



Nove imunoterapijske mogućnosti u liječenju akutne mijeloične leukemije – uloga monoklonskih protutijela i blokade imunskih kontrolnih točaka

New immunotherapeutic approaches in the treatment of acute myeloid leukemia – the role of monoclonal antibodies and immune checkpoints blockade

Ljubica Mežnarić¹, Ida Ivek², Antonija Babić³, Alojzija Brčić⁴, Nadira Duraković^{2,5}, Radovan Vrhovac^{2,5}, Hrvoje Lalić^{3,4}

¹Zavod za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije, Krapina

²Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

³Odjel za laboratorijsku imunologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb

⁴Zavod za fiziologiju i Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁵Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA – imunologija, liječenje; IMUNOTERAPIJA – metode; MONOKLONSKA PROTUTIJELA – terapijska uporaba; INHIBITORI IMUNOSNIH KONTROLNIH TOČAKA – terapijska uporaba; KIMERIČKI ANTIGENSKI RECEPTORI – imunologija; ADOPTIVNA IMUNOTERAPIJA; MOLEKULARNA CILJANA TERAPIJA – metode; CD ANTIGENI – imunologija; CD33 ANTIGEN; CD123 ANTIGEN; PROTUTUMORSKI ANTIMETABOLITI – terapijska uporaba; TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Descriptors

LEUKEMIA, MYELOID, ACUTE – immunology, therapy; IMMUNOTHERAPY – methods; ANTIBODIES, MONOCLONAL – therapeutic use; IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS – therapeutic use; RECEPTORS, CHIMERIC ANTIGEN – immunology; IMMUNOTHERAPY, ADOPTIVE; MOLECULAR TARGET THERAPY – methods; ANTIGENS, CD – immunology; SIALIC ACID BINDING IG-LIKE LECTIN 3/IM; INTERLEUKIN-3 RECEPTOR ALPHA SUBUNIT; ANTIMETABOLITES, ANTINEOPLASTIC – therapeutic use; HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

SAŽETAK. Unatoč terapijskom napretku, akutna mijeloična leukemija (AML) ostaje bolest s izrazito nepovoljnom prognozom, osobito u starijih bolesnika i onih s visokorizičnim genetskim obilježjima. I dalje su recidivi česti, a standardne opcije često nedostadne za postizanje trajnog izlječenja. Imunoterapija se nameće kao obećavajući terapijski pristup koji djeluje modulacijom imunskog sustava s ciljem eliminacije leukemijskih stanica. U ovom radu prikazani su suvremeni imunoterapijski koncepti u liječenju AML-a, s naglaskom na dva ključna smjera: primjenu monoklonskih protutijela i blokadu imunskih kontrolnih točaka. Istaknuti su glavni ciljevi imunoterapije, njihovi mehanizmi djelovanja te terapijski potencijal, osobito u kombinaciji s postojećim modalitetima poput hipometilirajućih lijekova i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Iako su rezultati pojedinih strategija ohrabrujući, većina imunoterapijskih pristupa još nije ušla u standardnu kliničku praksu. Daljnja istraživanja su nužna kako bi se potvrdila djelotvornost, identificirali biomarkeri odgovora i optimizirali terapijski algoritmi. U budućnosti bi se, ovisno o rezultatima daljnjih ispitivanja, mogla razmotriti ranija i individualizirana primjena imunoterapije, osobito kod bolesnika s minimalnom mjerljivom bolešću i visokorizičnim molekularnim profilom.

SUMMARY. Despite therapeutic advances, acute myeloid leukemia (AML) remains a disease with a particularly poor prognosis, especially in older patients and those with high-risk genetic features. Relapses are still common, and standard treatment options are often insufficient to achieve durable remission. Immunotherapy has emerged as a promising therapeutic approach based on modulation of the immune system to eliminate leukemic cells. This review presents current immunotherapeutic strategies in the treatment of AML, with a focus on two key directions: the use of monoclonal antibodies and the blockade of immune checkpoints. The main therapeutic targets, mechanisms of action, and potential clinical utility – particularly in combination with existing modalities such as hypomethylating agents and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – are highlighted. Although some strategies have shown encouraging results, most immunotherapeutic approaches have not yet entered standard clinical practice. Further research is necessary to confirm efficacy, identify predictive biomarkers of response, and optimize treatment algorithms. Depending on the outcomes of future studies, earlier and more individualized application of immunotherapy may be considered, particularly in patients with measurable residual disease and high-risk molecular profiles.

Akutna mijeloična leukemija (AML) zloćudna je bolest obilježena nekontroliranom proliferacijom mijeloidnih stanica preteča (blasta) koje imaju ograničenu sposobnost sazrijevanja u diferencirane stanice. Umnažanje se događa u koštanoj srži pri čemu maligne stanice potiskuju normalnu hematopoezu, što za posljedicu ima po život opasne teške citopenije te ovisnost o transfuzijama. Iako AML može zahvatiti sve dobne skupine, najčešće se javlja u starijoj populaciji – medijan dobi pri dijagnozi iznosi 68 godina, a više od dvije trećine bolesnika starije je od 55 godina. Iako

Ustanova u kojoj je rad napravljen: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Hrvoje Lalić, dr. med.; <https://orcid.org/0000-0003-4078-4439>
Zavod za fiziologiju i Hrvatski institut za istraživanje mozga,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb;
Odjel za laboratorijsku imunologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: hrvoje.lalic@mef.hr

Primljeno 26. travnja 2025., prihvaćeno 24. lipnja 2025.

je najčešće sporadična, poznati su čimbenici rizika za razvoj AML-a, uključujući dugotrajnu izloženost petrokemijskim proizvodima i benzenima, kao i prethodnu primjenu citotoksične terapije ili zračenja. Uz to, sve se više prepoznaje uloga nasljednih predispozicija u razvoju hematoloških maligniteta, pa se smatra da je 5–10% slučajeva AML-a povezano s germinativnim mutacijama.¹ Globalno, AML uzrokuje više od 80.000 smrti godišnje, a očekuje se da će se taj broj u sljedećim desetljećima udvostručiti. Petogodišnje preživljenje u SAD-u trenutačno iznosi oko 30%, što je značajan napredak u odnosu na 18% zabilježenih početkom stoljeća. Ovaj napredak rezultat je poboljšanja potporne terapije (npr. profilaksa i liječenje infekcija), smanjenja smrtnosti povezane s transplantacijom te dostupnosti učinkovitijih i inovativnih terapijskih pristupa. Ipak, ishodi bolesti i dalje snažno ovise o dobi – petogodišnje preživljenje iznosi 62% za osobe mlađe od 50 godina, 37% za one između 50 i 64 godine, a svega 9,4% za bolesnike starije od 65 godina.¹

Unatoč postignutim terapijskim napredcima, kod većine bolesnika dolazi do recidiva bolesti, što otežava postizanje trajnog izlječenja i naglašava potrebu za razvojem novih terapijskih strategija. Leukemijski blasti razvili su brojne mehanizme izbjegavanja imunskog nadzora – kako vlastitog imunskog sustava pacijenta, tako i alogeničnih efektorskih stanica nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica – što doprinosi visokoj stopi relapsa.² Dodatni izazov predstavlja izrazita klonska heterogenost AML-a, prisutnost brojnih genetskih i epigenetskih promjena te činjenica da antigeni izraženi na površini leukemijskih stanica često nisu dovoljno specifični jer se nalaze i na zdravim krvotvornim stanicama, čime se otežava razvoj ciljanih terapijskih pristupa.³ Kontrola proliferacije leukemijskih stanica putem imunskih mehanizama temelj je različitih imunoterapijskih pristupa koji se istražuju s ciljem smanjenja rizika od relapsa. Dok je imunoterapija već pokazala iznimnu učinkovitost u liječenju limfoma i akutne B-limfoblastične leukemije (B-ALL), njezina primjena u AML-u nailazi na brojne prepreke – ponajprije zbog nedostatka specifičnih i sigurnih ciljeva poput CD19 ili CD20 koji su prisutni u limfoidnim novotvorinama. Nasuprot tomu, potencijalni ciljevi u AML-u, poput CD33 ili CD123, također se nalaze na zdravim krvotvornim stanicama pretečama, što nosi rizik od ozbiljnih nuspojava, osobito u smislu duboke i produljene mijelosupresije. U tom kontekstu, intenzivno se razvijaju novi imunoterapijski pristupi, uključujući primjenu monoklonskih protutijela, inhibitora imunskih kontrolnih točaka, terapiju pomoću CAR-T i NK stanica te razvoj terapijskih cjepiva usmjerenih protiv AML-a.

