



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

MEDICINOS studijų programa
Hematologijos ir onkologijos klinika

Ieva Labanauskytė, VI kursas, 9 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Recidyvavusių arba refrakterių ūmių mieloleukemijų gydymas taikant sekvenčinę
alogeninę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją

The Role of Sequential Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Treatment of
Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia

Darbo vadovas

Dr. Andrius Žučenka

Klinikos vadovas

Prof. Laimonas Griškevičius

Vilnius, 2026.

Studento elektroninio pašto adresas ieva.labanauskyte@mf.stud.vu.lt

Turinys

Santrumpos	3
Santrauka	5
Summary	6
1. Įvadas.....	8
2. Darbo metodika	8
3. Ūminė mieloidinė leukemija	9
3.1. Ūminė mieloidinė leukemija – apibrėžimas, epidemiologija, rizikos veiksniai.....	9
3.2. Ūminės mieloidinės leukemijos klasifikacija	10
3.3. Ūmios mieloidinės leukemijos gydymas.....	15
3.4 Alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija	18
4. Refrakteri arba recidyvuojanti ūmi mieloidinė leukemija.....	20
4.1. Refrakterios, recidyvuojančios ūmios mieloidinės leukemijos apibrėžimai, epidemiologija, rizikos veiksniai.....	20
4.2. Refrakterios ar recidyvuojančios ūminės mieloleukemijos gydymo galimybės	21
5. Sekvencinė alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija pacientams, sergantiems refrakteria arba recidyvavusia ūmine mieloleukemija.....	25
7. Klinikinio atvejo pristatymas.....	32
6. Rezultatai	33
7. Išvados.....	35
Literatūros sąrašas:	36

Santrumpos

1. ŪML – Ūminė mieloidinė leukemija
2. MDS – mielodisplazinis sindromas
3. ELN – European LeukemiaNet
4. MRD – minimali likutinė liga
5. WHO/ PSO – World Health Organisation/ Pasaulio sveikatos organizacija
6. ICC – International Consensus Classification/ Tarptautinis konsensuso klasifikacija
7. MPN – mieloproliferacinis sindromas
8. OS – overall survival/ bendras išgyvenamumas
9. CR – complete remission / pilna remisija
10. GO – gemtazumabo ozogamicinas
11. EFS – event free survival / išgyvenamumą be įvykių
12. CRi – pilna remisija su nepilnu ląstelių skaičiaus atsistatymu
13. CRp – dalinė pilna remisija
14. Alo-KKLT - alogeninė kamieninių kraujo ląstelių transplantacija
15. RFS - Išgyvenamumas be atkryčio / relapse free survival
16. RIC - sumažinto intensyvumo kondicionavimas
17. MAC - mieloabliacinis režimas
18. ŽLA - žmogaus leukocito antigenai
19. MSD - matched sibling donor / tapatus brolis/ sesuo
20. MUD - matched unrelated donor / tapatus negiminingas donoras
21. MMUD - mismatched unrelated donor - dalinai nesutampantys nesusiję donorai
22. TPŠL - transplantanto prieš šeimininką liga
23. PTCy - ciklofosfamidai
24. PBSC - Periferinio kraujo kamieninės ląstelės
25. R/R - refrakterus arba recidyvas
26. HMA - hipometilinantys vaistai
27. LFS/DFS - leukemia/ disease free survival / išgyvenamumas be leukemijos / ligos
28. PIF - primary induction failure/ pirminės indukcijos nesėkmė
29. TBI - total body irradiation / pilna kūno apšvita

- 30. NRM - non-relapse mortality / mirtingumas ne dėl atkryčio
- 31. CMV - citomegalo virusas
- 32. IR – incidence of relapse / recidyvo dažnis
- 33. TRM - transplantacijos sukeltas mirtingumas
- 34. VAF - variant allele frequency / mutuo to alelio dažnis

Santrauka

Ūminė mieloidinė leukemija yra agresyvi hematologinė liga, kuri dažnai pasižymi greita eiga ir nepalankia prognoze. Daliai šių pacientų, nepaisant taikomo intensyvaus gydymo, liga recidyvuoja arba išlieka refrakteri gydymui. Tokiais atvejais gydymo galimybės lieka ribotos, todėl dažnai taikomi dar tik klinikiniuose tyrimuose aprašomi metodai. Vienas iš jų – sekvencinė alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija. Tai viena iš potencialiai efektyviausių gydymo strategijų šiai pacientų grupei. Šio metodo tyrimai tampa svarbūs vertinant jo taikymo galimybes standartinėje klinikinėje praktikoje.

Tikslas ir uždaviniai. Išanalizuoti refrakterios / recidyvavusios ūminės mieloleukemijos gydymo strategijas taikant sekvencinę alogeninę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją. Įvertinti klinikinius ir gydymo veiksnius, turinčius įtakos gydymo rezultatams ir išgyvenamumui.

Metodai. Atlikta literatūros apžvalga, analizuojant sekvencinės alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos gydymo strategijas recidyvavusiai ir refrakteriai ūminei mieloleukemijai. Literatūros šaltinių paieška atlikta PubMed duomenų bazėje. Naudoti raktažodžiai: „acute myeloleukemia“ „acute myeloid leukemia“, „allogeneic stem cell transplantation“ „sequential allogeneic stem cell transplantation“, „refractory AML“, „relapsed AML“. Įtrauktos literatūros apžvalgos, sisteminės literatūros apžvalgos, klinikiniai tyrimai, publikuoti anglų kalba.

Rezultatai. Analizuojant sekvencinės alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos gydymo efektyvumą nustatyta, kad mažesnis blastų kiekis prieš transplantaciją laikomas svarbiu prognostiniu veiksniu, lemiančiu mažesnę mirtingumą ne dėl atkryčio. Geresni bendro išgyvenamumo rodikliai pasiekiami pacientams, kuriems transplantacija atliekama ankstyvoje ligos stadijoje ir po mažesnio chemoterapijos ciklų skaičiaus. Lengva ūminė transplantato prieš šeimininką liga (I–II laipsnio) siejama su palankesnėmis baigtimis, tuo tarpu sunki (III–IV laipsnio) išeitis reikšmingai blogina. Transplantato prieš šeimininką ligos riziką mažina anti-T limfocitų antikūnai ir alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, kai naudojamos tapataus giminingo donoro kraujodaros kamieninės ląstelės. Profilaktinės donoro limfocitų infuzijos siejamos su geresniu išgyvenamumu. Lyginant su intensyvia reindukcine chemoterapija, sekvencinė alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija susijusi su mažesniu sunkių infekcijų dažniu, tačiau ligos atkryčio rizika išlieka didelė. Pagrindinės nepalankių išiečių priežastys yra infekcijos ir transplantato prieš šeimininką ligos komplikacijos. Neigiami prognostiniai veiksniai apima vyresnį amžių, didesnę blastų kiekį (>20 %), ilgesnį laiką iki transplantacijos ir ŽLA netapačius donorus.

Išvados. Sekvencinė alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija yra perspektyvus

gydymo metodas pacientams, sergantiems labai blogos prognozės refrakteria / recidyvavusia ūmia mieloidine leukemija. Siekiant sumažinti atkryčio riziką po transplantacijos, būtina mažinti gydymo toksiškumą, infekcijų ir transplantato prieš šeimininką ligos dažnį.

Raktažodžiai. Sekvencinė Alo-KKLT, Refrakteri ŪML, Recidyvavusi ŪML, ŪML.

Summary

Acute myeloid leukaemia is an aggressive haematological disease characterized by rapid progression and poor prognosis. For many patients, despite intensive treatment, the disease relapses or remains refractory to therapy. In such cases, treatment options are limited, and alternative or investigational therapeutic approaches are often considered. One such method is sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which represents a potential therapeutic strategy for this patient group. Evaluation of this method is important for its potential application in clinical practice.

Aim and objectives. To analyse treatment strategies for refractory/relapsed acute myeloid leukaemia using sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. To evaluate clinical and treatment-related factors influencing outcomes and survival.

Methods. A literature review was conducted analysing treatment strategies of sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. Literature search was performed using the PubMed database. The following keywords were used: “acute myeloleukemia“, “acute myeloid leukaemia“, “allogeneic stem cell transplantation“, “sequential allogeneic stem cell transplantation“, “refractory AML“, “relapsed AML“. Reviews, systematic reviews, and clinical trials published in English were included.

Results. Analysis of sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treatment methods showed that a lower blast percentage prior to transplantation is an important prognostic factor associated with reduced non-relapse mortality. Improved overall survival is observed in patients who undergo transplantation at an earlier stage of disease and after fewer cycles of chemotherapy. Mild acute graft-versus-host disease (grade I–II) is associated with more favourable outcomes, whereas severe graft-versus-host disease (grade III–IV) significantly worsens prognosis. The risk of graft-versus-host disease is reduced using anti-T-lymphocyte antibodies and transplantation from matched related donors. Prophylactic donor lymphocyte infusions are associated with improved survival. Compared to intensive reinduction chemotherapy, sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a lower incidence of severe infections, however, the risk of relapse remains high. The main causes of adverse outcomes are infections and complications of graft-versus-

host disease. Negative prognostic factors include older age, higher blast percentage (>20%), longer time to transplantation, and mismatched donors.

Conclusions. Sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a promising treatment approach for patients with very poor prognosis refractory/relapsed acute myeloid leukaemia. To reduce post-transplant relapse risk, it is essential to minimize treatment-related toxicity as well as the incidence of infections and severe graft-versus-host disease.

Keywords: sequential allo-HSCT, refractory AML, relapsed AML, acute myeloid leukaemia.

1. Įvadas

Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) yra agresyvi hematologinė liga, kuri pasižymi greita eiga ir prasta prognoze. Nors šios ligos gydyme ir yra įvykusi reikšminga pažanga taikant intensyvią chemoterapiją ir alogeninę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją, daliai šių pacientų liga recidyvuoja arba išlieka refrakteri gydymui. Tyrimai rodo, jog šių pacientų prognozė yra ženkliai blogesnė, nes 5 metų išgyvenamumas siekia 10 %, lyginant su pacientais, kuriems pirminė chemoterapija buvo efektyvi (40 %) (1). Tokiais atvejais tenka taikyti ir naujus, klinikinių tyrimų rėmuose esančius gydymo metodus, siekiant optimalaus rezultato.

Pristatomas naujas gydymo metodas – sekvencinė alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija (Alo-KKLT). Jos tikslas – derinti trumpą chemoterapijos kursą su iš karto sekančiu sumažinto intensyvumo kondicionavimu ir transplantacija. Svarbiausias šio metodo privalumas – jog pacientai gali būti transplantuojami nesulaukus pilnos ligos remisijos. Tyrimai rodo, jog šis metodas gali pagerinti gydymo rezultatus pacientams, sergantiems recidyvavusia arba refrakteria ŪML. Visgi optimalaus gydymo metodo dar nėra, o turimi duomenys riboti ir nevienareikšmiai, todėl atsiranda šių duomenų apibendrinimo ir analizės svarba.

Darbo tikslas – išanalizuoti refrakterios / recidyvavusios (R/R) ūminės mieloidinės leukemijos gydymo strategijas, taikant sekvencinę alogeninę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją. Įvertinti klinikinius ir gydymo veiksniai, turinčius įtakos gydymo rezultatams ir išgyvenamumui.

Darbo uždaviniai: apžvelgti ūminės mieloidinės leukemijos patogenezę, epidemiologiją, klasifikaciją, rizikos veiksniai ir standartinius gydymo metodus; išanalizuoti recidyvavusios ir refrakterios ŪML epidemiologiją, rizikos veiksniai, gydymo galimybes bei jų efektyvumą; apibūdinti ir įvertinti alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos metodą; pristatyti ir apibendrinti naujausius klinikinius tyrimus taikant sekvencinės alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos metodą, įvertinti šio metodo taikymo efektyvumo veiksniai ir galimybes bei pristatyti aprašomas skirtingas gydymo strategijas; pristatyti klinikinį atvejį, kai gydymui taikoma sekvencinė alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija.

2. Darbo metodika

Atlikta išplėstinė literatūros apžvalga, siekiant apžvelgti ūminės mieloidinės leukemijos gydymo galimybes. Didelis dėmesys skirtas literatūrai, kurioje aptariamas recidyvavusios arba refrakterios ūminės mieloidinės leukemijos gydymas naudojant sekvencinės alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos metodus.

Literatūros šaltinių paieška atlikta „PubMed“ duomenų bazėje ir informacijos paieškos sistemoje

„Google Scholar“. Paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai: „acute myeloleukemia“ „acute myeloid leukemia“, „allogeneic stem cell transplantation“, „sequential allogeneic stem cell transplantation“, „refractory AML“, „relapsed AML“.

Analizuotus mokslinius šaltinius sudarė literatūros apžvalgos, sisteminės literatūros apžvalgos, klinikiniai tyrimai (įskaitant prospektyvius tyrimus), retrospektyvinės analizės bei tarptautinės „European LeukemiaNet“ klinikinės rekomendacijos.

Į apžvalgą įtraukti straipsniai, publikuoti anglų kalba, dažniausiai 2016–2026 metų laikotarpiu, siekiant naudoti naujausius mokslinius duomenis. Papildomai įtraukti ir ankstesnių metų šaltiniai, kurie buvo svarbūs išsamiam temos atskleidimui.

Rengiant darbą naudotas dirbtinio intelekto generatyvinis modelis „ChatGPT“, kuris taikytas teksto struktūros formavimui, sakinių stilistikos tobulinimui, kalbos aiškumo gerinimui ir gramatinių klaidų tikrinimui.

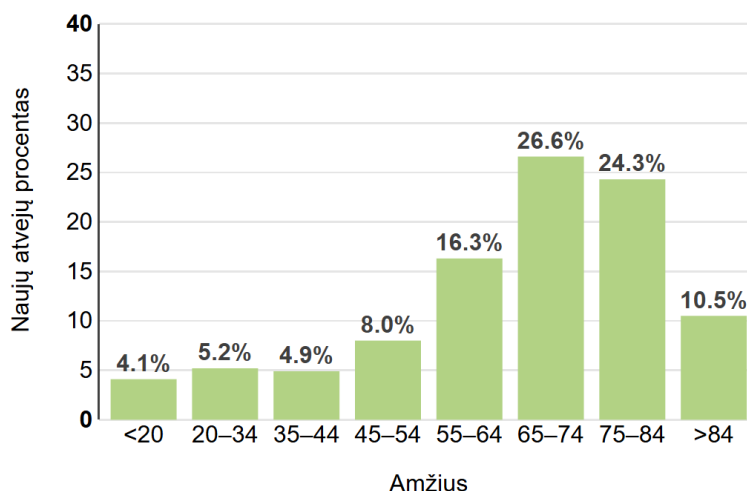
3. Ūminė mieloidinė leukemija

3.1. Ūminė mieloidinė leukemija – apibrėžimas, epidemiologija, rizikos veiksniai

Ūminė mieloidinė leukemija yra piktybinė kraujodaros sistemos liga, kuriai būdinga nekontroliuojama ankstyvųjų mieloidinių pirmtakinių ląstelių (mieloblastų, monoblastų, megakarioblastų) proliferacija, dažnai slopinanti kitų ląstelių linijų gamybą, dėl ko vystosi kaulų čiulpų funkcijos nepakankamumas, pasireiškiantis anemija, trombocitopenija ir neutropenija (2,3). Pagrindinis veiksnys, lemiantis ūminės mieloidinės leukemijos vystymąsi – somatinės mutacijos. Jas galima įvertinti naudojant dabartines technologijas, tokias kaip polimerazės grandininė reakcija (PGR), fluorescencinė in situ hibridizacija (FISH), kariotipavimas, naujos kartos sekoskaita. Negydoma liga yra mirtina tačiau, nepaisant ir intensyvaus gydymo, ŪML yra susijusi su prasta prognoze, ypač vyresnio amžiaus ir gydymui atspariems pacientams. Tyrimai rodo, kad bendras 5 metų suaugusiųjų išgyvenamumas siekia 32 %. Pacientams, kurie dėl funkcinės būklės ar vyresnio amžiaus turi rinktis alternatyvą intensyviai chemoterapijai, remisijos tikimybė yra 10–30 %, o 3 metų išgyvenamumas siekia tik 5 % (4,5).

ŪML yra dažniausia ūminė leukemija suaugusiesiems, sudaranti apie 80 % visų ūminių leukemijų (6). Paskutiniaisiais duomenimis, ŪML atvejų skaičius yra 4,3 iš 100 000 žmonių per metus. Dažniausiai liga nustatoma 65–74 metų asmenims, o ligos nustatymo mediana siekia 69 metus. 4,1 % atvejų nustatoma vaikams ir asmenims iki 20 metų (1 pav.). Atvejų skaičius su amžiumi didėja ir 50 % jų nustatoma asmenims vyresniems nei 65 metai. Išgyvenamumas ženkliai priklauso nuo paciento amžiaus diagnozės nustatymo metu – jaunesnių nei 15 metų pacientų 5 metų išgyvenamumas sudarė

69,3 %, o vyresnių nei 75 metai – siekė tik 4,7 %. Ligos pasireiškimas vyriškos lyties pacientams yra didesnis, lyginant su moteriška lytimi, santykiu 5/3 (4).



