

Citogenetske abnormalnosti u pacijenata s mijelodisplastičnim sindromom

Petrik, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:208984>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Filip Petrik

CITOGENETSKE ABNORMALNOSTI U

PACIJENATA S

MIJELODISPLASTIČNIM SINDROMOM

Diplomski rad

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Filip Petrik

CITOGENETSKE ABNORMALNOSTI U

PACIJENATA S

MIJELODISPLASTIČNIM SINDROMOM

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren na Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Vlatka Periša, dr. med.

Rad ima 32 lista, 9 tablica i 6 slika.

Predgovor

Ovaj diplomski rad napisan je u svrhu dobivanja prikaza citogenetskih abnormalnosti pacijenata oboljelih od mijelodisplastičnog sindroma na području Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Najprije bih želio zahvaliti mentorici doc. dr. sc. Vlatki Periši, dr. med. na izdvojenom vremenu u kojem mi je nesebično podijelila znanje iz područja hematologije te mi pomogla pri izradi ovoga rada.

Zatim zahvaljujem doc. dr. sc. Silviji Canecki-Varžić, dr.med. i Jasminki Sinčić-Petričević, dr.med. koje su mi omogućili korištenje podataka za potrebe izrade rada.

Veliko hvala mojim roditeljima, Katici i Anđelku, koji nažalost neće sa mnom proslaviti moj završetak studija. Vjerujem da ste ponosni na mene.

Hvala sestri Ivani i šogoru Stjepanu, te naravno najdražem nećaku Petru koji mi uljepšava svaki dan.

Kao šećer na kraju, neizmjereno hvala mojoj Pipici bez koje bi ovo razdoblje studiranja bilo nezamislivo. Također hvala joj što je bila uz mene u najtežim trenucima moga života.

Sadržaj

| | |
|---------------------------------------|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Mijelodisplastični sindrom | 1 |
| 1.2. Epidemiologija | 1 |
| 1.3. Etiopatogeneza | 1 |
| 1.4. Citogenetske abnormalnosti | 2 |
| 1.5. Dijagnostika | 3 |
| 1.6. Klasifikacija | 3 |
| 1.7. Prognostički rizik | 4 |
| 2. CILJEVI | 7 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 8 |
| 3.1. Ustroj studije | 8 |
| 3.2. Ispitanici (materijali) | 8 |
| 3.3. Metode | 8 |
| 3.4. Statističke metode | 8 |
| 4. REZULTATI | 10 |
| 4.1. Karakteristike pacijenata | 10 |
| 4.2. Laboratorijska obilježja | 10 |
| 4.3. Citogenetske abnormalnosti | 11 |
| 4.4. Prognostički rizik | 14 |
| 5. RASPRAVA | 16 |
| 6. ZAKLJUČCI | 19 |
| 7. SAŽETAK | 20 |
| 8. SUMMARY | 21 |
| 9. LITERATURA | 22 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 24 |

Popis kratica:

ABN - apsolutni broj neutrofila

AML - akutna mijeloična leukemija

del - delecija

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

DNMT3A - deoksiribonukleinska kiselina metilacijski faktor

ECA - Europska citogenetska asocijacija (engl. *European Cytogenetics Association*)

EV11 - transkripcijski regulator

FISH - fluorescentna in situ hibridizacija

GTG pruganje - gimza pruganje kromosoma primjenom tripsina i gimze

IPSS - Internacionalni prognostički sustav bodovanja (engl. *International Prognostic Scoring System*)

IPSS-R - revidirani internacionalni prognostički sustav bodovanja (engl. *Revised International Prognostic Scoring System*)

KBC - Klinički bolnički centar

KKS - kompletna krvna slika

KROHEM - Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti

KS - koštana srž

MDS - mijelodisplastični sindrom

MDS-U - mijelodisplastični sindrom-neklasificirani (engl. *Myelodysplastic Syndrome - Unclassifiable*)

PK - periferna krv

RAEB - refraktorna anemija sa suviškom blasta (engl. *Refractory Anemia with Excess Blasts*)

RARS - refraktorna anemija s prstenastim sideroplastima (engl. *Refractory Anemia with Ring Sideroblasts*)

RCMD - refraktorna citopenija s višelinijском displazijom (engl. *Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia*)

RCUD - refraktorna citopenija s unilijском displazijom (engl. *Refractory Cytopenia with Unilineage Dysplasia*)

SAD - Sjedinjene Američke Države

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

TP53 - transkripcijski faktor

Popis tablica

| | |
|---|----|
| Tablica 1. Klasifikacija SZO 2008. (16)..... | 4 |
| Tablica 2. Bodovanje prema Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (10)..... | 5 |
| Tablica 3. Kategorija rizika prema Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (10)..... | 5 |
| Tablica 4. Bodovanje prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (17)..... | 5 |
| Tablica 5. Razred kariotipa prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (17)..... | 5 |
| Tablica 6. Kategorija rizika prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (17)..... | 6 |
| Tablica 7. Raspodjela pacijenata po dobi..... | 10 |
| Tablica 8. Laboratorijska obilježja..... | 10 |
| Tablica 9. Laboratorijska i demografska obilježja normalnih i abnormalnih pacijenata..... | 11 |

Popis slika

| | |
|---|----|
| Slika 1. Frekventnost pojavljivanja citogenetskih abnormalnosti (8) | 2 |
| Slika 2. Prikaz pacijenata s abnormalnim citogenetskim nalazom | 12 |
| Slika 3. Frekventnost pojavljivanja abnormalnosti dokazana GTG pruganjem | 13 |
| Slika 4. Prikaz različitih abnormalnosti | 14 |
| Slika 5. Kategorizacija pacijenata prema Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja | 14 |
| Slika 6. Kategorizacija pacijenata prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja | 15 |

1. UVOD

1.1. Mijelodisplastični sindrom

Mijelodisplastični sindrom (MDS) grupa je poremećaja karakteriziranih perifernom citopenijom, displazijom hematopoetskih progenitornih stanica, hipercelularnom ili hipocelularnom koštanom srži i velikim rizikom prelaska u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML).

1.2. Epidemiologija

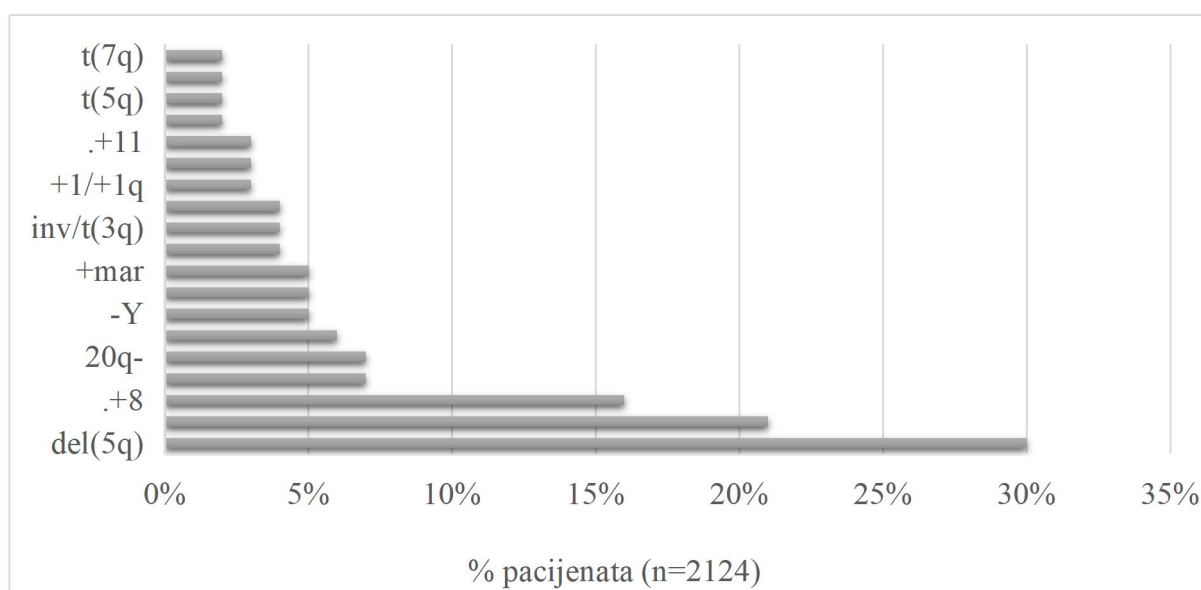
Istraživanje provedeno 2020. godine u Španjolskoj na 33 091 bolesnika utvrdilo je da je medijalna dob ispitanika 80 godina za muškarce i za žene (1). Stvarnu incidenciju oboljelih od MDS-a teško je utvrditi. Naime, prema podacima Sjedinjenih Američkih Država (SAD) iz perioda od 2007. do 2011. godine, incidencija iznosi 4,9 na 100 000 stanovnika godišnje. Međutim naprednim tehnologijama pretraživanja baza medicinskih baza podataka, znanstvenici iz SAD-a procjenjuju da je incidencija između 5,3 i 13,1 na 100 000 stanovnika godišnje budući da pacijenti oboljeli od MDS-a boluju i od drugih bolesti koje se primarno liječe, te se MDS ne prepoznaje ili se usputno liječi (2). Zabrinjava činjenica da je incidencija čak 3 i više puta veća u osoba starijih od 65 godina (2 - 4).