Recentno je objavljen veći broj preglednih radova koji detaljno obrađuju imunoterapijske pristupe u lije-

čenju AML-a,⁴ uključujući i one usmjerene na leukemijske matične stanice kao ključno terapijsko uporište.⁵ U ovom preglednom radu fokusirat ćemo se na dvije najrazvijenije strategije, najbliže kliničkoj primjeni: monoklonska protutijela (mAb) i blokadu imunskih kontrolnih točaka (engl. *immune checkpoint inhibitors*, ICIs). Cilj nam je prikazati njihovu biološku osnovu, kliničke rezultate, prednosti i ograničenja, kao i potencijalnu ulogu u budućim terapijskim protokolima – osobito u kombinaciji s drugim modalitetima poput hipometilirajućih lijekova (engl. *hypomethylating agents*, HMA) i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (alo-TKMS).

Također, uzet ćemo u obzir aktualne međunarodne smjernice, uključujući smjernice Europske leukemijske mreže (ELN) i Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM) kako bismo ponudili praktični okvir za primjenu imunoterapije u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Važno je istaknuti da se većina imunoterapijskih pristupa u AML-u još uvijek nalazi u fazama istraživanja ili rane kliničke primjene te da je njihova dostupnost i implementacija u rutinsku praksu, osobito u Hrvatskoj, za sada ograničena.

Metode

Za potrebe ovoga preglednog rada provedeno je strukturirano pretraživanje baza podataka *PubMed* i *Cochrane Library*. U pretrazi su korišteni sljedeći ključni pojmovi: *immunotherapy*, *acute myeloid leukemia*, *monoclonal antibodies*, *immune checkpoint inhibitors* i *hematopoietic stem cell transplantation*, pojedinačno i u međusobnim kombinacijama. Naglasak je stavljen na radove objavljene u posljednjih desetak godina (2015. – 2025.), ali nisu isključeni ni stariji, često citirani radovi koji imaju posebnu važnost za razumijevanje teme. S obzirom na to da je riječ o području koje se brzo razvija, uz recenzirane znanstvene članke uključeni su i sažetci te izvještaji s relevantnih hematoloških kongresa, osobito ASH-a (engl. *American Society of Hematology*). Dodatno su analizirani i popisi literature pronađenih radova radi identifikacije dodatnih relevantnih izvora.

Monoklonska protutijela

Monoklonska protutijela predstavljaju imunoglobulinske bjelančevine dobivene iz klonalne populacije B-limfocita koje prepoznaju specifični epitop ciljnog antigena i vežu se za njega. U imunoterapiji se koriste s ciljem eliminacije tumorskih stanica, a njihovo djelovanje temelji se na različitim mehanizmima, uključujući izravnu citotoksičnost nakon vezanja za antigen, blokadu signalnih puteva ključnih za proliferaciju tumorskih stanica, mobilizaciju efektorskih imunskih stanica te ciljanu isporuku citotoksičnih agensa. Raz-

TABLICA 1. PREGLED ODABRANIH IMUNOTERAPIJSKIH PRISTUPA U LIJEČENJU AKUTNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE
TABLE 1. OVERVIEW OF SELECTED IMMUNOTHERAPEUTIC APPROACHES IN THE TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Ciljni antigen / Target antigen	Naziv terapije / Therapy name	Vrsta imunoterapije / Type of immunotherapy	Napomena / Notes
CD33	Gemtuzumab ozogamicin	CmAb	Jedino odobreno mAb za AML, koristi se uz kemoterapiju ili kao monoterapija / The only approved mAb for AML; used with chemotherapy or as monotherapy
CD33	Lintuzumab-Ac225	CmAb	Istraživanja u tijeku, osobito kod TP53+ r/r AML / Ongoing trials, especially in TP53+ r/r AML
CD33	AMG 330	BiTE	Zabilježena klinička učinkovitost u r/r AML-u; glavna nuspojava sindrom otpuštanja citokina / Efficacy in r/r AML; main adverse event cytokine release syndrome
CD123	Tagraksofusp / Tagraxofusp	FP	Odobren za BPDCN, ispituje se u AML-u (osobito pDC-AML) / Approved for BPDCN, under investigation in AML (especially pDC-AML)
CD123	Vibecotamab	BiTE	Učinkovit u r/r AML-u s niskim udjelom blasta; kontinuirana primjena; dobar sigurnosni profil / Effective in r/r AML with low blast count; continuous administration; favorable safety profile
CD123	Pivekimab sunirine	CmAb	U ispitivanju s HMA+VEN u r/r AML-u / Under investigation with HMA+VEN in r/r AML
CTLA-4	Ipilimumab	ICI	Klinička aktivnost u r/r AML-u, osobito nakon alo-TKMS-a; potencijal kao „bridging“ uz rizik GVHD-a / Clinical activity in r/r AML, especially post-allo-HSCT; potential as bridging therapy with GVHD risk
PD-1	Pembrolizumab	ICI	Učinkovitost u r/r i <i>de novo</i> AML-u, osobito u ranoj fazi relapsa; rezultati u kombinaciji s HMA-om i VEN-om kontradiktorni / Efficacy in r/r and <i>de novo</i> AML, especially in early relapse; results in combination with HMA and VEN are contradictory
PD-1	Nivolumab	ICI	Klinička učinkovitost u r/r i <i>de novo</i> AML-u; dobro podnošljiv u kombinaciji s azacitidinom i kemoterapijom / Clinical efficacy in r/r and <i>de novo</i> AML; well tolerated in combination with azacitidine and chemotherapy

Alo-TKMS / allo-HSCT – alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica / allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; AML – akutna mijeloična leukemija / acute myeloid leukemia; BiTE – bispecifični aktivator T-stanica / bispecific T cell engagers; BPDCN – neoplazma blastičnih plazmocitoidnih dendritičkih stanica / blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; CmAb – konjugirano monoklonsko protutijelo / conjugated monoclonal antibody; FP – fuzijski protein / fusion protein; mAb – monoklonsko protutijelo / monoclonal antibody; GVHD – bolest presatka protiv primatelja / graft-versus-host disease; HMA – hipometilirajući lijekovi / hypomethylating agents; ICI – inhibitori imunskih kontrolnih točaka / immune checkpoint inhibitors; pDC-AML – akutna mijeloična leukemija s povećanim brojem plazmocitoidnih dendritičkih stanica / acute myeloid leukemia with plasmacytoid dendritic cells; r/r – relaps/refraktorna AML / relapsed/refractory AML; VEN – venetoklaks / venetoclax

vijen je čitav niz oblika monoklonskih protutijela, pri čemu se većina još uvijek nalazi u fazi kliničkih ispitivanja. Osnovne kategorije obuhvaćaju nekonjugirana protutijela, konjugirana protutijela vezana za toksine ili radioaktivne izotope te bispecifična protutijela koja se istodobno vežu za dva ciljna vezna mjesta.