1 pav. Naujų atvejų skaičius procentais pagal amžiaus grupes. SEER 2018–2022, visos rasės, abi lytys. (4)

Nors daugumos ŪML atvejų etiologija nežinoma, tačiau yra susijusių rizikos veiksnių, kurie siejami su dažnesne ligos išsivystymo rizika. Tai yra vyresnis amžius, vyriška lytis, rūkymas, cheminių medžiagų (benzeno, formaldehido) poveikis, lėtinės mieloproliferacinės neoplazmos (tikroji policitemija, esencialinė trombocitemija ir idiopatinė mielofibrozę), mielodisplazinis sindromas (MDS), genetiniai sindromai (pvz., Fanconi anemija, Bloom sindromas) ir ŪML atvejai šeimoje. Taip pat ligos atsiradimo riziką didina ir ankstesnis onkologinių ligų gydymas chemoterapiniais vaistais (pvz.: alkilinantys vaistai, topoizomerezės II inhibitoriai) / radioterapija (7). Naujesni duomenys rodo, kad ši rizika gali būti siejama ir su kitais gydymo metodais, pavyzdžiui, PARP inhibitoriais, tokiais kaip olaparibas. Šis vaistas naudojamas gydyti tam tikrus piktybinius navikus, ypač aukšto laipsnio epitelinį kiaušidžių vėžį, ir yra siejamas su didesne ŪML išsivystymo rizika (8).

3.2. Ūminės mieloidinės leukemijos klasifikacija

Per pastaruosius metus ūminės mieloidinės leukemijos klasifikacijoje, lyginant su European LeukemiaNet (ELN) 2017 metų ataskaita, yra įvykęs stiprus perversmas (9). Šioje srityje įvyko reikšminga pažanga, kuri iš esmės pakeitė ligos diagnostikos ir gydymo praktiką. Per pastaruosius metus sparčiai plėtėsi žinios apie genominių pakitimų diagnostinę ir prognostinę vertę, paveldimo polinkio į ŪML svarbą bei minimalios likutinės ligos (MRD) tyrimų technologijas, leidžiančias tiksliau įvertinti gydymo efektyvumą ir atkryčio riziką. Tuo pat metu buvo sukurta naujų taikinių terapijos metodų ir patobulintos alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos galimybės. Šie pasiekimai paskatino atnaujinti ŪML ligos klasifikaciją, diagnostikos bei prognozės vertinimo principus ir pakeitė šiuolaikinius gydymo standartus. Naujausiose 2022 m. Pasaulio sveikatos

organizacijos (WHO) bei 2022 m. Tarptautinio konsensuso (ICC) klasifikacijose pagrindinis dėmesys skirtas genetiniams pakitimams, nes išskirta, jog būtent jie lemia pagrindinį ligos tipą (3). Taip pat pagrindinės diagnozės papildomais kvalifikatoriais nurodomi veiksniai, tokie kaip leukemija, sukelta ankstesnio gydymo, anksčiau buvęs mielodisplastinis / mieloproliferacinis sindromas (MDS / MPN) ar paveldimas polinkis (lentelė Nr.1).

2022 m. Pasaulio sveikatos organizacijos (WHO) klasifikacija	2022 m. Tarptautinio konsensuso (ICC) klasifikacija
• Ūminė mieloidinė leukemija esant genetiniams pakitimams ○ Ūminė promielocitinė leukemija su <i>PML::RARA</i> susiliejimu ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>RUNX1::RUNX1T1</i> susiliejimu ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>CBFB::MYH11</i> susiliejimu ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>DEK::NUP214</i> susiliejimu ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>RBM15::MRTF</i> susiliejimu ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>BCR::ABL1</i> susiliejimu ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>KMT2A</i> pertvarkymu ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>MECOM</i> pertvarkymu ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>NUP98</i> pertvarkymu ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>NPM1</i> mutacija ○ Ūminė mieloidinė leukemija su <i>CEBPA</i> mutacija ○ Ūminė mieloidinė leukemija, sukelta mielodisplazijos (mielodisplastinės/ mieloproliferacinės neoplazmos) • Ūminė mieloidinė leukemija su kitais apibrėžtais genetiniais pakitimais ○ ŪML su <i>RUNX1T3::GLIS2</i> susiliejimu ○ ŪML su <i>KAT6A::CREBBP</i> susiliejimu ○ ŪML su <i>FUS::ERG</i> susiliejimu ○ ŪML su <i>MNX1::ETV6</i> susiliejimu ○ ŪML su <i>NPM1::MLF1</i> susiliejimu • Mieloidinės neoplazijos po citotoksinės terapijos • Apibrėžtos diferenciacijos: ○ Ūminė mieloidinė leukemija su minimalia diferenciacija ○ Ūminė mieloidinė leukemija be brendimo ○ Ūminė mieloidinė leukemija su brendimu ○ Ūminė bazofilinė leukemija ○ Ūminė mielomonocitinė leukemija ○ Ūminė monocitinė leukemija ○ Ūminė eritroidinė leukemija ○ Ūminė megakarioblastinė leukemija	• Ūminė promielocitinė leukemija ○ ŪPL su t(15;17)/<i>PML::RARA</i> $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪPL su kitais <i>RARA</i> persitvarkymais $\geq 10\%$ blastų. • Ūminė mieloidinė leukemija su pasikartojančiomis genetinėmis anomalijomis ○ ŪML su t(8;21)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i> $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪML su inv(16) arba t(16;16)/<i>CBFB::MYH11</i> $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪML su t(9;11)/<i>MLLT3::KMT2A</i> $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪML su kitais <i>KMT2A</i> pertvarkymais $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪML su t(6;9)/<i>DEK::NUP214</i> $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪML su inv(3) arba t(3;3)/<i>GATA2; MECOM (EV11)</i> $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪML su kitais <i>MECOM</i> pertvarkymais $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪML su kitomis retomis pasikartojančiomis translokacijomis $\geq 10\%$ blastų ○ ŪML su t(9;22)/<i>BCR::ABL1</i> $\geq 20\%$ blastų • Ūminė mieloidinė leukemija su mutacijomis ○ ŪML su <i>NPM1</i> mutacija – $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪML su in-frame bZIP <i>CEBPA</i> mutacijomis – $\geq 10\%$ blastų. ○ ŪML su <i>TP53</i> mutacija – 10–19% (MDS/ŪML) ir $\geq 20\%$ (ŪML) blastų. • ŪML su mielodisplaziją lemiančiomis genų mutacijomis – 10–19% (MDS/ŪML) ir $\geq 20\%$ (AML) blastų. ○ Mutacijos randamos: <i>ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i> genuose. • Ūminė mieloidinė leukemija su mielodisplaziją lemiančiomis citogenetinėmis anomalijomis – 10–19% (MDS/ŪML) ir $\geq 20\%$ (AML) blastų. ○ Sudėtingas kariotipas, del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) ar del(17p), del(20q) ir/ar idic(X)(q13) kloninės anomalijos. • Ūminė mieloidinė leukemija, neapibrėžta 10-19% (MDS/ŪML) ir $\geq 20\%$ blastų (ŪML) • Mieloidinė sarkoma

1 lentelė. 2022 m. Pasaulio sveikatos organizacijos (WHO) ir 2022 m. Tarptautinio konsensuso (ICC) klasifikacijos.

Plačiau aptariant klasifikacijų sistemas ir jas palyginant tarpusavyje, išskiriama, kad abi sistemos daug dėmesio skiria genetiniams pokyčiams, kurie tampa svarbesni net už blastų kiekį kaulų čiulpuose. *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11* ar *NPM1* mutacijos yra apibrėžiamos kaip specifiniai genetiniai požymiai ir laikomos diagnostiniais kriterijais. *CEBPA* geno mutacijos taip pat įtrauktos į leukemijos apibrėžimą, tačiau nors PSO sistema pripažįsta tiek bialelines, tiek monoalelines mutacijas, visgi ICC pripažįsta ŪML tik esant *bZIP* srities mutacijai ir sieja ją su geresne prognoze (10). Pirmą kartą į klasifikaciją įtraukta ir *BCR::ABL1* translokacija, tačiau jai reikalaujama ≥ 20 % blastų kiekio, kad liga būtų atskirta nuo lėtinės mieloleukemijos akceleracijos fazės. Taip pat svarbu paminėti, kad PSO ir ICC klasifikacijos skiriasi požiūriu į blastų kiekį diagnozei nustatyti. PSO daugeliu atvejų ŪML diagnozei nustatyti minimalaus blastų kiekio kaulų čiulpuose nebetaiko, jeigu yra ligą apibrėžiantis genetinis pakitimas (11). Tuo tarpu ICC klasifikacija reikalauja bent 10 % blastų. Be to, ICC įvedė naują kategoriją – MDS/ŪML, kuri apima pacientus, turinčius 10–19 % blastų, nes jų ligos eiga ir prognozė panaši į klasikinę ŪML.

Kita svarbi naujovė – antrinių ir paveldimų ŪML pripažinimas. PSO šias formas sujungė į naują diagnostinę kategoriją – antrinės mieloidinės neoplazijos. Šis apibrėžimas apima tiek po citotoksinio gydymo atsiradusias leukemijas, tiek su paveldimu polinkiu susijusias formas. ICC tai laikoma atskirais kvalifikatoriais. ŪML, sukelta ankstesnės chemoterapijos, tradiciškai laikoma blogesnės prognozės (12), tačiau nauji duomenys rodo, kad nepalankias baigtis dažniau lemia biologiniai veiksniai, ypač *TP53* mutacijos (13), o ne pati klinikinė anamnezė. Taip pat kai kurie tyrimai rodo, kad *PPM1D* (14) mutacijos siejamos su blogesniu ląstelių atsaku į chemoterapiją, tačiau jų nepriklausoma prognostinė reikšmė iki šiol nėra aiškiai įrodyta.

Didelė pažanga pasiekta ir paveldimumo tyrimuose. Nustatoma vis daugiau mutacijų, susijusių su paveldimumu, kurios didina riziką susirgti ŪML ar MDS. Dažniausiai aptinkama *DDX41* mutacija (15), kuriai būdingas savitas klinikinis profilis: dažniau pasireiškia vyrams, vyresnio amžiaus asmenims, būdingas mažesnis leukocitų skaičius, ligos atsakas į gydymą yra geresnis. Šių genetinių ypatumų nustatymas turi didelę praktinę reikšmę renkantis kondicionavimo režimą, donorą transplantacijai bei vertinant šeimos narių genetinę riziką.

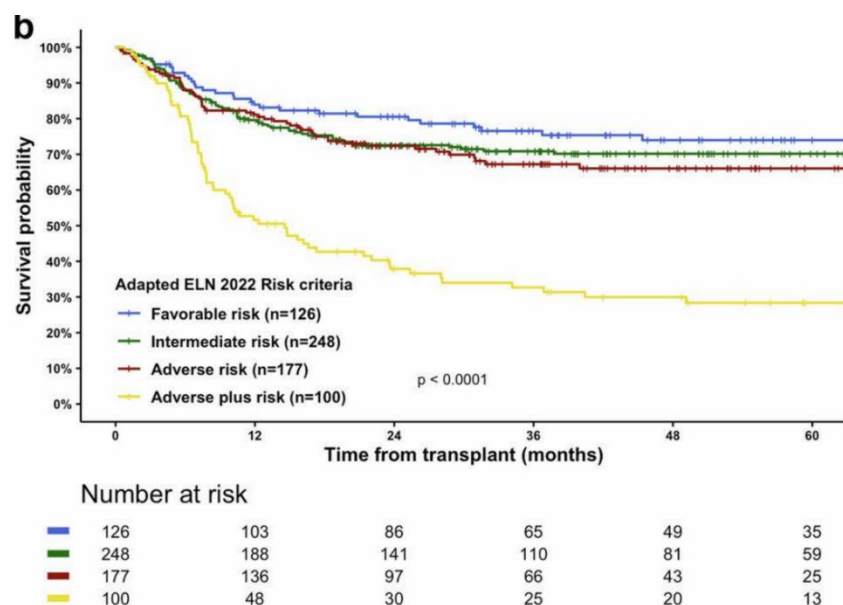
Abi šios klasifikacijos remiasi tais pačiais biologiniais principais, tačiau jų skirtumai apsunkina komunikaciją tarp patologų, klinikistų ir tyrėjų, todėl reikalinga diagnostinį požiūrį suvienodinti. Vis dėlto tiek PSO, tiek ICC klasifikacijos siekia to paties – tiksliau apibrėžti ŪML biologinę įvairovę ir sudaryti sąlygas individualizuotam gydymui, pritaikytam prie kiekvieno paciento genetinių ir klinikinių ypatumų.

Pagal 2022 ir 2024 metų ELN (European Leukemia Network) rekomendacijas ŪML suskirstytos į palankios, tarpinės ar nepalankios prognozės grupes, remiantis molekuliniiais, citogenetiniais kriterijais bei atsaku į gydymą (lentelė Nr.2) (9). Tai yra plačiai taikoma klinikinėje praktikoje ir lemia gydytojų sprendimus dėl gydymo plano, jo intensyvumo paskyrimo, alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos galimybių.

Rizikos kategorija	Genetinės mutacijos
Palanki	t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) arba t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i> Mutacija <i>NPM1</i> gene be <i>FLT3</i> -ITD. Bazinio regiono/leucino užtrauktuko (bZIP in-frame) mutacija <i>CEBPA</i> gene
Tarpinė	Mutacija <i>NPM1</i> gene su <i>FLT3</i> -ITD Laukinio tipo mutacija <i>NPM1</i> gene su <i>FLT3</i> -ITD t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i> Citogenetiniai ir (arba) molekuliniai sutrikimai, neįtraukti į palankias ar nepalankias grupes
Nepalanki	t(6;9)(p23;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i> t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> -persitvarkymas t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i> t(8;16)(p11;p13)/ <i>KAT6A::CREBBP</i> inv(3)(q21.3q26.2) arba t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2, MECOM(EV11)</i> t(3q26.2;v)/ <i>MECOM(EV11)</i> -persitvarkymas -5 arba del(5q); -7; -17/abn(17p) Kompleksinis kariotipas ir/ar monosominis kariotipas Mutacija <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1</i> arba <i>ZRSR2</i> genuose Mutacija <i>TP53</i>

2 lentelė. ELN 2022 rizikos klasifikacija pacientams, gydomiems intensyvia chemoterapija.

Multicentrinis, retrospektyvus GETH-TC tyrimas surinko pacientų, kuriems buvo atlikta alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija, duomenis ir pateikė bendro išgyvenamumo rezultatus priklausomai nuo ELN 2022 rizikos grupių (16) (pav. 2). Rezultatai rodo, kad išgyvenamumas skyrėsi priklausomai nuo rizikos grupių – geriausias jis buvo palankios rizikos pacientams, o blogiausias – nepalankios rizikos išskirtam pogrupiui „Adv-Plus“, į kurį įtraukti pacientai su sudėtingu kariotipu, *MECOM (EV11)* genų pažeidimu arba *TP53* mutacija / del(17p). Tai leidžia teigti, jog rizikos grupės kliniciams yra naudingos pacientų prognozės įvertinimui.



2 pav. Pacientų bendras išgyvenamumas po alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos pagal ELN 2022 rizikos klasifikaciją.

ELN 2022 metais pristatyta genetinės rizikos klasifikacija buvo sukurta remiantis duomenimis iš jaunų suaugusių pacientų, gydytų intensyvia chemoterapija. Vėlesni tyrimai parodė, kad ši sistema neturi pakankamos prognostinės vertės pacientams, gydomiems mažiau intensyvia terapija, kurios pagrindą sudaro hipometilinantys vaistai vieni arba kombinacijoje su venetoklaksu. Dažniausiai taip gydomi senyvo amžiaus ar blogos funkcinės būklės pacientai. Tyrimai parodė, kad pacientams, gydomiems hipometilinančių vaistų (HMA) ir venetoklakso deriniu, kai kurie genetiniai veiksniai, pavyzdžiui, *UML-MR* mutacija, nėra siejami su blogesne prognoze (17). Taip pat, išanalizavus prospektyvaus atsitiktinių imčių VIALE-A ir ankstesnio Ib fazės tyrimo duomenis, kur vertinti pacientai, gydyti venetoklakso ir azacitidino deriniu, pastebėta, kad taikant ELN 2022 klasifikaciją dauguma pacientų buvo priskirti nepalankios rizikos grupei, tačiau jų bendras išgyvenamumas skyrėsi, todėl prognozė buvo netiksli. Taip buvo pasiūlytas naujas keturių genų prognostinis modelis, kuriame pacientai suskirstomi į tris rizikos grupes: blogiausios prognozės grupę su *TP53* mutacija (OS mediana – 5,5 mėn.), tarpinę grupę be *TP53* mutacijos, bet su *FLT3-ITD*, *NRAS* arba *KRAS* mutacijomis (OS mediana – 12,1 mėn.), ir palankios prognozės grupę be šių keturių mutacijų (OS mediana – 26,5 mėn.) (18). Atsižvelgiant į tai, buvo pasiūlyta atnaujinta ELN 2024 metų genetinės rizikos klasifikacija būtent šiai pacientų grupei (19). Ji aprašoma lentelėje Nr.3.

Palanki	Mutacija <i>NPM1</i> (<i>FLT3</i> -ITD neigiamas, <i>NRAS</i> laukinio tipo, <i>KRAS</i> laukinio tipo, <i>TP53</i> laukinio tipo) Mutacija <i>IDH2</i> (<i>FLT3</i> -ITD neigiamas, <i>NRAS</i> laukinio tipo, <i>KRAS</i> laukinio tipo, <i>TP53</i> laukinio tipo) Mutacija <i>IDH1</i> (<i>TP53</i> laukinio tipo), pacientai gydyti azacitidinu ir ivosidenibu Mutacija <i>DDX41</i> Kiti citogenetiniai ir (arba) molekuliniai sutrikimai (<i>FLT3</i> -ITD neigiamas, <i>NRAS</i> laukinio tipo, <i>KRAS</i> laukinio tipo, <i>TP53</i> laukinio tipo)
Tarpinė	Kiti citogenetiniai ir molekuliniai sutrikimai (<i>FLT3</i> -ITD teigiamas ir (arba) <i>NRAS</i> mutacija ir (arba) <i>KRAS</i> mutacija; <i>TP53</i> laukinio tipo)
Nepalanki	Mutacija <i>TP53</i>

3 lentelė. ELN 2024 rizikos klasifikacija pacientams, gydomiems mažiau intensyvia chemoterapija.

