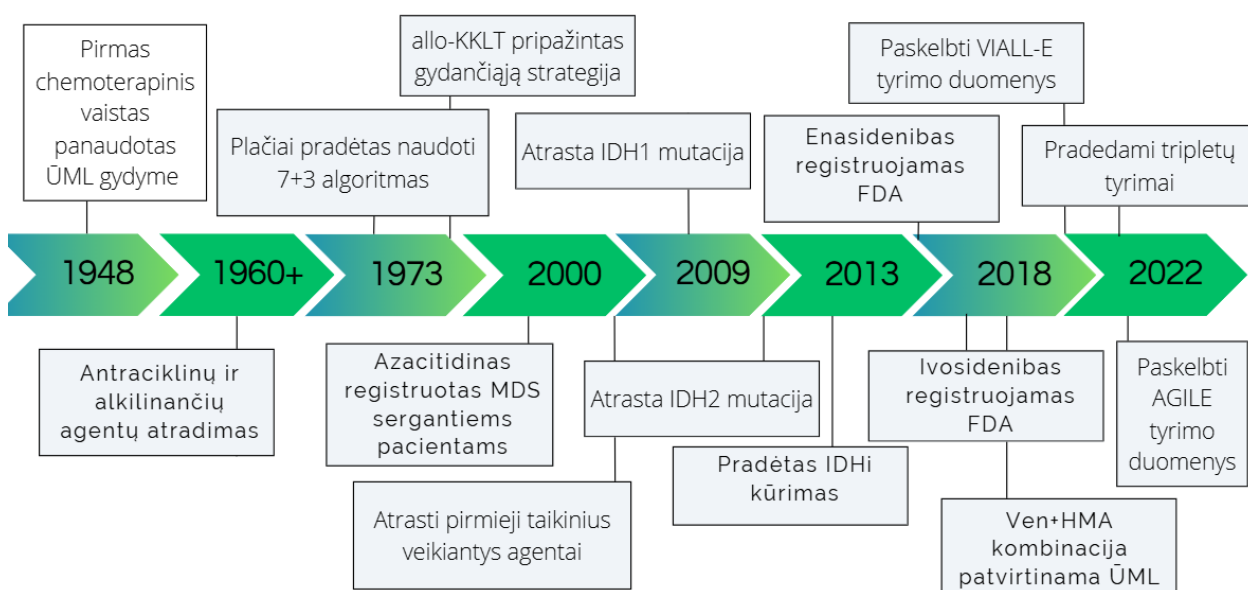
Antraciklinai (doksorubicinas, epirubicinas, idarubicinas) sukelia DNR pažeidimus per oksidacinį stresą ir topoizomerazės II slopinimą, efektyviai naikindami greitai besidalijančias leukemines ląsteles.⁹

Visas ŪML gydymo procesas yra sąlygiškai skirstomas į indukcijos ir konsolidacijos fazes. Indukcijos tikslas – morfologinė remisija, kraujodaros atsistatymas ir būklės pagerėjimas. Konsolidacijos ir allo-KKLT – visų likutinių, po indukcijos likusių, leukemijos ląstelių sunaikinimas

Galutinis tikslas – pasiekti neigiamą minimalią likutinę ligą (MRD) – tašką kai ne viena blastų ląstelė nėra aptinkama naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR), tėkmės citometrijos arba kitokius metodus.

Alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (allo-KKLT) laikoma potencialiai gydančiu metodu, nes donoro imuninės ląstelės atpažįsta ir naikina likusias leukemines ląsteles, vadinamasis ‘transplantato prieš leukemiją’ (*Graft versus Leukemia*, GVL) efektas, kai dėl HLA netapatumo sukyla imuninis atsakas.¹⁰

Nors *IDH* mutaciją turintiems pacientams tradicinio gydymo efektyvumas yra ribotas dėl epigenetinių pakitimų, atsparumo oksidaciniam stresui, geros bendros fizinės būklės (*fit*) vis dar gali būti taikoma tradicinė chemoterapija. Kitapus, *unfit* pacientams vis labiau yra taikoma hipometilinančių agentų ir taikinių terapijos kombinacija.¹¹ Vis dėl to allo-KKLT išlieka „gydančiuoju“ variantu ir yra svarstoma *fit* pacientams.¹² žr. grafikas 1



Grafikas 1

Taikinių terapija

Taikinių terapija – tai gydymo metodas, naudojantis vaistus, skirtus specifiskai veikti molekulinis taikinius, susijusius su vėžio ląstelių augimu, siekiant sumažinti žalą sveikoms ląstelėms. Pirmieji žingsniai taikinių terapijos vystyme buvo žengti XX a. pabaigoje, kai mokslininkai identifikuoti specifinius vėžio ląstelių molekulinis pažeidimus, tokius kaip onkogenai ir naviko slopintojų genai, ir pradėti kurti vaistus, selektyviai veikiančius šiuos taikinius.¹³

Tikslinės terapijos mechanizmo esmė yra nukreipta į specifinius molekulinis pažeidimus, atsakingus už naviko formavimąsi, proliferaciją ar atsparumą apoptozei. Skirtingai nuo chemoterapijos, taikinių terapija selektyviai slopina naviko ląstelėms būdingus procesus, sumažindama nepageidaujamą poveikį sveikiems audiniams. Kiti tikslinio gydymo mechanizmai apima angiogenezės inhibiciją, DNR metilinimo reguliavimą bei organizmo imunomoduliaciją prieš piktybines ląsteles.¹⁴

Mutacijų tipai

ŪML randamos mutacijos gali būti skirstomos pagal dviejų smūgių leukemogenezės modelį, pagal kurį mutacijos skirstomos į dvi pagrindines klases: I klasės mutacijos, kurios aktyvuoja proliferaciją, ir II klasės mutacijos, sutrikdo normalią mieloidinių ląstelių diferenciaciją ir apoptozę. Per pastarąjį dešimtmetį taip pat identifiukuota trečioji mutacijų klasė, trikdanti epigenetinį reguliavimą ir genų raišką.^{13,15} (žr. paveikslas 1)

Proliferaciją skatinančios mutacijos (I klasė) aktyvuoja signalines kaskadas, skatinančias nekontroliuojamą ląstelių augimą, dauginimąsi ir išgyvenamumą. Tarp gerai žinomų I klasės mutacijų galima išskirti:

Mutacijos FMS susijusioje tirozino kinazėje 3 (*FLT3*), kurios dažniausia pasireiškia vidinės tandemų dublikacijos domene (*FLT3-ITD*) arba taškinės mutacijos tirozino kinazės domene (*FLT3-TKD*), kurios aktyvuoja ląstelės proliferacinius mechanizmus.¹; mutacijas Januso kinazės gene 2 (*JAK2*), rečiau pasitaikančias ŪML, bet susijusias su mieloproliferacinėmis ligomis, kurios gali transformuotis į ŪML¹, bei mutacijas naviko slopintojų genui *TP53*, nors ir retos, siejamos su itin nepalankia prognoze ir atsparumu gydymui. Dėl sutrikusios p53 veiklos, ląstelėje laiku neįvyksta apoptozė ir skatina ligos patogenezę¹⁵.

Diferenciaciją blokuojančios mutacijos (II klasės mutacijos) sutrikdo normalią mieloidinių ląstelių diferenciaciją, dėl ko kaulų čiulpuose kaupiasi nesubrendusios ląstelės, charakterizuojančios ŪML. Tarp klasikinių II klasės mutacijų galima paminėti: mutacijas nukleofosmino gene (*NPM1*), kurios yra viena iš dažniausių ŪML mutacijų (~30 % atvejų) ir siejamos su geresne prognoze, ypač esant izoliuotoms *NPM1* mutacijoms be *FLT3-ITD*.¹

Epigenetinio reguliavimo mutacijos (III klasės mutacijos) atlieka DNR metilinimą, keičia chromatinio struktūrą ir genų ekspresiją. Tarp pagrindinių epigenetinių reguliatorių mutacijų galima išskirti: Mutacijas izocitrato dehidrogenazės 1 ir 2 genuose (*IDH1* ir *IDH2*), mutacijas ten-eleven translocation 2 gene (*TET2*), ir DNR metiltransferazės 3A genuose (*DNMT3A*), kurie abu atsakingi už DNR metilinimo balansą.

ŪML mutacijų paplitimas

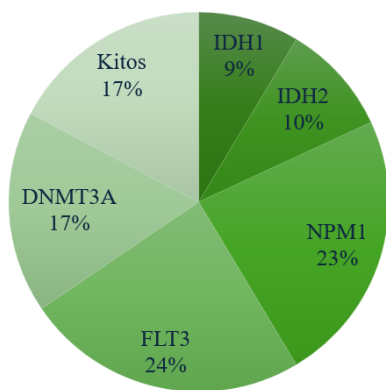


Diagrama Y

PSO klasifikacija

Pirmoji klasifikacinė sistema, sukurta, bei pavadinta prancūzų-amerikiečių-britų (FAB) tarptautiškai pripažinta ir pradėta taikyti, 1976 m. Ši sistema skirstė ŪML potipius morfologiškai, pagal ląstelių kilmę ir diferenciacijos laipsnį ¹⁶. FAB klasifikacija buvo reikšminga tuo metu, tačiau ji turėjo ribotą klinikinį pritaikomumą dėl mažo dėmesio molekuliniams ir genetiniams ligos aspektams.

2001 m. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) pirmą kartą įtraukė FAB sistemą į naujai sudarytą ŪML klasifikaciją, pripažindama genetines anomalijas kaip esminius diagnostinius ir prognostinius rodiklius. Ši redakcija buvo pirmoji, kuri apibūdino genetinį ligos profilį kaip esminį faktorių ligos etiologijoje ir patogenezėje.

Istoriškai ŪML diagnostikai buvo nustatyta 20% blastų procentinė riba, tačiau šiuo metu naujausioje 2022 m. redakcijoje ji buvo pašalinta pabrėžiant genetinės informacijos prioritetą prieš morfologinius kriterijus. Šis pokytis atspindi naują požiūrį, kuriame prioritetas teikiamas genetiniams rodikliams ir jų poveikiui ligos patogenezei, o ne vien blastų procentinei išraiškai ⁴.

PSO klasifikacijos redakcija apibrėžia visas mieloidines neoplazijas į tris subgrupes: mieloidinių pirmtakų sutrikimai, mielodisplastinės neoplazijos, bei ūminė mieloidinė leukemija. Ūminė mieloidinė leukemija ir mielodisplastiniai navikai yra smulkiau klasifikuojami priklausomai nuo žinomos varančiosios mutacijos, ir jeigu jos nėra – yra taikomas morfologinis ligos apibrėžimas. Pagal naujausią (2022 m.) redakciją yra išskiriamos ŪML su pasikartojančiomis genetinėmis aberacijomis (ŪML-DGA), ŪML su MDS susijusiais pokyčiais (ŪML-MDS) ir ŪML pagal diferenciaciją (ŪML-Di).

Europos Leukemijos Tinklo (ELN) Klasifikacija

Kaip PSO klasifikacinės sistemos, alternatyva - Europos Leukemijos Tinklas (ELN) sukūrė savo klasifikacijos sistemą kuri kartu su PSO, išlieka pagrindiniais būdais ŪML diagnozės, gydymo strategijos ir prognozės nustatyme. ELN klasifikacijos sistemos pagrindinis tikslas – skirstyti ŪML variantus į palankios, vidutinės ir nepalankios rizikos grupes (angl. *favourable, intermediate, adverse*), remiantis citogenetiniais ir klinikiniais veiksniais.⁵

Šiuo metu išliekantis raktinis skirtumas nuo PSO sukurtos sistemos, - kad PSO klasifikacija yra tikslingai nukreipta į ŪML diagnostiką, ligos atradimą pagal žinomą mutaciją ir/arba blastų procentinę ribą, tuo tarpu ELN yra nukreipta į ligos stadijavimą ir optimalaus gydymo algoritmo parinkimą.⁵

Esminės ELN rekomendacijos naudojamos klinikinėje praktikoje yra 2022 m. ir 2024 m. išleisti klasifikacijos papildymai, atitinkamai aprašantys *fit* pacientus gydomus intensyvia chemoterapija (ELN 2022 m.), ir vyresnio amžiaus bei *unfit* pacientus kuriems taikomas HMA ir tikslinių inhibitorių paremtas gydymas (ELN 2024 m.).

Pagrindinis ŪML būdingų mutacijų išskirstymas į rizikos grupes buvo publikuotas jau 2022 m. ir tolimesnė redakcija jį tik papildė įtraukdama *IDH*, o taipogi Kirsten Rat Sarcoma onkogeno homologo (*KRAS*) ir Mixed lineage leukemia 2 (*MLL2*) mutacijas.

Paskutinė ELN 2024 m. redakcija papildė buvusį leidinį o taipogi reikšmingai pakeitė *IDH1/IDH2* mutacijų padėtį, suteikdama daugeliui jų palankios prognozės statusą, ypač *unfit* pacientams, kuriems taikomas mažiau intensyvus gydymas HMA, pvz. azacitidinu (Aza) ir taikinių terapija. Pagal šią redakciją: *IDH1* mutacija visais atvejais laikoma geros prognozės rodikliu, jei nėra gretutinių *FLT3* arba *TP53* mutacijų. Šis pokytis pagrįstas III fazės randomizuotu klinikiniu tyrimu, kurį atliko De Botton ir kt., parodžiusiu, kad azacitidino ir ivosidenibo (Aza/Ivo) derinys, palyginti su azacitidinu ir placebo (Aza/Pbo), padidina bendrą išgyvenamumą (OS) nuo 7,9 mėnesių iki 24,0 mėnesių *unfit* pacientams su *IDH1* mutacijomis. Tolimesni tyrimai parodė, kad Aza/Ivo derinys gali padidinti OS iki 29,3 mėnesių, pabrėžiant šios terapijos efektyvumą.⁴

IDH2 - ypač R140Q mutacija, taip pat gali būti priskiriama palankios rizikos grupei, jei nėra nepalankių gretutinių mutacijų (pvz., *ASXL1*, *TP53*). *IDH2* R172K mutacija išlieka vidutinės ar nepalankios rizikos, priklausomai nuo kitų genų pokyčių, dėl intensyvesnio 2-HG poveikio ir blogesnės prognostinės vertės.⁴

Fit/unfit pacientai

Pastaraisiais metais įvestos sąvokos *fit* ir *unfit* pacientai tapo svarbiu konceptu, padedančiu diferencijuoti pacientus pagal jų gebėjimą toleruoti intensyvų gydymą.