Nekonjugirana monoklonska protutijela ostvaruju svoj antileukemijski učinak primarno pojačavanjem djelovanja adaptivnoga imunskog sustava putem različitih mehanizama, uključujući fagocitozu ovisnu o protutijelima, citotoksičnost posredovanu komplementom te staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).⁶ Konjugirana monoklonska protutijela sastoje se od specifičnog protutijela spojenog s kemoterapijskom ili radioaktivnom komponentom. Nakon vezanja za ciljni antigen, kompleks se internalizira u

tumorsku stanicu te se u lizosomu razgrađuje, pri čemu se oslobađa citotoksična tvar koja inducira apoptozu ciljane stanice. Ova protutijela omogućuju selektivnu isporuku citotoksičnih lijekova do tumorskih stanica, čime se povećava terapijska učinkovitost uz istodobno smanjenje sistemske toksičnosti.⁶ Bispecifični aktivatori T-stanica (engl. *bispecific T cell engagers*, BiTE) rekombinantne su bjelancevine koje izražavaju dva vezna mjesta za antigen, jedno specifično za tumorski antigen, a drugo za najčešće molekulu CD3 na površini T-limfocita. Time se pospješuje približavanje i aktivacija T-stanica u neposrednoj blizini tumorske stanice, što rezultira njezinom smrću. Ovaj pristup potiče endogeni imunski odgovor bez potrebe za izolacijom i genetskom modifikacijom T-limfocita, kao što je to slučaj kod CAR-T ili NK-stanične terapije.⁷ Prvo monoklonsko protutijelo koje je odobreno za kli-

ničku primjenu u liječenju hematoloških neoplazmi bio je rituksimab, usmjeren na membransku molekulu CD20. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *The Food and Drug Administration*, FDA) odobrila ga je 1997. godine za liječenje B-staničnih hematoloških bolesti, a do danas je zadržao široku primjenu, uključujući i onu u terapiji brojnih autoimunskih bolesti. Sažet prikaz najvažnijih predstavnika imunoterapije u akutnoj mijeloidnoj leukemiji prikazan je u **tablici 1**. Obuhvaćeni su ciljni antigeni, nazivi terapija, vrste imunoterapije te ključne napomene o njihovoj kliničkoj primjeni i statusu ispitivanja.

Monoklonska protutijela anti-CD33

Većina dosadašnjih istraživanja usmjerenih na razvoj optimalne terapije monoklonskim protutijelima za bolesnike oboljele od AML-a temelji se na ciljanom vezanju za molekulu CD33, budući da je ovaj biljeg prisutan na površini leukemijskih blasta u većine pedijatrijskih i odraslih bolesnika s AML-om.⁸ CD33 je transmembranski glikoprotein iz obitelji sijaloadhezinskih receptora, koji je dominantno izražen na mijeloidnim stanicama pretečama i zrelim mijeloidnim stanicama. Pripada skupini imunoglobulinskih receptora te sudjeluje u negativnoj regulaciji mijeloidnih stanica putem inhibitornih signala koje prenosi ITIM domena (engl. *Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif*).⁹ Razina ekspresije CD33 pokazala se relevantnom prognostičkom varijablom. Naime, viši izražaj CD33 uočen je kod bolesnika s povišenim brojem leukocita, većim udjelom blasta, normalnim kariotipom te prisutnim mutacijama FLT3 i NPM1, što ukazuje na to da bi upravo ti pacijenti s *de novo* AML-om mogli imati najviše koristi od terapije usmjerene na CD33.^{10,11} Gemtuzumab ozogamicin (GO), komercijalnog naziva *Mylotarg*, predstavlja konjugirano monoklonsko protutijelo koje se veže za CD33 te sadrži kalicheamicin – snažan citotoksični antibiotik. Nakon vezanja za ciljnu stanicu, GO se internalizira, a u lizosomu dolazi do oslobađanja citotoksične komponente koja uzrokuje oštećenje DNA i posljedičnu apoptozu leukemijskih stanica.¹² Lijek je FDA prvi put odobrila 2000. godine za liječenje starijih pacijenata koji nisu bili kandidati za intenzivnu kemoterapiju, no povučen je 2010. godine nakon što je faza III kliničkog ispitivanja, koja je uspoređivala standardnu indukcijsku kemoterapiju („7+3”) s dodatkom gemtuzumaba ozogamicina ili bez njega kod bolesnika mlađih od 60 godina, pokazala povećanu stopu rane smrtnosti (6% naspram 1%), što je ukazivalo na značajnu toksičnost i ograničenu kliničku korist.¹³ FDA ga je ponovno odobrila 2017. godine, a Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) 2018. godine za liječenje odraslih bolesnika (EMA: ≥15 godina) s *de novo* CD33-pozitivnom AML-om, osim akutne pro-

mijelocitne leukemije. Osim toga, u SAD-u je GO odobren i kao monoterapija za liječenje bolesnika starijih od dvije godine s relapsnom ili refraktornom CD33-pozitivnom AML, kao i za novodijagnosticirane bolesnike. Kod odraslih se može primjenjivati u kombinaciji s daunorubicinom i citarabinom, dok se u određenim skupinama odraslih i pedijatrijskih bolesnika može koristiti i kao monoterapija.

Ključnu ulogu u ponovnom uvođenju GO-a u kliničku praksu imala je francuska ALFA studija, koja je pokazala da primjena frakcioniranih nižih doza GO-a u kombinaciji sa standardnom indukcijskom kemoterapijom omogućuje sigurnu primjenu veće kumulativne doze lijeka, što je rezultiralo poboljšanjem preživljenja bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS).¹⁴ Ovi su nalazi potvrđeni i u metaanalizi koju su proveli Hills i suradnici – najveći terapijski učinak zabilježen je kod bolesnika s povoljnim citogenetskim obilježjima, tzv. leukemije iz CBF skupine (engl. *core-binding factor*): npr. t[8;21] i inv[16], gdje je dodatak GO doveo do povećanog petogodišnjeg ukupnog preživljenja s 55% na 78%.¹⁵ Umjereni učinak zabilježen je kod bolesnika sa srednjim citogenetskim rizikom (porast petogodišnjeg preživljenja s 36% na 41%), dok kod onih s nepovoljnim citogenetskim profilom nije uočena značajna terapijska korist (8% prema 9%).¹⁶ U kliničkoj praksi, GO se najčešće primjenjuje u dozi od 3 mg/m² na prvi, četvrti i sedmi dan tijekom indukcijske terapije, te prvoga dana svakoga konsolidacijskog ciklusa.¹⁴ Trenutno se provode brojna istraživanja usmjerena na optimizaciju učinkovitosti GO-a, uključujući kombinacijske pristupe s drugim ciljanima lijekovima, poput midostaurina – inhibitora tirozin kinaze koji se koristi u liječenju FLT3-mutiranih oblika AML-a.¹⁷

Prema smjernicama KROHEM-a, GO se preporučuje u kombinaciji sa standardnom indukcijskom kemoterapijom („3+7”) kod novodijagnosticiranih bolesnika s CD33-pozitivnom AML-om, osobito onih s povoljnim citogenetskim rizikom. Lijek se primjenjuje frakcionirano (3 mg/m² i.v. na 1., 4. i 7. dan), što omogućuje sigurniju primjenu uz veću kumulativnu dozu. GO se ne uključuje u protokole re-indukcije, dok se u fazi konsolidacije može primijeniti do najviše dva ciklusa, prvenstveno u bolesnika s povoljnim rizikom. Odluka o daljnjoj primjeni GO-a i transplantaciji ovisi o citogenetskom profilu, postignutom odgovoru i MRD statusu nakon dva ciklusa konsolidacije.¹⁸

Lintuzumab je nekonjugirano monoklonsko protutijelo usmjereno na CD33, koje djeluje putem aktivacije ADCC mehanizma te tako potiče imunski sustav na eliminaciju leukemijskih stanica. Iako kao monoterapija nije postigao zadovoljavajuću kliničku učinkovitost, i dalje se intenzivno istražuje u konjugiranim oblicima s radioaktivnim izotopima aktinija (Ac225)

za ciljano zračenje CD33-pozitivnih blasta. Lintuzumab-Ac225 je pokazao snažan, o dozi ovisan citotoksični učinak u svim *in vitro* modelima AML-a, neovisno o prisutnosti mutacija FLT3, KMT2A, NPM1 ili TP53, uz ranu aktivaciju markera oštećenja DNA i apoptoze. U kombinaciji s inhibitorima FLT3 i KMT2A zabilježen je aditivni učinak *in vitro*, kao i značajno bolja kontrola tumorskog rasta u *in vivo* modelima.¹⁹ U prvoj fazi kliničkog ispitivanja, primjena lintuzumaba-Ac225 nakon CLAG-M terapije pokazala je dobru podnošljivost i obećavajuću terapijsku učinkovitost kod bolesnika s relapsnom/refraktornom (r/r) AML-om. Zabilježen je značajan terapijski odgovor, uključujući postizanje remisije i kod bolesnika visokog rizika, osobito onih s mutacijom TP53.²⁰