Visgi, nauja sistema taip pat turi trūkumų – prognostinė vertė klinikinėje praktikoje, lyginant su ELN 2022, pagerėjo nedaug. Esant šiai problemai, toliau kuriami nauji prognostiniai modeliai. Vienas iš tokių pavyzdžių – Prognostic Risk Integration for Survival Modeling (PRISM) balas. Jis sukurtas pacientams, sergantiems ŪML ir gydomiems venetoklakso bei hipometilinančių vaistų deriniu. Rizikos grupės nėra nustatomos tik pagal vieną mutaciją, o atsižvelgiama į klinikinius ir molekulinis rodiklius. Retrospektyvinėje, daugiau nei 2200 pacientų kohortoje PRISM modelis suskirstė pacientus į keturias rizikos grupes: mažos rizikos (OS mediana 29,6 mėn.), vidutinės rizikos (OS mediana 17,6 mėn.), didelės rizikos (OS mediana 11,3 mėn.), labai didelės rizikos (5,6 mėn.). Tyrimo metu nustatyta, kad bendro išgyvenamumo rodikliai reikšmingai skyrėsi, nuo kitų modelių ir parodė geresnę prognostinę vertę (20). Vis dėlto šio modelio klinikinis pritaikomumas dar yra vertinamas.

3.3. Ūmios mieloidinės leukemijos gydymas

Ūmios mieloidinės leukemijos gydymo tikslas – pasiekti ligos kontrolę ir, jei įmanoma, visiškai pasveikti (21). Klasikinis būdas – pilnos remisijos indukcija, taip sumažinant leukeminę naštą, po kurios seka chemoterapija ir / arba alogeninė kraujo kamieninių ląstelių transplantacija. Tinkamas gydymo būdas parenkamas atsižvelgiant į paciento bendrą būklę, gretutines ligas, ankstesnę ligos istoriją, susijusią su mieloidinėmis ligomis ir / arba citotoksinės chemoterapijos poveikiu. Svarbu įvertinti ŪML citogenetines ir molekulinis savybes, pagal tai pacientą priskirti atitinkamai ELN 2022 m. rizikos grupei. Reikšmės turės ir MRD (minimalios likutinės ligos) įvertinimas po pirminės terapijos. Pirmiausia pacientai įvertinami, ar jie yra tinkami intensyviai chemoterapijai ir ar jų organizmas būtų pajėgus atlaikyti mielosupresinį, virškinimo sistemai toksišką gydymą. Kai intensyvi chemoterapija galėtų lemti didelę hospitalizacijos ir mirtingumo riziką dėl gydymo, tokiems

pacientams rekomenduojamas neintensyvus gydymas. Dilema kyla 60–75 m. pacientų populiacijoje, kurioje daugelis gali būti gydomi tiek intensyvia, tiek neintensyvia chemoterapija (22).

Standartinis gydymas paprastai prasideda intensyvia indukcinė chemoterapija „7+3 schema“, kurią sudaro daunorubicinas (dozė 60–90 mg/m²), skiriamas 3 dienas, ir citarabinas (dozė 100–200 mg/m²), skiriamas 7 dienas. Taip pat vis plačiau naudojami ir kiti kondicionavimo protokolai, tokie kaip FLAG-IDA (fludarabinas, citarabinas, granuliocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, idarubicinas), CLAG-M (kladribinas, citarabinas, granuliocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius ir mitoksantronas), G-CLAM (granuliocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, kladribinas, didelių dozių citarabinas, palaipsniui didinama mitoksantrono dozė), IA (idarubicinas, citarabinas) (22). Šios dalies tikslas – pasiekti pilną remisiją (CR), kuri objektyviai įvertinama, kai blastų kiekis kaulų čiulpuose pasiekia < 5 %.

Molekulinį žymenų nustatymas svarbus gydymo etape, nes tam tikroms mutacijoms galima papildoma tikslinga terapija. Tai yra pritaikoma esant FLT3 mutacijai, kai prie indukcinės chemoterapijos pridedamas midostaurinas arba kiti FLT3 inhibitoriai. 2017 m. Richard M. Stone pristatytame III fazės tyrime, kuriame buvo palyginti gydymo rezultatai tarp standartinę chemoterapiją gavusių grupių su pridėtu arba nepridėtu midostaurinu, nustatyta, kad grupėje, kuri papildomai gavo FLT3 inhibitorių, 4 metų bendras išgyvenamumas padidėjo nuo 44,3 % iki 51,4 % (23). Kitas tikslinės terapijos preparatas – gemtuzumabo ozogamicinas (GO). Tai antikūno ir citotoksinės medžiagos junginys, nukreiptas prieš CD33 žymenį, kuris yra išreikštas daugumoje ūminės mieloidinės leukemijos ląstelių. R.K. Hills atliktoje metaanalizėje, kuri apėmė kelių didelių atsitiktinių imčių tyrimų duomenis (įskaitant ALFA0701, MRC AML15, MRC AML16, SWOG S0106), nustatyta, kad GO pridėjimas prie standartinės chemoterapijos pagerina išgyvenamumą be įvykių (EFS) pacientams, sergantiems CBF (core binding factor) ūminėmis mieloidinėmis leukemijomis su inv(16) arba t(8;21) chromosomų translokacijomis ar turintiems NPM1 mutaciją / FLT-ITD laukinio tipo (24). Tačiau tyrimuose reikšmingo bendro išgyvenamumo (OS) pagerėjimo nustatyta nebuvo. Klinikinėje praktikoje GO vaisto pridėjimas indukcijos metu labiau naudojamas tik ELN 2022 m. palankios rizikos grupės pacientams, nes tarpinės rizikos grupės žmonėms nauda išlieka nedidelė.

Sukurta liposominė daunorubicino ir citarabino forma – CPX-351 2017 m. buvo patvirtinta gydyti terapijos toksinio poveikio sukeltai ŪML ar ŪML su mielodisplaziniais pokyčiais (ŪML-MDS). Toks sprendimas buvo priimtas atsižvelgiant į III fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 309 pacientai nuo 60 iki 75 metų amžiaus. CPX-351 parodė pranašumą prieš standartinę „7+3“ gydymo schemą: pilnos remisijos dažnis siekė 37 %, lyginant su 26 %, o vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė – 9,3

mėnesio, lyginant su 6 mėnesiais. Visgi gydymas gali lemti ilgiau užsitęusią neutropeniją ir trombocitopeniją (25).

Intensyvi terapija gali būti ir pražūtinga, todėl pacientams, vyresniems nei 75 metai ar turintiems būklę, kuri neleidžia taikyti intensyvios terapijos, gali būti skiriamas mažiau intensyvus ir toksiškas ŪML gydymas. Gydymo tikslas – pasiekti remisiją, o atrinktiems pacientams sudaryti galimybę ir alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos atlikimui. Standartiniu metodu laikomas hipometilinančių vaistų (azacitidino arba decitabino) ir BCL2 inhibitoriaus venetoklakso derinys (HMA + VEN). Šio vaistų junginio efektyvumas buvo parodytas Ib fazės tyrime, kuriame pilna remisija (CR) ir CR su nepilnu kraujodaros atsistatymu (CRi) buvo pasiekta 67 % senyvo amžiaus, intensyviai chemoterapijai netinkamų pacientų (≥ 65 metų), kuriems neseniai buvo diagnozuota ŪML. Taip pat jų vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė siekė 17,5 mėnesio (26).

Apie 14–20 % ūmia mieloidine leukemija sergančių pacientų nustatoma izocitrato dehidrogenazės (*IDH*) mutacija. *IDH1* mutacijos pasitaiko 3–20 % atvejų, o *IDH2* mutacijos 9–20 % atvejų (27).

Ji lemia R-2-hidroksigliutarato susidarymą, kuris sukelia epigenetinius pokyčius, sutrikdo kraujodaros diferenciaciją (28). Ivosidenibas – *IDH1* inhibitorius, vienas arba derinyje su azacitidinu yra patvirtintas kaip pirmos eilės gydymas šią mutaciją turintiems intensyviai chemoterapijai netinkantiems pacientams. Jo efektyvumą įrodo III fazės AGILE tyrimas, kuriame lygintas ivosidenibo ir azacitidino derinio veiksmingumas su azacitidino ir placebo deriniu (29). Bendro išgyvenamumo mediana buvo reikšmingai didesnė, kai gydymui papildomai vartotas ivosidenibas (29,3 mėn.), palyginus su placebo grupe (7,9 mėn.). Taip pat šioje grupėje kraujodaros atsistatymas buvo greitesnis ir truko ilgiau. Gydymas buvo toleruojamas gerai. Dažniausiai pasireiškę hematologiniai nepageidaujami reiškiniai buvo anemija, neutropenija ir trombocitopenija, o nehematologiniai – pykinimas, vidurių užkietėjimas, karščiavimas. Specifiniai su gydym susiję ir dažniau ivosidenibo ir azacitidino grupėje nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo QT intervalo pailgėjimas, diferenciacijos sindromas ir leukocitozė.

Pacientams, kurie pereina intensyvų indukcijos kursą ir pasiekia visišką remisiją, gydymas tęsiamas antro etapo metu, vadinamu konsolidacija. Tikslas – pašalinti likusias leukemines ląsteles ir sumažinti atkryčio riziką. Paprastai ji atliekama naudojant vidutinės dozės citarabiną, kuris skiriamas 3 dienas iš eilės (tokia gydymo schema leidžia greičiau atsistatyti kraujo rodikliams) (30). Po gydymo svarbi dalis – MRD (minimalios likutinės ligos) įvertinimas. Pacientams, kuriems atkryčio rizika viršija 35–40 %, yra rekomenduojama alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija (31). Pagal ELN 2022 rizikos stratifikaciją šiai pacientų daliai priklauso nepalankios rizikos grupė, taip pat tarpinės rizikos

grupė, kai nustatomas teigiamas MRD. Palankios rizikos ir MRD neigiamiems pacientams alo-KKLT paprastai nerekomenduojama (32).

Pacientams, kurie priklauso tarpinės arba nepalankios citogenetinės rizikos grupėms, tačiau negali gydyti atliekant alo-KKLT ir/ar pasiekus remisiją baigti suplanuotos chemoterapijos, gali būti taikoma palaikomoji terapija. Šis būdas, nors ir yra minimaliai toksiškas, tačiau vis tiek gali sumažinti ligos atkryčio riziką. Jis yra skiriamas prieš tai pasiekus visišką remisiją (32) ir gali būti tęsiamas iki recidyvo, gydymo netoleravimo arba ribotą laikotarpį. Tokiam gydymui naudojamas geriamasis azacitidinas (CC-486). Pagal III fazės QUAZAR AML-001 tyrimą vidutinis bendras išgyvenamumas (OS) ir išgyvenamumas be atkryčio (RFS) buvo geresnis šį vaistą vartojusioje grupėje negu placebo (24,7 lyginant su 13,8 mėnesio, ir 10,2 lyginant su 4,8 mėnesio). Tačiau šios grupės pacientams dažniau pasireiškė šalutiniai poveikiai: virškinimo trakto sutrikimai (50–65 % lyginant su 10–24 %), neutropenija (44 % lyginant su 26 %), infekcijos (17 % lyginant su 8 %). Visgi alogeninės kamieninių kraujo ląstelių transplantacijos rezultatai išlieka geresni nei palaikomosios terapijos. Todėl šis gydymas gali būti skiriamas tik nedidelei pacientų grupei kurie, nors ir yra pakankamai stiprūs ir gali būti gydomi intensyvia chemoterapija, tačiau yra netinkami kandidatai kamieninių kraujo ląstelių transplantacijai (33).

3.4 Alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija

Šiuo metu vienintelė potencialiai išgydanti terapija yra alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija. Tai gydymo metodas, skirtas sunaikinti didelės rizikos hematologinius navikus taikant kondicionavimo chemoterapiją su spinduline terapija ar be jos, po kurios į veną suleidžiamos donoro kraujodaros kamieninės ląstelės siekiant transplantato prieš leukemiją efekto. Alogeninė reiškia, kad kamieninės ląstelės gaunamos iš kito žmogaus (34). Pastarųjų metų gydymo pažanga transplantacijai leidžia naudoti ir dalinai ŽLA netapačius donorus, haploidentiškus šeimos narius, todėl tinkamas donoras tapo prieinamas daugumai pacientų.

Pagrindinis sprendimas atlikti alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją priklauso nuo rizikos ir naudos santykio, kuris vertinamas pagal citogenetinius ir molekulinis ligos ypatumus diagnozės metu, atsaką į pradinį gydymą, pagal paciento, donoro, transplantacijos galimybių faktorius. Transplantacija turi būti svarstoma, kai pasiekus pilną remisiją recidyvo rizika išlieka > 35–40 % (31). Pacientams, priklausantiems ELN 2022 metų palankios rizikos ŪML grupei, pasiekus pirmą remisiją alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai MRD išlieka teigiamas. Tačiau asmenims, kurie priklauso nepalankios ir tarpinės rizikos grupėms, transplantacija yra rekomenduojama. Jeigu pacientas yra vyresnis nei 60 metų, transplantacija yra galima, tačiau asmenys turi galėti ir norėti gauti remisiją sukeliantį gydymą (35). Šioje grupėje labai svarbu atlikti tinkamą pacientų atranką ir įvertinti gretutines ligas. Prieš transplantaciją atliekami

kondicionavimo protokolai gali būti įvairūs: nemieloabliacinis (sukeliamas lengvas ir laikinas kraujo rodiklių slopinimas), sumažinto intensyvumo (RIC) ir pilno intensyvumo mieloabliacinis (MAC) režimas. Pagrindiniai šios procedūros tikslai – atlikti pakankamą imunoabliaciją, kad būtų išvengta transplantanto atmetimo, ir sumažinti navikinių ląstelių kiekį (36). Klasikiniai MAC režimai, tokie kaip ciklofosfamidą kartu su viso kūno apšvita arba busulfano ir ciklofosfamido deriniai, pasižymi dideliu toksiškumu, todėl yra tinkami tik jaunesniems ir geros bendros būklės pacientams. Tačiau buvo nustatyta, kad kovojant su šia liga alo-KKLT veiksmingumui svarbus ne tik kondicionavimo intensyvumas, bet ir transplantato prieš leukemiją efektas. Tai naujai į organizmą suleistų donorinių kamieninių ląstelių pradėtos gaminti imuninės sistemos ląstelės, kurios atpažįsta vėžines ląsteles kaip svetimas ir jas sunaikina. Remiantis šiuo fenomenu ir buvo pradėti kurti sumažinto intensyvumo, nemieloabliaciniai paruošiamieji kondicionavimo režimai, kurie leidžia kaulų čiulpų transplantaciją atlikti vyresnio amžiaus, gretutinių ligų turintiems, silpnesniems pacientams. Naujausi sumažinto intensyvumo kondicionavimo (RIC) režimai leidžia alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją atlikti net pacientams iki 80 metų amžiaus (37). Visgi MAC metodo taikymo pranašumą įrodo BMT CTN 0901 III fazės tyrimas, kuriame bendras išgyvenamumas siekė 62 %, kai tuo tarpu RIC režimo – 49 %. Tačiau nors didesnio intensyvumo režimai sumažina atkryčio riziką, jie taip pat padidina mirtingumo ne dėl atkryčio tikimybę (38).

Norint atlikti alogeninę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją, reikalingas donoras, kurio pasirinkimas priklauso nuo jo prieinamumo ir ŽLA (žmogaus leukocitų antigenų) tapatumo. Auksiniu standartu laikomas ŽLA tapatus brolis / sesuo (MSD / matched sibling donor). Jeigu MSD donoro galimybės nėra, gali būti naudojamas ir ŽLA tapatus negiminingas donoras (MUD / matched unrelated donor). Registrų analizės rodo, kad rezultatai yra panašūs tiek naudojant ŽLA tapatų brolių ar seserį, tiek tapatų nesusijusį donorą. Problema ta, kad MUD donorų paieška gali užtrukti, o tokiu atveju, jeigu liga progresuoja sparčiai, transplantacija gali būti atlikta pavėluotai. Tokių donorų pavyksta rasti tik 60 % visų pacientų (39). Likusiai daliai, kaip alternatyva, gali būti naudojami dalinai netapatūs nesusiję donorai (MMUD, mismatched unrelated donor) arba haploidentiški donorai su pusiau tapačiu ŽLA, gauti iš tėvų ar vaikų (39). Šiais atvejais transplantato prieš šeimininką ligos rizika gali būti didesnė. Jiems reikalinga nauja TPŠL (transplantato prieš šeimininką ligos) profilaktikos strategija – potransplantacinis ciklofosfamidą (PTCy), kuris žymiai pagerino ŽLA netapačių donorų transplantacijų saugumą ir efektyvumą, sumažino TPŠL riziką (40).