Fit pacientai yra tie, kurie yra pakankamai geros fizinės būklės, kad galėtų toleruoti intensyvią chemoterapiją, bei allo-KKLT. Jie paprastai turi gerai kontroliuojamas gretutines ligas, gerą organų funkciją ir dažniausiai yra jaunesnio ar vidutinio amžiaus. Intensyvi chemoterapija suteikia didelę visiškos remisijos (CR) tikimybę (60–80%), ypač jaunesniems pacientams.⁵

Unfit pacientai yra tie, kuriems intensyvus gydymas yra per daug toksiškas dėl amžiaus (>65–70 metų), prastos bendros būklės (pvz., ECOG ≥ 2) arba sunkių gretutinių ligų. Šiai grupei dažniau pasirenkamos mažiau intensyvios arba tik paliatyvios terapijos strategijos. Esant taikinio mutacijoms, (*IDH1/2*, *FLT3*) -visiems *unfit* pacientams taikomi HMA ir Venetoklakso deriniai o tik *IDH1* mutaciją turintiems HMA su *IDH1* inhibitorius. Taip pat, dauginės kitos vaistų kombinacijos yra taikomos klinikinėje praktikoje būdami klinikinių tyrimų arba *off-label* būsenoje.

Kita plačiai naudojama terapija apima venetoklaksą su HMA arba mažomis citarabino dozėmis, kas duoda atsaką veiksmingą daugeliui *unfit* pacientų. Ši terapija pasižymi aukštu bendro atsako dažniu (ORR ~65–75%) ir gerai toleruojamu toksiškumo profiliu. Mažos citarabino dozės arba simptominis gydymas gali būti tinkamas tiems pacientams, kurių būklė yra itin sunki.¹⁷

Tiksli *fit/unfit* klasifikacija išlieka subjektyvi, nes nėra universaliai pripažintų kriterijų. Klinikiniai įrankiai, tokie kaip Hematopoietinių kamieninių ląstelių transplantacijos komorbidiškumo indeksas (HCT-CI), padeda nustatyti paciento tinkamumą intensyviui gydymui.¹⁷(žr. lentelė 1)

Kriterijus	Fit pacientai	Unfit pacientai
Amžius	<65–70 m.	>65–70 m.
ECOG balas	0–1	≥ 2
Gretutinės ligos	Gerai kontroliuojamos/nėra	Sunkios, blogiau gydomos
Gydymo toleravimas	Gali toleruoti intensyvią chemoterapiją	Tinka mažiau intensyvus gydymas

Lentelė 1

IDH ir 2-HG

Izocitrato dehidrogenazės geno, *IDH1/IDH2* mutacijos, aptinkamos maždaug 10-20 % ŪML atvejų, lemia onkometabolito 2-hidroksiglutarato (2-HG) gamybą, kuris sutrikdo DNR ir histonų „priežiūrą“, sukelia epigenetinį disreguliavimą ir diferenciacijos bloką. 2-HG pagal savo chemines savybes aprašoma ($\text{HOOC-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$), gali būti smulkiau suskirstyta į R-2-HG ir S-2-HG izomerus priklausomai nuo molekulinės erdvinės struktūros. R izomeras atitinka dešinę poziciją (D-2-HG), o S izomeras – kairę (S-2-HG). ŪML kontekste – 2-HG referuoja į R izomerą dėl jo protoonkogeninio veikimo.¹⁸

Pirmą kartą jos buvo identifikuotos ŪML 2009 m., kai Mardis ir kt. atliko viso genomo sekoskaitą pacientui, sergančiam *de novo* ŪML, atskleidami *IDH1* R132C mutaciją. Šis atradimas, remdamasis ankstesniais glioblastomos tyrimais¹⁹ padėjo atskleisti šių mutacijų funkcijas, 2-HG vaidmenį ir buvo paskleistas pasauliui 2010 m. „Nature“ žurnale.²⁰

IDH1 ir *IDH2* genai koduoja izocitrato dehidrogenazės, fermentus, dalyvaujančius Krebso cikle ir konvertuojančius izocitrata į α -ketoglutaratą (α -KG). Antrinė šių fermentų funkcija, yra NADP+ redukcija į NADPH, kuris yra būtinas palaikyti ląstelių oksidacijos-redukcijos balansą, neutralizuoti oksidacinį stresą ir išlaikyti homeostazę²¹. *IDH1* veikia citoplazmoje, o *IDH2* – mitochondrijose, abu užtikrindami ląstelės metabolinį stabilumą.²²

Įvykus šių fermentų mutacijoms, pasikeičia fermentų funkcija, atsiranda neomorfinė savybė – konvertuoti α -KG į 2-HG, kuris kaupiasi ląstelėse ir veikia kaip onkometabolitas.¹⁹

2-HG dėl panašios struktūros konkurencingai slopina nuo α -KG priklausomus fermentus, tokius kaip TET2, histonų demetilazes ir *HIF-PHD*. Šių fermentų tikslas yra DNR, bei histonų demetilinimas epigenetiškai „atidarantis“ reikiamų genų raišką.^{23,24}

TET2 atlieka DNR „priežiūros“ funkciją katalizuodamas „metilinto“ 5-metilcitozino (5mC) konvertavimą į 5-hidroksimetilcitoziną (5hmC), kas yra pirmas žingsnis DNR demetilinimo procese.²² DNR demetilinimas leidžia chromatinui įgyti prieinamą struktūrą, palankią DNR transkripcijai.²⁴

Histonų demetilazės atlieka tolimesnius žingsnius metilo grupes nuo histonų šalinimo procese, taip leidžiant aktyvuoti transkripciją.²¹ 2-HG slopina šių fermentų veiklą dar labiau sutrukdydamas normaliam chromatinui perėjimui į transkripcijai palankią būseną ir dar labiau slopina genų ekspresiją.²⁴

Hipoksijos Indukuojančios Faktoriaus Prolidhidroksilazės (*HIF-PHD*): HIF-1 α yra transkripcijos veiksnys, kuris normaliomis sąlygomis yra pastoviai gaminamas ir degraduojamas *HIF-PHD* tam, kad pastebėti ląstelės hipoksiją. Esant hipoksinei būsenai - HIF-1 α nėra suskaidomas, kaupiasi ląstelėje ir sukelia kompensacinį atsaką į hipoksiją. Kai HIF-PHD yra slopinamas besikaupiančio 2-HG, HIF-1 α nustoja būti skaidomas, kaupiasi ląstelėje ir sukuria pseudo-hipoksinę aplinką. Gerėja kraujotaka kaulų čiulpuose, leukeminės ląstelės tampa atsparesnės apoptozei, greičiau proliferuoja, greitėja metabolizmas, kas prisideda prie leukemogenezės.²² Tokiais atvejais ląstelė yra ypač priklausoma nuo atsarginių išgyvenimo mechanizmų, tokių kaip „*B-cell lymphoma 2*“ (*BCL2*).¹⁹

Mieloidiniai pirmtakai (*common myeloid progenitor*) nebegali diferencijuotis į subrendusias kraujo ląstelių formas, jos lieka nesubrendusioje būsenoje, sutrinka normalūs metabolizmo ir apoptozės procesai.^{23,24}

Poveikis ir lokalizacija

Šie fermentai fiziologinėmis sąlygomis atlieka tą pačią funkciją, tačiau esminis funkcijos skirtumas slypi tame, kad *IDH1* atlieka izocitrato konvertavimą į α -KG citozolyje, o *IDH2* mitochondrijose. Dėl šio lokalizacijos skirtumo atsiranda skirtingas poveikis į ląstelės vidinius mechanizmus per *IDH2* užkuriamą oksidacinį fosforilinimą ir reaktyviųjų deguonies radikalų (OXPHROS) atlaisvinimą. (žr. lentelė 2)²⁵

Poveikis	<i>IDH1</i> (Citozolis)	<i>IDH2</i> (Mitochondrija)
Lokalizacija	Citoplazma ir peroksisomos	Mitochondrija
α-KG ir 2-HG produkcija	Produkuoja α -KG ir 2-HG į citozolį	Produkuoja α -KG ir 2-HG į mitochondriją
Redox balansas	Mažina NADP kiekį citozolyje sukeldami oksidacinį stresą	Mažina NADP kiekį mitochondrijoje slopindami deguonies radikalų (ROS) detoksikaciją ir skatindami oksidacinį stresą
Poveikis Krebso ciklui	Ribotas efektas	Tiesioginis efektas dėl sutrikusio mitochondrijos metabolizmo
Poveikis ATP produkcijai	Silpnesnis poveikis	Tiesiogiai sutrikdo ATP sintezę (OXPHOS)

Lentelė 2

Šių skirtumų pasekmės – silpnesnis *IDH1* ir intensyvesnis *IDH2* poveikis leukemogenezei, visiškas Krebso ciklo veiklos sutrikdymas. Tam kad palaikyti ląstelės išgyvenimą, vyksta intensyvus glutaminolizės procesas, kur aminorūgštis glutaminas yra sunaudojama tarpiniams ciklo produktams atstatyti ir energijos balansui palaikyti.²⁶

Paplitimas ir profilis (žr. lentelė 3)

Genas	Dažnis nuo visų atvejų	Dažniausia mutacija	Kitos mutacijos
<i>IDH1</i>	~8-17%	R132H (~55-60%)	R132C (~25%), R132S (~5%), R132G(~5%), R132L
<i>IDH2</i>	~ 12-19%	R140Q (~80%)	R172K (~20%)

Lentelė 3

„The Cancer Genome Atlas“ (TCGA) programos audinių biobanko tyrime, ŪML kohortoje *TET2* mutacijos buvo aptiktos 10–15 % *IDH1*-mutuotų atvejų, tačiau dėl jų susijusių funkcijų ir perteklinio veikimo jų tarpusavio pasikartojimo dažnis yra mažesnis.¹

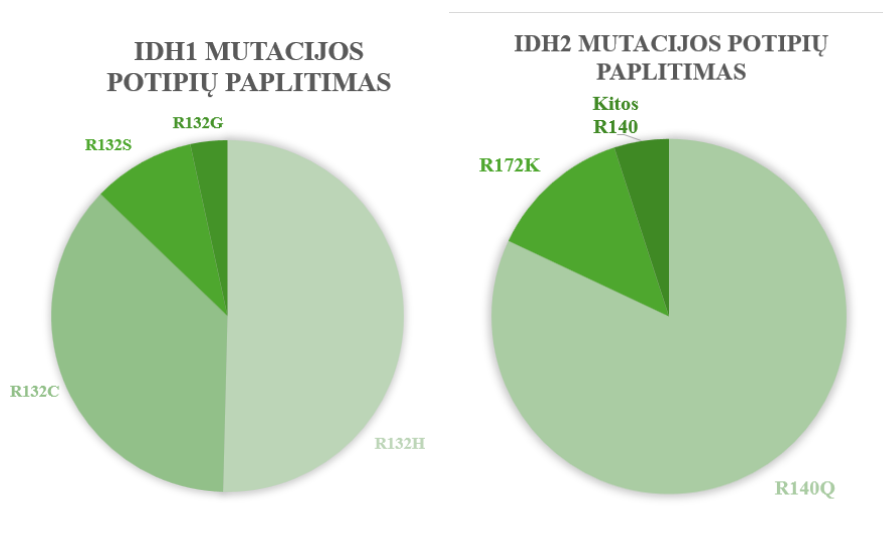


Diagrama X

Naujausiais duomenimis - *IDH1* mutacijos pasireiškia 8–17 %, o *IDH2* – 12–19 % pacientų. Pati mutacija gali būti lokalizuota keliose pozicijose. Dažniausia - *IDH1* geno funkcija sutrinka dėl arginino (R) 132 pozicijos mutacijų, kurios keičia fermento aktyvumą. Dažniausia *IDH1* mutacija yra R132H, sudaranti daugiau nei 90 % visų *IDH1* mutacijų kitose navikuose, tačiau ŪML šis skirtumas nėra toks ryškus, ir ji yra randama tik apie 55-60% atvejų. Kitos mutacijos, tokios kaip R132C (antra dažniausia), R132S, R132G ir R132L, pasitaiko, nors ir rečiau.^{3,11}

Dažniausiai *IDH* mutuotiems pacientams yra būdingas normalus kariotipas (>80% atvejų). Nepalankios citogenetinės aberacijos (pvz., kompleksinis kariotipas) yra retos (<10 %),^{4,26} o kartu pasireiškiančios mutacijos, tokios kaip *DNMT3A*, Serino/Arginino-turintis spleicingo faktorius (*2SRSF2*) ir su *runt* siejamas transkripcijos faktorius 1 (*Runt-related Transcription Factor 1*, *RUNX1*), pagal De Botton tyrimo duomenis, neturi neigiamos įtakos prognozei, jei taikomas Aza/Ivo derinys.^{4,26} *DNMT3A* mutacijos – apie 15–40 % *IDH1*-mutuotų ŪML atvejų, o tai rodo stiprią molekulinę sąveiką. Ši mutacija susijusi su *de novo* DNR metiliniu, o jo mutacijos dar labiau sustiprina epigenetinį nestabilumą ir leukeminę transformaciją.³

Bcl2 ŪML biologija, funkcijos

BCL-2 (B-cell lymphoma 2) baltymas yra antiapoptotinis reguliatorius, esantis mitochondrijos išorinėje membranoje. Šis baltymas priklauso *Bcl-2* šeimai, kuri apima tiek proapoptotinius, tiek antiapoptotinius narius, ir veikia mitochondrijų išorinėje membranoje, slopindamas citochromo C išleidimą į citoplazmą, kas užkerta kelią kaspazių aktyvacijai ir apoptozės vykdymui.²⁷

Bcl-2 mechanizmas apima tiesioginį sąveikavimą su BH3 domeno baltymais, tokiais kaip *BIM*, *BID* ir *PUMA*, kurie paprastai stimuliuoja proapoptotinius BAK ir BAX faktorius, skatindami mitochondrijų pralaidumą ir citochromo C išleidimą. Kai *Bcl-2* ekspresija intensyvėja, jis suriša šiuos BH3 baltymus, sumažindamas jų poveikį BAK ir BAX, taip užtikrindamas ląstelės išgyvenamumą.²⁷

Normaliose ląstelėse *BCL-2* lygis yra griežtai reguliuojamas ir užtikrina, kad apoptozė vyksta tik esant reikiamoms sąlygoms. Tačiau, navikinėse ląstelėse *BCL-2* ekspresija yra padidėjusi, o tai sukelia padidėjusį ląstelės atsparumą apoptozei, jos išgyvenamumą ir atsparumą chemoterapijai. Esant didelei *BCL-2* perteklinei ekspresijai, dėl to kad labai daug proapoptotinių BH3 baltymų yra surišta, ląstelė tampa beveik „nemirtinga“ ir nereaguoja į apoptozės signalą net esant kritinei hipoksijai, chemoterapijos, radiacijos, kritinio metabolinio streso kuriamoms sąlygoms.²⁸