Vadastuksimab talirin (SGN-CD33A) je konjugirano monoklonsko protutijelo usmjereno na CD33, povezano s DNA-alkilirajućim toksinom iz skupine pirolobenzodiazepinskih dimera. Nakon vezanja na CD33 i internalizacije u stanicu AML-a, dolazi do oslobađanja citotoksičnog spoja koji ometa replikaciju DNA te inducira apoptozu ciljane stanice. Međutim, klinički razvoj ove terapije zaustavljen je zbog povećane smrtnosti zabilježene u kombinaciji s hipometilirajućim agensima. Ključno ispitivanje koje je dovelo do prekida bilo je CASCADE – randomizirana, dvostruko slijepa faza III studija u kojoj su vadastuksimab talirin i placebo uspoređivani u kombinaciji s azacitidinom ili decitabinom u liječenju starijih bolesnika s novodijagnosticiranom AML-om.²¹

AMG 330 je bispecifično monoklonsko protutijelo iz skupine BiTE koje se istodobno veže na CD33 molekulu na leukemijskim stanicama i CD3 receptor na T-limfocitima, čime potiče usmjerenu aktivaciju citotoksičnih T-stanica. U prvoj fazi kliničkog ispitivanja kod bolesnika s r/r AML-om pokazao je određenu kliničku učinkovitost, uključujući remisije i smanjenje broja blasta. Glavna nuspojava bio je sindrom otpuštanja citokina, koji je uspješno ublažen postupnim titriranjem doze te primjenom kortikosteroida i tocilizumaba.²²

Monoklonska protutijela anti-CD123

CD123 predstavlja α -podjedinicu receptora za interleukin-3 (IL-3R α) koja je značajno prekomjerno izražena na leukemijskim matičnim stanicama (engl. *leukemic stem cells*, LSC) i blastima, dok je njezin izražaj na normalnim krvotvornim matičnim stanicama znatno niži.¹⁰ Zbog toga se CD123 smatra obećavajućom terapijskom metom za selektivno ciljanje leukemijskih stanica, s ciljem smanjenja rizika od relapsa, povećanja učinkovitosti liječenja te očuvanja funkcije normalne hematopoeze. Tagraksofusp (TAG) je fuzijski protein, koji se sastoji od molekule IL-3 povezane s fragmentom difterijskog toksina. Selektivno se veže na

CD123, ulazi u stanicu i oslobađa difterijski toksin, koji inhibira sintezu proteina i inducira staničnu smrt. FDA ga je odobrila 2018., a EMA 2021. godine za liječenje oboljelih od neoplazme blastičnih plazmocitoidnih dendritičnih stanica (engl. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*, BPDCN), dok su klinička ispitivanja za AML još u tijeku. Trojna kombinacija tagraksofusp-azacitidin-venetoklaks (TAG-AZA-VEN) u fazi 1b ispitivanja pokazala je dobru podnošljivost i učinkovitost kod bolesnika s visokorizičnom AML-om, uključujući one s TP53 mutacijom.²³ Preliminarni rezultati talijanske studije pokazali su da monoterapija TAG učinkovito djeluje na leukemijske blaste u bolesnika s r/r CD123-pozitivnom AML-om. Ipak, zabilježene su ozbiljne nuspojave, uključujući sindrom kapilarnog curenja, što dodatno ističe potrebu za pažljivim kliničkim nadzorom, identifikacijom prediktora terapijskog odgovora te razvojem strategija kombinirane terapije.²⁴

Akutna mijeloična leukemija s povećanim brojem plazmocitoidnih dendritičnih stanica (engl. *acute myeloid leukemia with plasmacytoid dendritic cells*, pDC-AML) nedavno je prepoznata kao zasebna podskupina unutar nove klasifikacije hematoloških bolesti. Ovu varijantu karakterizira prisutnost leukemijskih CD34⁺ blasta u koštanoj srži koje su udružene s izraženom infiltracijom plazmocitoidnih dendritičnih stanica (pDC), pri čemu obje populacije dijele identičan mutacijski profil. Zbog izuzetno nepovoljne prognoze, liječenje ove podvrste AML-a predstavlja osobit terapijski izazov. Monoterapijska primjena tagraksofusa pokazala je visoku učinkovitost u eliminaciji pDC populacije, dok su leukemijski blasti pokazali slabiju osjetljivost na terapiju. To je potaknulo klinička ispitivanja kombinacijskih pristupa s postojećim AML terapijama, uključujući inhibitore BCL-2, inhibitore proteasoma i hipometilirajuće agense. Najizraženije smanjenje vijabilnosti leukemijskih blasta zabilježeno je pri kombinaciji tagraksofusa i venetoklaksa, što ukazuje na potencijal ovakvog pristupa za istodobno ciljanje pDC i blastnih stanica kod bolesnika s pDC-AML.²⁵

Vibekotamab (XmAb14045) je bispecifično monoklonsko protutijelo koje istodobno prepoznaje antigen CD123 na leukemijskim stanicama i molekulu CD3 na T-limfocitima, čime potiče citotoksičnu aktivaciju T-stanica i posljedično eliminaciju leukemijskih blasta. U kliničkim ispitivanjima pokazao je terapijsku učinkovitost kod bolesnika s r/r AML-om, osobito onih s nižim postotkom blasta i nakon neuspjeha liječenja s HMA. Budući da se većina relapsa javljala nakon završetka planiranog liječenja, terapijski protokol je revidiran te se vibekotamab sada primjenjuje kontinuirano (do progresije bolesti ili nepodnošljivosti) kod bolesnika koji postignu klinički odgovor. Za-

hvaljujući povoljnom sigurnosnom profilu, uz izostanak klinički značajne mijelosupresije, vibekotamab se smatra obećavajućom terapijskom opcijom, osobito u kombinaciji s drugim lijekovima u liječenju AML-a, mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i kronične mijelomonocitne leukemije (CMML).²⁶

Talacotuzumab (JNJ-56022473) je nekonjugirano monoklonsko protutijelo koje se veže na CD123 i djeluje putem mehanizma ADCC. Istraživano je kao monoterapija u starijih bolesnika s AML-om ili MDS-om koji nisu odgovorili na prethodno liječenje HMA-om. Međutim, klinička ispitivanja nisu pokazala zadovoljavajuću učinkovitost, a zabilježena je i značajna toksičnost, zbog čega je daljnji razvoj ove terapije obustavljen.²⁷

IMGN632, poznat i kao pivekimab sunirine, monoklonsko je protutijelo usmjereno protiv CD123, konjugirano s alkilirajućim citotoksičnim agensom iz skupine imidazooksadiazola. Nakon vezanja i internalizacije u leukemijsku stanicu, oslobađa citotoksičnu molekulu koja ometa replikaciju DNA te inducira staničnu smrt. Trenutno se istražuje u liječenju AML-a i BPDCN-a. Pivekimab je pokazao antileukemijsku aktivnost u obliku monoterapije kod bolesnika s r/r AML-om. Među najčešće zabilježenim nuspojavama višeg stupnja bili su febrilna neutropenija, reakcije na infuziju i anemija, dok maksimalno podnošljiva doza još nije utvrđena. Na temelju dosadašnjih rezultata pokrenuto je kliničko ispitivanje pivekimaba u kombinaciji s azacitidinom i venetoklaksom kod oboljelih od CD123-pozitivne AML.²⁸

Ostale molekule kao ciljevi monoklonskih protutijela

Molekula CLL-1 (engl. *C-type lectin-like molecule-1*), poznata i pod nazivom CLEC12A, nalazi se u visokom postotku na površini leukemijskih blasta kod bolesnika s AML-om, dok je odsutna na normalnim krvotvornim matičnim stanicama. Zbog toga predstavlja atraktivan terapijski cilj jer omogućuje selektivno uništavanje leukemijskih stanica bez narušavanja fiziološke hematopoeze. Osim toga, CLL-1 se koristi i za identifikaciju leukemijskih stanica te za praćenje minimalne mjerljive bolesti (engl. *minimal measurable disease*, MRD). CLT030 je eksperimentalno monoklonsko protutijelo usmjereno protiv CLL-1, kovalentno vezano na DNA-toksičnu tvar D211 iz skupine benzilizokinolina koja se oslobađa nakon internalizacije i razgradnje u lizosomima leukemijskih stanica. U *in vitro* uvjetima inhibira stvaranje LSC-a, dok u *in vivo* modelima pokazuje značajno suzbijanje proliferacije malignih stanica. Prekliničke studije su potvrdile da CLT030 učinkovito cilja i AML blaste i LSC, bez štetnog djelovanja na zdrave krvotvorne matične stanice.²⁹