1.3. Etiopatogeneza

Etiologija MDS-a nije poznata. Primijećeno je da može nastati uslijed liječenja drugih neoplazmi zbog prevelike izloženosti citostaticima i radioterapiji. Početak patogeneze MDS-a može se opisati pojavljivanjem primarnog klona koji nastaje oštećenjem jedne hematopoetske matične stanice. Poznato je da, u drugim bolestima pa tako i u MDS-u, primarni klon poprima somatske mutacije i dolazi do mutacije gena koji kodiraju transkripcijske faktore (TP53), DNK metilacijske faktore (DNMT3A), transkripcijske regulatore (EVI1) i druge (5, 6). Navedeni, no i mnogi drugi faktori, pojavljuju se i u drugim mijeloidnim neoplazmama stoga je teško zaključiti koje točno mutacije gena utječu na razvoj MDS-a. Nakon što jedna stanica klona bude izložena dodatnim mutacijama, ona postaje subklon i njen razvoj dovodi do nastanka blasta koji su odgovorni za nastanak AML-a.

1.4. Citogenetske abnormalnosti

Citogenetske abnormalnosti imaju važnu ulogu u dijagnostici i prognozi MDS-a. Postoje stotine citogenetskih abnormalnosti koje su zabilježene u pacijenata s MDS-om. Međutim, zbog male podudarnosti s drugim pacijentima, velika većina citogenetskih abnormalnosti ima ograničen dijagnostički i prognostički značaj (7). Od citogenetskih abnormalnosti najčešće se pojavljuju delecije, osobito na 5. i 7. kromosomu. Zabilježeno je kako se abnormalnosti pojavljuju u preko 50 % pacijenata (8). Delecije dugog kraka kromosoma 5 (del(5q)) najčešće su pronađene kromosomske abnormalnosti s pojavnosti u do 15 % slučajeva (9). Ukoliko pacijent ima izolirani del(5q) on ima bolju prognozu preživljenja i smanjeni rizik od progresije u AML, dok lošiju prognozu imaju pacijenti s abnormalnosti na 7. kromosomu (10). Upravo zbog toga Europska citogenetska asocijacija (ECA), nakon GTG pruganja, preporučuje detekciju fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH) na -5/del(5q) i -7/del(7q) (11). Abnormalnosti se mogu podijeliti u balansirane i nebalansirane abnormalnosti gdje za balansirane smatramo da je došlo do promjena kromosomskog materijala na mjestima koja nisu ključna za poremećaj transkripcijskih puteva. Česte balansirane abnormalnosti su: t(8;21), t(15;17), t(16;16) i inv(16). Nebalansirane abnormalnosti su predominantne i dovode do prekomjernog stvaranja ili gubitka kromosomskog materijala. Upravo -7/del(7q) i -5/del(5q) su nebalansirane abnormalnosti, ali isto tako i +8, +21q, del(20q), del(11q), del(18q) i druge (12). Na slici 1. prikazana je frekventnost pojavljivanja abnormalnosti iz istraživanja koje je obuhvatilo 2124 pacijenta oboljelih od MDS-a, od kojih je 1080 imalo zabilježene citogenetske abnormalnosti.



Slika 1. Frekventnost pojavljivanja citogenetskih abnormalnosti (8)

1.5. Dijagnostika

Radna skupina hematologa¹ iz Hrvatske izradila je hrvatske smjernice za dijagnozu MDS-a. Dijagnoza započinje neinvazivnim procedurama. Ponajprije detaljnom anamnezom s kliničkim pregledom i kompletnom krvnom slikom (KKS) zatim osnovnim biokemijskim pretragama te citološkom analizom razmaza periferne krvi. Poseban naglasak treba staviti na određivanje retikulocita, jetrenih i bubrežnih funkcionalnih testova, razinu željeza, zasićenost transferinom i feritinom, razinu beta2-mikroglobulina u serumu te koncentraciju eritropoetina, vitamina B12 i folne kiseline u serumu (13). U rezultatima laboratorijskih pretraga treba razlučiti MDS od drugih vrsta citopenija. Nadalje, potrebno je učiniti aspiraciju koštane srži. Klinički citolog treba dati cjelokupni morfološki nalaza aspirata koštane srži s osobitim naglaskom na to koje su stanične linije zahvaćene displazijom. Na osnovu dobivenih rezultata hematolog može dijagnosticirati MDS te ga klasificirati na temelju dostupnih smjernica.

1.6. Klasifikacija

Za klasifikaciju MDS-a danas se koriste klasifikacije izdane od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Treće izdanje klasifikacija iz 2008. godine se oslanja na stupanj displazije, razinu blasta u krvi te na tip anemije s naglaskom na refraktornu anemiju. Zbog povećanog obujma istraživanja MDS-a došlo je do otkrića novih informacija koje su potaknule SZO da 2016. godine izda četvrto izdanje klasifikacije. Četvrto izdanje klasifikacije prošireno je izdanje iz 2008.godine s većim naglaskom na liniju displazije i na citogenetsku abnormalnost, ponajprije del(5q) (14). Pregledom dokumentacija može se primijetiti kako liječnici specijalisti još uvijek koriste klasifikaciju iz 2008. godine iako je 2022. godine došao prijedlog za izdavanje petog izdanja klasifikacija hematolimfoidnih tumora (15).

U tablici 1. prikazana je klasifikacija iz 2008.godine.

¹ Radna skupina za mijelodisplastični sindrom Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM), Referalni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za dijagnostiku i liječenje mijelodisplastičnog sindroma te Hrvatsko hematološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora

Tablica 1. Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije iz 2008. godine (16)

| Naziv | Nalaz periferne krvi | Nalaz aspirata koštane srži |
|--|--|---|
| Refraktorna citopenija s unilinijskom displazijom (RCUD) | Ucitopenija ili bicitopenija*, nema ili rijetki blasti <1 %† | Unilinijska displazija: ≥10 % stanica iz jedne mijeloične linije, <5 % blasta, <15% eritroidnih prekursora su prstenasti sideroblasti |
| Refraktorna anemija s prstenastim sideroblastima (RARS) | Anemija, bez blasta | ≥1 5% eritroidnih prekursora su prstenasti sideroblasti, samo eritroidna displazija, <5 % blasta |
| Refraktorna citopenija s višelinijom displazijom (RCMD) | Citopenija/e, bez ili rijetki blasti <1 %*, bez Auerovih štapića, <1x10 ⁹ /L monocita | Displazija u ≥10 % stanica u ≥2 mijeloične linije (neutrofili i/ili eritroidni prekursori i/ili megakariociti), <5 % blasta u koštanoj srži, bez Auerovih štapića, ±15 % prstenastih sideroblasta |
| Refraktorna anemija sa suviškom blasta 1 (RAEB-1) | Citopenija/e, <5 % blasta*, Bez Auerovih štapića, <1x10 ⁹ /L monocita | Unilinijska ili višelinijom displazija, 5 %-9 % blasta*, bez Auerovih štapića |
| Refraktorna anemija sa suviškom blasta 2 (RAEB-2) | Citopenija/e, 5 %-19 % blasta†, Auerovi štapići±2, <1x10 ⁹ /L monocita | Unilinijska ili višelinijom displazija, 10 %-19 % blasta, Auerovi štapići† |
| MDS‡-neklasificirani (MDS-U) | Citopenije, <1 % blasta* | Nejednolika displazija u <10 % stanica jedne ili više mijeloičnih linija praćene citogenetičkim abnormalnostima, <5 % blasta |
| MDS sa izoliranim del(5q) | Anemija, normalan ili povišen broj trombocita, bez ili rijetki blasti <1 % | Normalan do povećan broj megakariocita sa hipobuliranim jezgrom, <5% blasta, izolirani del(5q), bez Auerovih štapića |