Donoro kraujo kamieninės ląstelės, reikalingos transplantacijai, gali būti gaunamos skirtingais būdais. Naudojant donorą, gautą iš kaulų čiulpų, lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos rizika mažesnė lyginant su kitais, tačiau tai chirurginė / invazinė procedūra donorui, o transplantato prigijimo laikas ilgesnis. Periferinio kraujo kamieninės ląstelės (PBSC) surenkamos paprasčiau, kai

donoras gauna granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių, kuris išskiria kamienines ląsteles į kraują, o ląstelės surenkamos aferezės būdu. Šiuo metu tai dažniausiai naudojamas būdas, kuriam būdingas greitas transplantato prigijimas ir hematologinis atsistatymas, tačiau didesnė TPŠL rizika. Taip pat gali būti atliekamos virkštelės kraujo transplantacijos. Jos yra lengvai prieinamos, nekelia rizikos donorui, pasižymi didesne tolerancija ŽLA neatitikimui, lemia mažesnę TPŠL riziką, tačiau jų taikymas išlieka ribotas ir rečiausiai pasirenkamas dėl mažo ląstelių kiekio viename vienete ir lėto transplantato prigijimo, ypač suaugusiems pacientams (41).

Dažniausia ir pavojingiausia komplikacija – transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL). Ji siejama su dideliu sergamumu ir mirtingumu. TPŠL išsivysto dėl nenormalių donoro imuninių ląstelių reakcijų į recipiento audinius, taip sukeliant jų pažeidimą ir uždegimą. Kitos galimos komplikacijos dėl stiprios chemoterapijos – mielosupresija, imunosupresija, bakterinės, virusinės, grybelinės, pirmuonių sukeltos infekcijos, įvairių organų toksinis pažeidimas. Visa tai turi būti atidžiai stebima ir prižiūrima po kamieninių ląstelių transplantacijos. Pirmaisiais metais po transplantacijos ligos recidyvo rizika yra pati didžiausia, todėl viena pagrindinių tyrimų kryptų yra palaikomasis priešleukeminis gydymas, kuris turi sumažinti ankstyvo leukemijos atkryčio riziką po transplantacijos bei užtikrinti pakankamai ilgą remisiją, leidžiančią formuotis donorinei imuninei sistemai ir transplantanto prieš leukemiją (graft vs leukaemia (GVL) imunoterapiniam efektui. (42).

4. Refrakteri arba recidyvuojanti ūmi mieloidinė leukemija

4.1. Refrakterios, recidyvuojančios ūmios mieloidinės leukemijos apibrėžimai, epidemiologija, rizikos veiksniai

Nepaisant optimalaus gydymo, daliai pacientų liga gydymui nepasiduoda ir išlieka. Apie 10–40 % pacientų nepasiekia remisijos po indukcinės terapijos citarabino ir antraciklino deriniu (43). Esant agresyviai ligos fenotipui, kartais remisijos nepavyksta pasiekti ir po kelių gydymo ciklų arba liga grįžta ir vėl pradeda progresuoti, nors gydymo atsakas prieš tai buvo pasiektas. Tokiu atveju ŪML vadinama refrakteria arba recidyvavusia (R/R). Tyrimai rodo, kad pacientų, nepasiekusių pilnos remisijos, prognozė yra ženkliai blogesnė, nes 5 metų išgyvenamumas siekia 10 %, lyginant su pilną remisiją pasiekusiais pacientais (40 %) (1). Tokiems pacientams gydymo galimybės tampa ribotos, todėl dažnu atveju tenka taikyti naujus klinikinių tyrimų rėmuose esančius gydymo metodus siekiant optimalaus rezultato.

Refrakteri ŪML pagal ELN rekomendacijas diagnozuojama, kai per nustatytą laikotarpį nepasiekiamas atsakas į gydymą, pavyzdžiui, po dviejų indukcijos kursų nepasiekiamą pilną remisiją. Tuo tarpu ŪML recidyvas apibrėžiamas kaip ligos atsinaujinimas po anksčiau pasiektos pilnos remisijos, kuris nustatomas aptikus kaulų čiulpuose ≥ 5 % blastų, pakartotiniu blastų atsiradimu

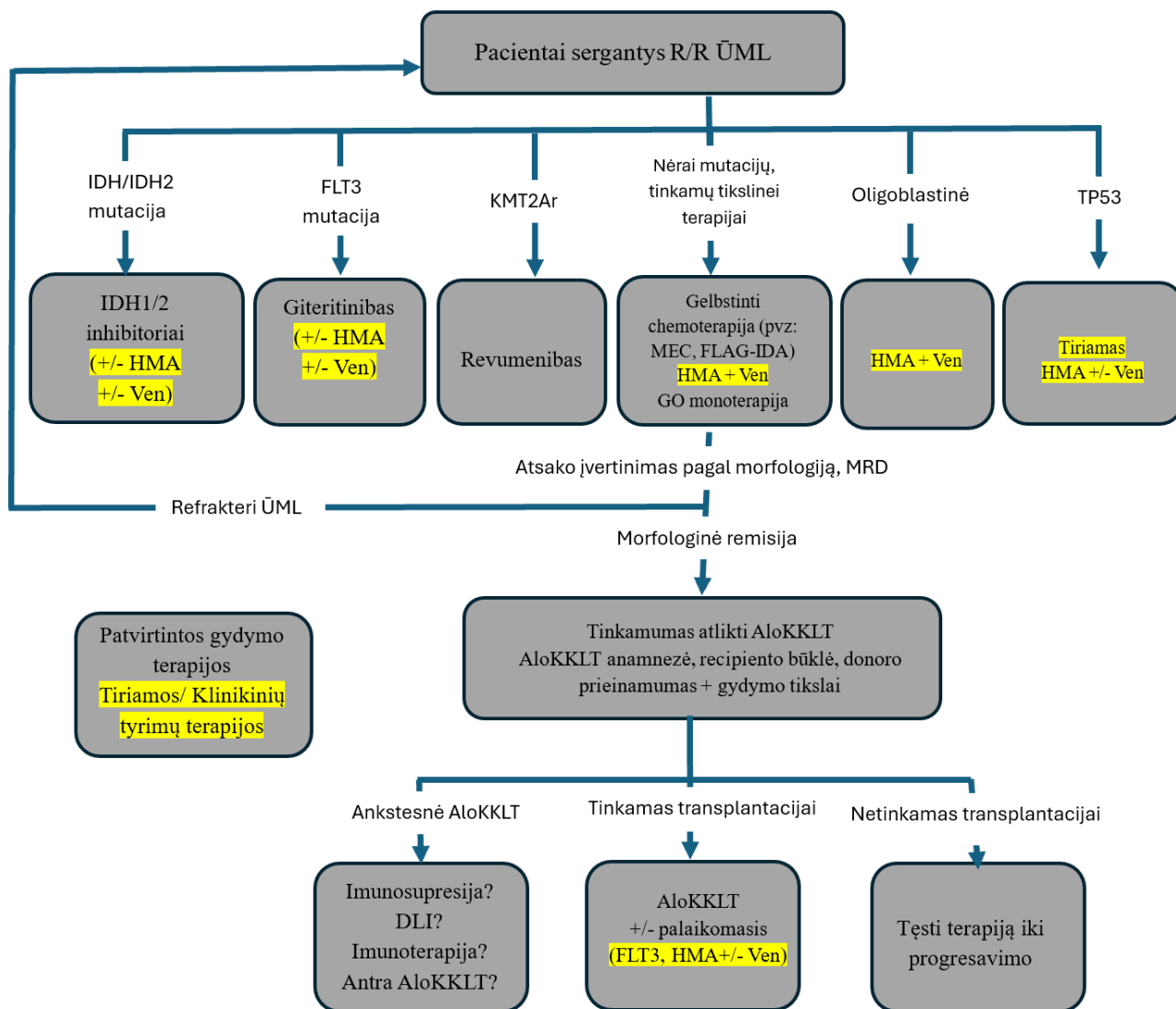
periferiniame kraujyje bent dviejuose, ne trumpesniu nei vienos savaitės skirtumu, paimtuose mėginiuose arba naujų ekstramedulinių ligos židinių išsivystymu (44). Šių pacientų grupių gydymas išlieka labai sudėtingas.

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ŪML būdingas didelis gydymo nesėkmės dažnis, lemtas dažno ligos atkryčio po pradinio ar vėlesnio gydymo. Iš visų ŪML sergančių pacientų apie 20–30 % yra gydymui atsparūs, o dar 40–50 % patiria ligos atkrytį po pirminės remisijos (45). Tai sudaro gana didelę dalį pacientų, kurių prognozė vertinama kaip labai bloga, nes be pritaikyto naujo veiksmingo gydymo būdo jų išgyvenamumas gali siekti tik 3–6 mėnesius (46). Taip pat tyrimai rodo, kad pasiekta antrinė remisija po atkryčio turi žymiai didesnę ligos recidyvo riziką, o naujai pasiekta remisija būna trumpalaikė (47). Tokie pacientai visada lieka atkryčio rizikoje, todėl turi būti nuolat stebimi.

Pagrindiniai veiksniai, kurie lemia, jog ŪML recidyvuos ar bus refrakteri, siejami su ligos biologija ir paciento savybėmis. Pagal ELN 2022 klasifikaciją yra išskiriama „nepalankios rizikos“ grupė, kuri apima specifinius genetinius pakitimus, siejamus su bloga prognoze ir didesne atkryčio tikimybe. Blogiausi faktoriai iš jų yra TP53 bialelinė mutacija („double hit“), MECOM persitvarkymai (inv(3)/t(3;3)) bei kompleksinis-monosomalinis kariotipas, kurie siejami su itin nepalankia prognoze. Tuo tarpu naujai diagnozuotiems pacientams, kuriems taikomas mažiau intensyvus HMA pagrįstas gydymas, pagal atnaujintą ELN 2024 m. klasifikaciją nepalankiai grupei priklauso ir blogą prognozę lemia TP53 mutacija (48). Padidintą riziką ligos recidyvui turi pacientai, kuriems po indukcinės terapijos išlieka minimali likutinė liga (MRD), nors pilna remisija ir buvo pasiekta (49). Kalbant apie pacientų individualias savybes, dažniau ligos atkrytis įvyksta vyresnio amžiaus žmonėms, turintiems gretutinių ligų arba esant prastesnei bendrai paciento būklei (44, 50). Visa tai dažnu atveju lemia blogesnius gydymo rezultatus.

4.2. Refrakterios ar recidyvuojančios ūminės mieloleukemijos gydymo galimybės

Didelė dalis klinikinių tyrimų būtent ir yra orientuota į refrakteria arba recidyvuojančia ŪML sergančius pacientus, kuriems naujas gydymo metodas gali būti vienintelė galimybė išgyventi ilgesnį laiką ar pasveikti. Tačiau nors gydymo galimybių yra daug, bendri rezultatai išlieka gana prasti, o šie pacientai lieka vieni sunkiausiai gydomų hematologijoje. Gydymo algoritmas pacientams, sergantiems refrakteria arba recidyvuojančia ŪML, pavaizduotas 3-iajame paveikslėlyje.



3 pav. Gydymo algoritmas pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakteria ŪML. Shimony, S., Stahl, M. and Stone, R.M. (2025), *Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management*. Am J Hemato. R/R – refrakteriška/recidyvuojanti; ŪML – ūmi mieloidinė leukemija; HMA - hipometilinantys vaistai; Ven – venetoklaksas; GO – gentuzumabo ozogamicinas; MRD – minimali liekamoji liga; AloKKLT – alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija; DLI – donoro limfocitų infuzija.

Vienintelis gydymo būdas, kuris leistų pasveikti pacientams po ligos atkryčio, yra „gelbstinti terapija“ (salvage therapy). Tai metodas, kurio tikslas – pasiekti antrinę remisiją, kad pacientai galėtų atlikti alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją (51). Kai kurie pacientai, kuriems papildoma chemoterapija nebūtų naudinga, gali atlikti alogeninę kaulų čiulpų transplantaciją ir nepasiekus remisijos (52). „Gelbstinčios terapijos“ pagrindą sudaro intensyvūs chemoterapijos gydymo protokolai, kurių pagrindas – antraciklinai ir didelių dozių citarabinas. Vieni dažniausiai naudojamų gydymo režimų: FLAG-IDA (fludarabinas, citarabinas, idarubicinas, granuliocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius), MEC (mitoksantronas, etopozidas, citarabinas) bei FLAG-M (kladribinas, citarabinas, granuliocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius ir mitoksantronas) (51). Pilnos remisijos pasiekimo dažnis taikant šiuos režimus siekia 40–60 % (53). Šie rodikliai yra gerokai mažesni,

lyginant su pirmos eilės gydymo rezultatais, be to, remisijos paprastai būna trumpalaikės, todėl alogeninė kaulų čiulpų transplantacija yra neišvengiama.

Vyresniems ar blogesnės bendros būklės pacientams intensyvios schemos dažnai netinka, todėl dažniau jiems naudojami mažesnę toksišką poveikį turintys hipometilinantys vaistai, tokie kaip azacitidinas ar decitabinas. Tyrimų rezultatai rodo, kad pilną remisiją pasiekti pavyko 26,5 % pacientų, o vidutinis bendras išgyvenamumas siekė 3,4 mėnesio (54).

Labai svarbus žingsnis gydant recidyvavusią ar refrakterią ŪML yra tikslinės terapijos atsiradimas, leidžiantis gydymą pritaikyti pagal rastas specifines mutacijas. Pastaraisiais metais šiems pacientams patvirtinta keletas naujų monoterapinių vaistų, kurie turi potencialą geresniems gydymo rezultatams.

IDH1 mutaciją turintiems pacientams gydyti skirtas vaistas – ivosidenibas (IDH1 inhibitorius). Atliktas tyrimas parodė, jog gydymui naudota ši tikslinė terapija rodė didelį efektyvumą. Minimali liekamoji liga buvo neigiama net 63 %, o bendras išgyvenamumas siekė 42 mėnesius (55). Svarbu paminėti, jog efektyvumas mažėja, jeigu prieš tai pacientai jau buvo gydyti venetoklakso terapija (56). Naujesnis IDH1 inhibitorius olutasidenibas taip pat parodė reikšmingą 40–50 % atsako dažnį monoterapijoje ar derinyje su azacitidinu. Jų bendras išgyvenamumas atitinkamai siekė 8,7 ir 12,1 mėnesių (57). IDH2 mutacijų atvejais patvirtintas vaistas enasidenibas (58). Visgi III fazės tyrime jis neprailgino bendro išgyvenamumo, tačiau prailgino išgyvenamumo be įvykių laikotarpį, taip pat daliai pacientų leido išlikti nepriklausomiems nuo kraujo transfuzijų (59).

FLT3 inhibitorius gilteritinibas – buvo patvirtintas kaip tinkamas vaistas monoterapijai FLT3 mutaciją turintiems ir R/R ŪML sergantiems pacientams. ADMIRAL tyrimo rezultatai parodė kad, lyginant su „gelbstinčiąja terapija“ išgyvenamumas prailgėjo (9,3 mėn., lyginant su 5,6 mėn.) ir vaistas buvo geriau toleruojamas. Taip pat tyrimas parodė, kad vaisto tęsimas ir po transplantacijos ženkliai sumažino atkryčio riziką (60). Kitas FLT3 inhibitorius yra quizartinibas, kuris selektyviai veikia FLT3-ITD mutaciją. Jo veiksmingumas įrodytas III fazės QuANTUM-R tyrime, kuriame šio vaisto monoterapija lyginta su „gelbstinčiąja terapija“. Nustatyta, kad quizartinibo terapijos grupėje bendras išgyvenamumas buvo reikšmingai ilgesnis (6,2 mėn., lyginant su 4,7 mėn.). Stebėti nepageidaujami reiškiniai dėl gydymo – infekcijos, febrili neutropenija, QT intervalo pailgėjimas, pykinimas (61).

Nauja monoterapijos kryptis – menino inhibitoriai, tokie kaip revumenibas, kurie nukreipti į KMT2A translokacijų ir NPM1 mutacijų sukeltus pažeidimus (62). Sergant ŪML gali būti nustatomi persitvarkymai KMT2A gene, lemiantys onkogeninių baltymų susidarymą. Šie baltymai skatina HOX genų klasterio bei jų kofaktoriaus MEIS1 ekspresijos didinimą. Tai lemia, jog mieloidinės ląstelės nebegali subręsti, prasideda nevaldoma leukeminių blastų proliferacija. Meninas veikia kaip šio proceso mediatorius, kuris būtinas KMT2A baltymų komplekso prisijungimui prie HOX geno

promotoriaus, tad jo blokavimas lemia šių genų slopinimą, taip atkuriant normalią ląstelių diferenciaciją. Panašus HOX/MEIS1 aktyvinimo mechanizmas būdingas ir esant NPM1 mutacijai. 2024 m. publikuotame AUGMENT-101 I/II fazės tyrime nustatyta, kad taikant šį gydymą pilną remisiją pasiekė 22,8 % pacientų, o bendras atsako dažnis buvo 63,2 %. Taip pat 68,2 % remisiją pasiekusių pacientų buvo MRD neigiami ir net 39 % šis gydymo būdas veikė kaip tiltas į transplantaciją. Dažniausi reikšmingi nepageidaujami reiškiniai buvo febrili neutropenija, diferenciacijos sindromas ir QTc intervalo pailgėjimas, tačiau jie dažniausiai buvo valdomi koreguojant gydymą ir jo nenutraukiant (63). Tai yra teigiami rezultatai labai blogos prognozės pacientams.

Venetoklaksas – BCL-2 inhibitorius, kuris lemia apoptozės indukciją leukeminėse ląstelėse. Visgi monoterapijoje vaistas nėra labai efektyvus tiek naujai diagnozuotais, tiek recidyvavusiais ar refrakteriais ŪML atvejais (pilnos remisijos dažnis siekia apie 19 %, o atsako trukmė paprastai trumpesnė nei 6 mėnesiai) (64). Tačiau jo deriniai su kitais vaistais parodė žymiai geresnius rezultatus. Dėl savo efektyvumo ir gero gydymo toleravimo tai yra viena iš perspektyviausių tikslinės terapijos krypčių ŪML gydyme.