CD47 je također jedan od važnih ciljeva za imunoterapiju s obzirom na to da je često prekomjerno izražen na površini tumorskih stanica, a veže se za signalni regulatorni protein alfa (SIRPα) na površini makrofaga i dendritičnih stanica (engl. *dendritic cells*, DC). Ova interakcija, koja se često opisuje kao signal „nemoj me pojesti“, sprječava imunosni sustav u prepoznavanju i uklanjanju tumorskih stanica putem fagocitoze. Blokiranjem CD47 leukemijske stanice mogu postati prepoznatljive imunosnom sustavu, što doprinosi njihovom uništavanju.³⁰ Prethodna istraživanja su pokazala da kombinacija monoklonskog protutijela anti-CD47 magrolimaba i azacitidina može biti učinkovita, posebno kod pacijenata s AML-om i mutacijom TP53. Naime, pokazalo se da je kod određenog postotka novodijagnosticiranih pacijenata koji nisu bili prikladni za intenzivnu kemoterapiju postignuta potpuna remisija, unatoč mutaciji TP53, no medijan preživljenja i dalje je bio viši za TP53-negativne pacijente.³¹ Međutim, kasnija veća ispitivanja donijela su zabrinjavajuće rezultate, s obzirom na to da je utvrđeno kako kombinacija magrolimaba, azacitidina i venetoklaksa nije poboljšala preživljenje. Štoviše, povezana je s povećanim rizikom od smrtnog ishoda, ponajviše zbog infekcija i zatajenja dišnog sustava. Dodatno, razlog za zabrinutost bila je i teška anemija zbog prisutnosti biljega CD47 na eritrocitima. Stoga je FDA u potpunosti zaustavila sva klinička ispitivanja magrolimaba za AML i MDS.³² Osim magrolimaba, u tijeku su i ispitivanja drugih CD47-usmjerenih terapija, uključujući lemozoparlimab, evorpcept i bispecifična protutijela poput TG1801. Ovi pristupi nastoje zadržati antitumorsku učinkovitost uz smanjenu toksičnost, osobito prema eritrocitima.³⁰

CD70 je transmembranski glikoprotein koji pripada natporodici receptora čimbenika tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*, TNF). Primarno je izražen na aktiviranim imunosnim stanicama, poput stanica T, stanica B i DC, dok je na mirujućim stanicama uglavnom odsutan. CD70 se veže za svoj receptor, CD27, koji igra ključnu ulogu u regulaciji imunosnog odgovora. Cusatuzumab je monoklonsko protutijelo anti-CD70 koje se trenutno istražuje u terapiji AML-a. Provedena je studija koja je procjenjivala kombinaciju cusatuzumaba i azacitidina kod pacijenata s novodijagnosticiranim AML-om koji nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju. Cilj istraživanja bio je utvrditi optimalnu dozu i procijeniti učinkovitost i sigurnost ove terapijske kombinacije, koja je bila i polazišna točka za istraživanja trostruke kombinacije s azacitidinom i venetoklaksom.³³ U tijeku je klinička studija koja istražuje dodavanje cusatuzumaba standardnoj terapiji venetoklaksom i azacitidinom kod pacijenata s *de novo* AML-om koji nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju. Cilj studije je utvrditi poboljšava li cusatuzumab ishode liječenja u usporedbi sa standardnim režimom.³⁴

Blokada imunskih kontrolnih točaka

Imunosne kontrolne točke djeluju kao negativni regulatori imunskog sustava, potiskujući aktivnost T-stanica i time ograničavajući imunski odgovor. Njihova funkcija ključna je u održavanju tolerancije na vlastite stanice i sprječavanju autoimunskih reakcija, ali istovremeno omogućava tumorskim stanicama da izbjegnu imunski nadzor. Inhibitori kontrolnih točaka (engl. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) prekidaju ove inhibitorne signale, čime potiču aktivaciju imunskog sustava i predstavljaju potencijalno učinkovitu terapijsku strategiju u liječenju AML-a. Kako bi T-stanice mogle specifično prepoznati i odgovoriti na antigene, nužan je njihov kontakt s antigenima koji su predloženi u sklopu MHC kompleksa na antigen-predložnim stanicama (engl. *antigen presenting cell*, APC). No, za njihovu potpunu aktivaciju potreban je dodatni signal u obliku kostimulacije. Ovaj drugi signal nastaje interakcijom molekula B7-1 (CD80) i B7-2 (CD86) na APC s CD28 receptorima na T-stanicama, što potiče njihovu proliferaciju, povećava energetske metaboliizam i stimulira proizvodnju čimbenika rasta poput interleukina-2. CTLA-4 (antigen citotoksičnih limfocita 4, engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) proteinski je receptor koji se nalazi na površini T-stanica čiji je izražaj vrlo nizak u stanju mirovanja, no povećava se nakon njihove aktivacije. Njegova uloga je prvenstveno inhibitorna, budući da suprimira aktivnost T-stanica i smanjuje imunski odgovor vezanjem, kao i molekula CD28, na ligand B7, ali znatno većim afinitetom.³⁵ U naivnim T-stanicama CTLA-4 se inicijalno nalazi unutarstanično, a njegov izražaj na površini stanice povećava se nakon njihove aktivacije. Nasuprot tomu, regulatorne T-stanice (Tregs) konstitutivno izražavaju CTLA-4 na svojoj membrani, što je ključno za njihovu funkciju u održavanju imunске tolerancije i sprječavanju autoimunskih bolesti.³⁵ Hipometilirajući lijekovi, poput azacitidina i decitabina, standardna su terapija za različite hematološke neoplazme. Istraživanja su pokazala da liječenje ovim agensima povećava izražaj molekule CTLA-4 i još jednog inhibitornog receptora, molekule PD-1 (engl. *programmed cell death 1*) te njegovih liganda PD-L1 i PD-L2 u bolesnika s MDS-om, AML-om i CMML-om.³⁶ Ovaj fenomen može biti jedan od mehanizama kojim se leukemijske stanice uspijevaju održati u organizmu unatoč intenzivnoj terapiji. Stoga se pretpostavlja da bi kombinacija HMA i ICI mogla imati poseban terapijski potencijal, omogućujući tako učinkovitiju eliminaciju leukemijskih stanica.

Primjena ipilimumaba, monoklonskog protutijela koje se veže za CTLA-4 i time blokira inhibitorne signale u T-stanicama, pokazala je kliničku učinkovitost u liječenju relapsa nakon alo-TKMS, ali je bila praćena pojavom imunoloških nuspojava, uključujući

bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD). Unatoč tomu, pokazao je učinkovitost u pojedinim histološkim podskupinama AML-a kao što je ekstramedularni tip bolesti.³⁷ U studiji koja je istraživala kombinaciju ipilimumaba s decitabinom i to u dvije skupine, nakon alo-TKMS-a te kod bolesnika koji nisu transplantirani, pokazan je značajno bolji odgovor kod bolesnika sa r/r AML-om koji nisu podvrgnuti alo-TKMS-u, a postignuti odgovor nije ovisio o T-staničnoj aloreaktivnosti. Takav kombinirani pristup mogao bi poslužiti kao priprema („*bridging*“) prije alo-TKMS-a.³⁸ Druga skupina autora pokazala je da primjena ipilimumaba u maksimalno podnošljivoj dozi može pojačati učinak presatka protiv leukemije (engl. *graft-versus-leukemia*, GvL) u liječenju relapsa nakon TKMS-a.³⁹ Isti autori pokazali su da je kombinacija ipilimumaba s infuzijom donorskih limfocita (engl. *donor lymphocyte infusion*, DLI) kojima su uklonjene regulatorne T-stanice obećavajuća strategija kod bolesnika koji nemaju mutiran TP53, unatoč nuspojavama te pojavi GVHD-a.³⁹ U Hrvatskoj je ipilimumab u monoterapiji ili u kombinaciji indiciran za liječenje uznapredovalog melanoma, karcinoma bubrežnih stanica, raka pluća nemalih stanica, malignoga pleuralnog mezotelioma te planocelularnog karcinoma jednjaka.