*Bicitopenija se može ponekad pojaviti. Slučajevi s pancitopenijom se trebaju klasificirati kao MDS-U. †Slučajevi s auerovim štapićima i <5 % mijeloblasta u krvi i manje od 10 % u srži se treba klasificirati s RAEB-2, iako slučajevi s 5 % do 19 % blasta u krvi jesu RAEB-2, slučajevi RAEB-2 mogu imati <5 % blasta u krvi ako imaju Auerove štapiće ili 10 % do 19 % blasta u krvi ili oboje. Slično, slučajevi RAEB-2 mogu imati <10 % blasta u srži ali mogu biti dijagnosticirani s dva ostala parametra, pozitivni auerovi štapići i/ili 5 % do 19 % blasta u krvi. ‡MDS - mijelodisplastični sindrom

1.7. Prognostički rizik

Prognostički rizik može se odrediti uz pomoć Internacionalnog prognostičkog sustava bodovanja (IPSS) iz 1997. godine (10) te revidiranog Internacionalnog prognostičkog sustava bodovanja (IPSS-R) iz 2012. godine (17). Prognostički rizik uvijek se računa kod pacijenata koji nisu liječeni, najčešće prilikom same dijagnoze.

IPSS je stariji sustav bodovanja, no još uvijek je u uporabi. Za prognostički rizik koristi broj citopenija, prognostički razred kariotipa i postotak blasta u koštanoj srži (KS). Broj citopenija je određen kriterijem: hemoglobin <10 g/dL, neutrofili <1,5 x 10⁹/L, trombociti <100 x 10⁹/L (10). U sljedeće dvije tablice prikazan je sustav bodovanja prema IPSS-u.

Tablica 2. Bodovanje prema Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (10)

| Bodovi | Citopenije | Razred kariotip (nalaz kariograma) | % blasta u koštanoj srži |
|--------|------------|--|--------------------------|
| 0 | 0 ili 1 | dobar (normalan, -Y, del(5q-), del(20q-)) | <5 |
| 0,5 | 2 ili 3 | intermedijaran (ostale abnormalnosti) | 5 do 10 |
| 1 | | loš (kompleksan (≥ 3 abnormalnosti), abnormalnosti 7. kromosoma) | |
| 1,5 | | | 11 do 20 |
| 2 | | | 21 do 30 |

Tablica 3. Kategorija rizika prema Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (10)

| Bodovi | Kategorija rizika | Medijan godina preživljenja bez liječenja | Medijan godina preživljenja bez akutne mijeloične leukemije |
|------------|-------------------|---|---|
| 0 | nizak | 5,7 | 5,7 |
| 0,5-1 | intermedijaran 1 | 3,5 | 2,7 |
| 1,5-2 | intermedijaran 2 | 1,2 | 0,95 |
| $\geq 2,5$ | visok | 0,4 | 0,3 |

IPSS-R je obuhvatniji sustav bodovanja. Broj citopenija zamijenjen je točnom koncentracijom hemoglobina, neutrofila i trombocita, blasti se boduju drugačije dok su prognostički razredi kariotipa prošireni s tri razreda na pet razreda. Proširenje razreda kariotipa upućuje na stavljanje naglaska na važnost citogenetike u MDS-u. Bodovanje prema IPSS-R-u je prikazano u sljedeće tri tablice.

Tablica 4. Bodovanje prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (17)

| Bodovi | Hemoglobin (g/L) | Trombociti ($\times 10^9/L$) | Apsolutni broj neutrofila ($\times 10^9/L$) | % blasta u koštanoj srži | Razred kariotipa |
|--------|------------------|--------------------------------|---|--------------------------|------------------|
| 0 | ≥ 100 | 100 | $\geq 0,8$ | ≤ 2 | jako dobar |
| 0,5 | | 50 do 99 | $< 0,8$ | | |
| 1 | 80 do 99 | < 50 | | 2,1 do 4,9 | dobar |
| 1,5 | < 80 | | | | |
| 2 | | | | 5 do 10 | intermedijaran |
| 3 | | | | > 10 | loš |
| 4 | | | | | jako loš |

Tablica 5. Razred kariotipa prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (17)

| Razred kariotipa | Nalaz kariograma |
|------------------|--|
| jako dobar | -Y, del(11q) |
| dobar | del(5q), del(12p), del(20q), dupla uključujući del(5q) |
| intermedijaran | del(7q), +8, +19, i(17q), bilo koji jedan ili dupli klon |
| loš | -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), dupla uključujući -7/del(7q), kompleksan s 3 abnormalnosti |
| jako loš | kompleksan > 3 abnormalnosti |

Tablica 6. Kategorija rizika prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja (17)

| Bodovi | Kategorija rizika | Medijan godina preživljenja bez liječenja | Medijan godina da se u 25 % bolesnika mijelodisplastični sindrom razvije u akutnu mijeloičnu leukemiju |
|---------------|--------------------------|--|---|
| ≤1,5 | jako nizak | 8,8 | - |
| 2 do 3 | nizak | 5,3 | 10,8 |
| 3,5 do 4,5 | intermedijaran | 3 | 3,2 |
| 5 do 6 | visok | 1,6 | 1,4 |
| >6 | vrlo visok | 0,8 | 0,73 |

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja jesu:

1. Ispitati zastupljenost citogenetskih promjena u pacijenata s dijagnosticiranim MDS-om u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Osijek.
2. Ispitati povezanost citogenetskih abnormalnosti s laboratorijskim i demografskim obilježjima.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječna studija na povijesnim podacima. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (Ur.broj: 2158-61-46-22-62, KLASA: 602-04/22-08/02)

3.2. Ispitanici (materijali)

U istraživanje su uključeni pacijenti kojima je u razdoblju od 1. siječnja 2017. godine do 31. prosinca 2021. godine dijagnosticiran MDS. Iz istraživanja su isključeni pacijenti s nepotpunim kliničkim i laboratorijskim podacima. Pregledom arhiva Zavoda za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek identificirani su pacijenti koji ispunjavaju kriterije za uključivanje u istraživanje. Kriterij prilikom odabira pacijenata bio je dijagnosticirani MDS koji su dijagnosticirali hematolozi sa Zavoda za Hematologiju KBC-a Osijek. Podaci su prikupljeni u ožujku 2022.godine. Pacijenti nisu aktivno sudjelovali u ovom istraživanju.

3.3. Metode

Iz medicinskih zapisa Zavoda za hematologiju KBC-a Osijek preuzeta su demografska, klinička i laboratorijska obilježja.

Po uputi KBC-a Osijek uzorci koštane srži pacijenata poslani su u KBC Zagreb od kojih su dobiveni citogenetski nalazi. Uzorci su prošli dvije tehnike bojanja, GTG pruganje i FISH metodu. Na osnovu dobivenih tehnika specijalist je dao stručno mišljenje.

Preuzeti su podaci uspoređivani s referentnim vrijednostima, koje predstavljaju vrijednosti u zdravih osoba, te s preporučenim kriterijima za dijagnostiku i praćenje MDS-a.