Venetoklakso ir hipometilinančių vaistų (azacitidino ar decitabino) derinys yra standartinis gydymo metodas naujai diagnozuotiems ir intensyviai chemoterapijai netinkamiems pacientams, patvirtintas remiantis III fazės VIALE-A tyrimu (65). Nors recidyvavusių ar refrakterių ŪML gydyme šis metodas nėra oficialiai patvirtintas, tačiau retrospektyviniame tyrime matomi perspektyvūs rezultatai, kai bendras atsako dažnis siekia apie 33 %, o bendras išgyvenamumas – 5 mėnesius (66). Taip pat šis gydymo būdas išsiskiria santykinai mažu nehematologiniu toksiškumu ir daliai pacientų gali būti kaip „tiltas“ atlikti alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją. Siekiant gilesnio atsako, didesnio minimalios liekamosios ligos neigiamumo ir siekiant pagerinti galimybes pacientams pasiekti alogeninę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją, venetoklakso ir hipometilinančių vaistų derinys tapo pagrindu tripletų terapijai. Priklausomai nuo specifinių molekulinų pakitimų, gydymas gali būti individualizuojamas prie šio derinio papildomai prijungiant FLT3 inhibitorius (gilteritinibą ar quizartinibą), IDH inhibitorius (ivosidenibą ar enasidenibą) ar menino inhibitorius (67).

Reikšmingus klinikinius rezultatus parodė kombinacinis gydymas, kur intensyvi chemoterapija (pvz., FLAG-IDA) derinama su venetoklaksu. Tyrimai rodo, kad pilną remisiją pasiekti pavyko 61–75 % pacientų, o 1 metų bendras išgyvenamumas siekė 68 % (68). Svarbu atkreipti dėmesį, kad čia ilgalaikį išgyvenamumą visgi lėmė galimybė atlikti alogeninę kaulų čiulpų transplantaciją, nes vien chemoterapija retai užtikrina ilgalaikę ligos kontrolę. Šio gydymo trūkumas – tai, jog terapija yra itin mielosupresinė, todėl būtina griežta bakterinių, grybelinių, virusinių infekcijų profilaktika ir stebėseną. Atsiradus pirmiems simptomams, pacientai turi būti gydomi nedelsiant (69).

Apibendrinant galima teigti, kad recidyvuojančios ir refrakterios ŪML gydymas išlieka vienu didžiausių hematologinių iššūkių. Atsiradusios tikslinės terapijos ir nauji kombinaciniai gydymo metodai pagerino gydymo atsaką, pacientų išgyvenamumo rodiklius. Tačiau daliai pacientų vis tiek nepavyksta pasiekti remisijos. Be to, intensyvus gydymas dažnai susijęs su reikšmingu toksiniu poveikiu, dėl kurio dalis pacientų miršta gydymo metu arba tampa nebetinkami alogeninei kamieninių ląstelių transplantacijai kuri, siekiant pasveikti nuo ŪML, daugeliu atvejų išlieka pagrindiniu tikslu.

5. Sekvencinė alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija pacientams, sergantiems refrakteria arba recidyvavusia ūmine mieloleukemija

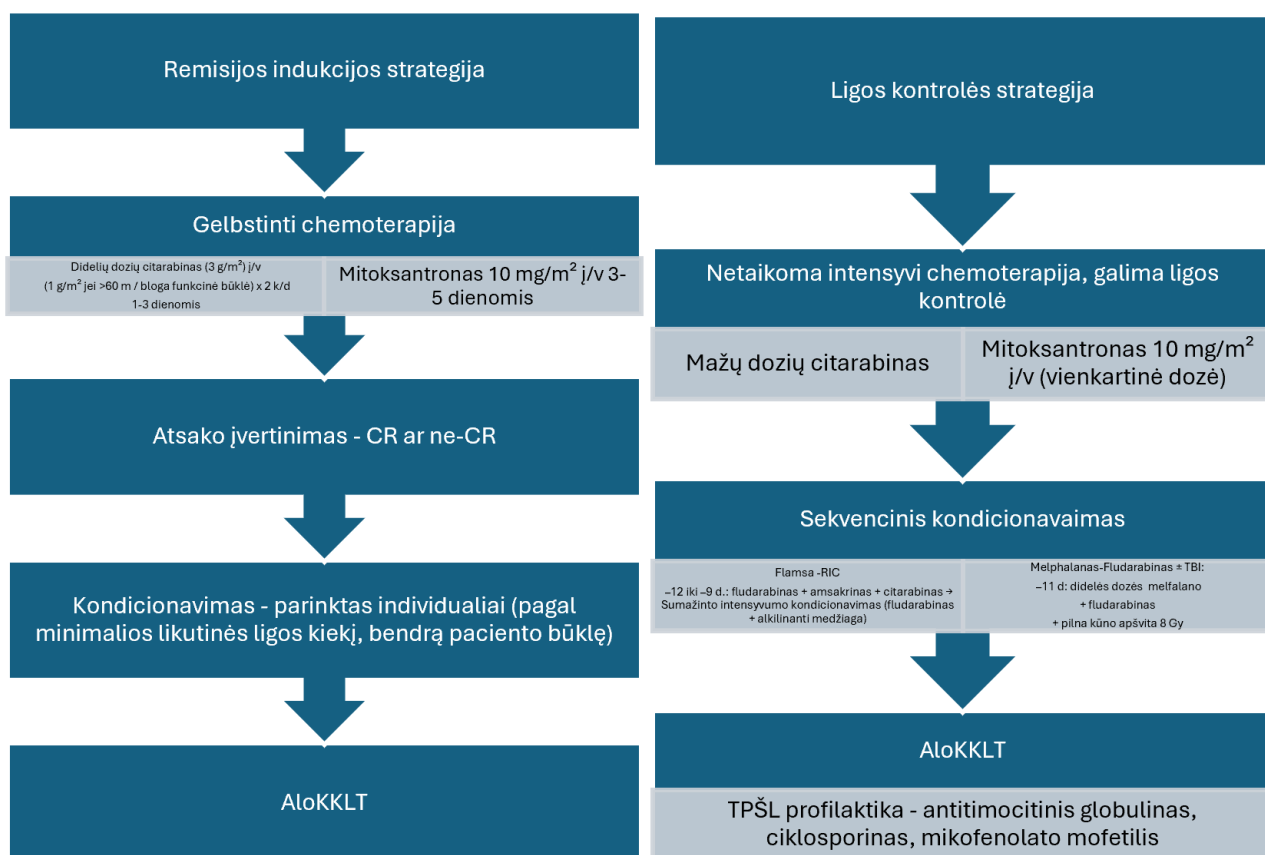
Ūminės mieloidinės leukemijos gydymo efektyvumas, kai liga yra agresyvi ir nepasiduodanti gydymui, yra labai ribotas. Visa tai išlieka didžiuliu iššūkiu klinikinėje praktikoje, todėl nuolatos yra atliekami tyrimai, išbandomi kiti metodai siekiant atrasti naujas gydymo galimybes ir taip pagerinti pacientų išgyvenamumą. Dažniausiai pagrindinis gydymo metodas esant refrakteriai arba recidyvavusiai ŪML, kuris gali išgydyti pacientą, reikalauja intensyvios papildomos indukcinės chemoterapijos, po kurios pacientas turi pasiekti pilną remisiją, jog būtų galima atlikti alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją. Ši strategija susijusi su dideliu toksiškumu, ilgesne hospitalizacija, dažnomis infekcijomis; dažnai pacientai transplantacijos galimybę praranda ir dėl sunkios būklės po intensyvaus ankstesnio gydymo. Kartais liga nepasiduoda gydymui, tad net taikant intensyvią chemoterapiją pacientai negali pasiekti pilnos remisijos, todėl jie taip pat lieka be galimybės atlikti alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją.

Šių pacientų prognozė yra labai bloga. Tokiu atveju galimas naujas gydymo metodas – sekvencinė alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija. Jos tikslas – derinti trumpą chemoterapijos kursą su iškart sekančiu sumažinto intensyvumo kondicionavimu ir transplantacija. Svarbiausias šio metodo privalumas – jog pacientai gali būti transplantuojami nesulaukus pilnos ligos remisijos. Šią koncepciją 2005 m. atliktame perspektyviame tyrime pirmieji aprašė Schmid ir Kolb (70). Gydymo schema susideda iš intensyvios chemoterapijos pagal FLAMSA režimą (fludarabinas 30 mg/m², didelės dozės citarabinas 2 g/m² ir amsakrinas 100 mg/m² nuo –12 iki –9 dienos), po kurio seka trijų dienų pertrauka ir vėliau taikomas RIC (sumažinto intensyvumo kondicionavimas), susidedantis iš 4 Gy viso kūno apšvitos, antitumocitinio globulino ir 80–120 mg/kg ciklofosfamido. Režimas pacientą paruošia alogeninei kamieninių ląstelių transplantacijai, po kurios, jei nėra kontraindikacijų, buvo pridėta ir profilaktinė donoro limfocitų infuzija (siekiant greičiau atkurti imuninę sistemą). Pirmieji tyrimai parodė gerus rezultatus didelės rizikos pacientų grupėje. Net 88 % pasiekė pilną remisiją po 30 dienų nuo transplantacijos, 2 metų išgyvenamumas be leukemijos buvo 40 %, o 2 metų bendras išgyvenamumas siekė 42 %. Taip pat, vėliau atliktas jau multicentrinis tyrimas, kuriame dalyvavo 103 pacientai, šiuos duomenis patvirtino (71). Pilna remisija po transplantacijos buvo pasiekta 91 %

pacientų, o 2 metų OS ir LFS siekė atitinkamai 40 % ir 37 %. Visgi svarbu pabrėžti, kad atkryčio rizika didelė (54,2 %), o 95 % visų atkryčių įvyko per pirmus metus. Įdomu tai, kad pacientai, kuriems pirminė indukcija buvo neefektyvi (PIF), pasiekė net 62,5 % 2 metų bendrą išgyvenamumą (lyginant su 40 % bendru OS). Taip pat mažesnis prieš transplantaciją gautų chemoterapijos ciklų skaičius (<2) buvo irgi susijęs su geresniu OS ir LFS. Rezultatai parodė, kad lengva ūminė TPŠL (I-II laipsnio) siejama su geresniu OS ir LFS, tačiau III-IV laipsnio ūminė TPŠL reikšmingai pablogino išgyvenamumą. Tyrimo metu taip pat tam tikriems pacientams buvo skirtos profilaktinės donoro limfocitų transfuzijos. Šiai grupei priklausę pacientai pasiekė aukštą 3 metų OS – 87 %, tačiau svarbu paminėti, jog pacientų atrankos kriterijai buvo labai griežti (pacientai be TPŠL, remisijoje, be imunosupresijos ar infekcijų), todėl negalima atmesti, kad tai buvo palanki pacientų grupė. Apibendrinant šie rezultatai rodo, kad ypač blogos prognozės pacientams sekvencinės transplantacijos metodas gali būti perspektyvus gydymo būdas.

ASAP (ETAL3-ASAP) – pirmasis ir iki šiol vienintelis III fazės atsitiktinių imčių atviras tyrimas, atliktas Vokietijos ETAL konsorciumo (72). Šiame tyrime buvo tiesiogiai palygintos dvi strategijos: standartinė intensyvi reindukcinė terapija prieš transplantaciją ir alternatyvi strategija, kai pacientams kuo greičiau atliekama sekvencinė transplantacija, prieš tai netaikant intensyvios reindukcinės chemoterapijos. Tyrimo metu siekta išsiaiškinti, ar recidyvuojančios, refrakterios ūminės mieloidinės leukemijos gydymas FLAMSA-RIC režimu (sudaro fludarabinas, amsakrinas, citarabinas nuo -12 iki -9 dienos, vėliau – sumažinto intensyvumo terapija, paremta fludarabino alkilatoriumi) arba melfalano–fludarabino pagrindu paremtas kondicionavimas ir kai kuriems pacientams papildomai taikyta viso kūno apšvita (TBI 8 Gy) atliekant sekvencinę alogeninę kamieninių kraujų ląstelių transplantaciją yra pranašesnė terapija, lyginant su intensyvia reindukcine chemoterapija (didelės dozės citarabino 1-3 dienomis 3 g/m²/2 kartus per dieną kartu su mitoksantronu 10 mg/m² 3-5 gydymo dienomis) ir individualiai parinktu kondicionavimo būdu (4 lentelė). Į tyrimą įtraukti 283 pacientai, kurie buvo atsitiktinai priskirti vienai iš dviejų gydymo strategijų. Pagrindinis vertinimo rodiklis buvo gydymo sėkmė kurą apibrėžė pasiekta visiška remisija (CR/CRi) per 56 dienas po transplantacijos. Rezultatai parodė, kad gydymo sėkmė buvo panaši abiejose grupėse – pilną remisiją pasiekė 79 % pacientų standartinio metodo terapijoje ir 83 % po sekvencinės transplantacijos. Bendras išgyvenamumas (OS) po 4 metų taip pat labai nesiskyrė (47 % lyginant su 46 %), kaip ir išgyvenamumas be leukemijos (49 % lyginant su 47 %) bei atkryčio dažnis (34 % lyginant su 36 %), o mirtingumas, nesusijęs su ligos atkryčiu, abiejose grupėse siekė po 23 %. Ūminės ir lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos (TPŠL) dažnis buvo vienodas, tačiau aiškus skirtumas išryškėjo lyginant infekcijų pasireiškimo dažnį prieš kamieninių ląstelių transplantaciją: intensyvios reindukcijos gydymo schemą gavusiems pacientams sunkios infekcijos pasireiškė 55 % pacientų, tuo tarpu žmonėms po sekvencinės alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos jos užfiksuotos 16 %. Tyrimo

duomenys patvirtino, kad sekvenčinė strategija yra lygiavertė taikytai iki šiol ir leidžia išvengti didelio toksiškumo. Autoriai daro išvadą, kad šis metodas gali būti alternatyvus gydymo būdas didelės rizikos recidyvuojančia ar refrakteria ūmine mieloidine leukemija sergantiems pacientams.



4 lentelė. ASAP (ETAL3-ASAP) tyrimo metu tirtų gydymo strategijų palyginimas: standartinė – intensyvi reindukcinė chemoterapija ir alternatyvi – kondicionavimas FLAMSA-RIC arba Melfalanas-Fludarabinas ±TBI (8Gy).

3 metų stebėjimo rezultatus 2017 m. pateikė retrospektyvus multicentrinis kohortinis tyrimas (73). Buvo gydomi 267 gydymui atsparūs ar recidyvavę ŪML pacientai naudojant FLAMSA (4 d. skirtas fludarabinas 30 mg/m² + citarabinas 2 g/m² + amsakrinas 100 mg/m²). Po 3 dienų pertraukos pradėtas RIC. Daugumai (213) taikytas ciklofosfamidą (120 mg/kg) kartu su 4 arba 2 Gy TBI, o daliai pacientų – busulfanas (6,4 mg/kg) derinyje su ciklofosfamidu (120 mg/kg), tik busulfanas (6,4 mg/kg) arba melfalano režimas (100 mg/m²). Transplantato prieš šeimininką ligos profilaktikai daugumai pacientų naudoti anti-T ląstelių antikūnai. Jų vartojimas ženkliai sumažino sunkios III–IV laipsnio TPŠL riziką – 11,4 %, lyginant su 42,9 % (be šio gydymo), o OS siekė 31 % (be šio gydymo – 20 %). Metodas leido pasiekti aukštą transplantato prigijimo dažnį – 95,5 %, o 70,7 % pacientų pasiekė pilną remisiją. Vis dėlto ilgalaikės išeitys: bendras išgyvenamumas (OS) – 30,4 %, išgyvenamumas be atkryčio (RFS) – 17,8 %, išgyvenamumas be ligos (LFS) siekė 25,6 %, o recidyvo dažnis sudarė net 48,5 %. Dažniausios mirties priežastys buvo leukemija (51,8 %), infekcijos (24,4 %) ir TPŠL komplikacijos (12,7 %). Mirtingumas ne dėl atkryčio (NRM) sudarė 25,9 %, tačiau pastebėta, kad jis reikšmingai mažesnis buvo jaunesniems nei 50 metų pacientams (16,7 %, lyginant

su 33,3 %), bei gavusiems transplantatą iš ŽLA tapataus giminaičio donoro (15,6 % vs. 30,0 % kitų donorų). Rezultatų analizė parodė, kad donoro tipas turėjo įtakos baigtims. Ūminės TPŠL rizika buvo mažesnė tarp ŽLA tapataus giminaičio donorų (21,7 %), palyginti su ŽLA netapačių donorų grupe (36,2 %). Tyrimas parodė, kad sekvencinio gydymo schema daliai pacientų sudarė galimybes pasiekti ilgalaikį išgyvenamumą, tačiau didelė recidyvo rizika ir su transplantacija susijusios komplikacijos lieka šio gydymo pagrindinė problema, kuri skatina ieškoti naujų šio metodo variacijų siekiant geresnių rezultatų.