Taip pat *BCL-2* perteklinė ekspresija sukelia mitochondrijų pralaidumo poros *mitochondrial permeability transition pore (PTP)* užsiblokavimą, kas neleidžia normaliai funkcionuoti „atsarginiam“ apoptozės keliui. Dėl to navikinėse ląstelėse yra slopinama oksidacinio streso sukelta apoptozė.²⁹

Svarbu paminėti, kad dėl didelės *BCL-2* ekspresijos leukeminėse ląstelėse šis baltymas tampa taikiniu specifinei terapijai. BH3 mimetikai, tokie kaip venetoklaksas, jungiasi prie *BCL-2* baltymo „atrakindami“ *BIM*, *PUMA* baltymus, ir tuo atstatydami apoptozės procesą.^{14,30}

BCL2 yra ypač reikšmingas *IDH1/2* mutuoatoms ląstelėms, nes dėl NADP redukcijos, sukeliama oksidacinio streso, priklausomybės nuo glutamino jis tampa vienu pagrindinių ląstelės išgyvenimo kelių.³⁰

BCL2 -> *BH3* domenai -> *BAK*, *BAX* -> *Citochormas C* -> *Apoptozė*

Hipometilinantys agentai (HMA)

Azacitidinas ir decitabinas yra hipometilinantys agentai, plačiai naudojami ŪML gydyme. Šie vaistai veikia kaip citozino analogai, nukreipti prieš DNR metiltransferazės (*DNMT*) fermentus, kurie yra atsakingi už metilo grupių pridėjimą prie citozino liekanų, ir genų nutildymą. Tai atkuria genų, atsakingų už diferenciaciją, apoptozę ir naviko slopinimą, aktyvumą.³¹

Mechaniniu požiūriu azacitidinas ir decitabinas yra citozino analogas, kurie, patekę į ląstelę, paverčiami aktyviomis formomis – atitinkamai 5-aza-2'-citidino trifosfatu (azacitidinas) ir 5-aza-2'-dezoksicitidino trifosfatu (decitabinas). Šios aktyviosios formos įsiterpia į DNR grandinę replikacijos metu, sudarydamos kovalentinius ryšius su *DNMT* fermentais. Šis mechanizmas sukelia *DNMT* degradaciją, lemia metiluotų DNR fragmentų skilimą ir laipsnišką DNR hipometilinimą.^{20,32} Skirtingai nuo azacitidino, kuris įtraukiamas tiek į DNR, tiek į RNR, decitabinas yra specifinis DNR hipometiliuojantis agentas, pasižymintis didesniu afinitetu DNR ir mažesniu poveikiu RNR.³²

Azacitidino selektyvumas susijęs su jo veikimu greitai besidalijančiose ląstelėse, kurios dažnai pasižymi hipermetilintais naviko slopinimo genais.³³ Be to, šie vaistai gali moduluoti HIF-1 α kelią, sumažindami pseudo-hipoksinę būseną ir susijusį atsparumą apoptozei.²⁴ Vis dėl to, azacitidinas nėra visiškai selektyvus – normalios proliferuojančios audinių ląstelės taip pat gali būti paveiktos, sukeldamos šalutinius poveikius: hematotoksiškumą (anemiją, neutropeniją, trombocitopeniją), virškinimo sutrikimus, nuovargį ir injekcijos vietos reakcijas.^{31,34} Decitabinas, dėl savo specifinio poveikio DNR, gali turėti šiek tiek didesnę hematotoksiškumo poveikį nei azacitidinas, tačiau abu vaistai yra gerai toleruojami, ypač lyginant su intensyvia chemoterapija.^{22,34}

Venetoclax

Venetoklaksas yra selektyvus *BCL-2* baltymo inhibitorius, BH3 mimetikas, skirtas navikinių ląstelių apoptozei skatinti. *BCL-2* yra antiapoptotinis baltymas, lokalizuotas mitochondrijų išorinėje membranoje, kuris slopina apoptozės mechanizmus, reguliuodamas mitochondrijų pralaidumą ir blokuodamas citochromo C išsiskyrimą.^{14,27} ŪML kloninėse ląstelėse *BCL-2* dažnai būna pernelyg išreikštas, dėl ko jos tampa atsparios apoptozei ir išgyvena net esant chemoterapijos ar kitų toksinių sąlygų poveikiui, tokiam kaip oksidacinis stresas ar hipoksija.²⁸

Mechaniniu požiūriu venetoklaksas yra BH3 mimetikas – molekulė, struktūriškai ir funkcionaliai imituojanti endogeninius proapoptotinius baltymus, turinčius BH3 domeną. Ši struktūrinė ypatybė leidžia venetoklakso konkurencingai jungtis prie *BCL-2*, taip neutralizuojant jo antiapoptotines savybes. Venetoklaksas pasižymi dideliu afinitetu *BCL-2* baltymui, prie kurio jis jungiasi, „išlaisvindamas“ proapoptotinius BH3 domeno baltymus, tokius kaip BIM, BID ir PUMA. Šie baltymai inicijuoja mitochondrijų išorinės membranos pralaidumą per BAK ir BAX fermentų aktyvaciją, skatindami citochromo C išsiskyrimą į citoplazmą. Tai aktyvuoja kaspazių kaskadą, kuri galiausiai veda į ląstelės žūtį.¹⁴

Standartiškai – Venetoklaksas pradedamas skirti 100 mg dienos doze ir eskaluojamas iki 400 mg/d. arba daugiau siekiant išvengti su tumoru lize susijusių komplikacijų. ŪML ląstelėse, kurios yra priklausomos nuo *BCL-2* signalų, venetoklaksas greitai inicijuoja apoptozę, o sveikos ląstelės, turinčios mažesnę *BCL-2* ekspresiją, dažniausiai lieka mažiau paveiktos.²⁸ Klinikiniai tyrimai parodė, kad venetoklakso derinys su HMA, žymiai pagerina remisijos dažnį ir bendrą išgyvenamumą (OS) pacientams, netinkantiems intensyviai chemoterapijai. VIALE-A tyrimo (DiNardo et al., 2020) duomenimis, kad Aza/Ven derinys pasiekia ORR apie 66,4 %, (CR) ar kompleksine remisija (CRi) pasiekta ~36,7 % pacientų, o bendro išgyvenamumo mediana siekė 14,7 mėnesius, palyginti su 9,6 mėnesiais placebo grupėje.

IDH-mutuotoje ŪML 2-HG slopina mitochondrijų funkciją ir skatina apoptozės atsparumą, todėl *IDH*-mutuotos ląstelės tampa ypač jautrios *BCL-2* inhibicijai. Klinikiniai tyrimai rodo, kad taikant venetoklakso *IDH*-mutuotiems pacientams, CR/CRi dažnis siekia ~40 %, su vidutine atsako trukme nuo 6 iki 12 mėnesių, priklausomai nuo gretutinių mutacijų^{11,35}

Žr. lentelė 4

Tyrimas (NCT ID)	Kombinacija	Populiacija	n	ORR (%)	CR/CrC (%)	mOS (mėn.)
NCT03471260	Ven/Ivo ± Aza	IDH1-mut ŪML/MDS	91	78–100	67–90	-
NCT03404193	Ven/Dec ± IDHi	IDH1/2-mut ŪML	79	67–74	50–74	7.8–16.8
NCT04092179	Ven/Ena	R/R IDH2-mut ŪML	63	>70	~50	~11
NCT03683433	Ven/Ivo arba Ena	IDH1/2-mut ŪML	90	64–71	51–58	12.9–13.8
NCT03573024	Ven/Aza arba Dec	IDH1/2-mut ŪML/MDS/LMML	48	83	72	-

Lentelė 4

Atsparumo mechanizmai

Kaip ir visiems vaistams, egzistuoja atsparumo mechanizmai venetoklaksui, vienas kurių yra kitų antiapoptotinių baltymų, tokių kaip *MCL-1* (myeloid cell leukemia 1) ir *BCL-XL* (B-cell lymphoma-extra large), pertekline ekspresija.

Kai *BCL-2* slopinamas venetoklaksu, leukeminių ląstelių išgyvenimas gali būti kompensuojamas per *MCL-1* ar *BCL-XL*, kai jie neutralizuoja BH3 domeno baltymų, poveikį. Tyrimai rodo, kad *MCL-1* ekspresija dažnai padidėja gydymo metu, ypač *IDH* mutuosiose ŪML ląstelėse, kur 2-HG sukeltas metabolinis stresas skatina alternatyvius išgyvenimo kelius.³⁶

Yra įrodyta, kad venetoklakso įsotinimo metu – kol dar nėra skiriama pastovi vaisto dozė kasdien – ląstelė yra linkusi naudoti *BCL-XL* domeną siekiant apsisaugoti nuo apoptozės. Pasiėkus terapinę vaisto koncentraciją – gaunant pastovias kasdienes dozes – ši priklausomybė sumažėja, nes *BCL-XL* nebegali sulaikyti BH3 baltymų.³⁶

Epigenetiniai ir metaboliniai pokyčiai, tokie kaip padidėjęs glikolizės aktyvumas ar gretutinės mutacijos (pvz., *FLT3-ITD*, *KRAS*), taip pat prisideda prie atsparumo, skatindami alternatyvius išgyvenimo kelius.^{30,37} Be to, kaulų čiulpų stromos ląstelės, išskirdamos citokinus kaip IL-6, gali aktyvuoti NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) kelią ir padidinti *MCL-1* ar *BCL-XL* ekspresiją, apsaugodamos ląsteles nuo apoptozės (Tavor et al., 2019).

Kitas atsparumo mechanizmas yra sukeltas to, kad leukeminiai blastai veikdami proeosomų aktyvumą linkę suskaidyti proapoptotinį BH3 šeimos NOXA baltymą – sietiną su *MCL-1*. Šis poveikis sumažina *BCL-2* reikšmę ir verčia ląstelę priklausyti nuo *MCL-1* antiapoptotinių savybių – tuo sumažindamas venetoklakso aktyvumą.

Norint įveikti atsparumą, tiriamos kombinuotos terapijos, tokios kaip venetoklakso deriniai su *MCL-1* inhibitoriais (pvz., AMG 176) ar *PI3K/MAPK* (*Phosphoinositide 3-Kinase / Mitogen-Activated Protein Kinase*) inhibitoriais, taip pat trigubos terapijos su azacitidinu ir *IDH* inhibitoriais (ivosidenibu ar enasidenibu), kaip nagrinėjama tyrimuose NCT03573024 ir NCT03672695.³⁰ Kas dėl kitų tyrimų: žr lentelė 5.

Šie ir panašūs klinikiniai tyrimai, išskiria dvi mutacijų grupes pagal jautrumo venetoklakso pobūdį. Į „jautrią“ grupę įeina *NPM1*, *IDH1/2*, *TET2* ir *RUNX1*, o „atsparūs“ yra *FLT3-ITD*, *TP53*, *KRAS* ir *PTPN11* (*Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 11*) genų pažeidimai. Aukščiau minėti tyrimai pagrįdė fokusuojasi į „jautrią“ subgrupę kas žymiai pagerina atsakų rezultatus, tačiau smarkiai sumenkina duomenis dėl „atsparių“ mutacijų gydymo veiksmingumo.

Kas dėl šalutinių poveikių - febrili neutropenija (apie 40 % pacientų), virškinimo trakto sutrikimai (pykinimas, viduriavimas), infekcijos ir retesni kraujavimo atvejai, yra dažni ir reikalauja nuolatinės pacientų priežiūros.^{11,28}

Azacitidino kombinacijos

Azacitidino sukeltas DNR demetilinimas atnauja diferenciacijos ir apoptozės genų raišką, darydamas blastus jautresnius venetoklakso poveikiui, taipogi, jis gali sumažinti *MCL-1* ekspresiją, išvengdamas atsarginių išgyvenimo kelių aktyvacijos.^{11,38,39}

Nors kombinacija yra gerai toleruojama, didžiausi apribojimai lieka susiję su mielosupresija. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai: Neutropenija (45%). Anemija (37%). Trombocitopenija (32%).³⁸

Klinikiniai duomenys rodo, kad Aza-Ven deriniai pasiekia bendrą atsako rodiklį (ORR) 65–75 %, OS 14–17 mėnesių, o *IDH*-mutaciją turinčių pacientų grupėje CR/CRi dažnis siekia ~40 % su atsako trukme 6–12 mėnesių.³⁸

Studija, ID	Populiacija	Gydymo šaka	N, pagal šakas	ORR (%)	CR (%)	Med. OS (mėn.)
NCT03471260 (IDHENTIFY)	R/R ŪML IDH2 mut.	Ena vs. Aza	319 (159 + 160)	40.5 vs. 17.5	23.1 vs. 4.8	8.8 vs. 7.7
NCT02677922	ND ŪML, unfit	Ena/Aza vs. Aza	101 (68 + 33)	31 vs. 12	18 vs. 0	X vs. 13.0

Lentelė 5

IDH inhibitoriai

IDH inhibitorių istorija prasidėjo nuo 2012 m., kai Agios Pharmaceuticals, sukūrė mažos molekulinės masės inhibitorius, tokius kaip AG120 (ivosidenibas) *IDH1* mutacijai skirti ir AG221 (enasidenibas) - *IDH2*. Mechanškai – šie inhibitoriai yra pajėgūs prasiskverbti į ląstelės vidų ir susijungti su mutuoju *IDH* fermentu nutraukiant 2-HG produkciją. Klinikiniai tyrimai prasidėjo 2014 m., paskatinti poreikio spręsti 2-HG sukeltą epigenetinį ir metabolinį išreguliavimą.¹⁸

Ivosidenibas gavo Jungtinių Amerikos valstijų maisto ir vaistų tarnyba (*Food and Drug agency*, FDA) patvirtinimą 2018 m. liepos 20 d. R/R ŪML su *IDH1* mutacijomis, remiantis I/II fazės AG120-C-001 tyrimu, parodančiu 41,6 % ORR ir 18,4% CR. (žr, lentelė 6)

Enasidenibas buvo greitesnis: 2017 m. rugpjūčio 2 d., patvirtintas *IDH2*-mutuotai R/R ŪML, remiantis AG221-C-001 tyrimu, rodančiu 40,3 % ORR ir 19,3% CR.

Ivosidenibas Europos Komisijos patvirtintas–2021 m. birželio 17 d. Enasidenibas Europoje patvirtintas nėra.