3.4. Statističke metode

Kategorijski su podaci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički su podaci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom, rasponom i granicama interkvartilnog raspona.

Za ispitivanje statističke značajnosti korišten je T test za nezavisne uzorke. Sve p vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\text{Alpha} = 0.05$.

Podaci su statistički obrađeni računalnim programom SPSS Statistics Inc. (verzija 25.0, Chicago, IL,USA).

4. REZULTATI

Istraživanje je uključilo 32 pacijenata kojima je dijagnosticiran MDS u razdoblju od 1. siječnja 2017. godine do 31. prosinca 2021.godine.

Rezultati su prikazani tabličnim i grafičkim prikazom.

4.1. Karakteristike pacijenata

Od obrađena 32 pacijenta, njih 18 (56 %) je žena.

Raspon godina pacijenata prilikom dijagnoze je od 18 godina do 83 godine. Medijan dobi iznosi 71 godina (granice interkvartilnog raspona 66 godina do 75 godina), odnosno 73 godina za muškarce i 68 godina za žene. Raspodjela po dobi prikazana je u tablici 7.

Tablica 7. Raspodjela pacijenata po dobi

| Dob pacijenata | Broj pacijenata | % |
|----------------|-----------------|----|
| 18 – 49 | 2 | 6 |
| 50 – 59 | 3 | 9 |
| 60 – 69 | 9 | 28 |
| 70 – 79 | 14 | 44 |
| 80 i više | 4 | 12 |

4.2. Laboratorijska obilježja

Za dijagnozu i praćenje pacijenata oboljelih od MDS bitni su hemoglobin, trombociti, apsolutni broj neutrofila (ABN) iz periferne krvi te postotak blasta u koštanoj srži. U tablici 8. sumarno su prikazana laboratorijska obilježja svih pacijenata s MDS-om.

Tablica 8. Laboratorijska obilježja

| Obilježje | Medijan (granice interkvartilnog raspona) |
|---|---|
| Hemoglobin (g/L) | 94 (79 do 104) |
| Trombociti (x10 ⁹ /L) | 86 (42 do 153) |
| Leukociti (x10 ⁹ /L) | 3 (2,4 do 4,5) |
| Apsolutni broj neutrofila (x10 ⁹ /L) | 1.12 (0,6 do 2,2) |
| % blasta u koštanoj srži | 7 (1 do 12) |

Sumarni rezultati nam pokazuju da su koncentracija hemoglobina (referentna vrijednost 119 - 157 g/L) i koncentracija trombocita (referentna vrijednost 158 - 424 x10⁹/L) ispod referentnih vrijednosti prilikom dijagnoze. Također rezultat laboratorijske obrade punktata koštane srži svih pacijenata ukazuje na prisutnost blasta u koštanoj srži s medijalnom vrijednošću od 7 %.

4.3. Citogenetske abnormalnosti

Od ukupno 32 pacijenta s dijagnosticiranim MDS-om koji su uzeti obzir prilikom istraživanja njih 22 (69 %) je imalo abnormalni citogenetski nalaz.

Tablica 9. prikazuje laboratorijska i demografska obilježja odvojeno za pacijente s normalnim citogenetskim nalazom i za pacijente s abnormalnim citogenetskim nalazom. Također u istoj tablici su istaknuti podaci za pacijente kojima je, prema preporukama, FISH metodom detektiran -5/del(5q) i/ili -7/del(7q) signal.

Tablica 9. Laboratorijska i demografska obilježja normalnih i abnormalnih pacijenata

| | normalni (n*=10) | abnormalni (n=22) | p† | -5/del(5) | p | -7/del(7) | p |
|---|---------------------|----------------------|-------|------------------|-------|-------------------|-------|
| spol | | | 0,162 | | 0,223 | | 0,196 |
| Muškaraca, n (%) | 6 (60 %) | 8 (36 %) | | 2 (29 %) | | 3 (30 %) | |
| Žena, n (%) | 4 (40 %) | 14 (64 %) | | 5 (71 %) | | 7 (70 %) | |
| Starost (medijan, raspon) | 71 (47 - 83) | 71 (18 - 83) | 0,934 | 72 (66 - 83) | 0,365 | 69 (18 - 81) | 0,490 |
| laboratorijski podaci (medijan, raspon) | | | | | | | |
| Postotak blasta u koštanoj srži | 8,1 (0 - 19) | 6,3 (0 - 20) | 0,466 | 2 (0 - 8) | 0,063 | 8 (0 - 16) | 0,868 |
| Hemoglobin (g/L) | 97 (78 - 114) | 94 (50 - 150) | 0,492 | 94 (76 - 103) | 0,320 | 96 (72 - 150) | 0,745 |
| Trombociti (x10 ⁹ /L) | 107 (12 - 192) | 67 (21 - 371) | 0,653 | 114 (32 - 332) | 0,463 | 51 (3 - 185) | 0,416 |
| Leukociti (x10 ⁹ /L) | 3,1 (1,9 - 10,2) | 3 (1,2 - 41,8) | 0,490 | 3,1 (1,5 - 11,4) | 0,956 | 3 (1,5 - 41,8) | 0,486 |
| Apsolutni broj neutrofila (x10 ⁹ /L) | 1,5 (0,4 - 6,1) | 1 (0,1 - 10) | 0,865 | 1,1 (0,3 - 9,4) | 0,964 | 0,8 (0,11 - 10,3) | 0,755 |

*n = broj pacijenata, † p = statistički značajna razlika (vrijednost manja od 0,05 se smatra statistički značajnom razlikom)

Statistička obrada podataka pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika u laboratorijskim i demografskim obilježjima između pacijenata s normalnim i abnormalnim citogenetskim nalazom. Također ne postoji statistički značajna razlika u laboratorijskim i demografskim obilježjima između pacijenata s normalnim kariotipom i pacijenata s FISH metodom detektiranim citogenetskim promjenama.

Pacijenti s abnormalnim citogenetskim nalazom su u većem postotku (64 %) žene, dok je kod normalnih pacijenata obrnuto. Shodno tomu više osoba ženskog roda ima -5/del(5q) i -7/del(7q) abnormalnosti.

Pacijenti koji prilikom dijagnoze imaju FISH metodom potvrđenu -7/del(7q) abnormalnost su mlađe medijalne dobi (69 godina) u odnosu na cjelokupnu medijalnu dob svih pacijenata (71 godina). Osobito treba naglasiti kako je raspon godina za pacijente s -7/del(7q) abnormalnostima od 18 godina do 81 godine prilikom dijagnoze. Pacijenti s -7/del(7q) abnormalnostima imaju lošiju laboratorijsku sliku prilikom dijagnoze što se osobito očituje u postotku blasta u KS (medijan 8 %), trombocitima (medijan $51 \times 10^9/L$) i ABN-u (medijan $0.8 \times 10^9/L$).