PD-1 je inhibitorni protein koji se na T-stanicama izrazi nakon njihove aktivacije. Njegovi glavni ligandi su PD-L1 (poznat i kao B7-H1) i PD-L2 (B7-DC) prisutni na dendritičnim stanicama, makrofagima, B-stanicama, endotelnim epitelnim stanicama i tumorskim stanicama. Vezanje PD-1 za ligande dovodi do unutarstaničnog signaliziranja koje će inhibirati aktivacijske signale nizvodno od T-staničnog receptora te receptora CD28, što u konačnici za posljedicu ima inaktivaciju T-stanica.³⁵ Nivolumab, monoklonsko protutijelo koje se veže za PD-1, prvenstveno se koristi u liječenju nekoliko vrsta solidnih tumora, a FDA ga je odobrila 2016. za liječenje bolesnika s klasičnim Hodgkinovim limfomom u relapsu ili progresiji nakon autologne TKMS. U Hrvatskoj je tako u monoterapiji ili u kombinaciji osim za liječenje klasičnog Hodgkinovog limfoma indiciran i za liječenje melanoma, karcinoma pluća nemalih stanica, uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica, malignoga pleuralnog mezotelioma, planocelularnih karcinoma glave i vrata, karcinoma urotela te određenih tumora probavnog trakta. Ipak, interes za primjenu nivolumaba u liječenju AML-a sve više raste. Kliničkim ispitivanjem se ispitala kombinacija azacitidina i nivolumaba kod pacijenata s r/r AML-om. Dobar dio bolesnika pokazao je pozitivan odgovor na terapiju, a zanimljivo je da su oni koji ranije nisu primali hipometilirajuće agense imali bolji odgovor na terapiju u odnosu na one koji su prethodno primali takve lijekove.⁴⁰ Nivolumab je ispitan u kombinaciji s

idarubicinom i citarabinom kod bolesnika s *de novo* AML-om i visokorizičnim MDS-om. Studija je pokazala da je kombinacija primjenjiva i sigurna kod mlađih pacijenata s AML-om, a rizik od teškog GVHD-a nakon transplantacije nije povećan.⁴¹ Zanimljivo je da je preživljenje bolesnika koji su nakon postignute remisije nastavili primati kombinaciju idarubicina, citarabina i nivolumaba bilo usporedivo s onima koji su bili podvrgnuti alo-TKMS-u, što sugerira da bi nivolumab mogao potaknuti imunosni sustav na dugotrajan antileukemijski učinak.⁴¹

Retrospektivna analiza usporedila je duljinu preživljenja bolesnika koji su nakon indukcijske terapije citarabinom, a prije alo-TKMS-a, primali pembrolizumab – monoklonsko protutijelo anti-PD-1 – s onima koji nisu primali pembrolizumab prije transplantacije. Studija je pokazala da je primjena pembrolizumaba prije alo-TKMS-a sigurna, ne povećava rizik od komplikacija poput GVHD-a, te da posttransplantacijski ciklofosamid (PTCy) može dodatno smanjiti rizik i težinu GVHD-a. To je osobito važno s obzirom na prethodne zabrinutosti da bi blokada imunosnih kontrolnih točaka mogla povećati rizik od GVHD-a.⁴² U fazi II studije bolesnici s r/r AML-om liječeni su citarabinom u visokoj dozi, nakon čega su primili pembrolizumab. Terapija se dobro podnosila, a ukupna stopa odgovora iznosila je 46%, s kompozitnom potpunom remisijom u 38% pacijenata. Najbolji ishodi zabilježeni su kod onih koji su terapiju primili kao prvu spasonosnu („salvage“) liniju liječenja, s medijanom ukupnog preživljenja od 11,3 mjeseca, što sugerira veću učinkovitost kada se imunoterapija primjenjuje u ranijim fazama relapsa.⁴³ S druge strane, kombinacija pembrolizumaba i decitabina ispitivana je u manjoj skupini bolesnika s r/r AML-om i pokazala je obećavajuće rezultate, osobito kod onih s relapsnom bolešću.⁴⁴ Slična studija koja je uključivala pembrolizumab u kombinaciji s azacitidinom pokazala je slične ishode, pri čemu se ta kombinacija pokazala učinkovitijom kod novodijagnosticiranih starijih bolesnika.⁴⁵ Također je ispitivana primjena pembrolizumaba kao terapije održavanja kod starijih bolesnika koji su postigli prvu remisiju AML-a. Liječenje je bilo primjenjivo, a u kombinaciji s konsolidacijskom terapijom dovelo je do dugotrajne remisije kod određenih bolesnika.⁴⁶ Konačno, ispitivano je uvođenje pembrolizumaba kao dodatka terapiji azacitidinom i venetoklaksom kod novodijagnosticiranih bolesnika s AML-om koji nisu kandidati za indukcijsku terapiju ili su je odbili. Dodavanje pembrolizumaba nije rezultiralo poboljšanjem stope MRD-negativne potpune remisije, a zabilježena je i tendencija prema lošijem ishodu u ovoj skupini bolesnika.⁴⁷

Inhibitori PD-L1, poput durvalumaba – monoklonskog protutijela usmjerenog protiv PD-L1, koji bloka-

dom ove interakcije potiče aktivaciju T-stanica i imunosnu smrt tumorskih stanica – do danas nisu pokazali značajnu kliničku učinkovitost u liječenju AML-a. U jednoj kliničkoj studiji ispitivana je kombinacija durvalumaba i azacitidina u odnosu na azacitidin kao monoterapiju u prvoj liniji liječenja starijih bolesnika (≥ 65 godina) koji nisu bili kandidati za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. Pokazalo se da je primjena durvalumaba u ovoj kombinaciji izvediva, no nije dovela do poboljšanja kliničke učinkovitosti. Stope odgovora bile su usporedive u obje skupine, a nije zabilježen porast toksičnosti.⁴⁸ Durvalumab je trenutno u Hrvatskoj kao monoterapija ili u kombinaciji odobren za liječenje uznapredovalog raka pluća malih stanica, raka pluća malih stanica, raka žučnog mjehura i vodova, hepatocelularnog karcinoma i raka endometrija.

TIM-3 (engl. *T-cell immunoglobulin and mucin domain 3*) je član TIM-podskupine imunosnih kontrolnih točaka iz obitelji imunoglobulina prvotno otkriven na CD4⁺ i CD8⁺ T-stanicama koje proizvode IFN- γ , gdje djeluje kao inhibitorski receptor. Kasnije je utvrđeno da se izražava i na drugim imunosnim stanicama poput stanica Treg, makrofaga, stanica NK i stanica DC. Danas se TIM-3 smatra biljekom iscrpljenih i disfunkcionalnih T-stanica te ključnim čimbenikom imunosne supresije u sklopu i adaptivnog i prirodnog imunosnog odgovora.⁵ TIM-3 je izražen na LSC-u u većine bolesnika s AML-om, dok se njegova ekspresija smanjuje na diferenciranim blastima i potpuno je odsutan na zdravim krvotvornim matičnim stanicama.⁵

Sabatolimab (MBG453) je eksperimentalno monoklonsko protutijelo usmjereno na TIM-3. Blokada TIM-3 rezultira pojačanom citotoksičnom aktivnošću T-stanica, povećanom proizvodnjom citokina i pojačanom fagocitozom stanica koje izražavaju ovaj receptor. Na taj se način postiže izravan antileukemijski učinak, uz istodobnu imunomodulaciju i aktivaciju imunosnog odgovora.⁴⁹ U kliničkom ispitivanju sigurnost i djelotvornost sabatolimaba procjenjivani su u kombinaciji s HMA kod bolesnika s visokorizičnim ili vrlo visokorizičnim MDS-om te CMML-om, koji prethodno nisu HMA. Kombinacija sabatolimaba i HMA pokazala je sigurnosni profil usporediv s monoterapijom HMA, uz trajne kliničke odgovore kod visokorizičnog MDS-a. Dobiveni rezultati podupiru daljnje istraživanje sabatolimaba u kombiniranoj terapiji MDS-a, CMML-a i AML-a.⁵⁰ Preliminarni rezultati faze Ib/II ispitivanja upućuju na dobru podnošljivost sabatolimaba kod MRD-pozitivnih bolesnika s AML-om nakon alogenične transplantacije, bez zabilježenih slučajeva GVHD-a ili imunosnih nuspojava.⁵¹ Unatoč početnim obećavajućim rezultatima, daljnji razvoj sabatolimaba obustavljen je nakon što faza III ispitivanja, koje je procjenjivalo njegovu učinkovitost u

kombinaciji s azacitidinom kod bolesnika s MDS-om i CMML-om visokog rizika, nije postigla primarni ishod ukupnog preživljenja.⁵²