Tyrimas	Fazė	ORR (%)	CR (%)	CRi (%)	CR/CRi (%)	OS (mėn.)
AG120-C-001	II	41.6	18.4	13.4	31.8	8.8 (all)
AGILE	III	47	-	-	47	24.0
AG221-C-001	II	38.6	19.3	8.5	27.8	8.8

Lentelė 6

AGILE (DiNardo et al., 2020), buvo reikšmingiausias tyrimas azacitidino ir ivosidenibo deriniui patvirtinti. Ženkliai pagerina OS iki 24,0 mėnesių, palyginti su 7,9 mėnesiais aza/pbo grupėje. Decitabinas taip pat rodo panašų efektyvumą, ypač kai derinamas su enasidenibu *IDH2*-mutuotiems pacientams.³⁵

Atsparumas šiems vaistams antrinių *IDH* mutacijų: *IDH2* transformacijos iš R140Q į R172 ir kt. dėl ko pasikeičia inhibitorių prisijungimo vieta ir sumažėja aktyvumas.⁴⁰

Antiapoptotinių baltymų, tokių kaip *MCL-1*, ekspresija, ypač sukelta citotoksinių gydymo taipogi prisideda prie ląstelės išgyvenimo.

Vėliau – atsirado Olutasidenibas, geriamasis, selektyvus *IDH1* fermento inhibitorius. Vaistą sukūrė „Forma Therapeutics“, vėliau įsigyta „Roche“. Pirmieji duomenys iš I/II fazės tyrimo buvo pristatyti 2019 m.

Amerikos hematologų draugijos (ASH) metiniame suvažiavime, parodantys jo veiksmingumą. FDA olutasidenibą patvirtino 2023 m. gruodžio 20 d. skubos tvarka, remiantis pagrindinio tyrimo rezultatais.^{41,42}

Pagrindinis olutasidenibo tyrimas – I/II fazės atviras daugiacentris tyrimas 2102-HEM-101, kuriame buvo vertinama jo monoterapijos sauga ir efektyvumas pacientams su R/R ŪML ir *IDH1* mutacija. Šio tyrimo rezultatai: ORR – 47%, CR/CRi - 26%, vidutinė atsako trukmė 25,9 mėn. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai: pykinimas (38 %), transaminitas (20 %) ir diferenciacijos sindromas (9 %), pastarajam taikomas įspėjamasis pranešimas (*boxed warning*).⁴²

Tripleto tyrimai

Svarbiausi visų klinikinių tyrimų rezultatai, tradiciškai, yra pristatomi Amerikos hematologų draugijos (ASH) arba atitinkamose konferencijose. Vienas jų II fazės tyrimas (NCT03471260) vertino kombinacijos Ivo/Aza/Ven veiksmingumą *IDH1*-mutacija turinčiose mieloidinės eilės navikuose. Į šį tyrimą - įtrauktas 31 pacientas keturiose kohortose. Tripletas naudojo ivosidenibą (500 mg/d. nuo 15 d. nuolat), venetoklaksą (400–800 mg 1–14 d.), azacitidiną (75 mg/m² 1–7 d.). Kumuliacinis pilnos remisijos dažnis (cCR) siekė 90 % tripletui ir 83 % dvigubam ivo/ven deriniui. Iš 16 MRD vertintų pacientų 63 % pasiekė MRD(-) remisiją. *IDH1* mutacija išnyko 64 % pacientų po ≥ 5 ciklų. Bendro išgyvenamumo mediana 2023 m. nebuvo subrendusi ir šiuo metu kohortų atnaujinimo vis dar pateikta nėra. Nepageidaujami reiškiniai (91 %) buvo 1–2 laipsnio sunkumo.⁴³

Nuo azacitidino ir *IDH1* pradžios ir plataus klinikinio prieinamumo atsiradimo 2021 m. - buvo atlikta eilė tyrimų siekiančių apjungti HMA ir *IDH1* ir parodyti jų efektyvumą *IDH* mutaciją turinčios ligos gydyme.

Apart *IDH1* kombinacinio gydymo su HMA ir *BCL-2* inhibitoriais atsirado ir kita kryptis klinikinių tyrimų siekusių suderinti *IDH* fermento inhibitorių su mažomis chemoterapijos dozėmis – potencialiai siekiant sumažinti gydymo mielosksiškumą, išvengti užsitęsusių citopenijų ir sumažinti besivystantį atsparumą per atsarginius *BCL* šeimos baltymus.⁴³

Šie tyrimai (žr. kit. skyriuje) yra orientuoti kaip į ND ŪML, taip ir į R/R ŪML pacientus, kuriems jau buvo taikytas intensyvus chemoterapinis gydymas ir/arba allo-KKLT.

Pateiktoje lentelėje matomi vieni iš *IDH1*/HMA $\pm$ Ven tyrimų (žr. lentelė 7)

Vaistas/ tyrimas	Fazė	Populiacija	n	ORR (%)	CR (%)	CRh (%)	OS (mėn.)
Ivo/Aza (NCT03173248)	III	ND <i>IDH1</i> -mut ŪML	72	52.8	38	14.8	24.0
Ivo/Ven/Aza (NCT03471260)	Ib/II	<i>IDH1</i> -mut ŪML/MDS	31	90	67	23	-
Ivo/Ven (NCT03471260)	Ib/II	<i>IDH1</i> -mut ŪML/MDS	18	83	61	17	-
Oluta (NCT02719574)	II	R/R <i>IDH1</i> -mut ŪML	100	46	32	12	11.6
Oluta/Aza (NCT02719574)	Ib/II	R/R <i>IDH1</i> -mut ŪML	30	46	33	13	12.1
Ven/Aza (NCT02993523)	III	ND <i>IDH1/2</i> -mut ŪML	81	79	43	36	24.5

Lentelė 7

2023 m. ASH pristatyme realaus pasaulio duomenimis buvo lyginamas Ivo/Aza ir Ven/Aza veiksmingumas 283 naujai diagnozuotiems ŪML pacientams su nustatyta *IDH1* mutacija.

Nors tai nebuvo tripletų tyrimas, jis suteikė reikšmingą kontekstą: „Pilna remisija buvo pasiekta 42,9 % ivosidenibo grupėje ir 26,7 % venetoklakso grupėje ($P = .007$)“ o bendro išgyvenamumo mediana reikšmingai palankesnė Ivo/Aza deriniui.^{43,44}

Taipogi apart tradicinių kombinacijų ASH 2024 gruodį vykusioje konferencijoje buvo pristatyti II fazės tyrimo (NCT04493164) rezultatai: ivosidenibo (500 mg/d.) ir CPX-351 (liposominio citarabino/daunorubicino) (100/44 mg/m²) deriniui.

Rezultatai parodė: „Ivosidenibas/CPX-351 rodo ankstyvą aktyvumą *IDH1*-mutuotoje R/R ŪML, aukštos rizikos MDS“. ND grupėje bendras atsako rodiklis (ORR) siekė 100 %. Visi ND pacientai pasiekė MRD(-) pagal tekmės citometrijos 10⁻⁴ jautrumą.

R/R grupėje ORR buvo 43 %. Visi atsakę R/R pacientai pasiekė MRD(-). Saugumo profilis išliko priimtinas iki 2024 m. liepos 10 d. duomenų ribos.⁴⁵

ACTIVE gydymo algoritmas

- Venetoklaksas - eskalacija iki 600 mg/d. (dienos 1–28);
- Citarabinas - 20 mg/m² (dienos 1–10);
- Aktinomicinas D - 12,5 µg/kg (dienos 1–3/1–2, priklausomai *fit/unfit*);

Šis VUL SK naudojamas ir publikuotas gydymo algoritmas — apjungia trijų vaistų poveikius siekiant BCL-2 inicijuotos apoptozės. Šis metodas racionalus todėl, kad *MCL-1*, baltymas – dažniausiai naudojamas kaip rezervinis *BCL-2* analogas – turi gan trumpą savaiminio skilimo pusperiodį.⁴⁶

Aktinomicinas D – antineoplastinis peptidinis antibiotikas, vaistas išgaunamas iš *streptomyces* rūšies bakterijų ir naudojamas RNR sintezei slopinti per RNR polimerazės blokavimą. Patekdamas į žmogaus organizmą – aktinomicinas D, blokuoja informacinės RNR sintezę – tuo netiesiogiai sustabdydamas *MCL-1* sintezę. Dėl greito *MCL-1* skilimo – jo koncentracija ląstelėje sparčiai mažėja, kas užblokuoja rezervinį išgyvenimo kelią.⁴⁶ Šiuo atveju – slopindamas *MCL-1* gamybą ir didindamas laisvo NOXA baltymo lygius ląstelėje.³⁷

Citarabinas – veikia kaip pagrindinis citotoksinis agentas šioje kombinacijoje ir sukelia piktybinių ląstelių DNR pažeidimus – nuo kurių ląstelė jau nebegali apsisaugoti panaudojus *BCL-2*, ar *MCL-1* kelius.⁴⁶

50 R/R ŪML pacientų kohortos retrospektyvus tyrimas parodė ORR - 72%, ir 13.1 mėnesių trukmės OS. 50% pacientų atsakiusių į gydymą ACTIVE, toliau buvo taikoma *Maintenance* arba konsolidacijos fazė. *Maintenance* sudarė LDARaC+Ven ± donoro limfocitų infuzija (DLI) gydymo algoritmai, tuo tarpu tinkamiems pacientams buvo atlikta antroji konsoliduojanti allo-KKLT.⁴⁶

Kaip pabrėžta studijose – dauguma pacientų yra įtraukti į jas dėl atkryčio po alogeninės transplantacijos – kas neigiamai veikia ligos prognozę ir riboja gydymo opcijas. Dažniais atvejais, šių pacientų grupėje, 2 metų OS nesiekia 20%, o taikant standartinį gydymą Ven/Aza CR/CRi išlieka <51%, su vidutiniu OS 3-6 mėn. Tuo tarpu, ACTIVE mažesnis intensyvumas labiau tinka *unfit* būsenos pacientams ir suteikia realų variantą pasiekti allo-KKLT realaus pasaulio sąlygose.⁴⁶

Aukščiau aprašytoje kohortoje – 54% pacientų buvo diagnozuota febrili neutropenija, taip pat 34% buvo diagnozuota bakteremija ir/arba sepsis, kas patvirtina šio algoritmo mielosupresinį poveikį.⁴⁶

Palyginamai su kitomis venetoklaksą naudojančiomis kombinacijomis ACTIVE naudojamas aktinomicinas D siūlo naujovišką požiūrį į atsparumą *BCL-2* inhibitoriams R/R ŪML gydyme.³⁸

Naujos galimybės ŪML gydyme

PARP

Nuo *IDH* inhibitorių atradimo praėjus nemažai laiko atsiranda naujos vaistų grupės *IDH*-mutuotos ŪML gydyme: viena jų yra *PARP* - poli(ADP-ribozės) polimerazės fermentų inhibitoriai. *PARP* fermentai (pvz., *PARP1*, *PARP2*) taiso viengrandžius DNR lūžius per bazinės ekskizijos taisymo (BER) kelią. Hipermetilinimas, atsiradęs dėl *IDH* mutacijos - trikdo DNR taisymo mechanizmus, didindamas genominius pažeidimus. *PARP* inhibitoriai (pvz., olaparibas) blokuoja BER kelią, neleiddami taisyti šių pažeidimų. DNR dvigrandžiai lūžiai kaupiasi, ir šis procesas yra vadinamas sintetiniu letalumu, kai *PARP* slopinimas ir *IDH* sukeltas DNR taisymo defektas kartu žudo ląsteles. Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad *IDH* inhibitoriai (pvz., ivosidenibas) ir *PARP* inhibitoriai sustiprina ŪML ląstelių žūtį.

Olaparibas yra FDA patvirtintas *PARP* inhibitorius, naudojamas *BRCA*-mutavusiems vėžiams (pvz., krūties, kiaušidžių). *IDH*-mutuotos ŪML kontekste olaparibas išlieka tyrimų stadijoje. Kiti *PARP* inhibitoriai (pvz., talazoparibas, niraparibas) taip pat vertinami ikiklinikiniuose modeliuose. 2025 m. duomenys rodo, kad *PARP* ir *IDH* inhibitorių derinys veikia sinergiškai. Ikiklinikiniuose modeliuose *IDH1*-mutuotos ŪML ląstelės parodė 50 % didesnę jautrumą olaparibui nei laukinio tipo ląstelės. Taip pat - pelės modeliai patvirtino, kad olaparibas su ivosidenibu prailgina išgyvenamumą 30 % palyginti su ivosidenibo monoterapija. Taip pat yra įrodyta – kad veiksmingumas priklauso nuo *IDH* mutacijos tipo (pvz., R132H labiau sensitizuoja nei R140Q).

NCT03953898 yra I fazės klinikinis tyrimas, pradėtas 2019 m., vertinantis olaparibo ir ivosidenibo derinį. Tyrime dalyvauja R/R *IDH1*-mutavusios ŪML pacientai ir preliminarūs rezultatai (2025 m.) rodo CR rodiklius 20–30 %. Bendro išgyvenamumo (OS) duomenys dar nesubrendę iki 2025 m. kovo. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai apima pykinimą (40 %) ir neutropeniją (25 %).

Kitas tyrimas, NCT04509635, pradėtas 2020 m., tiria tripletinį derinį: *IDH1*, *PARP* inhibitorius ir HMA. Šis tyrimas apima R/R ŪML pacientus su *IDH1/IDH2* mutacijomis. 2024 m. preliminarūs duomenys rodo ORR apie 35 %. CR rodikliai siekia 25 % tripletiniame režime. OS naudos dėl riboto stebėjimo laikotarpio dar nėra tiksliai žinoma, tačiau 2025 m. duomenys rodo, kad *PARP* inhibitoriai gali tapti nauju gydymo ramsčiu R/R *IDH*-mutuotai ŪML.

Tyrimų trūkumai - mažos pacientų imtys (pvz., NCT03953898: n=20). OS duomenų trūkumas riboja klinikinę reikšmę. Vis dėl to – laukiami klinikiniai rezultatai iš II fazės tyrimų, planuojamų 2025–2026 m. Taip pat yra planuojama vertinti šių vaistų derinius su Venetoklaksu.

MCL-1

MCL1 inhibitoriai yra tiksliniai vaistai, blokuojantys mieloidinės ląstelės leukemijos 1 (*MCL1*) baltymą – *BCL-2* šeimos narį atsakingą už ląstelės išgyvenimą. Esant 2-HG sukeltam metaboliniam disbalansui *MCL1* ekspresija ŪML ląstelėse didėja ir jo perteklius apsaugo blastus nuo apoptozės. *MCL1* inhibitoriai (pvz., AZD5991, S64315/MIK665) blokuoja *MCL1* sąveiką su proapoptotiniais baltymais (pvz., BAX, BAK) tuo pačiu blokuodami ir mitochondrijų membranos pralaidumą ir ląstelių žūtį. Iklininiai duomenys rodo, kad *MCL1* slopinimas sinergiškai veikia su *IDH* inhibitoriais, o *IDH*-mutavusios ŪML ląstelės yra labiau priklausomos nuo *MCL1* nei laukinio tipo ląstelės.