| broj | spol/dob | SZO 2008 | kariotip od GTG pruganja | FISH signal | | IPSS | IPSS-R | | |
|------|----------|----------|---|-------------|------------|------|--------|------------------|----------------|
| | | | | -5 del(5q) | -7 del(7q) | | | | |
| 2 | Ž/69 | MDS-U | 46,XX,(17)(q10)/46,XX | n | n | n | n | intermedijaran 1 | intermedijaran |
| 3 | Ž/74 | RCUD | 46,XX,del(3)(q21-qter)/47,XX,+8/46,XX | n | n | n | n | intermedijaran 1 | intermedijaran |
| 6 | M/71 | RAEB-2 | 47,XY,der(2)(q13-qter),del(7)(q22-qter),-17,+19,+19/46,XY | n | n | n | p | visok | vrlo visok |
| 7 | M/81 | RCUD | 45,X,-Y/47,XY,+8,+46,XY | n | n | n | n | nizak | nizak |
| 8 | M/18 | RAEB-1 | 46,XY,+der(3)(q22-qter)t(3;7)(q22;q35)/46,XY | n | n | n | p | intermedijaran 2 | vrlo visok |
| 10 | M/67 | RAEB-1 | 46,XY,del(5)(q13-q33) | n | p | n | n | intermedijaran 1 | intermedijaran |
| 11 | Ž/56 | RARS | 47,XX,+8/46,XX | n | n | n | n | intermedijaran 1 | nizak |
| 12 | Ž/66 | RAEB-1 | 45,XX,del(5)(q13-q31),+8,der(9)(q13-q22),-17t(12;17)(q13;p13),-18/ 46,XX,del(5)(q13-q31),+6,+8,der(9)(q13-q22),-17t(12;17)(q13;p13),-18 | n | p | n | n | intermedijaran 2 | vrlo visok |
| 13 | Ž/67 | RARS | 46,XX,del(5)(q13-q33) | n | p | p | n | intermedijaran 2 | nizak |
| 14 | Ž/64 | MDS-U | 45,XX,-7/46,XX | n | n | p | n | intermedijaran 2 | visok |
| 15 | Ž/72 | RCUD | 46,XX,del(5)(q12-q34)t(8;21)(q12-q11.2)/46,XX,del(5)(q12-q34)/46,XX | n | p | n | n | intermedijaran 1 | intermedijaran |
| 16 | M/74 | RAEB-2 | 47,XY,+8/46,XY | n | n | n | n | visok | vrlo visok |
| 17 | Ž/83 | RCUD | 47,XX,del(5)(q31-qter),+8,-11,+mar/ 47,XX,del(5)(q31-qter),+8,-11,-18,+marx2/46,XX | n | p | n | n | intermedijaran 2 | visok |
| 19 | Ž/66 | RARS | 47,XX,-3t(3;5)(q21;q22),+i(5)(p10)X2,der(6)(p22-pter)/ 46,XX,-3t(3;5)(q21;q22),+i(5)(p10),der(6)(p22-pter) | n | n | n | n | intermedijaran 2 | vrlo visok |
| 20 | Ž/75 | MDS-U | 46,XY,del(5)(q13-q33),del(7)(q22-qter) 46,XY,der(5)(q15-q33),-15,-19,-21,+marx2/ | n | p | p | p | intermedijaran 2 | visok |
| 22 | M/81 | RCUD | 46,X,-Y,der(5)(q15-q33),+der(5)(q15-q33),-7,del(15)(q23-qter),-20,-21,+marx3/ 49,X,-Y,der(5)(q15-q33),+der(5)(q15-q33),del(7)(q22-qter),del(15)(q23-qter),-20,-21,+marx5 | n | p | p | p | intermedijaran 2 | visok |
| 23 | Ž/71 | RAEB-2 | 45,XX,-7 | n | n | p | n | visok | vrlo visok |
| 24 | Ž/70 | RAEB-2 | 45,XX,-7 | n | n | p | n | intermedijaran 2 | vrlo visok |
| 26 | M/79 | RCMD | 46,XY,t(3;12)(p21;q11)/46,XY,t(3;12)(p21;q11),der(18)(q23-qter) | n | n | n | n | intermedijaran 1 | intermedijaran |
| 27 | Ž/66 | RAEB-2 | 45,XX,t(1;17;20),-7 | n | n | p | n | visok | intermedijaran |
| 28 | Ž/57 | RAEB-2 | 45,XX,-7/46,XX | n | n | p | n | visok | vrlo visok |
| 29 | M/74 | RAEB-1 | 47,XY,+8/46,XY | n | n | n | n | intermedijaran 2 | vrlo visok |

n - negativan, p - pozitivan

Slika 2. Prikaz pacijenata s abnormalnim citogenetskim nalazom

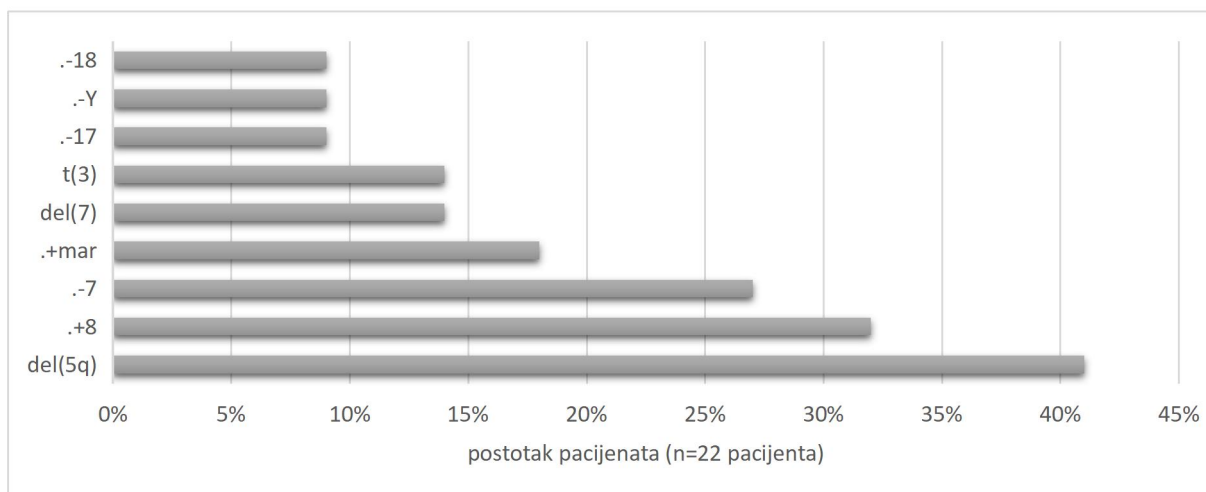
Na slici 2. prikazani su svi pacijenti s abnormalnim citogenetskim nalazom prilikom dijagnoze. Prikazana je klasifikacija pacijenata prema SZO iz 2008. godine budući da liječnici specijalisti rijetko određuju klasifikaciju SZO iz 2016. godine. Prikazani kariotip je mišljenje citologa na temelju rezultata GTG pruganja dok je FISH metodom dokazana prisutnost ili

odsutnost monosomije i/ili delecije petog i sedmog kromosoma. Prognostički rizik prikazan je s novijom klasifikacijom (IPSS-R) te sa starijom iz 1997. godine (IPSS).

Prema SZO i kategorizaciji iz 2008. godine pacijenti s citogenetskim promjenama su najčešće svrstani u kategoriju RAEB-2 u 27% slučajeva.

GTG pruganje i FISH metoda su pokazali kariotip pacijenata. 11 pacijenata (brojevi: 2, 10, 11, 13, 14, 16, 23, 24, 26, 28, 29) imaju po samo jednu kromosomsku abnormalnost dokazanu GTG pruganjem i to se najčešće radi o monosomiji sedmog kromosoma u četiri pacijenta (brojevi: 14, 23, 24, 28) što je dokazano i FISH metodom. Ukoliko promatramo isključivo FISH metodu najčešće dokazana abnormalnost je monosomija sedmog kromosoma u osam pacijenata što iznosi 36 % od svih pacijenata s citogenetskim abnormalnostima.

Pacijenti označeni rednim brojem 6, 12 i 22 imaju najlošiju citogenetsku sliku s četiri ili više citogenetskih abnormalnosti dokazanih GTG pruganjem.