Ieškant galimybių pagerinti sekvencinės alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos rezultatus, atlikti tyrimai ir su kitais, ne FLAMSA-RIC, gydymo protokolais. 2018 m. Steckel tyrime aprašomas sekvencinis gydymas didele melfalano doze (40 mg/m²), derinant jį su fludarabinu ir viso kūno spinduliuote arba treosulfanu (74). Toks būdas pasirinktas atsižvelgiant į tai, kad melfalano pagrindu sudaryti gydymo režimai yra gerai žinomi dėl veiksmingos ligos kontrolės ir valdomo toksiškumo. Visgi rezultatai parodė, kad vienu metu bendras išgyvenamumas siekė 46 %, o trejų metų – 34 %, išgyvenamumas be ligos atkryčio – atitinkamai 41 % ir 31 %. Kumuliacinė atkryčio rizika po 3 metų siekė 36 %, o mirtingumas ne dėl atkryčio – 12 %. Pastarojo rizikos veiksniai: vyresnis pacientų amžius, infekcija prieš kondicionavimo terapijos pradžią, didesnis gretutinių ligų indeksas (HCT-CI > 3). Transplantato prieš šeimininką liga pasireiškė gana dažnai – ūminė per pirmąsias 100 dienų nustatyta iki 60 % pacientų. Kaip neigiamus prognostinius veiksnius tyrimo autoriai išskyrė vyresnį amžių, didesnę leukeminių blastų skaičių (≥ 20 % blastų kiekis kaulų čiulpuose ir/ar ≥ 20 % blastų periferiniame kraujyje), ilgesnį laiką nuo diagnozės iki transplantacijos bei ŽLA netapačius donorus (NRM rizika po 1 metų – 55 % yra reikšmingai didesnė lyginant su kitomis pacientų grupėmis (34 %, 28 %)). Geriausi rezultatai buvo stebimi pacientams, transplantuotiems anksti, per 2–4 mėnesius nuo diagnozės, ir esant mažam blastų skaičiui kaulų čiulpuose.

Socket 2022 m. paskelbti duomenys papildė žinias apie anksčiau aprašyto gydymo režimo taikymą. Tyrime dalyvavo 173 recidyvavę ar refrakteriniai ŪML pacientai (75). Čia kondicionavimui taip pat naudotas melfalano pagrindo derinys su fludarabinu ar klofarabinu. Tyrimo rezultatai parodė, kad ketverių metų bendras išgyvenamumas siekė 43 %, tačiau jis labai priklausė nuo blastų skaičiaus prieš transplantaciją – esant mažiau nei 5 % blastų, jis pasiekė 54 %, o viršijus 20 % blastų sumažėjo iki 36 %. Išgyvenamumas be įvykių buvo 34 %, atkryčio rizika per ketverius metus sudarė 30 %. Tačiau išryškėjo didelė mirtingumo ne dėl atkryčio problema – ji siekė net 36 %, daugiausia dėl infekcijų, taip pat TPŠL ir kraujavimo komplikacijų. Ūminė transplantato prieš šeimininką liga pasireiškė 42 % pacientų, o lėtinė – 31 %.

Apibendrinant, melfalano pagrindu sudaryti sekvenciniai kondicionavimo režimai leidžia transplantuoti net ir remisijos nepasiekusius pacientus, tačiau išeitys glaudžiai susijusios su blastų

skaičiumi kaulų čiulpuose prieš transplantaciją. Geriausi rezultatai pasiekiami anksti transplantuotiems pacientams, esant mažam blastų kiekiui, o pagrindinės nesėkmingų išėičių priežastys išlieka infekcijos, kurios gali būti lemtos ilgesnės aplazijos, ir TPŠL komplikacijos, o tai lemia didelį mirtingumą ne dėl atkryčio.

2020 m. Prancūzijoje atliktame retrospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 131 pacientas aprašomas gydymo režimas klofarabino ($30 \text{ mg/m}^2/\text{d.}$) ir citarabino ($1 \text{ g/m}^2/\text{d.}$) deriniu prieš sumažinto intensyvumo kondicionavimą ir alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją (76). Klofarabinas – antros kartos purinų analogas, kuris yra patvirtintas vaistas recidyvavusiai ūmiai limfoblastinei leukemijai gydyti (77). Jis įtrauktas į šią ŪML gydymo schemą, nes pasižymi stipresniu priešleukeminiu aktyvumu, lyginant su dažniausiai naudojamu fludarabinu (78). Visgi rezultatai buvo nuviliantys. Nors pasiektas gana aukštas remisijų dažnis (63 %), tačiau atkryčio rizika išliko didelė (po 2 metų – 45,4 %). 2 metų bendras išgyvenamumas (OS) siekė tik 22 %, o išgyvenamumas be ligos (DFS) – 19,5 %. Mirtingumas ne dėl atkryčio – 35,1 %. Dažniausios to priežastys buvo infekcijos, TPŠL, hemoragijos, kardiotoksiškumas, transplantato nepakankamumas, sinusoidinės obstrukcijos sindromas. Analizuojant prognostinius veiksnius nustatyta, kad neigiamas donoro ir recipiento CMV statusas buvo blogas prognostinis veiksnys, siejamas su didele recidyvų rizika (OS 14,5 % (kitų – 28,1 %), DFS 13,6 % (kitų – 23,9 %), IR 57,7% (kitų 36 %)). Taip pat įtakos turėjo giminingi donorai, kurie buvo siejami su mažesniu vienerių metų NRM (25,7% lyginant su kitų grupių 43,8 %), TPŠL rizika (21,2 % lyginant su 38,1 %). Svarbu pabrėžti kad, priešingai nei šie rezultatai, kituose tyrimuose pastebėta geresnė išeitis esant haploidentiškiems donorams. Tai siejama su stipresniu transplantato prieš ligą efektu (79). Taigi tyrimas parodė, kad klofarabino pagrindo režimas, nors ir užtikrina aukštą pilnos remisijos dažnį labai blogos prognozės pacientų grupėje, visgi atkryčio rizika išlieka didelė. Blogesnis rezultatas siejamas su vyresnio amžiaus, intensyviu gydymo režimus anksčiau turėjusiais pacientais. Taigi, siekiant pagerinti išgyvenamumo rezultatus, reikalingi naujų metodų ir strategijų siūlymai.

Kitas literatūroje aptariamas režimas – TEC-RIC (tiotepa, etopozidas, ciklofosfamidai). Ši sekvencinio kondicionavimo gydymo modifikacija pristatyta retrospektyviniame tyrime 2018 metais (79). Gydymo režimą sudarė 5 dienas taikyta intensyvi chemoredukcija su tiotepa (10 mg/kg), etopozidu (400 mg/m^2) ir ciklofosfamidu (1600 mg/m^2), toliau sekė 3 dienų pertrauka ir sumažinto intensyvumo kondicionavimas (RIC), susidedantis iš fludarabino (150 mg/m^2), intraveninio busulfano ($6,4 \text{ mg/kg}$) ir timoglobulino (5 mg/kg), kurie buvo skiriami nuo –6 iki –2 dienos prieš transplantaciją. Į tyrimą įtraukti 72 pacientai su įvairiomis refrakterinėmis ligomis: ūmine mieloidine leukemija ($n = 44$), ūmine limfoblastine leukemija ($n = 7$), mielodisplastiniais / mieloproliferaciniais navikais ($n = 15$) ir limfomomis ($n = 6$). Rezultatai parodė, kad kamieninių ląstelių transplantatas

prigijo 96 % pacientų, o 30 dieną po transplantacijos remisiją pasiekė 95,7 %. Rezultatai buvo ypač geri haploidentiškų donorų grupėje – dvejų metų bendras išgyvenamumas siekė 54,7 %, o mirtingumas ne dėl recidyvo po 2 metų buvo 14,8 % (visoje kohortoje – 23,7 %). Taip pat šios pacientų grupės ūmios II-IV laipsnio TPŠL dažnis buvo žymiai mažesnis – 11,1 %. 2021 m. ši tyrėjų grupė gydymą optimizavo – chemoterapijos dozes sumažino, taip leidžiant į gydymą įtraukti ir vyresnius, blogos funkcinės būklės pacientus, suteikiant jiems transplantacijos galimybę (80).

Viena iš labai perspektyvių gydymo strategijų – venetoklaksas. Tai yra BCL-2 inhibitorius kuris, derinant su mažesnio intensyvumo gydymo schemomis (pvz.: azacitidinu, decitabinu), jau yra patvirtintas vyresniems ir intensyviai gydymui netinkantiems pacientams, sergantiems ūmine mieloidine leukemija (81). Atsižvelgiant į šių derinių efektyvumą, buvo iškelta hipotezė, jog vaistas gali pagerinti gydymo rezultatus naudojant jį kartu su standartiniais chemoterapiniais režimais. Remiantis šia idėja, buvo atliktas retrospektyvus tyrimas, kuriame venetoklaksas įtrauktas į FLAMSA kondicionavimo schemas (82). 2018–2022 m. buvo tiriamas 61 pacientas (vidutinis amžius – 58 m.), sergantis mieloidinėmis ligomis: 40 – ūmine mieloidine leukemija, 18 – mielodisplastiniu sindromu, 2 – lėtine mielomonocitine leukemija ir 1 – lėtine mieloidine leukemija. Net 74 % tiriamųjų turėjo didelės rizikos ligos požymių. Dauguma pacientų (n=60) transplantacijos metu sirgo aktyvia liga. 19 iš jų buvo negydyti, o 41 – liga recidyvavo arba buvo refrakteri. Trims pacientams kamieninių ląstelių transplantacija buvo atlikta ir anksčiau. Kondicionavimo schemas buvo įvairios: taikytas klasikinis FLAMSA-RIC, kurį sudarė FLAMSA (fludarabinas (30 mg/m²), amsakrinas (100 mg/m²) ir citarabinas (2000 mg/m²)) 4 dienas ir po jo sekęs sumažinto intensyvumo kondicionavimas – 4 Gy viso kūno apšvita ir ciklofosfamidą (60 mg/kg 2 dienas). Taip pat taikyti ir modifikuoti gydymo režimai – FLAMSA-RIC su treosulfanu arba FLAMSA su melfalanu. Venetoklakso dozės taip pat skyrėsi: dalis pacientų jau jį vartojo, kitiems jis buvo pradėtas skirti 1–2 dienas iki FLAMSA pradžios ir tęstas 7–9 dienas. Po 30 dienų net 91 % pacientų pasiekė visišką hematologinę remisiją (CR arba CRi). Gydymo rezultatai po 1,5 metų rodė, jog 44 pacientai (72 %) buvo gyvi, iš kurių 38 išliko remisijoje. Ligos recidyvas rečiau ir vėliau pasireiškėdavo pacientams, kurie prieš transplantaciją nebuvo gydyti. Vienerių metų transplantacijos sukeltą mirtingumą (TRM) rodiklis siekė 7 %, o tai rodo, jog FLAMSA-RIC derinimas su venetoklakso yra saugus metodas, ypač pacientams su didelės rizikos ar aktyvia liga. Vis dėlto atkryčio rizika išliko didelė ir siekė 38 % po 173 dienų nuo gauto gydymo. Tačiau ji buvo mažesnė nei įprastai stebima FLAMSA-RIC režimo metu, jį taikant refrakterios ar recidyvavusios ŪML atvejais (52–69 %) (83).

Toliau pateiktoje lentelėje Nr. 5 aprašomi rezultatai leidžia palyginti skirtingus sekvenčinės alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos metodų tyrimus ir jų rezultatus.

Tyrimas	N	Amžius vidurkis	Įtraukimo kriterijai	Donoras	Sekvencinė KKLT	Poilsis	Kondicionavimas	Profilaktika TPŠL Ūmi II-IV laipsnio Lėtinė	CR - Pilna remisija	pDLI	CIR – recidyvo rizika	OS	LFS/DFS EFS RFS	NRM
Schmid, Kolb 2005	75	52.3 (18.5– 65.8)	Refrakteri/ progresuojanti, antra remisija po recidyvo, pirma remisija ir bloga prognozė	MRD/MUD, netapatus	FLAMSA (Flu,AraC, AMSA)	3 d.	RIC (TBI4Gy, Cy, ATG)	CyA, MMF Ūmi: n=46 (61%) (III: n=12, IV: n=6) Lėtinė: n=26 (45%) (išplitusi =11)	88% po 30 d.	n=12		2 m: 42%	LFS 2 m.: 40%	1 m: 33% (sepsis, TPŠL, pneumonija, kraujavimas, lėtinis hepatitas)
Schmid, Christoph 2006	103	51,8 m	Refrakteri, PIF recidyvas	MRD/MUD, netapatus	FLAMSA (Flu,AraC, AMSA)	3 d.	RIC (TBI4Gy, Cy/ATG)	CyA, MMF Ūmi: I-II l. 63% Lėtinė: 32,5%	91.2% po 30 d.	n=17 po 3 mėn		1 m: 54%, 2 m.: 40%; 4 m.: 32%. (PIF 2 m: 62,5%), pDLT 3 m.: 87%	LFS: 1 m: 47 %, 2 m: 37 %. 4 m: 30%	1 m: 17,2%, 2 m: 22.2% (infekcijos, TPŠL, VOD/SOS, kraujavimas)
Stelljes, Middeke 2024	140	61 m.	Refrakteri, recidyvavusi	MRD/MUD	FLAMSA (Flu, AraC, AMSA) Mel, Flu Flu, TBI8Gy		RIC	ATG, CyA, MMF Ūmi: 22% Lėtinė: 18%	83% per 56 d.	Ne	4 m: 36%	2 m: 46 %	LFS 4 m: 47%	4 m: 23 %
Ringden 2017	267	51 m	PIF, recidyvavusi	MRD/MUD	FLAMSA (Flu, AraC, AMSA)	3 d	TBI4/2Gy, Cy / BU, Cy / BU/ Mel	CyA + MTX/MMF ATG Ūmi: 32,1 % Lėtinė: 30,2%	70,7 %	Ne	3 m: 48%	3 m: 30%	DFS 3 m: 26%	3 m: 26% (infekcijos, TPŠL, VOD/SOS, intersticinis pneumonitas, kraujavimas)
Steckel 2018	292	56 m	Pirminė refrakteri antrinė refrakteri., recidyvas	MRD/MUD, netapatus	Didelės dozės Mel	5 d	TBI8G/FLU TREG, FLU	CyA ± MTX/MMF ATG Ūmi: MRD 41%, MUD – 61%, netapatus – 60% Lėtinė: ribota 12%, išplitusi – 22%		Ne	1 m: 34%	3 m: 34%, 29%, 41%	RFS 3 m: 31%	1 m: 36%
Sockel, Katja 2022	173	56 m	Refrakteri, recidyvavusi, PIF	MRD/MUD, netapatus, haplo	CLARA, (Clo, Ara-C), 7+3 schema (Ara-C, DNR)		Flu/Mel Clo/ Mel	CyA, ATG Ūmi II-IV l.: 42 % (per 100 dienų) Lėtinė: 31% (per 4 metus), išplitusi 21%		Ne	4 m: 30 %	4 m: 43 %. Blastų >20 % grupėje – 36 %, Blastų <5% grupėje – 54%	EFS 4 m: 34 %. Blastų >20 % grupėje – 27 %, Blastų <5% grupėje – 46%	4 m: 36 % (infekcinės ligos 19%, TPŠL 14%, kraujavimas 3%)
Burgeois 2020	131	52,6 m (18–71)	Pirminė refrakteri, pirmas ar antras recidyvas	MRD/MUD	Clo, Ara-C	3 d.	RIC (Bu/Cy, ATG)	CyA, MTX, MFF Ūmi: II–IV: 29.7% III–IV: 10.4% Lėtinė: 21.4%	2 m: 63%	Ne	2 m: 45,4%	2 m: 22%	DFS 2 m: 19.5%;	2 m: 35.1% (infekcijos, TPŠL, hemoragija, kardiotoksiškumas, transplantato nepakankamumas, SOS/VOD)
Dulery, 2018	72	54 m	Ūmi mieloblastinė, limfoblastinė leukemija, limfoma, mielodisplastinis sindromas (refrakteriškos)	Haplo, MRD, netapatus nesusiję	TEC (Treo, ETO, CYT)	3 d.	RIC (Flu, BU, ATG)	CyA, MMF, Haplo: PT-CY Ūmi II-IV: haplo: 1.1%; MUD: 41.4% Lėtinė: 32.1%	66 iš 96	Taip	2 m: 38,4%	2 m: 54.7% (Haplo: 49,2%)	EFS 2 m: 49.3% (Haplo: 43,8%) RFS 2 m: haplo: 44,4% MUD: 10,3%	2 m: 23.7 % Haplo: 14,8%
Schulz, 2024	61	58 m	Aktyvi liga - negydyti, recidyvavusi, refrakteri	MRD, MUD, netapatus	FLAMSA + VEN	-	Treo (arba Flu/CYT) Mel RIC (4 Gy TBI, CY)	ATG, CyA Ūmi II-IV: 28% Lėtinė: 12%	30 d. 91%	ne	38%	1 m: 80% 2 m: 75%	EFS 1m: 64% 2 m: 57%	1 m: 7%

5 lentelė. Sekvencinės kraujo kamieninių ląstelių transplantacijos gydymo tyrimų rezultatai. TPŠL – transplantato prieš šeimininką liga, pDLI – prophylactic donor lymphocyte infusion / profilaktinė donoro limfocitų infuzija, CR – complete remission / pilna remisija, CIR – cumulative incidence of relapse / atkryčio kumuliacinis dažnis, OS – overall survival / bendras išgyvenamumas, EFS – event-free survival / išgyvenamumas be įvykių, RFS – relapse-free survival / išgyvenamumas be atkryčio, DFS – disease-free survival / išgyvenamumas be ligos, LFS – leukemia-free survival / išgyvenamumas be leukemijos, NRM – non-relapse mortality / mirtis ne dėl atkryčio, PIF – pirmos indukcijos nesėkmė, MRD – matched related donor / tapatus giminingas donoras, MUD – matched unrelated donor / tapatus negiminingas donoras; KKLT – kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, PIF – primary induction failure/ pirminės indukcijos nesėkmė, RIC – sumažinto intensyvumo kondicionavimas, Flu – fludarabinas, AraC – citarabinas, AMSA – amsakrinas, Mel – melfalanas, TBI8Gy – viso kūno apšvita 8 Gray, CLO – kladribinas, DNR – daunorubicinas, Treo – etopozidas, ETO – etopozidas, CYT – citarabinas, VEN – venetoklaksas, CyA – ciklosporinas, BU – busulfanas, Cy – ciklofosfamidai, ATG – antitumocitinis globulinas, VOD/SOS – venų okliuzinė liga/ sinusoidinės obstrukcijos sindromas.