Mechanizmo tyrimai rodo, kad 2-HG sustiprina *MCL1* priklausomybę per epigenetinį *BCL-2* šeimos genų reguliavimą. Ekspresija ypač padidėja po *IDH* inhibitorių (pvz., ivosidenibo) gydymo kas sąlygoja ląstelės atsparumą *IDH* monoterapijai. Tuo metu veikiant *MCL-1* inhibiciją įmanoma nutraukti šį atsarginį išgyvenimo kelią ir sustiprinti *IDH* inhibitorių veikimą.

Yra įvertinta, kad *MCL-1* inhibitorių sąveika su *BCL-2* inhibitoriu – venetoklaksu – yra reikšminga siekiant nutraukti *NOXA-MCL-1* ašies poveikį. Blastų perteklius, bei *MCL-1* overekspresija – skaido *NOXA* proapoptotinį baltymą. Šio baltymo trūkumas – sumažina *BCL-2* reikšmę ir Venetoklakso efektyvumą, tuo tarpų šių dviejų vaistų derinys padeda išvengti atsparumo bet kuriam iš jų per sinerginį *BCL-2*, *MCL-1* slopinimą.

Ikiklinikiniuose tyrimuose *MCL1* inhibitoriai su ivosidenibu sumažino blastų skaičių 60 % pelių modeliuose. Taip pat yra duomenų, kad S64315 su enasidenibu prailgina išgyvenamumą 25 % palyginti su monoterapija. Klinikiniai tyrimai dar nepatvirtino ilgalaikio OS pranašumo 2025 m. – tačiau tai yra paaiškinama nedidele kontrolinio periodo trukme.

Klinikinis tyrimas: NCT03770416 (I fazė) pradėtas 2018 m., vertindamas S64315 ŪML pacientams. 2023 m. duomenys rodo ORR 25 % R/R ŪML pacientams (n=18). CR rodikliai siekia 15 % monoterapijai. *MCL1* inhibitorių ir *IDH* inhibitorių derinys tirtas NCT04629443 (I/II fazė) nuo 2020 m. Šiame tyrime dalyvauja R/R *IDH1/IDH2*-mutavę ŪML pacientai (n=24 iki 2025 m.). Preliminarūs 2025 m. rezultatai rodo ORR 38 % derinyje su ivosidenibu. CR - 20 %. NCT04842305 (I fazė) tiria tripletinį derinį: *MCL1* inhibitorius (AZD5991), venetoklaksas ir azacitidinas. 2024 m. duomenys rodo CR 30 % R/R ŪML pacientams (n=15).

2025 m. *MCL1* inhibitoriai laikomi perspektyvia strategija R/R *IDH*-mutuotai ŪML, tačiau tyrimų imtys išlieka mažos (pvz., NCT04629443: n=24). Ateities tyrimai planuoja vertinti *MCL1* inhibitorius su *IDH* ir *BCL-2* inhibitoriais ND ŪML pacientams. II fazės tyrimai numatomi 2026m.

ICI inhibitoriai

Imuninių kontrolės taškų inhibitoriai (ICI) yra vaistai, blokuojantys T limfocitų slopinimo signalus tokius kaip PD-1, PD-L1 arba CTLA-4 receptorius. *IDH*-mutuotoje ŪML 2-HG dėl epigenetinio disreguliavimo padidina PD-L1 ekspresiją blastuose.

PD-L1 sąveikauja su PD-1 T ląstelėse, slopindama jų citotoksinį aktyvumą. ICI PD-1i (pvz., nivolumabas, pembrolizumabas) blokuoja PD-1/PD-L1 kelią, o CTLA-4 inhibitoriai (pvz., ipilimumabas) CD28/B7 kelią atkurdami T ląstelių priešleukeminį atsaką. TIM-3 slopinimas nukreiptas į kitą kontrolės tašką, sustiprindamas T ląstelių atsaką.

Mechanizmo tyrimai rodo, kad R-2-HG padidina T reguliacinių limfocitų (Treg) skaičių kaulų čiulpuose o ICI sumažina Treg slopinimą, stiprindami T efektorines ląsteles. ICI veiksmingumas priklauso nuo PD-L1 ekspresijos ŪML blastuose - ir *IDH2* ŪML parodė didesnę PD-L1 ekspresiją nei *IDH1*. Taip pat yra nustatyta, kad PD-1 inhibitoriai yra efektyvesni naujai diagnozuotai ligai prieš R/R atvejus.

Ikiklinikiniuose modeliuose (MOLM-14) *IDH*-mut ŪML parodė 35 % didesnę jautrumą nivolumabui nei laukinio tipo ląstelės. Pelių modeliai patvirtino, kad nivolumabas su ivosidenibu prailgina išgyvenamumą 20 % palyginti su monoterapija.

2025 m. duomenys rodo, kad ICI monoterapija ŪML duoda ribotus rezultatus. NCT02845297 (I/II fazė) tyrė nivolumabą su azacitidinu ND ŪML pacientams. Šiame tyrime dalyvavo 70 pacientų iki 2023 m. ORR siekė 43 %, CR – 22 %. Bendro išgyvenamumo mediana buvo 10,5 mėnesio ND kohortoje.

ICI deriniai su HMA (pvz., azacitidinu) rodo sinergiją *IDH*-mutavusioje ŪML. NCT03932643 tyrė ipilimumabą su decitabinu po allo-KKLT (n=25). CR siekė 24 %, OS – 12 mėnesių. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra imuniniai (irAE): 15 % pacientų patyrė ≥ 3 laipsnio hepatitą.

NCT02397720 tyrė nivolumabą su ipilimumabu R/R ŪML (n=44). ORR buvo 36 %, CR – 18 %, OS – 8,2 mėnesio. NCT04623216 (II fazė) vertina TIM-3 inhibitorių (sabatolimabą) *IDH*-mutuotoje ŪML. 2024 m. duomenys rodo ORR 40 % (n=20). CR rodikliai siekia 20 %, OS dar nesubrendęs.

NCT04277442 (I fazė) vertino pembrolizumabą su venetoklaksu ir azacitidinu R/R *IDH* mutuotoje ŪML. 2024 m. duomenys rodo ORR 50 % (n=30). CR rodikliai siekė 30 %, OS – 11 mėnesių. Ateities tyrimai planuoja ICI derinius su *IDH* inhibitoriais (pvz., ivosidenibu) ND ŪML. Tyrimų imtys išlieka mažos, o II/III fazės tyrimai numatomi 2026 m.

Menino inhibitoriai

Dar viena nauja ir perspektyvi terapinė klasė ŪML gydyme. Ši vaistų grupė yra tiriama pacientams su mišrios eilės leukemijos (Mixed Lineage Leukemia, *MLL*), taip pat žinomos kaip *KMT2A*, ir *NPM1* mutacijomis. Meninas, yra skafoldinis baltymas kuris sąveikauja su *MLL1/2* baltymais, formuodamas kompleksą, kuris reguliuoja onkogenų ekspresiją per epigenetinį metilinimą. Menino inhibitoriai, pvz. revumenibas (SNDX-5613) ir ziftomenibas (KO-539), specifiskai blokuoja šią sąveiką.

Mechanistiškai, menino inhibitoriai slopina *MLL*-menino komplekso prisijungimą prie chromatinos, taip sumažindami metilintų genų transkripciją. Šis poveikis yra ypač ryškus *MLL* pertvarkymų (*MLLr*) ir *NPM1* mutacijų kontekste, kur *MLL* sulietiniai baltymai arba *NPM1* mutacijos sukelia priklausomybę nuo menino sąveikos.

Pagrindiniai klinikiniai tyrimai, įskaitant AUGMENT-101 (NCT04065399) ir KOMET-001 (NCT04067336), įrodė jų R/R ŪML, pasiekdami 20–30 % CR rodiklį *MLLr* ir *NPM1* mutacijų turintiems pacientams.

Atradimo procesas prasidėjo nuo cheminių ekranų, identifikavusių mažos molekulės junginius, galinčius trikdyti menino-*MLL* jungtį, o tolesni struktūriniai tyrimai (pvz., kristalografija) leido optimizuoti junginių selektyvumą.

Vykstantys I fazės tyrimai tiria kombinuotą terapiją, įtraukiant azacitidiną ar venetoklaksą. Šie duomenys pabrėžia menino inhibitorių potencialą keisti ŪML gydymo paradigmą, tačiau tolesni tyrimai būtini optimizuoti jų taikymą ir įveikti atsparumą. Dėl kitų tyrimų žr. Lentelė 8

Vaistas/ tyrimas	Fazė	Populiacija	n	ORR (%)	CR (%)
AUGMENT-101; Revumenib	I/II	R/R ŪML su KMT2A/NPM1 mut.	51	59	28
SAVE, Revumenib+Ven;	I/II	R/R ŪML su KMT2A/NUP98/NPM1 mut.	31	90	67
KOMET-001, Ziftomenib	I	R/R ŪML su KMT2A/NPM1 mut.	18	83	61
JNJ-75276617, Bleximenib	X	R/R ŪML su KMT2A/NPM1 mut.	100	46	32

Lentelė 8

Atvejų aprašymai, Atvejis 1

Pacientas Nr. 1 diagnozės metu yra 61 metų vyras (1957 m. gimimo) be gretutinių ligų.

2017 m. rugpjūtį pacientui Nr. 1 diagnozuota mielodisplastinė/ mieloproliferacinė neoplazija (MDS/MPN) su žiediniais sideroblastais ir heterozigotine 7q chromosomos peties delecija (*Loss of heterozygosity*, LOH);. Diagnozei patvirtint buvo atlikta trepanobiopsija, blastų kiekis nepadidėjęs (<5%). Liga pasireiškė nespecifiniais simptomais, 3 mėn po diagnozės (2017 spalį) atliktuose kraujo tyrimuose be reikšmingų citopenijų.

2018 m. vasario mėn kreipėsi dėl blogėjančio silpnumo - periferinio kraujo tyrime rasta transfuzinio lygio anemija. Leukogramoje blastų padidėjimas iki 6% - kartotas trepanobiopsijos tyrimas kurio metu koreguota diagnozė – Mielodisplastinis sindromas su blastų pertekliumi: TLK10: D46.2. IPSS-R balas - 4.5 t.y. vidutinė (Intermediate-2) rizika. Blastų skaičius kaulų čiulpuose – 5.6%. Teigiami EBV, CMV, toxoplasma gondii IgG.

2018 kovo 16 d. pacientas hospitalizuojamas į VUL SK bendrosios hematologijos skyrių ištyrimui ir negiminingo donoro paieškai. Vykstant negiminingo donoro paieškai, Gegužės 12 dieną, VŠĮ Klaipėdos jūrininkų ligoninėje buvo atlikta trepanobiopsija, kur stebėtas blastų padidėjimas iki 11%. Pradėta indukcija pagal "7+3" protokolą. Buvo pasiekta morfologinė remisija ir pacientas nukreiptas konsolidacijai atgal į VUL SK.

Konsolidacija: allo-KKLT iš negiminingo donoro 9/10 HLA tapataus, CMV teig., kraujo gr. O Rh teig. Nuo 07-22 taikytas sumažinto intensyvumo kondicionavimo režimas Flu-Bu10-ATG per 9 dienas. 07-31 d. atlikta allo-KKLT $5.9 \times 10^6/\text{kg}$. CD34+. ląstelių doze – prigijimas įvyko D18 po transplantacijos.

Taikyta imunosupresija – CsA ir Metotreksatu (Mtx). Pagal terapinę koncentraciją. D50 diagnozuota ūminė odos TPŠL, apie 50% kūno paviršiaus ploto, taikytas gydymas Metilprednizolonu 16 mg., dozė laipsniškai sumažinta iki 8 mg.. 2 mėn. po transplantacijos (2018-09 mėn.) stebėtas >99% donoro chimerizmas. Jokių infekcinių komplikacijų ūminiame periode nestebėta.

2018 spalio 23 d. D84 po allo-KKLT, Pacientas Nr. 1 stebėtas MRD neigiamos būsenos, be TPŠL reiškinių, be citopenijų, su kompensuota inkstų ir kepenų funkcija. Jam rasta *Clostridium difficile* kolonizacija – taikytas gydymas metronidazoliu 250 mg kas 6 val. 5 dienas. Imunosupresija – CsA 175 mg 2k/d. ir MP 8 mg. Kraujo tyrimuose citopenijų nestebėta.

2019-01 m. , infekcijų ar TPŠL požymių nestebėta, donoro chimerizmas >99%. Stebėtas rankų tremoras – traktuotas kaip dėl CsA poveikio. Tęsta profilaktika valacicloviru ir trimetoprimu/sulfametaksazolu.

Iki 2019-06 mėn. imunosupresijos dozė sumažinta iki CsA 100 mg 2k/d, dėl naujai atsiradusios odos TPŠL grąžinta 175 mg 2k/d.

2020-2023 m. infekcijų ar TPŠL požymių taip pat nestebėta, išliko trombocitopenija (<150 × 10⁹/l). Donoro chimerizmas išlieka >99%, CMV ir EBV neaptikta. Tęstas gydymas valacicloviru, vitaminu D.

Diagnozė: C92.00 Ūminė mieloblastinė leukemija su *IDH1* mutacija, *RUNX1*+, *SF3B1*+, ir 7q heterozigotiškumo praradimas (*Loss of heterozygosity*, LOH);

Atkrytis pastebėtas 2024 m. rugsėjį dėl bendrame kraujo tyrime atsiradusių citopenijų: NEU: 0.2 * 10⁹/l, Hgb: 113 g/l, Plt: 36 * 10⁹/l.

Leukogramoje – 4.2% blastų. Kartota trepanobiopsija – kurioje rasti 38% blastų citologiškai ir ~24% aberantinių FAB M2 subtipo blastų tekmės citometrijos tyrime (flow). Nustatytas ECOG 1, svarbių gretutinių susirgimų neturi.

Atkryčio metu chimerizmas – 14.31 % donoro ląstelių bendroje populiacijoje, 79.84 % donoro CD3+ populiacijoje ir 29.59% donoro CD34+ populiacijoje.

Pacientas gydymui hospitalizuotas 2024-10-03 į VUL SK bendrosios hematologijos skyrių, kur jam buvo taikytas ACTIVE + Ivosidenib gydymo protokolas.

ACTIVE + Ivosidenib algoritmas

Venetoclax: D(-3): 100 mg p/os; D(-2): 200 mg p/os; D(-1): 400 mg p/os; D(1-13): 600 mg p/os.

Ivosidenib: 500 mg p/os D(-3-14).

Cytarabine: 44 mg po oda D(1-10).

Actinomycin D: 1000 µg i/v D(1-2).