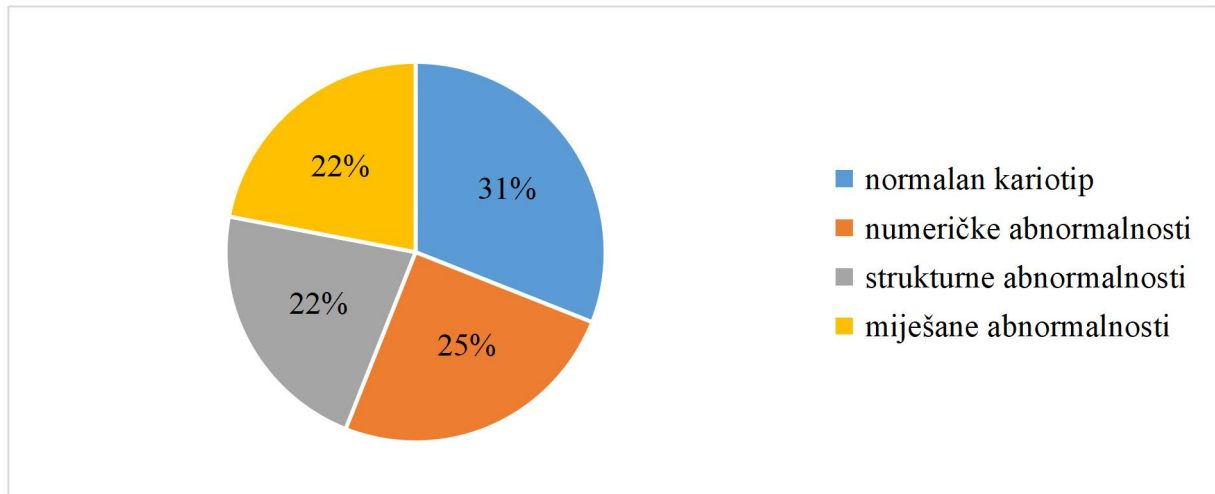


Slika 3. Frekventnost pojavljivanja abnormalnosti dokazana GTG pruganjem

Kod 22 pacijenta s GTG pruganjem dokazanim citogenetskim abnormalnostima najfrekventnija je strukturna abnormalnost delecije petog kromosoma dok za njom slijede dvije numeričke abnormalnosti osmog i sedmog kromosom. Ostale abnormalnosti koje nisu prikazane na slici 3. se pojavljuju jednom u ispitivanoj skupini.

Intermedijarnoj 2 kategoriji prema IPSS-u pripada 10 pacijenata (46 %) dok je pet pacijenata (23 %) svrstano u kategoriju s najlošijim prognostičkim rizikom. Prema revidiranoj IPSS

klasifikaciji situacija je lošija jer je devet pacijenata (41 %) svrstano u kategoriju s najlošijim prognostičkim rizikom.

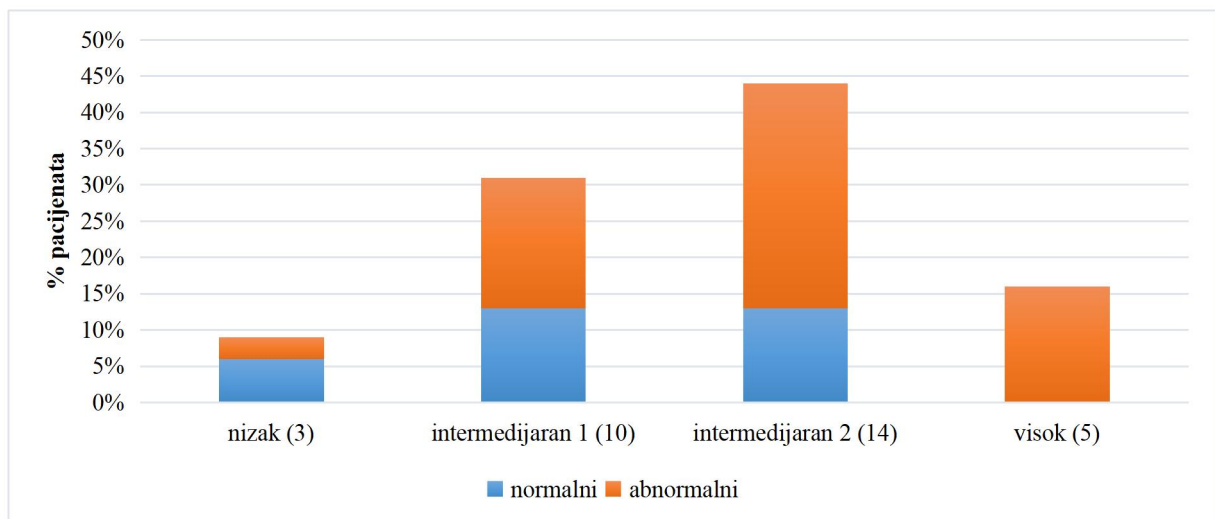


Slika 4. Prikaz različitih abnormalnosti

Kao što je prikazano na slici 4., nakon normalnog kariotipa, pacijenti u 25 % slučajeva imaju numeričke citogenetske abnormalnosti.

4.4. Prognostički rizik

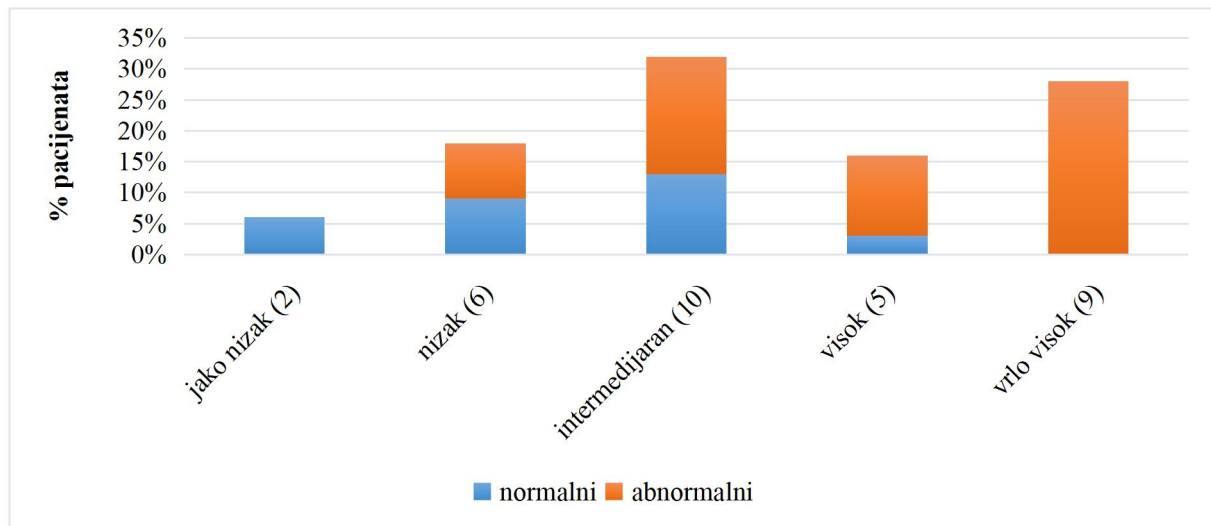
Prognostički rizik pacijentima je određen IPSS-om iz 1997. godine te revidiranim IPSS-om iz 2012. godine. Slika 5. prikazuje raspodjelu prema prognostičkom riziku iz 1997.godine.



Slika 5. Kategorizacija pacijenata prema Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja

IPSS-om je troje (9 %) pacijenata svrstano u grupu niskog rizika, dok je najviše pacijenata, 14 (44 %), svrstano u grupu intermedijarnog 2 rizika MDS-a. U grupi visokog rizika svi su pacijenti s abnormalnim citogenetskim nalazom.

Unutar IPSS-a i kriterija za određivanje pacijenti se mogu svrstati u citogenetske prognostičke kategorije. Od pacijenata s abnormalnim citogenetskim nalazom najbolji prognostički kariotip u razredu dobar ima 2 (9 %) pacijenta, u razredu intermedijaran ima 15 (68 %) pacijenata, dok loš prognostički kariotip ima 5 (23 %) pacijenata. Pacijenti s urednim kariogramom imaju dobar prognostički kariotip.



Slika 6. Kategorizacija pacijenata prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja

Slika 6. prikazuje raspodjelu prema IPSS-R-u. IPSS-R, noviji prognostički sustav koji se više oslanja na citogenetske abnormalnosti, pacijente s citogenetskim abnormalnostima svrstava od intermedijarnog do vrlo visokog rizika. 13 (40 %) pacijenata je svrstano u visoku i vrlo visoku grupu rizika i to pretežito pacijenti s abnormalnim citogenetskim nalazom dok su pacijenti s normalnim nalazom svrstani u grupu jako niskog i niskog prognostičkog rizika.