7. Klinikinio atvejo pristatymas

Ūminė mieloblastinė leukemija aukštos rizikos ir blogos prognozės pacientams išlieka viena iš sunkiausiai gydomų hematologinių ligų. Tokiems pacientams standartiniai gydymo metodai ne visada leidžia pasiekti ilgalaikę ligos kontrolę. Todėl klinikinėje praktikoje dažnai svarstomos alternatyvos ir individualizuotas gydymo planas.

Pristatomas sėkmingas klinikinis atvejis, kai vyresnio amžiaus pacientui, turinčiam nepalankių molekulinį pokyčių ir reikšmingų gretutinių ligų, buvo atlikta sekvencinė alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija. Atvejis parodo, kad tinkamai parinkta gydymo taktika gali būti efektyvi ir blogos prognozės pacientui.

Pacientas – 69 metų vyras, kreipėsi į sveikatos įstaigą dėl progresuojančio bendro silpnumo ir sumažėjusios fizinio krūvio tolerancijos. Laboratoriniuose tyrimuose nustatyta sunki pancitopenija (Hb 51 g/l, trombocitai $12 \times 10^9/l$, neutrofilai $0,32 \times 10^9/l$). Kaulų čiulpų aspirato tyrimas parodė 36 % blastų, o trepanobiopate nustatyta blastinė infiltracija iki 85 %. Atliktas tėkmės citometrijos tyrimas patvirtino apie 55 % mieloblastų, atitinkančių FAB M0 tipą, kuriam būdingas minimalus mieloidinės diferenciacijos laipsnis. Molekuliniiais tyrimais nustatytas MECOM geno persitvarkymas bei PTPN11 2 mutacijos (VAF 13,4 % ir 4,8 %), taip pat MECOM–RUNX1 sulietinis genas. Pacientams, turintiems MECOM geno persitvarkymą, liga pasižymi agresyvesne eiga, atsparumu standartinei chemoterapijai, didesne atkryčio rizika ir blogesne prognoze – 5 metų bendras išgyvenamumas siekia mažiau nei 10 % (84). Dėl to šie pacientai pagal ELN 2022 metų klasifikaciją priskiriami nepalankios rizikos grupei.

Svarbi šio atvejo dalis – reikšmingas gretutinių ligų kiekis. Paciento anamnezėje: išeminė širdies liga (persirgta miokardo infarktas, atlikta PKI), stazinis širdies nepakankamumas, arterinė hipertenzija, būklė po galvos smegenų insulto bei anksčiau radioterapija gydyta gerklų karcinoma, kuri šiuo metu buvo remisijoje. Apžiūros metu stebėta dešinės kaklo pusės II zonos limfadenopatija, kuri vėliau gydymo venetoklaksu ir decitabinu metu regresavo, todėl įtartas ekstramedulinis ligos plitimas (histologiškai nepatvirtintas). Šios būklės didino gydymo komplikacijų riziką ir reikšmingai riboja intensyvios chemoterapijos galimybes dėl galimo gyvybei pavojingo toksinio poveikio.

Alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija yra vienintelis potencialiai išgydyti galintis gydymo metodas. Tačiau šiuo atveju pacientas priklausė nepalankios rizikos grupei, turėjo reikšmingų gretutinių ligų ir didelę ligos atkryčio tikimybę, todėl buvo nuspręsta taikyti gelbstinčią sekvencinę alogeninę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją. Šios strategijos tikslas buvo maksimaliai sumažinti leukeminę naštą prieš transplantaciją ir sukurti transplantato prieš leukemiją efektą, kuris yra esminis ilgalaikės ligos kontrolės veiksnys.

Pacientui buvo atlikta haploidentinė alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija. Transplantacijos, kai donoras nėra ŽLA tapatus giminaitis (šiuo atveju – sūnus), tapo prieinamos dėl taikomo posttransplantacinio ciklofosfamido, kuris ženkliai sumažino TPŠL riziką. Tačiau haploidentinė transplantacija vis tiek išlieka susijusi su didesne komplikacijų rizika nei transplantacija su ŽLA tapačiu donoru. Kondicionavimui pasirinktas režimas – Bu4-ARCHIVE, RIC. Po transplantacijos taikyta standartinė transplantato prieš šeimininką ligos profilaktika: posttransplantacinis ciklofosfamidas (PtCy), mikofenolato mofetilis ir kalcineurino inhibitorius – ciklosporinas, kuris vėliau pakeistas į takrolimą. Infekcijų profilaktikai skirti antivirusiniai, antibakteriniai ir priešgrybeliniai vaistai, taip pat taikyta palaikomoji terapija – infuzinė, transfuzinė terapija, antiemetikai, filgrastinas. Aplazijos laikotarpiu išsivysčiusi febrilinė neutropenija buvo sėkmingai gydyta plataus spektro antibiotikais. Dėl nustatytos citomegalo viruso viremijos taip pat buvo skiriamas valgancikloviras 900 mg 2 k./d.

Pacientas po transplantacijos pasiekė pilną molekulinę remisiją. Donorinė kraujodara funkcionavo gerai. Visgi, praėjus 4 mėnesiams po transplantacijos, kontrolinio vizito metu buvo stebimas viso kūno bėrimas, burnos jautrumas – ūmios / persidengiančios TPŠL požymiai. Organų veikla nesutrikusi, saikiai padidėję kepenų fermentai, CRP. Paimta odos biopsija patvirtino ūminę transplantato prieš šeimininką ligą odoje su III laipsnio aktyvumu. Gydimui skirtas metilprednizolonas, JAK2 inhibitorius ruxsolutinibas ir burnos skalavimas budesonidu, kurie lėmė simptomų regresavimą ir ženkliai teigiamą TPŠL dinamiką. Taip pat kontrolinio vizito metu nustatyta išlikusi pilna molekulinė remisija, patvirtinta neigiamu MECOM-RUNX1 transkripto kiekiu bei beveik visišku donoro chimerizmu (99,997 %). Pacientas toliau tęsė ambulatorinį gydymą ir šiuo metu, praėjus 16 mėnesių nuo KKLT, pacientas išlieka geros būklės ir pilnoje molekulinėje leukemijos remisijoje. Lėtinės TPŠL simptomai yra neišreikšti, tęsiamas gydymas ruxsolutinibu (5 mg/d.) ir burnos skalavimai budesonidu.

Šiame klinikiname atvejuje pasiekta pilna molekulinė remisija ir beveik pilnas donoro chimerizmas rodo labai gerą gydymo atsaką, ypač įvertinus itin nepalankų pradinį genominių ligos profilį. Tai patvirtina, kad net ir vyresnio amžiaus pacientams su reikšmingomis gretutinėmis ligomis ir bloga prognoze tinkamai parinkta gydymo strategija, kaip šiuo atveju – sekvencinė alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, gali būti labai efektyvi ir saugi.

6. Rezultatai

Refrakterios ar recidyvavusios ūminės mieloidinės leukemijos gydymas išlieka vienu didžiausių iššūkių hematologijoje. Potencialiai vienintelis metodas, kuris gali išgydyti pacientą, ir toliau lieka alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija. Tačiau tyrimai rodo, kad svarbus prognostinis veiksnys yra ligos kontrolė prieš ją. Padidėjęs blastų kiekis kaulų čiulpuose bei išliekanti

teigiama minimali likutinė liga (MRD) yra susiję su didesne atkryčio rizika, trumpesniu bendru išgyvenamumu ir išgyvenamumu be ligos bei didesniu su gydymu susijusiu mirtingumu. Praktikoje naudojami mieloabliaciniai kondicionavimo (MAC) režimai, nors ir pasižymi stipriu citotoksiniu poveikiu, dažnai yra susiję su reikšmingu toksiškumu ir ribotu efektyvumu šioje pacientų grupėje. Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos grupės (EBMT) retrospektyvinės analizės duomenimis, bendras išgyvenamumas išlieka žemas dviejuose MAC režimuose: intraveninio busulfano ir ciklofosfamido derinio - 31,2 %, ciklofosfamido ir viso kūno apšvitos derinio - 33,4 %), o išgyvenamumas be leukemijos atitinkamai – 25 % ir 28,4 % (85). Tuo tarpu sumažinto intensyvumo kondicionavimo (RIC) režimai yra geriau toleruojami, nes labiau remiasi transplantato prieš leukemiją efektu nei intensyvia chemoterapija. Vis dėlto jų taikymas siejamas su didesne atkryčio rizika ir prastesniais ilgalaikiais išgyvenamumo rodikliais. Tai parodoma Japonijoje atliktame tyrime, kuriame analizuoti 707 ŪML sergantys pacientai, kurie buvo gydyti Alo-KKLT po RIC režimo. Nustatyta, kad 2 ir 5 metų bendras išgyvenamumas siekė atitinkamai 30,1 % ir 22 %, o atkryčio dažnis buvo didelis (52,5 % ir 53,6 %), daugumai pacientų recidyvui pasireiškiant jau pirmaisiais metais po transplantacijos (86).

Atsižvelgiant į ribotą MAC ir RIC režimų efektyvumą pacientams su recidyvavusia ar refrakteria liga, vis daugiau dėmesio skiriama ir sekvencinei alogeninei kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijai, tikslu sumažinti blastų skaičių prieš transplantaciją.

Atliktoje literatūros analizėje sekvencinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos metodas lygintas su intensyvia reindukcine chemoterapija. Nors abiejų pacientų grupių rezultatai buvo panašūs, tačiau pastebėta, kad sekvencinė alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija susijusi su mažesniu sunkių infekcijų dažniu. Visgi ligos atkryčio rizika išlieka didelė.

Analizėje aptariami keli skirtingi sekvencinės Alo-KKLT metodai. Pagrindinis jų – FLAMSA-RIC režimas – išlieka vienas geriausiai ištirtų ir pasižymi gana stabiliais rezultatais, su 2 metų bendru išgyvenamumu, siekiančiu apie 42–46 %. Jis leidžia pasiekti aukštą ankstyvos remisijos dažnį, tačiau išlieka reikšminga atkryčio ir su transplantacija susijusio mirtingumo rizika.

Melfalano pagrindu sudaryti režimai rodo panašų arba kiek geresnį ilgalaikį efektyvumą, ypač jei pridedamas ir klofarabinas, tačiau tyrimuose aiškiai išryškėja stipri priklausomybė nuo ligos naštos – pacientai su mažesniu blastų kiekiu, ankstesniu transplantacijos atlikimo laiku ir mažesniu ankstesnių gydymo ciklų kiekiu pasiekia geresnius išgyvenamumo rodiklius. Tuo tarpu klofarabino ir citarabino derinys prieš RIC pasižymi prasčiausiais rezultatais: žemu bendru išgyvenamumu ir išgyvenamumu be ligos bei išliekančiu aukštu mirtingumu ne dėl atkryčio. TEC-RIC režimas rodo palankesnius ankstyvus rezultatus, ypač haploidentinių donorų grupėje. Demonstruojami palyginti geri ankstyvi

rezultatai su aukštesniu bendru išgyvenamumu ir mažesniu mirtingumu ne dėl atkryčio. Naujesni deriniai, tokie kaip venetoklakso įtraukimas į FLAMSA-RIC, rodo perspektyvius ankstyvus rezultatus ir mažesnę transplantacijos sukeltą mirtingumą, tačiau atkryčio rizika išlieka didelė.

Siekiant pagerinti gydymo rezultatus, kiekvienas transplantacijos proceso etapas turi būti optimizuotas, kad būtų maksimaliai sustiprintas antileukeminis poveikis, bet gydymas išliktų toleruojamas. Analizuojant sekvenčinės alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos tyrimus nustatyta, kad mažesnis blastų kiekis prieš transplantaciją laikomas svarbiu prognostiniu veiksniu, lemiančiu mažesnę mirtingumą ne dėl atkryčio. Geresni bendro išgyvenamumo rodikliai pasiekiami pacientams, kuriems transplantacija atliekama ankstyvoje ligos stadijoje, todėl laiku atlikta transplantacija turėtų būti laikoma viena iš svarbiausių sėkmingo gydymo dalių. Taip pat mažesnis taikytas chemoterapijos ciklų skaičius siejamas su geresniu išgyvenamumu. Lengva ūmi transplantato prieš šeimininką liga (I–II laipsnio) siejama su palankesnėmis baigtimis, tuo tarpu sunki (III–IV laipsnio) išeitis reikšmingai blogina. Transplantato prieš šeimininką ligos riziką mažina anti-T limfocitų antikūnai ir alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, kai naudojamos ŽLA tapataus giminingo donoro kraujodaros kamieninės ląstelės. Profilaktinės donoro limfocitų infuzijos siejamos su geresniu išgyvenamumu. Lyginant su intensyvia reindukcine chemoterapija, sekvenčinė alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija susijusi su mažesniu sunkių infekcijų dažniu, tačiau ligos atkryčio rizika išlieka didelė. Pagrindinės nepalankių išiečių priežastys yra infekcijos ir transplantato prieš šeimininką ligos komplikacijos. Neigiami prognostiniai veiksniai apima vyresnį amžių, didesnę blastų kiekį ($> 20\%$), ilgesnį laiką iki transplantacijos ir ŽLA netapacių donorus.

7. Išvados

Apibendrinant galime teigti, kad nors iki šiol nėra aiškių įrodymų, kad sekvenčinė alogeninė transplantacija būtų pranašesnė už standartinę, šis metodas išlieka perspektyvi strategija pacientams, sergantiems labai blogos prognozės refrakteria ar recidyvavusia ūmia mieloidine leukemija. Nors ji leidžia išplėsti transplantacijos galimybes pacientams su aktyvia liga, ilgalaikius rezultatus vis dar riboja didelė atkryčio rizika bei su gydymu susijusios komplikacijos, ypač infekcijos ir transplantato prieš šeimininką liga.

Literatūros sąrašas:

1. Ganzel C, Sun Z, Cripe LD, Fernandez HF, Douer D, Rowe JM, ir kt. Very poor long-term survival in past and more recent studies for relapsed AML patients: The ECOG-ACRIN experience. *American Journal of Hematology*. 2018 m.;93(8):1074–81. doi:10.1002/ajh.25162
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015 m. rugsėjo 17 d.;373(12):1136–52. doi:10.1056/NEJMra1406184
3. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*. 2025 m.;100(5):860–91. doi:10.1002/ajh.27625
4. SEER. Acute Myeloid Leukemia - Cancer Stat Facts. Adresas: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
5. Schlenk RF, Döhner H. Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013 m. gruodžio 6 d.;2013(1):324–30. doi:10.1182/asheducation-2013.1.324
6. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997–2002. *Cancer Causes Control*. 2008 m. gegužės 1 d.;19(4):379–90. doi:10.1007/s10552-007-9097-2
7. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020 m.;42(1):3–15. doi:10.1111/ijlh.13135
8. Corazón Villanueva J, González Pérez C, Arenaza Peña A, Marquina G, Casado Herraiz A, Sánchez-del Hoyo R. Real-world incidence and risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia secondary to PARP inhibitors in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2025 m. gruodžio 6 d. doi:10.1007/s12094-025-04144-0
9. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, ir kt. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 m. rugsėjo 22 d.;140(12):1345–77. doi:10.1182/blood.2022016867
10. Taube F, Georgi JA, Kramer M, Stasik S, Middeke JM, Röhlig C, ir kt. *CEBPA* mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood*. 2022 m. sausio 6 d.;139(1):87–103. doi:10.1182/blood.2020009680
11. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Kantarjian HM. Time to blur the blast boundaries. *Cancer*. 2022 m.;128(8):1568–70. doi:10.1002/cncr.34119
12. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, ir kt. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015 m. vasario 26 d.;125(9):1367–76. doi:10.1182/blood-2014-11-610543
13. Versluis J, Lindsley RC. Transplant for TP53-mutated MDS and AML: because we can or because we should? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 m. gruodžio 9 d.;2022(1):522–7. doi:10.1182/hematology.2022000354