Simptominis, profilaktinis gydymas: Ondansetronas 8 mg x2/d. p/os Allopurinolis: 300 mg p/os. Acycloviras: 400 mg p/os, Amoxicillinas/Klavulano r.: 625 mg p/os 3 k/d.. Micafungin: 50 mg i/v k.d.;

Šis ir kitose klinikiniuose atvejuose aprašomas simptominis ir profilaktinis gydymas yra nutaikytas į tumorą lizės sindromo (TLS), o taip pat virusinių, bakterinių ir grybelinių infekcijų profilaktiką. Antiemetiniai vaistai yra skiriami siekiant sumažinti daugelio citotoksinių vaistų pašalinį poveikį.

Klebsiella pneumoniae bakteremija (sepsis, A41.50) 2024-10-18 d., skirtas Piperacilinas ir tazobaktamas (4.5 g x 4/d.) ir Amikacinas (1400 mg (pagal svorį). 2024-10-21 dėl CRB augančio iki 127 mg/l a/b terapija pakeista į Meropenemą 2 g. x 3 k/d.

Konstatuota pilna remisija pagal IDH mutaciją su daliniu donoro chimerizmu - 2024-11-05 trepanobiopsijoje rasta 0.5% blastų, MRD <0.1% pagal flow.

IDH1 mutacija PGR neaptinkama (<0.1%), Chimerizmas – 98.19% donoro ląstelių bendroje populiacijoje, 92.73 % donoro CD3+ populiacijoje ir 89.57 % donoro CD34+ populiacijoje.

Nesant pilno donorinio chimerizmo buvo nuspręsta skirti palaikomąjį gydymo kursą LD AraC5Ven14+Ivo14 su minimalios likutinės ligos vertinimu D(31).

Gydymas **LD AraC5Ven14+Ivo14**; 2024-11-18 (14 dienų):

Citarabinas; po oda., 40 mg, (D1-5);

Ivosidenibas p/os 500 mg, D(1-14);

Venetoklaksas p/os 600 mg. (D-3-14);

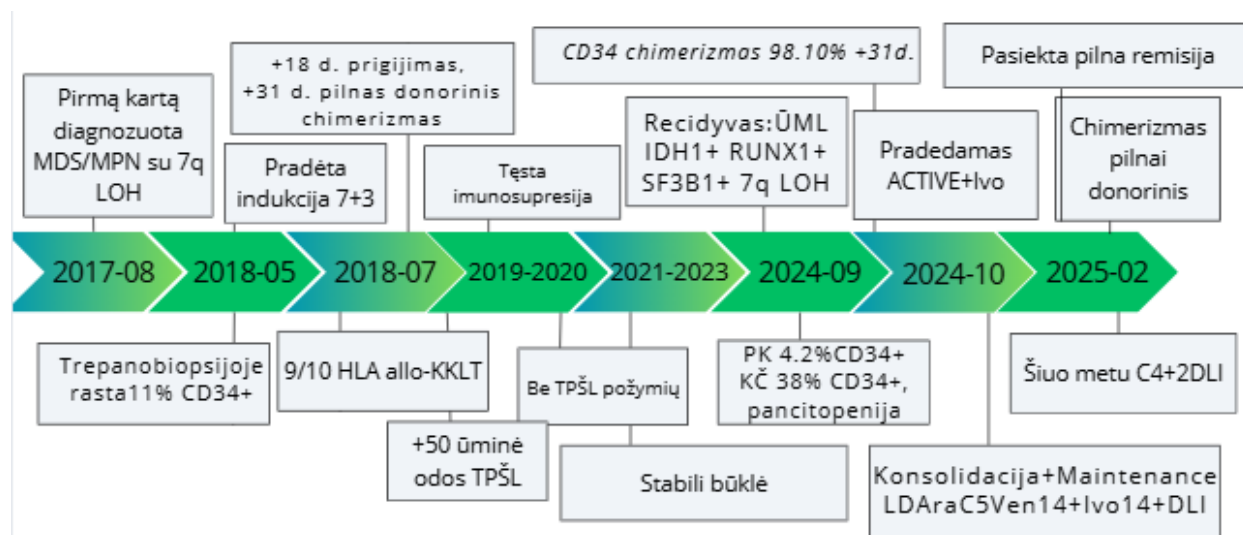
Palaikymas: Ondansetronas; 8 mg, Alopurinolis; p/os 300 mg;

2024-12-12. Siekiant donorinei kraujodarai užtikrinti - atlikta I-oji DLI - sulašinta 1*10e7/kg CD3+ donoro limfocitų. +2 diena po DLI kartotas KČ aspiratas – MRD neaptikta, IDH1 mutacija aptikta 0,03% ląstelių – vertinta kaip ribinę reikšmę turintis rezultatas.

Chimerizmas, bendras, donoro: 97.77%, CD3+ donoro: 99.83%, CD34+ donoro: 99.49%.

Nesant reikšmingų pašalinių reiškinių, bei neišgaunant pilno atsako iš taikomo gydymo nuspręsta kartoti LD AraC5Ven14+Ivo14 +DLI gydymo kursą. Antras kursas - C2, buvo pradėtas 2025-01-02 planuojant KČ vertinimą D(31).

2025-02-03 trepanobiopsija – MRD neaptikta, IDH1 mutacijos neaptikta, bendras donoro chimerizmas >99%. Konsolidacijai atlikta DLI (iš viso antroji) – 2025-02-19 ir pradėtas LD AraC5Ven14+Ivo14 +DLI C3 kuris buvo tęstas iki 03-06. Šiuo metu skiriamas LD AraC5Ven14+Ivo14 +DLI C4: pašalinių reiškinių nestebima, KČ tyrimuose išlieka remisija su >99% bendro donoro chimerizmo. Kontrolė: 2025-03-26. (žr. grafikas 2)



Grafikas 2

Atvejų aprašymai, Atvejis 2

Pacientas Nr. 2 diagnozės metu yra 73 metų moteris (1949 m. gimimo) be gretutinių ligų.

2022 m. Lapkritį diagnozuota ŪML M2, *NPM1*+, *IDH1*+, su normaliu kariotipu, priskirta mažos rizikos grupei. Pradinėje mielogramoje iš čiulpų aspirato nustatyta 25 % blastų, kaulų čiulpų tėkmės citometrijos (flow) tyrime bei trepanobiopsijoje – 30 % aberantinio fenotipo mieloblastų. *IDH1* R132C mutacija rasta 14,18 % ląstelių populiacijos. CMV ir EBV neigimi.

Pacientė pradėta gydyti 7+3 indukcija, po kurios pasiekta morfologinė remisija, tačiau išliko teigiama MRD - 0,01 %.

2022 m. gruodžio 31 d. skirtas pirmasis konsolidacijos kursas didelėmis citarabino (AraC) dozėmis, 2023 m. sausio 30 d. – antrasis konsolidacijos kursas, po kurio MRD pagal *NPM1* mutaciją tapo neigiama. 2023 m. kovo 8 d. skirtas trečias kursas. Per šį laikotarpį infekcijų nebuvo stebėta.

Iki 2023 m. birželio pacientė reguliariai lankėsi hematologo konsultacijoms Klaipėdoje, atliekant kontrolinius tyrimus dėl ŪML recidyvo.

2023 m. birželio 27 d. dėl progresuojančios leukopenijos ir trombocitopenijos atliktas KČ tyrimas: blastų kiekis siekė 6 %, tėkmės citometrijos metu kloninių blastų nenustatyta, *NPM1* išliko neigiamas. Tuo metu atlikta kartotinė trepanobiopsija, skirtas naujos kartos sekoskaitos (*new generation sequencing*, NGS) tyrimas

Vadovaujantis naujai atsirandančiomis citopenijomis ir padidėjusiu blastų kiekiu periferiniame kraujyje – buvo diagnozuotas ankstyvas ŪML recidyvas, ir buvo nutarta skirti indukcinį gydymą pagal ACTIVE schemą, planuojant konsolidaciją ir ieškant negiminingo donoro, kadangi paciento broliai ir seserys buvo vyresnio amžiaus. *Post-factum* situacija vertinta, - kad progresuojanti citopenija buvo sąlygota pirminio MDS išlikusios stigos – KČ displazijos, bet ne progresuojančio kloninio susirgimo.

ACTIVE algoritmas

Venetoclax: D(-3): 100 mg p/os; D(-2): 200 mg p/os; D(-1): 400 mg p/os; D(1-13): 600 mg p/os.

Cytarabine: 44 mg po oda D(1-10).

Actinomycin D: 1000 µg i/v D(1-2).

Pacientą hospitalizavus į VUL SK recidyvo gydymui - blastų leukogramoje nerasta, KČ aspirate blastų kiekis nepadidėjęs, trepanobiopsijoje (2023-06-29) preliminariai leukemijos nestebėta.

Atsižvelgiant į šiuos duomenis, recidyvo galimybė buvo pervertinta kaip abejotina, nuspręsta sulaukti galutinių biopsijos ir NGS rezultatų prieš priimančią tolesnius gydymo sprendimus. Vadovaujantis gautais atsakymais – recidyvas buvo atmestas, diagnozė traktuota kaip klaidinga.

Vis dėl to recidyvas įvyko - praėjus dar vieniems metams, 2024 m. liepos 30 d.

2024 m. rugpjūčio 1 d. atlikti molekuliniai hematologiniai tyrimai: kiekybinis NPM1 geno sekos variantų nustatymas – 0,51 %, *IDH1* – 2,49 %. Kaip ir buvo planuota 2023-aisiais metais – nuo rugsėjo 12 d. pradėtas pirmasis ACTIVE+ivosidenib gydymo kursas ir jau D(13) KČ tyrime MRD neaptikta (<0,03 %), *NPM1* – 0,01 %, *IDH1* – 0,9 %. Gydymas baigtas 2024-09-26. D(45) kartoti KČ tyrimai – MRD pagal *NPM1* mutaciją – 0,05% populiacijos.

Traktuojama kaip dalinė remisija. Siekiant užtikrinti ilgalaikę remisiją ir geresnį bendrą išgyvenamumą, nuspręsta atlikti aloKKLT. Kontraindikacijų procedūrai nenustatyta.

2024 m. lapkričio 5 d. atlikta negiminingo donoro alo-KKLT 8 mln. CD34+ ląstelių/kg. Taikytas kondicionavimo režimas FluBu4Cy (RIC-1) per 6 dienas, transplantato prieš šeimininką ligos profilaktikai skirta potransplantaciniu ciklofosfamidų (PTCy), CsA ir MMF. Pacientė vienkartinai D13 subfebriliai karščiavo antibiotikų profilaktikos vartojimo fone, CRP padidėjo nuo 3,11 iki 71,4 mg/l, a/b terapija nekeista, traktuota kaip su prigijimu siejamas karščiavimas. TPŠL, infekcinių komplikacijų nebuvo, prigijimas užfiksuotas 18-ąją dieną.

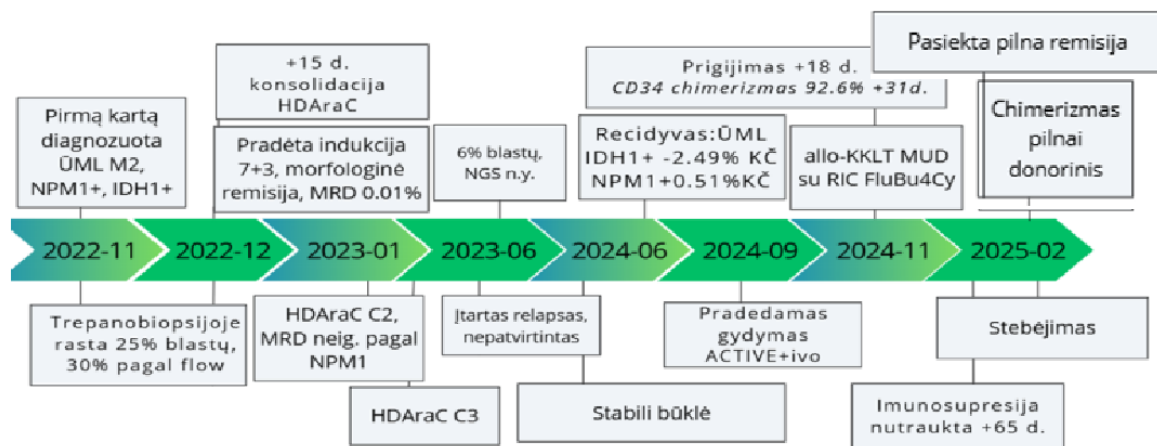
Pacientė hospitalizacijos metu gavo palaikomąjį gydymą valacicloviru, trimetoprimu-sulfametaksazolu, ciprofloksacinu, amoksiklavu, kaspofunginu, isavukonazoliu.

2024 m. gruodžio 6 d. atlikus trepanobiopsiją ir genetinius tyrimus, MRD buvo neigiama, donoro chimerizmas: bendras 99,27 %, CD34 – 92,6 %, CD3 – 90,82 %.

Imunosupresinė terapija: CsA 125 mg 2 k./d. ir MMF 500 mg 2 k./d. MMF nutrauktas D30 pagal planą, CsA nutrauktas D49 dėl hiperkalemijos, paskirta gliukozė su insulinu ir torazemidas, imunosupresijai naujai paskirtas MMF 500 mg 2 k./d. 2025 m. sausio 8 d. dėl hematotoksiškumo nutrauktas MMF (D65), pacientė nuo šios dienos be imunosupresijos. Per tą laikotarpį TPŠL reiškinių stebėta nebuvo.

2025 m. vasario 19 d. chimerizmo tyrime donoro bendras chimerizmas siekė 99,9 %, *IDH1* mutacija neaptikta – pilna remisija, MRD neigiama, nėra reikšmingų potransplantacinių komplikacijų. CMV, EBV ir adenovirusų tyrimai išliko neigiami visa ligos laikotarpį.

2025 m. kovo 13 d. atliktas MRD tyrimas taip pat buvo neigiamas. Artimiausia planinė kontrolė numatyta 2025 m. balandžio 17 d. (žr. grafikas 3)



Grafikas 3

Diskusija

BCL-2 inhibitorių nauda gydant ŪML su IDH mutacija

Ilgą laiką tradicinės chemoterapijos veikimo mechanizmas rėmėsi DNR pažaidos indukcija, bei pasitikėjo p53 priklausomu ląstelės apoptozės inicijavimu. Šio metodo problema, kad sutrikus p53 veiklai chemoterapija tampa visiškai beprasmė, nes DNR sintezės pažaidos nesukelia atsako ir ląstelės apoptozės.