Prema IPSS-R-u pacijenti se također mogu svrstati u citogenetske prognostičke razrede. Tako razredu s dobrim prognostičkim kariotipom pripada 9 % pacijenata, razredu intermedijaran prognostički kariotip 32 % pacijenata, razredu loš 41 % pacijenata i razredu jako loš prognostički kariotip 18 % pacijenata. Pacijenti s normalnim kariogramom svrstavaju se u kategoriju jako dobrog prognostičkog kariotipa.

5. RASPRAVA

Medijalna dob ispitanika varira između europskih i azijskih zemalja. U azijskim zemljama dob pacijenata se kreće između 49 i 58 godina starosti (18, 19), dok je u europskim zemljama MDS bolest koja se povezuje s trećom životnom dobi od preko 70 godina (1). U ovom istraživanju medijalna dob se podudara s europskim prosjekom i iznosi 71 godinu te se upravo najviše pacijenata nalazi u rasponu godina od 70 do 79 godina. Ovaj podatak može značiti da europska pa tako i istočno hrvatska populacija kasnije oboljeva od MDS-a ili, što je zabrinjavajuće, da se MDS u populaciji kasnije otkriva te je stoga životna dob pacijenata viša.

Pozitivan je rezultat da je medijalna dob ispitanika jednaka u pacijenata s normalnim kariotipom (71 godina) i u pacijenata s abnormalnim kariotipom (71 godina). Muškarci i žene podjednako oboljevaju od MDS-a te je u ovom istraživanju više pacijenata ženskog roda s 56 % te također pacijenti ženskog roda imaju češće dokazane citogenetske abnormalnosti.

Uspoređujući demografska obilježja i rezultate ključnih laboratorijskih pretraga poput postotka blasta u KS, hemoglobina, trombocita i ABN između pacijenata s normalnim i abnormalnim kariotipom primjećujemo kako se oni statistički značajno ne razlikuju. Ovakav rezultat je u skladu s istraživanjem provedenim na sjeveru Tajlanda 2019. godine (20).

Kod pacijenata s nebalansiranim promjenama $-5/\text{del}(5q)$ i $-7/\text{del}(7q)$ primjećujemo da pacijenata s $-7/\text{del}(7q)$ FISH metodom potvrđenom abnormalnošću ima više te imaju povećanu vrijednost blasta u KS. Medijalna vrijednost blasta u KS od 8 % je preko graničnih 5 % blasta u KS što se uzima kao vrijednost za prelazak u ozbiljnije kategorije MDS-a kako prema klasifikaciji SZO iz 2008. tako i prema klasifikaciji SZO iz 2016. godine (14, 15).

Od ukupnog broja pacijenata oboljelih od MDS-a njih oko 50 % ima citogenetske abnormalnosti (8, 9) što je jedna od glavnih odrednica za prognozu i liječenje. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da 69 % pacijenata ima dokazane citogenetske abnormalnosti što je više od dostupnih istraživanja, no takav rezultat je vjerojatno zbog manje skupine pacijenata.

U dosadašnjim istraživanjima najčešće pojavljivanja abnormalnost kariotipa je $\text{del}(5q)$ (10, 8), no ipak se u izvanoeuropskim istraživanjima može pronaći da je $+8$ abnormalnost najčešća (21). Upravo rezultati ovog istraživanja govore u prilog tome. Odmah nakon $\text{del}(5q)$ abnormalnosti u 9 (41 %) pacijenata slijedi $+8$ abnormalnost u 7 (32 %) pacijenata što je u skladu s

Greenbergovim istraživanjem (10). Druge abnormalnosti se pojavljuju u podjednakom omjeru poput -7, -Y ili del(7q) abnormalnosti kada se vrši GTG pruganje.

U istraživanju Phrommina i suradnika gotovo 62 % pacijenata ima GTG pruganjem uredan kariotip, a FISH metodom dokazanu abnormalnost (20). U ovom istraživanju nemamo takvih slučajeva.

Što se tiče podjele abnormalnosti na numeričke, strukturne i miješane imamo pomak u odnosu na istraživanje Wang i suradnika. U Wangovom istraživanju numeričke abnormalnosti zauzimaju 18,6 %, strukturne 15,8 %, dok miješane (miješane + kompleksne) imaju udio od 10,4 % jer je pacijenata s normalnim kariotipom 55,2 % (20). U ovom istraživanju je 8 (25 %) pacijenata s numeričkim abnormalnostima, 7 (22 %) pacijenata sa strukturnim te 7 (22 %) pacijenata s miješanim abnormalnostima, a ukupno 10 (31 %) pacijenata je s normalnim kariotipom gledajući rezultate GTG pruganja. Pomak je prvenstveno zbog toga što u ovom istraživanju ima manje pacijenata s normalnim kariotipom, a postoji vjerojatnost da je to zbog starije testne skupine. Bitno je za primjetiti da su unatoč tomu najbrojnije su numeričke abnormalnosti.

Znanstvenik Greenberg i suradnici, koji su velikim dijelom zaslužni za IPSS-R, u svom su radu opisali distribuciju pacijenata prema kategoriji prognostičkog rizika kariotipa koji prati IPSS-R klasifikaciju. Distribucija iznosi 4 % pacijenata u razredu jako dobrog prognostičkog kariotipa, 72 % pacijenata dobrog prognostičkog kariotipa, 13 % pacijenata ima intermedijaran prognostički kariotip, 4 % pacijenata ima loš prognostički kariotip i 7 % pacijenata ima vrlo loš prognostički kariotip (17). Nažalost pacijenti u našem istraživanju imaju lošiji prognostički kariotip gdje su većinom svrstani u intermedijaran i loš razred prognostičkog rizika.

Kako razredi prognostičkog rizika kariotipa tako i IPSS i IPSS-R pokazuju loše rezultate. Prema IPSS-u pacijenti imaju loš prognostički rizik budući da su većinom svrstani u intermedijarnu 2 i visoku kategoriju rizika. Prema tome očekuje se medijan godina preživljenja od 0,4 do 1,2 godine ukoliko se ne liječi (10). Prema IPSS-R-u pacijenti s citogenetskim abnormalnostima svrstani su najviše u visoku i vrlo visoku kategoriju prognostičkog rizika te ni prema ovoj novijoj kategorizaciji pacijenti ne mogu očekivati duže preživljenje bez liječenja koje iznosi 0,8 do 1,6 godina, pod uvjetom da se MDS ne razvije u AML (17).

MDS kao bolest slabo je prepoznat među populacijom. Kako bi se osvijestilo srednju i stariju populaciju o tome što je MDS te da njihovo zdravstveno stanje nije umor uslijed starenja potrebno je raditi na istraživanjima vezana za MDS te je potrebno obilježavati svjetski dan MDS-a koji se održava 25. listopada (22).

Na području Hrvatske veoma su rijetka istraživanja vezana za MDS. Korist od ovog rada imat će ponajprije oni koji su u potrazi za informacijama o MDS-u. Ovakva i slična istraživanja potrebno je napraviti i u drugim regijama Republike Hrvatske kako bi se dobila sveobuhvatna slika MDS-a na području Republike Hrvatske pa tako i Europe.

6. ZAKLJUČCI

Izrada ovog diplomskog rada je imala za cilj ispitati povezanost citogenetskih abnormalnosti s laboratorijskim i demografskim obilježjima te ispitati zastupljenost citogenetskih promjena u pacijenata s dijagnosticiranim MDS-om. Stoga su ovim radom doneseni sljedeći zaključci:

1. MDS zahvaća osobe starije životne dobi u podjednakom omjeru muškaraca i žena
2. Citogenetske abnormalnosti pojavljuju se u 69 % pacijenata
3. Ne postoji statistički značajna razlika u demografskim i laboratorijskim obilježjima između pacijenata s normalnim kariotipom i pacijenata s citogenetskim abnormalnostima
4. Polovica pacijenata s citogenetskim abnormalnostima ima po jednu kromosomsku abnormalnost
5. GTG pruganjem najčešće se pojavljuje del(5q) strukturna abnormalnost
6. FISH metodom je -7 numerička abnormalnost najčešće dokazana
7. Numeričke abnormalnosti se pojavljuju u nešto više od trećine svih pacijenata
8. Prema IPSS-u, 44 % pacijenata svrstano je u grupu rizika intermedijaran 2
9. Prema IPSS-R-u, 40 % pacijenata svrstano je u grupu rizika visok i vrlo visok

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Ispitati zastupljenost citogenetskih promjena u pacijenata s mijelodisplastičnim sindromom.