14. Kahn JD, Miller PG, Silver AJ, Sellar RS, Bhatt S, Gibson C, ir kt. *PPM1D*-truncating mutations confer resistance to chemotherapy and sensitivity to PPM1D inhibition in hematopoietic cells. *Blood*. 2018 m. rugsėjo 13 d.;132(11):1095–105. doi:10.1182/blood-2018-05-850339
15. Li P, Brown S, Williams M, White T, Xie W, Cui W, ir kt. The genetic landscape of germline *DDX41* variants predisposing to myeloid neoplasms. *Blood*. 2022 m. rugpjūčio 18 d.;140(7):716–55. doi:10.1182/blood.2021015135
16. Jiménez-Vicente C, Esteve J, Baile-González M, Pérez-López E, Martín Calvo C, Aparicio C, ir kt. Allo-HCT refined ELN 2022 risk classification: validation of the Adverse-Plus risk group in AML patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation within the Spanish Group for Hematopoietic Cell Transplantation (GETH-TC). *Blood Cancer J*. 2025 m. kovo 21 d.;15(1):42. doi:10.1038/s41408-025-01223-x PubMed PMID: 40118819; PubMed Central PMCID: PMC11928450.
17. Shimony S, Garcia JS, Keating J, Chen EC, Luskin MR, Stahl M, ir kt. Molecular ontogeny underlies the benefit of adding venetoclax to hypomethylating agents in newly diagnosed AML patients. *Leukemia*. 2024 m. liepos;38(7):1494–500. doi:10.1038/s41375-024-02230-w PubMed PMID: 38538860; PubMed Central PMCID: PMC11216982.
18. A B, A B, Cd D, A M, G B, Ng D, ir kt. Prognostic risk signature in patients with acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents and venetoclax. *Blood advances*. 2024 m. vasario 27 d.;8(4). doi:10.1182/bloodadvances.2023011757 PubMed PMID: 38113472.
19. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, Craddock C, Dombret H, Ebert BL, ir kt. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood*. 2024 m. lapkričio 21 d.;144(21):2169–73. doi:10.1182/blood.2024025409
20. Prognostic risk integration for survival modeling (PRISM) in newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoclax: a multinational retrospective cohort study | *Blood* | American Society of Hematology. Adresas: <https://ashpublications.org/blood/article/146/Supplement%201/453/555659/Prognostic-risk-integration-for-survival-modeling>
21. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN | *Blood* | American Society of Hematology. Adresas: <https://ashpublications.org/blood/article/140/12/1345/485817/Diagnosis-and-management-of-AML-in-adults-2022>
22. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*. 2025 m.;100(5):860–91. doi:10.1002/ajh.27625
23. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, ir kt. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017 m. rugpjūčio 3 d.;377(5):454–64. doi:10.1056/NEJMoa1614359
24. The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy in Acute Myeloid Leukaemia : An IndividualPatient Data Meta-analysis of Randomised Trials in Adults - PMC. Adresas: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4137593/>

25. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, ir kt. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018 m. rugsejo 10 d.;36(26):2684–92. doi:10.1200/JCO.2017.77.6112
26. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, ir kt. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 m. sausio 3 d.;133(1):7–17. doi:10.1182/blood-2018-08-868752
27. Fruchtmann H, Avigan ZM, Waksal JA, Brennan N, Mascarenhas JO. Management of isocitrate dehydrogenase 1/2 mutated acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2024 m. gegužės;38(5):927–35. doi:10.1038/s41375-024-02246-2
28. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, ir kt. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*. 2010 m. gruodžio 14 d.;18(6):553–67. doi:10.1016/j.ccr.2010.11.015 PubMed PMID: 21130701; PubMed Central PMCID: PMC4105845.
29. Montesinos P, Marchione DM, Recher C, Heuser M, Vives S, Zarzycka E, ir kt. Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed IDH1-mutated AML. *Blood Adv*. 2025 m. spalio 15 d.;9(20):5177–89. doi:10.1182/bloodadvances.2025016399
30. Jaramillo S, Benner A, Krauter J, Martin H, Kindler T, Bentz M, ir kt. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2017 m. gegužės 26 d.;7(5):e564. doi:10.1038/bcj.2017.45 PubMed PMID: 28548643; PubMed Central PMCID: PMC5518888.
31. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016 m. sausio 7 d.;127(1):62–70. doi:10.1182/blood-2015-07-604546 PubMed PMID: 26660427.
32. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN | *Blood* | American Society of Hematology. Adresas: <https://ashpublications.org/blood/article/140/12/1345/485817/Diagnosis-and-management-of-AML-in-adults-2022>
33. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*. 2025 m.;100(5):860–91. doi:10.1002/ajh.27625
34. Allogeneic Stem Cell Transplant for Malignancy - ClinicalKey. Adresas: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-V2680
35. Ustun C, Le-Rademacher J, Wang HL, Othus M, Sun Z, Major B, ir kt. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60–75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. *Leukemia*. 2019 m. lapkričio;33(11):2599–609. doi:10.1038/s41375-019-0477-x PubMed PMID: 31073153; PubMed Central PMCID: PMC6842042.
36. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all | *Blood* | American Society of Hematology. Adresas:

<https://ashpublications.org/blood/article/124/3/344/33136/Conditioning-regimens-for-hematopoietic-cell>

37. Appelbaum FR. Effectiveness of allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2021 m. gruodžio 1 d.;*Acute Leukemia and Myelodysplasia: Advances and Controversies*34(4):101320. doi:10.1016/j.beha.2021.101320
38. Scott BL, Pasquini MC, Fei M, Fraser R, Wu J, Devine SM, ir kt. Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes—Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021 m. birželio 1 d.;27(6):483.e1-483.e6. doi:10.1016/j.jtct.2021.02.031
39. Haploidentical and matched unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation offer similar survival outcomes for acute leukemia - Wang - 2024 - *Cancer Reports - Wiley Online Library*. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.2060?msocid=1ee5c4d15b3c64302beed1c25a3c651d>
40. Lazzari L, Catalano G, Bruno A, Sannipoli D, Lupo-Stanghellini MT, Peccatori J, ir kt. Post-transplant cyclophosphamide in matched donor transplantation: are we there yet? *Current Research in Translational Medicine*. 2025 m. balandžio 1 d.;73(2):103499. doi:10.1016/j.retram.2025.103499
41. Graft Source Choice | Springer Nature Link. Adresas: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-84988-6_4
42. Craddock C, Versluis J, Labopin M, Socie G, Huyn A, Deconinck E, ir kt. Characterization of Factors Determining the Kinetics of Disease Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT) or Chemotherapeutic Consolidation for Acute Myeloid Leukaemia (AML) in First CR: A Survey from HOVON-SAKK and the Acute Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*. 2016 m. gruodžio 2 d.;128(22):3467. doi:10.1182/blood.V128.22.3467.3467
43. Thol F. Can we forecast induction failure in acute myeloid leukemia? *Haematologica*. 2018 m. kovo;103(3):375–7. doi:10.3324/haematol.2018.187575 PubMed PMID: 29491126; PubMed Central PMCID: PMC5830369.
44. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, ir kt. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 m. rugsėjo 22 d.;140(12):1345–77. doi:10.1182/blood.2022016867
45. Koschade SE, Stratmann JA, Finkelmeier F, Wagner S, Chromik J, Steffen B, ir kt. Relapse surveillance of acute myeloid leukemia patients in first remission after consolidation chemotherapy: diagnostic value of regular bone marrow aspirations. *Ann Hematol*. 2022 m. rugpjūčio;101(8):1703–10. doi:10.1007/s00277-022-04862-3 PubMed PMID: 35595925; PubMed Central PMCID: PMC9279263.
46. Medeiros BC. Is there a standard of care for relapsed AML? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2018 m. gruodžio 1 d.;*Acute Leukemia and Myelodysplasia: Advances and Controversies*31(4):384–6. doi:10.1016/j.beha.2018.09.006

47. van der Maas NG, Breems D, Klerk CPW, Pabst T, Gradowska P, Thomas A, ir kt. A revised prognostic model for patients with acute myeloid leukemia and first relapse. *Blood Adv.* 2025 m. gegužės 26 d.;9(15):3853–64. doi:10.1182/bloodadvances.2025015797 PubMed PMID: 40402082; PubMed Central PMCID: PMC12329292.
48. Genetinės rizikos klasifikacija suaugusiems, sergantiems AML, kuriems taikomas ne toks intensyvus gydymas: 2024 m. ELN rekomendacijos | Kraujas | Amerikos hematologijos draugija. Adresas: <https://ashpublications.org/blood/article/144/21/2169/517356/Genetic-risk-classification-for-adults-with-AML>
49. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Hinai A al, Zeilemaker A, ir kt. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2018 m. kovo 29 d.;378(13):1189–99. doi:10.1056/NEJMoa1716863
50. Chen EC, Shimony S, Lusk MR, Stone RM. Biology and Management of Acute Myeloid Leukemia With Mutated NPM1. *American Journal of Hematology.* 2025 m.;100(4):652–65. doi:10.1002/ajh.27600
51. Thol F, Heuser M. Treatment for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Hemasphere.* 2021 m. birželio 1 d.;5(6):e572. doi:10.1097/HS9.0000000000000572 PubMed PMID: 34095756; PubMed Central PMCID: PMC8171365.
52. Ferguson P, Hills RK, Grech A, Betteridge S, Kjeldsen L, Dennis M, ir kt. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2016 m. lapkričio;101(11):1351–8. doi:10.3324/haematol.2016.148825 PubMed PMID: 27540133; PubMed Central PMCID: PMC5394858.
53. Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015 m. liepos 16 d.;126(3):319–27. doi:10.1182/blood-2014-10-551911
54. Tawfik B, Sliesoraitis S, Lysterly S, Klepin HD, Lawrence J, Isom S, ir kt. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage, or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML). *Ann Hematol.* 2014 m. sausio 1 d.;93(1):47–55. doi:10.1007/s00277-013-1940-9
55. Lachowiec CA, Loghavi S, Zeng Z, Tanaka T, Kim YJ, Uryu H, ir kt. A Phase Ib/II Study of Ivosidenib with Venetoclax ± Azacitidine in IDH1-Mutated Myeloid Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2023 m. liepos 5 d.;4(4):276–93. doi:10.1158/2643-3230.BCD-22-0205 PubMed PMID: 37102976; PubMed Central PMCID: PMC10320628.
56. Bewersdorf JP, Shallis RM, Derkach A, Goldberg AD, Stein A, Stein EM, ir kt. Efficacy of FLT3 and IDH1/2 inhibitors in patients with acute myeloid leukemia previously treated with venetoclax. *Leukemia Research.* 2022 m. lapkričio 1 d.;122:106942. doi:10.1016/j.leukres.2022.106942
57. Olutasidenib alone or with azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome: phase 1 results of a phase 1/2 trial - ClinicalKey. Adresas: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S2352302622002927?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2352302622002927%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fonlinelibrary.wiley.com%2F>

58. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, ir kt. Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 m. rugpjūčio 10 d.;130(6):722–31. doi:10.1182/blood-2017-04-779405
59. de Botton S, Montesinos P, Schuh AC, Papayannidis C, Vyas P, Wei AH, ir kt. Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2023 m. sausio 12 d.;141(2):156–67. doi:10.1182/blood.2021014901
60. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, ir kt. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *New England Journal of Medicine*. 2019 m. spalio 31 d.;381(18):1728–40. doi:10.1056/NEJMoa1902688
61. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, ir kt. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019 m. liepos 1 d.;20(7):984–97. doi:10.1016/S1470-2045(19)30150-0 PubMed PMID: 31175001.
62. Issa GC, Aldoss I, DiPersio J, Cuglievan B, Stone R, Arellano M, ir kt. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia. *Nature*. 2023 m. kovo;615(7954):920–4. doi:10.1038/s41586-023-05812-3
63. Issa GC, Aldoss I, Thirman MJ, DiPersio J, Arellano M, Blachly JS, ir kt. Menin Inhibition With Revumenib for KMT2A-Rearranged Relapsed or Refractory Acute Leukemia (AUGMENT-101). *J Clin Oncol*. 2025 m. sausio;43(1):75–84. doi:10.1200/JCO.24.00826
64. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, Chyla B, Hogdal L, Busman T, ir kt. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*. 2016 m. spalio;6(10):1106–17. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0313 PubMed PMID: 27520294; PubMed Central PMCID: PMC5436271.
65. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Döhner H, ir kt. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *American Journal of Hematology*. 2024 m.;99(4):615–24. doi:10.1002/ajh.27246
66. Morsia E, McCullough K, Joshi M, Cook J, Alkhateeb HB, Al-Kali A, ir kt. Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo Clinic series on 86 patients. *American Journal of Hematology*. 2020 m.;95(12):1511–21. doi:10.1002/ajh.25978
67. Santambrogio E, Castellino A, Audisio E, Schumacher M, Feldmann G, Iftikhar R, ir kt. Hypomethylating Agents and Venetoclax Based Triplets Targeting FLT3, IDH and KMT2A in Acute Myeloid Leukemia: Current Studies and Challenges of a Tailored Approach. *Cancers (Basel)*. 2026 m. vasario 13 d.;18(4):615. doi:10.3390/cancers18040615 PubMed PMID: 41749868; PubMed Central PMCID: PMC12939284.
68. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, ir kt. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2021 m. rugsėjo;39(25):2768–78. doi:10.1200/JCO.20.03736
69. Wolach O, Frisch A, Shargian L, Yeshurun M, Apel A, Vainstein V, ir kt. Venetoclax in combination with FLAG-IDA-based protocol for patients with acute myeloid leukemia: a real-

- world analysis. *Ann Hematol.* 2022 m. rugpjūčio 1 d.;101(8):1719–26. doi:10.1007/s00277-022-04883-y
70. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential Regimen of Chemotherapy, Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation, and Prophylactic Donor Lymphocyte Transfusion in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol.* 2005 m. rugpjūčio 20 d.;23(24):5675–87. doi:10.1200/JCO.2005.07.061
 71. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, ir kt. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2006 m. rugpjūčio 1 d.;108(3):1092–9. doi:10.1182/blood-2005-10-4165
 72. Stelljes M, Middeke JM, Bug G, Wagner-Drouet EM, Müller LP, Schmid C, ir kt. Remission induction versus immediate allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed or poor responsive acute myeloid leukaemia (ASAP): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Haematology.* 2024 m. gegužės 1 d.;11(5):e324–35. doi:10.1016/S2352-3026(24)00065-6 PubMed PMID: 38583455.
 73. Ringdén O, Labopin M, Schmid C, Sadeghi B, Polge E, Tischer J, ir kt. Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol.* 2017 m. vasario;176(3):431–9. doi:10.1111/bjh.14428 PubMed PMID: 27879990.
 74. Steckel NK, Groth C, Mikesch JH, Trensche R, Ottinger H, Kordelas L, ir kt. High-dose melphalan-based sequential conditioning chemotherapy followed by allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. doi:10.1111/bjh.15137
 75. Sockel K, Stölzel F, Hönl F, Baldauf H, Röllig C, Wermke M, ir kt. Allogeneic Stem Cell Transplantation with Sequential Melphalan-Based Conditioning in AML: Residual Morphological Blast Count Determines the Risk of Relapse. *Cancer Manag Res.* 2022 m. vasario 15 d.;14:547–59. doi:10.2147/CMAR.S339846 PubMed PMID: 35210852; PubMed Central PMCID: PMC8857952.
 76. Le Bourgeois A, Labopin M, Marçais A, de Latour RP, Blaise D, Chantepie S, ir kt. Sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for active refractory/relapsed myeloid malignancies: results of a reduced-intensity conditioning preceded by clofarabine and cytosine arabinoside, a retrospective study on behalf of the SFGM-TC. *Ann Hematol.* 2020 m. rugpjūčio 1 d.;99(8):1855–62. doi:10.1007/s00277-020-04074-7
 77. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, ir kt. Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2006 m. balandžio. Located at: world. doi:10.1200/JCO.2005.03.8554
 78. Chevallier P, Labopin M, Tour RP de L, Lioure B, Bulabois CE, Huynh A, ir kt. Clofarabine versus fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen prior to allogeneic transplantation in adults with AML/MDS. doi:10.1002/cam4.880
 79. Duléry R, Ménard AL, Chantepie S, El-Cheikh J, François S, Delage J, ir kt. Sequential Conditioning with Thiotepe in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the

- Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 m. gegužės 1 d.;24(5):1013–21. doi:10.1016/j.bbmt.2018.01.005 PubMed PMID: 29337223.
80. Duléry R, Belmoufid N, Malard F, Brissot E, Banet A, Sestili S, ir kt. Sequential Conditioning Regimen with Thiotepa in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Myeloid Malignancies. *Blood*. 2021 m. lapkričio 23 d.;138:1796. doi:10.1182/blood-2021-150498
 81. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, ir kt. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 m. sausio 3 d.;133(1):7–17. doi:10.1182/blood-2018-08-868752 PubMed PMID: 30361262; PubMed Central PMCID: PMC6318429.
 82. Schulz F, Jäger P, Tischer J, Fraccaroli A, Bug G, Hausmann A, ir kt. Smart Conditioning with Venetoclax-Enhanced Sequential FLAMSA + RIC in Patients with High-Risk Myeloid Malignancies. *Cancers*. 2024 m. sausio;16(3):532. doi:10.3390/cancers16030532
 83. Pfrepper C, Klink A, Behre G, Schenk T, Franke GN, Jentzsch M, ir kt. Risk factors for outcome in refractory acute myeloid leukemia patients treated with a combination of fludarabine, cytarabine, and amsacrine followed by a reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 m. sausio;142(1):317–24. doi:10.1007/s00432-015-2050-y PubMed PMID: 26424692; PubMed Central PMCID: PMC11819124.
 84. Joshi U, Shallis RM. MECOM-Rearranged Acute Myeloid Leukemia: Pathobiology and Management Strategies. *Hematol Rep*. 2025 m. spalio 31 d.;17(6):59. doi:10.3390/hematolrep17060059 PubMed PMID: 41283235; PubMed Central PMCID: PMC12642003.
 85. Nagler A, Savani BN, Labopin M, Polge E, Passweg J, Finke J, ir kt. Outcomes after use of two standard ablative regimens in patients with refractory acute myeloid leukaemia: a retrospective, multicentre, registry analysis. *The Lancet Haematology*. 2015 m. rugsėjo 1 d.;2(9):e384–92. doi:10.1016/S2352-3026(15)00146-5
 86. Shimomura Y, Kitamura T, Yanada M, Mizuno S, Kondo T, Yoshihara S, ir kt. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced intensity conditioning regimen for patients with acute myeloid leukemia not in complete remission. *Cytotherapy*. 2025 m. kovo 1 d.;27(3):316–23. doi:10.1016/j.jcyt.2024.11.012