Per pastaruosius kelerius metus išryškėjo alternatyvaus apoptozės kelio – *BCL-2* naudojimas, kuris nesiremia DNR pažaida, tačiau tiesiogiai inicijuoja mitochondrijos vidinės grandies apoptozę per BH3 domeno kelią. Šis būdas, jau anksčiau naudotas limfoidinės eilės piktybinių susirgimų gydyme, - taipogi išlieka viena perspektyviausių ir *TP53* mututos ŪML gydymo opcijų. Kaip buvo pasakota anksčiau, *BCL-2* signalinis kelias yra veiklus antiapoptotinis mechanizmas ir daugelyje ŪML potipių, net nesant šio baltymo mutacijos, jo ekspresija išlieka žymiai padidėjusi kas prisideda prie ląstelės išgyvenimo. Tai rodo, kad *BCL-2* gali būti esminis ląstelių išgyvenimo faktorius, nepriklausomai nuo genetinės jo struktūros pokyčių. Nepakanka duomenų pasakyti, kiek iš tiesų svarbi šio baltymo funkcija, tačiau tikėtina, kad didžiajai daugumai pacientų su R/R ŪML, kurie gavę 1+ gydymo eilių šio baltymo ekspresija bus reikšmingai padidėjusi ir jie tikėtinai galės gauti atsaką taikant *BCL-2* inhibitorių.

Kitoje svarstyklių pusėje šiuo metu yra tolerancijos šiems vaistams susidarymo klausimas, ir alternatyvių BCL šeimos baltymų panaudojimas BH3 kelio inhibicijai. Yra prasminga teigti, kad ankstyva paciento ekspozicija *BCL-2* inhibitoriams, ypač nesant mutacijos šio baltymo domene, paskatins kloną imtis atsarginių išgyvenimo kelių, ir kompensuoti antiapoptotinį mechanizmą panaudojus *MCL-1* ar *BCL-XL*. Aišku, tai drastiškai sumažins gydymo efektyvumą.

Svarbu paminėti, kad vien tik *BCL-2* domeno veikimas, nėra pakankamas geram atsakui pasiekti. CR taikant venetoklaso monoterapiją siekia tik apie 19%, kas puikiai pagrindžia poreikį taikyti 2 ar 3 vaistų derinius – sinergiškai veikiant ŪML blastus.

Nors *BCL-2* inhibitoriai paprastai nėra siejami su didelio laipsnio toksiniu poveikiu tipinės nepageidaujamos reakcijos apima febrilią neutropeniją, virškinamojo trakto sutrikimus bei padidėjusį imlumą infekcijoms. Dėl šių priežasčių - klinikinis sprendimas turi būti kruopščiai įvertintas, prisimenant fundamentalią medicinos taisyklę: *primum non nocere*.

ND Fit pacientų grupės rezultatai

Išlieka stigma, kad pacientai tinkami intensyviai chemoterapijai (pvz. 7+3) ir allo-KKLT pirmiausia turi gauti šią opciją galutinės remisijos pasiekimui. Jau 2021 m. I fazės studijoje buvo pasiūlyta idėja ND fit pacientams su *IDH1/2* mutacija pritaikyti *IDH* inhibitorių kartu su indukcinę chemoterapiją. Tian et al. (2021) publikuota studija aprašė gydymą:

Ivosidenib (500g/d.)/enasidenib (100 mg/d.) + (7+3) ± allo-KKLT.⁴⁷

Šios studijos rezultatai: ORR: 77% su *IDH1* (25/33) ir 74% su *IDH2* mutacija (20/27);

CR/CRi: 55% (18/33) *IDH1* ir 59% (16/27) *IDH2* grupėse;

Nėra tikslių duomenų dėl PFS ar OS, tačiau abiejų grupių išgyvenamumas be reikšmingų įvykių (EFS) siekė ~12 mėn. Abejų grupių 2 metų PFS buvo 31%.

Šiuo metu ši studija vis dar išlieka aktyvi ir yra III fazės lygmenyje, tačiau duomenų dėl kitų tyrimų vertinančių *IDH*i pridėjimo prie chemoterapijos efektyvumą – nėra. Tikėtina pagrindinė to priežastis – *IDH*i sukelti pašaliniai poveikiai t.y. diferenciacijos sindromas gali būti labai pavojingas 7+3 protokolo kontekste.

2023 metais *Clinical Epigenetics* paskelbta meta-analizė aprašė 1109 pacientus iš kurių 715 ND ir 394 R/R, ND grupė smulkiau išskirta taikytą gydymą *IDH*i ir chemoterapijos kombinacija. Šioje pacientų grupėje CR buvo 47%, ORR: 65%, OS medianos pasiekta nebuvo, tačiau 2 metų OS buvo 45%.

Šie duomenys parodo, kad *IDH* inhibitorių pritaikymas ND ŪML *fit* pacientams yra galima – ir dar nepakankamai ištirta gydymo galimybė. 2025 m. kontekste būtų sunku įvardinti 7+3 protokolo efektyvumą su atsakais varijuojančiais tarp 40-70%, tačiau mūsų nuomone vadovaujantis *IDH*i patogenetiniu mechanizmu jo taikymas šalia intensyvaus gydymo nėra blogesnė opcija už vien tik intensyvią chemoterapiją.

Iškeliamą hipotezę – kad intensyvios citoredukcijos kontekste sumažės *IDHi* sukeltos diferenciacijos poveikis imuninei sistemai, išleidžiamų citokinų kiekis, autoimuninis efektas – kas yra pagrįsta ląstelių greita apoptoze chemoterapijos fone – tačiau esant didelei ligos masei reikšmingai padidės TLS rizika dėl didesnio ląstelių prieinamumo citotoksiniams vaistams, diferenciacijos pasekoje.

ND unfit pacientų grupės rezultatai

Visi paskelbti šiuo metu tyrimai nurodo, kad *IDHi* duoda ženkliai geresnį atsaką pacientams su ND vs R/R ŪML. Tai gali būti lengvai paaiškinama tuo, kad naujai diagnozuota liga, dar nepaveikta jokio gydymo, nėra išvysčiusi jokių kompensacinių mechanizmų *IDH* veiklai atkurti. Iš kitos pusės, galima teigti kad taikant bet kurį modernų gydymą – atsakai ND pacientų grupėje bus palyginamai geresni.

Kaip aptarta anksčiau – ND *IDH1* pacientams yra pagrinde taikomas Aza/Ivo derinys, o *IDH2* – Aza/Ven. Šių kombinacijų taikymas, bei kalbos apie tarpusavio palyginimus, prasidėjo jau nuo VIALLE-A tyrimo (2020), pirmą kartą pristačiusio Azacitidino ir Venetoklakso tarpusavio kombinacijos efektyvumą, reikšmingą proveržį pagal pacientų OS, bei CR/CRi dažnį. Šios diskusijos tapo tik dar labiau aktualios tokiems tyrimams kaip AGILE (2022) paskelbus *IDHi* efektyvumo rezultatus.

Meta-analizė iš *Blood* (2022) paskelbė tokius duomenis

- ND ŪML su *IDH-1* mutacija pacientų grupėje (N=192): Ivo/Aza arba Chemo davė ORR 63%-87% ir CR 47%-68%, su reikšmingu 2-metų OS.
- ND ŪML su *IDH-2* mutacija pacientų grupėje (N=206): Ena/Aza arba Chemo davė ORR 74%-89% ir CR 54%-55%, prieš 36% ORR ir 12% CR su Aza monoterapija. Be reikšingo OS skirtumo

Aptarti vaistų deriniai yra pagrįsti vaistų farmakologiniu suderinamumu, minimalia – gera valdoma farmakokinetine sąveika ir ribotu nefrotoksiniu ir hematotoksiniu poveikiu. Dažniausia – pašaliniai efektai yra suvaldomi dozės korekcija. Terapine sinergija veikia leukeminę ląstelę trigubu patogenetiniu poveikiu – Venetoklakso inicijuoja BCL-2 asocijuotą apoptozę, *IDHi* atkuria normalią *IDH* fermento veiklą ir slopina 2-HG produkciją, o HMA atkuria fiziologinius metilinimo ir diferenciacijos procesus.

Vis dėl to kaip apžvelgta anksčiau, nepriklausomai nuo *IDH1/2* mutacijos raktinis komponentas gydyme yra Venetoklaksas, ir *IDH1* taikoma HMA/*IDHi* kombinacija gali būti pavadinta suboptimalia.

Nepageidaujamų reiškinių atžvilgiu – venetoklaksas pasižymi TLS labiau už HMA, tačiau mūsų nuomone tai nėra pakankamas argumentas gydymo parinkimui argumentuoti.

Deja, nėra randomizuotų tyrimų lyginančių Ven/Aza ir Ven/*IDHi* kombinacijas, tačiau iš turimų duomenų galima tvirtai teigti, kad 3 potencialios kombinacijos, turinčios savo pagrinde Venetokslaksą - visos parodo >70% ORR R/R ŪML pacientų grupėje, bei pasiekia CR ~50% atvejų. (žr lentelė 9);

Gydymo schema	ORR	CR	Pagrindiniai tyrimai
Ven + HMA	~70–75%	~50%	VIALE-A, real-world
Ven + <i>IDHi</i>	~70–80%	~40–50%	MDACC, phase II (Watts et al.)
Ven + HMA + <i>IDHi</i>	~80-90%	50–65%	DiNardo et al., 2023; ASH; ELN 2024

Lentelė 9

Kaip matoma aukščiau esančioje lentelėje: didelėje pacientų imtyje šių dviejų dupletų tarpusavio palyginimas iš pirmo žvilgsnio neturi didelio skirtumo pagal savo efektyvumą. Tikėtina, jog pagrindinis skirtumas tarp jų išlieka ne tiek efektyvumo, kiek tolerancijos ir toksiškumo aspektais.

Kaip aptarta anksčiau, *IDHi* pritaikomumą ribojantis pašalinis poveikis yra su ląstelių diferenciacija susijęs klinikinis sindromas. Yra atrasta, kad taikant Venetoklakso ir HMA pagrindą – *IDHi* sukkelto diferenciacijos sindromo rizika sumažėja, kas galimai gali būti susiję su didesniu citotoksiniu poveikiu (dėl *BCL-2* inhibicijos), arba neatpažinto sinerginio poveikio taikant du vaistus nukreiptus į DNR demetilinimą.

Yra duomenų teigti, kad tripletinis gydymas yra nežymiai efektyvesnis už vieną ar kitą dupletą – be to yra duomenų dėl mažesnės diferenciacijos sindromo rizikos – todėl yra laukiama ir oficialios gydymo metodo registracijos vienoje ar kitoje subgrupėje.

Galima teigti, kad HMA vartojimas ankstesnėje gydymo eilėje, pereinant prie tripletinio gydymo, arba konsolidacijos *IDHi* yra racionalus variantas siekiant sumažinti toksiškumą išlaikant gerus atsako rodiklius.

Kitapus, net ir netaikant *IDHi*, atsakai į gydymą išlieka pakankamai solidūs, apie 50% bendro ORR ir ~70-80% ORR ND pacientų grupėje.

R/R pacientų grupės rezultatai

Sunkiausia sprendžiama problema IDH mutacijos kontekste išlieka R/R ŪML, kur IDHi parodo žymiai prastesnius atsakus lyginant su ND liga. FDA šie vaistai yra patvirtinti monoterapijai R/R pacientų grupėje, tačiau atsakai išlieka nepalankūs, žr. lentelė 10.

Studija	Gydymas	Populiacija	ORR (%)	CR (%)
NCT02074839	Ivosidenibas	R/R ŪML IDH1 mut.	41.9	24.7
NCT01915498	Enasidenibas	R/R ŪML IDH2 mut.	40.3	19.0
NCT00755706	CPX-351	R/R ŪML	46.0	28.0
PMID: 33968764*	Venetoklakas + HMA	R/R ŪML	52.0	16.0

Lentelė 10, * naudojamas PubMed duomenų bazės identifikacinis numeris;

Meta-analizės iš *Blood* (2022) duomenimis: RR ŪML pacientų grupėje:

Enasidenibas parodė ORR 39,6%, CR 18,9%, OS mediana 8.8 mėn. kai yra *IDH-2* mutacija. Ivosidenibas – ORR 39,1%, CR 21,8%, mOS 9,3 mėn. su *IDH-1*.

2023 m. *Clinical Epigenetics* paskelbtos metaanalizės R/R grupėje gydant IDHi monoterapija: CR 21%, ORR 40%, 2-metų PFS 15%, OS 8,21 mėn, PFS 4,73 mėn.

Vadovaujantis šiais duomenimis Europos komisijos ivosidenibas yra registruotas tik ND ŪML, kai pacientas yra netinkamas indukciniai chemoterapijai ir HMA kombinacijoms su venetoklaksu. Enasidenibą buvo planuojama registruoti 2019 metais, tačiau po Europos komisijos atsakymo dėl nepakankamų įrodymų, aplikacija buvo atšaukta.

Nepakanka duomenų dėl šių vaistų efektyvumo taikant dviejų-trijų vaistų kombinacijas R/R sąlygose, tačiau *real-world data* ir pavienės atvejų serijos nurodo, kad jau aprašyti deriniai gali sukelti gerus atsakus ir jau esant ligos atkryčiui. Be to, kaip aprašyta aukščiau pateiktuose klinikiniuose atvejuose *IDHi* ir venetoklaksas gali būti panaudoti kaip antrinei indukcijai, taip ir *maintenance* po atkryčio.

Taip pat - literatūroje - trigubas Ivo/Aza/Ven gydymas parodo ORR $\geq 70-80\%$, CR/CRi $\sim 50-60\%$ pacientų, įskaitant R/R atvejus.

Tripleto naudojimas, rezultatai

Apibendrinant viską kas buvo pristatyta šiame popieriuje - triguba, Ivo/Aza/Ven terapija matomai duoda neženkliai geresnį atsaką IDH1 mutuos *ūML* sąlygose. Kaip buvo pristatyta anksčiau, kumuliacinis pilnos remisijos dažnis (cCR) siekė 90 % tripletui, 16 MRD vertintų pacientų 63 % pasiekė MRD(-) remisiją. Kitapus - cCR 83 % Ivo/Ven deriniui tos studijos rezultatais, bei tvirtas 50-60% CR vertinant kitus pristatytus tyrimus. Deja, nėra atlikta platesnės apimties 2-3 vaistų kombinacijų atsitiktinio palyginimo, tačiau galima teigti kad tendencija išliks.

Kitas svarus argumentas trigubos terapijos naudai tai nors ir kiek dažnesnis – vis dar gerai kontroliuojamas pašalinis poveikis, kur tos pačios studijos rezultatais, 91% pacientų iš tų, kam pasireiškė pašalinis poveikis – buvo vertinti G1/G2 sunkumo. Nepaminėsim, kad taipogi dėl nepatikslingo mechanizmų tripleto diferenciacijos sindromo dažnis yra mažesnis, negu taikant *IDHi* monoterapiją ar dviejų vaistų kombinaciją.

Mūsų nuomone pagrindinis argumentas prieš tripleto taikymą – yra paciento vienmomentė ekspozicija 3 vaistų deriniui – kas galimai gali paskatinti greitesnį tolerancijos išsivystymą ir/arba ligos progresiją per alternatyvius kelius. Ši hipotezė reikalauja tolimesnio ištyrimo.