USTROJ ISTRAŽIVANJA: Presječna studija na povijesnim podacima

ISPITANICI (MATERIJAL) I METODE: Presječna studija obuhvatila je 32 pacijenta kojima je u razdoblju od 1. siječnja 2017. godine do 31. prosinca 2021. godine dijagnosticiran mijelodisplastični sindrom u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Obrađene su laboratorijski i citogenetski podaci pri utvrđivanju dijagnoze mijelodisplastičnog sindroma.

REZULTATI: Ženskih pacijenata bilo je 18 (56 %). 14 (44 %) pacijenata nalazi se u rasponu od 70 do 79 godina dok je samo jedan pacijent bio zabrinjavajuće dobi od 18 godina. Pacijenti imaju sniženu koncentraciju hemoglobina i trombocita te povećan postotak blasta u koštanoj srži koji iznosi medijalno 7 %. 22 (69 %) pacijenata ima dokazane citogenetske abnormalnosti s GTG pruganjem i/ili FISH metodom. Pacijenti s citogenetskim abnormalnostima imaju nepovoljniju kliničku sliku, osobito pacijenti s -7/del(7q) abnormalnostima. GTG pruganjem najčešće se dijagnosticira del(5q) u 9 (41 %) pacijenata, dok FISH metodom -7 u 7 (32 %) pacijenata. 11 (50 %) pacijenata ima po jednu abnormalnost. Kompleksni kariotipi s četiri ili više abnormalnosti se pojavljuju u troje (14 %) pacijenata. Numeričke abnormalnosti su najčešće u 25 % svih pacijenata. 13 (40 %) pacijenata svrstava se u visoku i vrlo visoku grupu rizika prema revidiranom Internacionalnom prognostičkom sustavu bodovanja.

ZAKLJUČAK: Laboratorijska i demografska obilježja su u skladu sa smjernicama za dijagnozu mijelodisplastičnog sindroma. Citogenetske abnormalnosti se javljaju češće nego u drugim istraživanjima, no frekventnost pojedinih abnormalnosti je u skladu s drugim europskim istraživanjima.

KLJUČNE RIJEČI: citogenetske abnormalnosti; delecija; mijelodisplastični sindrom; monosomija

8. SUMMARY

Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome patients

OBJECTIVES: The aim of this research is to examine the prevalence of cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome patients.

STUDY DESIGN: Cross-sectional study on historical data

PARTICIPANTS (MATERIAL) AND METHODS: The cross-sectional study included 32 patients which were diagnosed with myelodysplastic syndrome in the Clinical Hospital Centre Osijek in the period from January 1, 2017 to December 31, 2021. The values of laboratory and cytogenetics features in determining the diagnosis of myelodysplastic syndrome were processed.

RESULTS: There were 18 (56 %) female patients. 14 (44 %) patients are in the range of 70 to 79 years, while only one patient was of a worrying age of 18 years. Patients have a reduced concentration of hemoglobin and platelets and an increased percentage of blasts in the bone marrow, which amounts to a median of 7 %. 22 (69 %) patients have proven cytogenetic abnormalities with GTG striping and/or FISH method. Patients with cytogenetic abnormalities have a less favorable clinical picture, especially patients with $-7/\text{del}(7q)$ abnormalities. GTG striping most often diagnosed $\text{del}(5q)$ in 9 (41 %) patients, while FISH method -7 in 7 (32 %) patients. 11 (50 %) patients have one abnormality each. Complex karyotypes with four or more abnormalities appeared in three (14 %) patients. Numerical abnormalities are most common in 25 % of all patients. 13 (40 %) patients are classified in the high and very high risk group according to the revised International Prognostic Scoring System.

CONCLUSION: Laboratory and demographic characteristics are in accordance with the guidelines for the diagnosis of myelodysplastic syndrome. Cytogenetic abnormalities occur more often than in other studies, but the frequency of certain abnormalities is in line with other European studies.

KEY WORDS: cytogenetic abnormalities; deletion; myelodysplastic syndrome; monosomy

9. LITERATURA

1. Marsa A, Ascanio M, Diaz-Garcia J, Darba J. Epidemiology, management and economic impact of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in Spain at the hospital level: a claims database analysis. *J Med Econ.* 2020;23(12):1477-84.
2. Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Rep.* 2015;10:272-81.
3. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Hemtol.* 1992;82(2):358-67.
4. Rådlund A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Engquist L. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Hematol.* 1995;54(3):153-6.
5. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, i sur. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2013;122(22):3616-27.
6. Perica D. Prognostički značaj citogenetike u mijelodisplastičnom sindromu [Diplomski rad] Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. 2017. Dostupno na adresi: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:350536> Datum pristupa: 4.8.2023.
7. Zahid MF, Malik UA, Sohail M, Hassan IN, Ali S, Shaukat MHS. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes: An overview. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017;11(3):231-39.
8. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hilderbrandt B, i sur. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood.* 2007;110(13):4385-95.
9. Sole F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luno E, i sur. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Br J Hematol.* 2000;108:346-56.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, i sur. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89(6):2079-88.
11. Hastings R, Howell R, Betts D, Porter S, Haferlach C, Dastugue N, i sur. Guidelines and quality assurance for acquired cytogenetics. *Eur Cytogenet Association Newsletter,* 2013;31:7-21.
12. Ogawa S. Genetics of MDS. *Blood.* 2019;133(10):1049-59.

13. Gređelj Šimec Nj, Kaić G, Škrtić A, Šiftar Z, Lasan-Trčić R, Valković T, i sur. Smjernice za dijagnozu i liječenje bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom. *Lijec Vjesn.* 2017;139:1-11
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, i sur. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
15. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, i sur. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.
16. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, i sur. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937-51.
17. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, i sur. Revised international scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120(12):2454-65.
18. Wang H, Wang XQ, XU XP, Lin GW. Cytogenetic features and prognosis analysis in Chinese patients with myelodysplastic syndrome: A multicenter study. *Ann Hematol.* 2010;89:535-44.
19. Chen B, Zhao WL, Jin J, Yue YQ, Cheng X, Chen XT, i sur. Clinical and cytogenetic features of 508 Chinese patients with myelodysplastic syndrome and comparison with those in Western countries. *Leukemia.* 2005;19:767-75.
20. Phrommin S, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Puaninta C, Pangjaidee N, Aungsuchawan S, i sur. Chromosomal Abnormalities in Myelodysplastic Syndrome Patients in Upper Northern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;3:639-45.
21. Wang X, Liu W, Wang M, Fan T, Li Y, Guo X, i sur. Cytogenetic characteristics of 665 patients with myelodysplastic syndrome in China: A single-center report. *Oncol Lett.* 2021;21:126
22. Kromreža hematoloških medicinskih sestara i tehničara. 25. listopada 2022. Svjetski dan MDS. Dostupno na adresi: <https://kromreza-hmst.hr/2022/10/25/25-listopad-2022-svjetski-dan-mds/> Datum pristupa: 18.8.2023.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI:

IME I PREZIME: Filip Petrik

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 6. 10. 1998., Vukovar

ADRESA STANOVANJA: Ulica Kralja Tomislava 92, Ilok

KONTAKT: +385 99 657 0407

E-MAIL: filip.petrik610@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2005. - 2013. Oš Julija Benešića, Ilok

2013. - 2017. Opća gimnazija, Srednja škola Ilok, Ilok

2017. - 2020. Preddiplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika,
Medicinski fakultet Osijek

2020. - Diplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika,
Medicinski fakultet Osijek

2022. - Preddiplomski studij Ekonomija i poslovna ekonomija,
Ekonomski fakultet u Osijeku