LAG-3 (engl. *lymphocyte activating gene 3*) je receptor imunodne kontrolne točke i jedan od glavnih biljega funkcionalno iscrpljenih T-limfocita. Prisutan je na površini T-stanica i NK-stanica, a njegova ekspresija na T-stanicama raste s trajanjem njihove stimulacije. Relatlimab je eksperimentalno monoklonsko protutijelo koje se veže za LAG-3 te potencijalno obnavlja funkciju T-stanica i pojačava imunodni odgovor protiv AML-a. Trenutačno se nalazi u fazi kliničkih ispitivanja u kombinaciji s drugim terapijskim pristupima, uključujući inhibitore PD-1 (poput nivolumaba) i hipometilirajuće agense (npr. azacitidin), s ciljem procjene njegove učinkovitosti u liječenju AML-a.⁵³

Važno je istaknuti da, za razliku od pojedinih solidnih tumora, inhibitori imunodnih kontrolnih točaka još uvijek nemaju regulatorno odobrenje za primjenu u liječenju AML-a. Unatoč tomu, klinička ispitivanja i dalje intenzivno istražuju njihov terapijski potencijal, osobito u kombinaciji s hipometilirajućim agensima i drugim postojećim modalitetima.

Zaključak

Unatoč terapijskom napretku u liječenju akutne mijeloidne leukemije, osobito zahvaljujući uvođenju novih ciljanih lijekova, bolest i dalje predstavlja izrazito heterogeni entitet s brojnim terapijskim izazovima. Sekundarna AML te podskupine s nepovoljnim genetskim obilježjima i dalje imaju lošu prognozu, što naglašava potrebu za razvojem drugih inovativnih pristupa. Standardne metode liječenja, poput kemoterapije i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica, ostaju temelj kurativnog pristupa, no sve je više pažnje usmjereno prema imunoterapijskim strategijama koje ciljaju različite mehanizme interakcija između leukemijskih stanica i imunodnog sustava domaćina.

Primjena inhibitora imunodnih kontrolnih točaka, bispecifičnih protutijela, CAR-T i NK-stanica, kao i njihova kombinacija s hipometilirajućim agensima i venetoklaksom, pokazala je ohrabrujuće rezultate u ranim fazama kliničkih ispitivanja. Međutim, njihova učinkovitost zasad je ograničena nizom čimbenika, uključujući imunodnu iscrpljenost bolesnika u uznapredovalim stadijima bolesti, mehanizam izbjegavanja tumora imunododgovoru te izražaj ciljanih antigena na zdravim krvotvornim stanicama pretečama, što povećava rizik od mijelosupresije i drugih nuspojava. Do sada je jedino gemtuzumab ozogamicin, konjugirano monoklonsko protutijelo usmjereno na CD33, dobio regulatorno odobrenje za primjenu u liječenju AML-a.

U budućnosti bi se imunoterapija trebala primjenjivati ranije u tijeku bolesti, osobito kod genetski vi-

sokorizičnih i MRD-pozitivnih bolesnika, u stadijima kada je funkcija imunodnog sustava još očuvana. Takav pristup podrazumijeva individualizaciju terapije prema genotipu i fenotipu leukemije te imunodnom i upalnom profilu koštane srži. Kombiniranje više mehanizama djelovanja – poput aktivacije prirodne i stečene imunosti, kostimulacije T-stanica i sinergističkog djelovanja s malim molekulama – moglo bi pridonijeti trajnijim kliničkim odgovorima.

Na nacionalnoj razini potrebno je razviti smjernice koje će omogućiti racionalnu primjenu imunoterapije u svakodnevnoj praksi, uz jačanje sustava praćenja terapijskih ishoda i sudjelovanja u međunarodnim kliničkim ispitivanjima. Također, ključan je razvoj biomarkera koji bi omogućili identifikaciju bolesnika s najvećim potencijalom odgovora na imunoterapiju, čime bi se ovaj terapijski modalitet približio standardnoj kliničkoj primjeni u liječenju AML-a.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: HL, RV, ND

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: LjM, II, ABa, ABr, HL

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: HL, LjM

KRITIČKA REVIZIJA: RV, ND

LITERATURA

- DiNardo CD, Erba HP, Freeman SD, Wei AH. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2023;401(10393):2073–86.
- Tettamanti S, Pievani A, Biondi A, Dotti G, Serafini M. Catch me if you can: how AML and its niche escape immunotherapy. *Leukemia*. 2022;36(1):13–22.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H i sur. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–77.
- Wu Y, Li Y, Gao Y, Zhang P, Jing Q, Zhang Y, et al. Immunotherapies of acute myeloid leukemia: Rationale, clinical evidence and perspective. *Biomed Pharmacother*. 2024;171:116132.
- Reinhardt C, Ochsenbein AF. Immune checkpoints regulate acute myeloid leukemia stem cells. *Leukemia*. 2025; doi: 10.1038/s41375-025-02566-x. [objavljeno online prije tiska]
- Tsao L-C, Force J, Hartman ZC. Mechanisms of Therapeutic Antitumor Monoclonal Antibodies. *Cancer Res*. 2021;81(18):4641–51.
- Isidori A, Cerchione C, Daver N, DiNardo C, Garcia-Manero G, Konopleva M i sur. Immunotherapy in Acute Myeloid Leukemia: Where We Stand. *Front Oncol*. 2021;11:656218.

8. Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, Bernstein ID. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. *Blood*. 2012;119(26):6198–208.
9. Crocker PR, Paulson JC, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(4):255–66.
10. Ehninger A, Kramer M, Röllig C, Thiede C, Bornhäuser M, von Bonin M i sur. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2014;4(6):e218.
11. Liu J, Tong J, Yang H. Targeting CD33 for acute myeloid leukemia therapy. *BMC Cancer*. 2022;22(1):24.
12. Bross PF, Beitz J, Chen G, Chen XH, Duffy E, Kieffer L i sur. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2001;7(6):1490–6.
13. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J i sur. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(24):4854–60.
14. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N i sur. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508–16.
15. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M i sur. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986–96.
16. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D i sur. Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113–9.
17. Röllig C, Schliemann C, Ruhnke L, Fransecky L, Heydrich B, Hanoun M i sur. Gemtuzumab ozogamicin plus midostaurin in combination with standard ‘7+3’ induction therapy in newly diagnosed AML: Results from the SAL-MODULE phase I study. *Br J Haematol*. 2024;204(6):2254–8.
18. Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti. Smjernice za liječenje akutne mijeloične leukemije. 2. verzija - svibanj 2024. [44 str.] Dostupno na: <https://www.krohem.hr/wp-content/uploads/2024/08/AML-Krohem-smjernice-post-0724-ZAVRSNA-pdf.pdf> [Pristupljeno 1. ožujka 2025.]
19. Chin A, Jiao R, Allen KJH, Li J, Chen M, Vusirikala M i sur. Lintuzumab-Ac225 Exerts Mutation Agnostic Antileukemic Activity in Preclinical Models of AML. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):5801.
20. Abedin SM, Guru Murthy GS, Hamadani M, Michaelis LC, Carlson K-S, Runaas L i sur. Phase 1 study of lintuzumab-Ac225 combined with CLAG-M salvage therapy in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025;39(4):837–43.
21. American Society for Hematology. Phase III Trials of Vadas-tuximab Talirine Discontinued Amid Safety Concerns. *ASH Clinical News*. 2017. [oko 1 str.] Dostupno na: <https://ash-publications.org/ashclinicalnews/news/3240/Phase-III-Trials-of-Vadastuximab-Talirine> [Pristupljeno 2. ožujka 2025.]
22. Ravandi F, Subklewe M, Walter RB, Vachhani P, Ossenkoppele G, Buecklein V i sur. Safety and tolerability of AMG 330 in adults with relapsed/refractory AML: a phase 1a dose-escalation study. *Leuk Lymphoma*. 2024;65(9):1281–91.
23. Lane AA, Garcia JS, Raulston EG, Garzon JL, Galinsky I, Baxter EW i sur. Phase 1b trial of tagraxofusp in combination with azacitidine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2024;8(3):591–602.
24. Minetto P, Rosellini S, Guolo F, Tedone E, Audisio E, Cattaneo C i sur. Single Agent Tagraxofusp in Relapsed/Refractory CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia: A Preliminary Analysis of Italian Gimema AML2020 Trial. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):2918.
25. Boichut M, Poussard M, Roussel X, Belakri I, Büchle S, Fredon M i sur. New leads to enhance tagraxofusp efficacy in pDC-AML. *Blood Neoplasia*. 2025;2(2):100066.
26. Nguyen D, Ravandi F, Wang SA, Jorgensen JL, Wang W, Loghavi S i sur. Updated Results from a Phase II Study of Vibecotamab, a CD3-CD123 Bispecific T-Cell Engaging Antibody, for MDS or CMML after Hypomethylating Failure and in MRD-Positive AML. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):1007.
27. Kubasch AS, Schulze F, Giagounidis A, Götz KS, Krönke J, Sockel K i sur. Single agent talacotuzumab demonstrates limited efficacy but considerable toxicity in elderly high-risk MDS or AML patients failing hypomethylating agents. *Leukemia*. 2020;34(4):1182–6.
28. Daver NG, Montesinos P, DeAngelo DJ, Wang ES, Papadantonakis N, Todisco E i sur. Pivekimab sunirine (IMGN632), a novel CD123-targeting antibody–drug conjugate, in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(3):388–99.
29. Jiang Y-P, Liu BY, Zheng Q, Panuganti S, Chen R, Zhu J i sur. CLT030, a leukemic stem cell–targeting CLL1 antibody–drug conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018;2(14):1738–49.
30. Wilde L, Kasner M. Targeting CD47: many misses; hopeful for a hit. *Blood*. 2025;145(5):460–2.
31. Daver NG, Vyas P, Kambhampati S, Al Malki MM, Larson RA, Asch AS i sur. Tolerability and Efficacy of the Anticlust of Differentiation 47 Antibody Magrolimab Combined With Azacitidine in Patients With Previously Untreated AML: Phase 1b Results. *J Clin Oncol*. 2023;41(31):4893–904.
32. Gilead Sciences Inc. Gilead Statement on Discontinuation of Phase 3 ENHANCE-3 Study in AML. Company Statements. 2024. [oko 2 str.] Dostupno na: <https://www.gilead.com/company/company-statements/2024/gilead-statement-on-discontinuation-of-phase-3-enhance-3-study-in-aml> [Pristupljeno 5. ožujka 2025.]
33. Pabst T, Papayannidis C, Demirkan F, Doronin V, Fogliatto LM, Guttke C i sur. Cusatuzumab plus azacitidine in newly diagnosed acute myeloid leukaemia ineligible for intensive chemotherapy (CULMINATE): part one of a randomised, phase 2, dose optimisation study. *Lancet Haematol*. 2023;10(11):e902–12.
34. Roboz GJ, Aribi A, Ochsenbein A, Riether C, Stuart MJ, Mitchell E i sur. Trial in Progress: A Multicenter, Open Label, Randomized, Phase 2 Study of Venetoclax and Azacitidine Plus Cusatuzumab Versus Venetoclax and Azacitidine Alone in Newly Diagnosed AML Patients Who Are Not Candidates for Intensive Therapy. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):1504.2.
35. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(11):651–68.
36. Stomper J, Rotondo JC, Greve G, Lübbert M. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and

- myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. *Leukemia*. 2021;35(7):1873–89.
37. *Daids MS, Kim HT, Bachireddy P, Costello C, Liguori R, Savell A i sur.* Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;375(2):143–53.
 38. *Garcia JS, Flamand Y, Penter L, Keng M, Tomlinson BK, Mendez LM i sur.* Ipilimumab plus decitabine for patients with MDS or AML in posttransplant or transplant-naïve settings. *Blood*. 2023;141(15):1884–8.
 39. *Shapiro RM, Kim HT, Terral WH, Ho VT, Gooptu M, Romee R i sur.* Induction of Graft-Versus-Leukemia Effect with Treg-Depleted DLI Plus Ipilimumab for Myeloid Disease Relapse after HLA-Matched Transplant. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):4833.
 40. *Daver N, Garcia-Manero G, Basu S, Boddu PC, Alfayez M, Cortes JE i sur.* Efficacy, Safety, and Biomarkers of Response to Azacitidine and Nivolumab in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Nonrandomized, Open-Label, Phase II Study. *Cancer Discov*. 2019;9(3):370–83.
 41. *Ravandi F, Assi R, Daver N, Benton CB, Kadia T, Thompson PA i sur.* Idarubicin, cytarabine, and nivolumab in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(9):e480–8.
 42. *Tschernia NP, Kumar V, Moore DT, Vincent BG, Coombs CC, Van Deventer H i sur.* Safety and Efficacy of Pembrolizumab Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(12):1021.e1-1021.e5.
 43. *Zeidner JF, Vincent BG, Ivanova A, Moore D, McKinnon KP, Wilkinson AD i sur.* Phase II Trial of Pembrolizumab after High-Dose Cytarabine in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood Cancer Discov*. 2021;2(6):616–29.
 44. *Goswami M, Gui G, Dillon LW, Lindblad KE, Thompson J, Valdez J i sur.* Pembrolizumab and decitabine for refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *J Immunother Cancer*. 2022;10(1):e003392.
 45. *Gojo I, Stuart RK, Webster J, Blackford A, Varela JC, Morrow J i sur.* Multi-Center Phase 2 Study of Pembrolizumab (Pembro) and Azacitidine (AZA) in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) and in Newly Diagnosed (≥65 Years) AML Patients. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):832.
 46. *Quann K, Lontos K, Sehgal A, Raptis A, Im A, Redner RL i sur.* A phase II study of post-remission therapy with pembrolizumab in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2024;109(12):4106-11.
 47. *Stempel JM, Uy GL, Dinner SN, Gojo I, Reed D, Roy R i sur.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab Added to Azacitidine Plus Venetoclax for Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results from an Investigator-Initiated, Multi-Center, CTEP-Sponsored Randomized, Phase II Trial (BLAST AML-2). *Blood*. 2024;144(Suppl 1):736.
 48. *Zeidan AM, Boss I, Beach CL, Copeland WB, Thompson E, Fox BA i sur.* A randomized phase 2 trial of azacitidine with or without durvalumab as first-line therapy for older patients with AML. *Blood Adv*. 2022;6(7):2219–29.
 49. *Schwartz S, Patel N, Longmire T, Jayaraman P, Jiang X, Lu H i sur.* Characterization of sabatolimab, a novel immunotherapy with immuno-myeloid activity directed against TIM-3 receptor. *Immunother Adv*. 2022;2(1).
 50. *Brunner AM, Esteve J, Porkka K, Knapper S, Traer E, Scholl S i sur.* Efficacy and Safety of Sabatolimab (MBG453) in Combination with Hypomethylating Agents (HMAs) in Patients (Pts) with Very High/High-Risk Myelodysplastic Syndrome (vHR/HR-MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML): Final Analysis from a Phase Ib Study. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):244.
 51. *Zeiser R, Devillier R, Mico' MC, Valcarcel D, Call S, Niederwieser C i sur.* TIM-3 Inhibitor Sabatolimab for Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) with Measurable Residual Disease (MRD) Detected after Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT): Preliminary Findings from the Phase Ib/II Stimulus-AML2 Study. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):59.
 52. *Zeidan AM, Giagounidis A, Sekeres MA, Xiao Z, Sanz GF, Hoef M Van i sur.* STIMULUS-MDS2 design and rationale: a phase III trial with the anti-TIM-3 sabatolimab (MBG453) + azacitidine in higher risk MDS and CMML-2. *Futur Oncol*. 2023;19(9):631–42.
 53. *Buecklein VL, Warm M, Spiekermann K, Schmidt C, Unterhalt M, Daver N i sur.* Trial in Progress: An Open-Label Phase II Study of Relatlimab with Nivolumab in Combination with 5-Azacitidine for the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory and Elderly Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AARON). *Blood*. 2022;140(Suppl 1):3227–8.