Mažų dozių chemoterapijos naudojimas, „Is being ACTIVE, enough?“

Kitas, pasaulio literatūroje rečiau aprašomas variantas yra Venetoklakso derinimas su mažų dozių chemoterapija, pvz. citarabinu. Nors kiek daugiau pašalinių poveikių sukeliantis, citotoksinio gydymo taikymas turi savų privilegijų, visų pirmą savo paties nespecifiškumu. Dažniais atvejais, pasiekus morfologinę remisiją, arba esant molekuliniam recidyvui, MRD ir *IDH* mutacija gali būti neaptinkamos, tačiau ligos klonas ne visiškai išnaikintas (pvz. pagal donoro chimerizmą, žr. atvejį Nr. 1); siekiant visiškos ligos eradikacijos – yra racionalu panaudoti mažų dozių citotoksinių agentą po oda, tam kad nepriklausomai nuo šiuo metu esančio ligos subklono gauti palyginamai tvirtą atsaką.

Kas dėl gydymo eilės pasirinkimo? Kaip aprašyta klinikiniuose atvejuose, chemoterapija, t.y. AraC gali būti naudojamas ir kaip antrinės indukcijos siekiantis agentas, taip ir konsolidacijai – *maintenance* naudojant mažas vaisto dozes leidžiant po oda.

Reikšmingas proveržis, kuris gali taip pat suteikti argumentų citarabinui šioje diskusijoje, kad palyginamai su HMA jis neparodė reikšmingai didelio hematotoksiškumo (žr. atvejus), nei indukcijos ACTIVE, nei palaikomojo gydymo taikymo metu.

Vis dėl to duomenų, ar didelėje pacientų populiacijoje LD AraC yra mažiau toksiškas, nei HMA – šiuo metu nepakanka, ir visi teiginiai yra grindžiami vien pavieniais atvejais ir *real-world* duomenimis. Tai išlieka labai tvirtu ir perspektyviu teiginiu, kuris bus detaliau ištirtas ateityje, tačiau šiuo metu daugiausia duomenų už šių preparatų apylygi vaidmenį ŪML gydyme.

Be to, kad šis algoritmas naudoja mažų dozių chemoterapiją, jis dar yra unikalus tuo, kad naudoja aktinomiciną D, antineoplastinį antibiotiką, atsparumui *BCL-2* inhibitoriui išvengti.

Pati idėja, pasiūlyta kiek anksčiau, remiasi tuo, kad aktinomicinas D slopina atsarginių *BCL* grupės baltymų sintezę, kas apeina kompensacinius mechanizmus ir atsparumą venetoklaksui. Kaip ir jau aprašyti dupletai, visas gydymas remiasi *BCL-2* inhibicija, tačiau vietoj tipinio HMA yra naudojamas AraC, o kaip ir jau minėta anksčiau, *IDH*i rezervuojamas tolimesnei gydymo eilei.

Kyla racionalus klausimas, ar AraC pakeitimas į HMA, arba netgi aktinomicino D pridėjimas prie jau egzistuojančio tripleto duotų dar geresnius rezultatus? Nėra atlikta tyrimų tokias kombinacijas taikant, tačiau vis dėl to tikėtina, kad jie ir neparodytų geresnių rezultatų, negu turima dabar.

Aktinomicinas D smarkiai paveikia daugelio ląstelės baltymų sintezę, kas reikšmingai padidina jo farmakokinetinės sąveikos su taikinių terapija šansus, o paciento vienmomentė ekspozicija 4 vaistų deriniui tikėtina sukeltų reikšmingus toksiškumus.

Kas dėl vien tik dėl AraC pakeitimo HMA – ši idėja turi teisę tolimesniems tyrimams, tačiau daugelyje atvejų, ypač kai nėra nustatyta *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2* mutacijų – citarabinas atrodo kaip platesnio poveikio vaistas, galintis save pareikšti didesnėje ŪML potipių dalyje. Vis dėl to ši idėja išlieka tik hipoteze ir jokių tyrimų naudojant tokį vaistų derinį ŪML su pažeistais epigenetinio metilinimo mechanizmais, šiuo metu atlikta nebuvo. Tai išlieka perspektyvia kriptimi reikalaujančia tolimesnio ištyrimo.

LD AraC5Ven14+Ivo14±DLI

Kitas neįprastas gydymo metodas aprašomas aukščiau pateiktuose klinikiniuose atvejuose, yra konsolidacinė-*maintenance* terapija naudojant mažų dozių citarabiną, venetoklaksą ir *IDH*i, taip pat vėliau išlaikant galimybę pritaikyti DLI. Toks tripletinis gydymas, nors ir neįprastas, racionalus tuo, kad palyginamai su tradicinėmis konsolidacijos schemomis, pvz. HD AraC, jis sukelia reikšmingai mažiau toksinio poveikio, veikdamas tiesiogiai į ligos mechanizmą.

Nors šiuo metu nepakanka tyrimų apimties teigti, ar šis konsolidacijos būdas duos tvaresnes ir ilgesnį laiką trunkančias ligos remisijas – šis metodas tikrai yra vertas detalesnio ištyrimo.

Galvojant apie tokio būdo ribotumus – tai yra tolerancijos venetoklaksui susidarymas, ypač kai jis jau buvo naudojamas ankščiau. Šiuo atveju, tai argumentuojama aktinomicino D taikymu ACTIVE protokolo metu, sumažinant ankstyvos tolerancijos išsivystymo galimybes.

Nėra tikslių duomenų dėl tolerancijos *IDHi* išsivystymo dažnio, tačiau žinoma, visiškai atmesti tokio scenarijaus negalima. Tikėtinas variantas – ligos mutacijos praradimas ir tolimesnė progresija nepaisant *IDH* inhibicijos. Tokiais atvejais naudingų gydymo komponentu išlieka nepilnas citarabino atsisakymas, kas padeda paveikti alternatyvius ligos subklonus, bei pasiekti toleruojamą toksiškumo slenkstį.

Išvados

- *BCL-2* inhibicijos sukelta apoptozė yra raktinis konceptas ŪML gydyme, net ir nesant taikinio mutacijos. Visiems pacientams netinkamiems intensyviai chemoterapijai turi būti svarstomi Venetoklakso pagrindu sudaryti gydymo protokolai.
- ND *fit* pacientų grupėje optimaliausia gydymo strategija išlieka intensyvi chemoterapija pvz. 7+3. *IDHi* naudojimas šalia šio protokolo yra perspektyvi strategija reikalaujanti platesnio ištyrimo. Duomenų dėl ND *fit* pacientų gydymo konservatyviomis HMA/Ven/*IDHi* kombinacijomis – nepakanka.
- ND unfit pacientams visais atvejais turi būti svarstomos HMA/Ven/*IDHi* kombinacijos – pakanka duomenų teigti, kad šiuo metu trigubas gydymas yra nežymiai pranašesnis už dviejų vaistų kombinaciją pagal remisijos pasiekimo dažnį, tačiau tai išlieka galima hipoteze ir reikalauja tolimesnio ištyrimo. Nėra duomenų dėl tarpusavio kombinacijų palyginimo, tačiau pakanka informacijos teigti, kad Venetoklakso naudojimas yra būtinas ir jį naudojamos kombinacijos yra efektyvesnės už registruotą Aza/*IDHi* derinį.
- R/R sąlygose reikšmingu proveržiu tapo Aktinomicino D naudojimas Venetoklakso atsparumui išvengti. Turi būti nagrinėjami gydymo protokolai siekiantys ilgalaikio Venetoklakso atsako, kovojantys su tolerancija gydymui. Bendras atsakų dažnis išlieka suboptimalus, turi būti svarstomos dviejų ar trijų vaistų kombinacijos vietoj *IDHi* monoterapijos.
- Ilgalaikėje perspektyvoje vertinama stigma, kad yra stebimas laipsniškas didelių dozių chemoterapijos atsisakymas specifiskesnio taikininio gydymo naudai. Vis dėl to mažų dozių poodinė chemoterapija yra pakankamai saugus ir perspektyvus gydymo metodas siekiantis paveikti alternatyvius ligos subklonus – ir yra vertas tolimesnio ištyrimo ir pritaikymo ŪML.

Literatūros sąrašas

1. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059-2074. doi:10.1056/NEJMoa1301689
2. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-365. doi:10.1182/blood-2009-11-254441
3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221. doi:10.1056/NEJMoa1516192
4. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood*. 2024;144(21):2169-2173. doi:10.1182/blood.2024025409
5. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
6. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL 2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol*. 2018;93(3):401-407. doi:10.1002/ajh.25000
7. Short NJ, Konopleva M, Kadia TM, et al. Advances in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: New Drugs and New Challenges. *Cancer Discov*. 2020;10(4):506-525. doi:10.1158/2159-8290.CD-19-1011
8. Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg*. 1963;105(5):574-578. doi:10.1016/0002-9610(63)90232-0
9. DeVita VT, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643-8653. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6611
10. Cornelissen JJ, Breems D, Van Putten WLJ, et al. Comparative Analysis of the Value of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With Monosomal Karyotype Versus Other Cytogenetic Risk Categories. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2140-2146. doi:10.1200/JCO.2011.39.6499
11. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17. doi:10.1182/blood-2018-08-868752
12. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(7):463-471. doi:10.1182/blood.2019002140
13. Wang L, Brooks AN, Fan J, et al. Transcriptomic Characterization of SF3B1 Mutation Reveals Its Pleiotropic Effects in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Cell*. 2016;30(5):750-763. doi:10.1016/j.ccell.2016.10.005
14. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. 2013;19(2):202-208. doi:10.1038/nm.3048
15. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-1089. doi:10.1056/NEJMoa1112304
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias FRENCH - AMERICAN - BRITISH (FAB) CO-OPERATIVE GROUP. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-458. doi:10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x

17. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia*. 2013;27(5):997-999. doi:10.1038/leu.2012.303
18. Losman JA, Looper RE, Koivunen P, et al. (R)-2-Hydroxyglutarate Is Sufficient to Promote Leukemogenesis and Its Effects Are Reversible. *Science*. 2013;339(6127):1621-1625. doi:10.1126/science.1231677
19. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009;462(7274):739-744. doi:10.1038/nature08617
20. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*. 2008;123(1):8-13. doi:10.1002/ijc.23607
21. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate Is a Competitive Inhibitor of α -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenases. *Cancer Cell*. 2011;19(1):17-30. doi:10.1016/j.ccr.2010.12.014
22. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-2677. doi:10.1200/JCO.2011.38.9429
23. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 Mutations Result in a Hypermethylation Phenotype, Disrupt TET2 Function, and Impair Hematopoietic Differentiation. *Cancer Cell*. 2010;18(6):553-567. doi:10.1016/j.ccr.2010.11.015
24. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature*. 2012;483(7390):474-478. doi:10.1038/nature10860
25. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The Common Feature of Leukemia-Associated IDH1 and IDH2 Mutations Is a Neomorphic Enzyme Activity Converting α -Ketoglutarate to 2-Hydroxyglutarate. *Cancer Cell*. 2010;17(3):225-234. doi:10.1016/j.ccr.2010.01.020
26. Molenaar RJ, Radivoyevitch T, Maciejewski JP, Van Noorden CJF, Bleeker FE. The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2014;1846(2):326-341. doi:10.1016/j.bbcan.2014.05.004
27. Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. *Cell Death Differ*. 2018;25(1):65-80. doi:10.1038/cdd.2017.186
28. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1106-1117. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0313
29. Certo M, Moore VDG, Nishino M, et al. Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic BCL-2 family members. *Cancer Cell*. 2006;9(5):351-365. doi:10.1016/j.ccr.2006.03.027
30. Pollyea DA, Amaya M, Strati P, Konopleva MY. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. *Blood Adv*. 2019;3(24):4326-4335. doi:10.1182/bloodadvances.2019000937
31. Fenaux P, Mufti GJ, 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(3):223-232. doi:10.1016/S1470-2045(09)70003-8
32. Christman JK. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy. *Oncogene*. 2002;21(35):5483-5495. doi:10.1038/sj.onc.1205699
33. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 Mutations Result in a Hypermethylation Phenotype, Disrupt TET2 Function, and Impair Hematopoietic Differentiation. *Cancer Cell*. 2010;18(6):553-567. doi:10.1016/j.ccr.2010.11.015

34. 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. *Blood Adv.* 2021;5(6):1755-1756. doi:10.1182/bloodadvances.2021004374
35. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood.* 2019;133(7):676-687. doi:10.1182/blood-2018-08-869008
36. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 Inhibition by ABT-199 Causes On-Target Cell Death in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discov.* 2014;4(3):362-375. doi:10.1158/2159-8290.CD-13-0609
37. Peng M, Huang Y, Zhang L, Zhao X, Hou Y. Targeting Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Eradicates Acute Myeloid Leukemic Stem Cells. *Front Oncol.* 2022;12:899502. doi:10.3389/fonc.2022.899502
38. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-629. doi:10.1056/NEJMoa2012971
39. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 2020;135(24):2137-2145. doi:10.1182/blood.2020004856
40. Intlekofer AM, Shih AH, Wang B, et al. Acquired resistance to IDH inhibition through trans or cis dimer-interface mutations. *Nature.* 2018;559(7712):125-129. doi:10.1038/s41586-018-0251-7
41. Woods AC, Norsworthy KJ, Choe M, et al. FDA Approval Summary: Olutasidenib for Adult Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia with an *Isocitrate Dehydrogenase 1* Mutation. *Clin Cancer Res.* 2025;31(1):12-17. doi:10.1158/1078-0432.CCR-24-2196
42. Venugopal S, Watts J. Olutasidenib: from bench to bedside. *Blood Adv.* 2023;7(16):4358-4365. doi:10.1182/bloodadvances.2023009854
43. Lachowiec CA, Loghavi S, Zeng Z, et al. A Phase Ib/II Study of Ivosidenib with Venetoclax ± Azacitidine in IDH1-Mutated Myeloid Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2023;4(4):276-293. doi:10.1158/2643-3230.BCD-22-0205
44. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1* -Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1519-1531. doi:10.1056/NEJMoa2117344
45. Croden J, Hammond D, Chien KS, et al. Interim Results of the Phase II Study Investigating CPX-351 in Combination with Ivosidenib for Patients with IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Blood.* 2024;144(Supplement 1):4271-4271. doi:10.1182/blood-2024-207476
46. Zucenka A, Vaitekėnaitė V, Maneikis K, et al. Venetoclax, Actinomycin D and Low Dose Cytarabine for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia in Clinical Practice Setting. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):3422-3422. doi:10.1182/blood-2021-144434
47. Tian W, Zhang W, Wang Y, et al. Recent advances of IDH1 mutant inhibitor in cancer therapy. *Front Pharmacol.* 2022;13:982424. doi:10.3389/fphar.2022.982424