

5-azacitidin u liječenju mijelodisplastičnog sindroma

Grzelja, Mihael

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:813100>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mihael Grzelja

5-azacitidin u liječenju mijelodisplastičnog sindroma

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Kliničke Bolnice Merkur pod vodstvom prim. dr. sc. Inge Mandac Smoljanović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

5-AZA – 5-azacitidin

AML – akutna mijeloična leukemija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

DNAMT - DNA metiltransferaza

EB-1 – engl. *excess blast – 1* (MDS-EB-1)

EB-2 – engl. *excess blast – 2* (MDS-EB-2)

EMA – engl. *European Medicines Agency*

FAB – engl. *French-American-British*

FDA – engl. *Food and Drug Administration*

IKR – interkvartilni raspon

IPSS – engl. *International prognostic scoring system*

IPSS-R – engl. *Revised international prognostic scoring system*

KBM – Klinička bolnica Merkur

LDH – laktat dehidrogenaza

MDS – mijelodisplastični sindrom

WHO – engl. *World Health Organization*

WPSS – engl. *World Health Organization prognostic scoring system*

SADRŽAJ:
SAŽETAK
SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Općenito o mijelodisplastičnom sindromu	1
1.2. Etiopatogeneza	1
1.3. Klinička slika	2
1.4. Dijagnostika i prognostički rizik	3
1.5. Klasifikacije	4
1.6. Terapijski pristup.....	5
1.6.1. Liječenje MDS niskog rizika	5
1.6.2. Liječenje MDS visokog rizika	6
1.7. 5-azacitidin	7
1.7.1. Općenito	7
1.7.2. Farmakokinetika i farmakodinamika	7
1.7.3. Klinička djelotvornost	8
1.7.4. Rizici i nuspojave	9
2. HIPOTEZA.....	10
3. CILJEVI RADA.....	11
4. ISPITANICI I METODE	12
4.1. Ispitanici.....	12
4.2. Metode.....	12
5. REZULTATI.....	14
5.1. Populacija pacijenata	14
5.2. Povezanost broja ciklusa 5-AZA i ukupnog preživljenja pacijenata.....	15
5.3. Povezanost podtipa MDS i rizika po IPSS i ukupnog preživljenja pacijenata.....	17

5.4. Povezanost udjela blasta pri dijagnozi i ukupnog preživljenja pacijenata	20
5.5. Analiza laboratorijskih nalaza pri dijagnozi, prije prvog i nakon šestog ciklusa 5-AZA	21
6. RASPRAVA	22
7. ZAKLJUČCI	25
ZAHVALE	26
LITERATURA	27
ŽIVOTOPIS	30

SAŽETAK

Mihael Grzelja: 5-azacitidin u liječenju mijelodisplastičnog sindroma

Uvod: Mijelodisplastični sindrom (MDS) predstavlja skupinu malignih klonalnih hematoloških poremećaja s displazijom jedne ili više hematopoetskih loza u koštanoj srži, koji se očituje citopenijama i povećanim rizikom za razvoj akutne mijeloične leukemije. Za liječenje visokorizičnog MDS, od 2013.godine u Hrvatskoj je odobren 5-azacitidin (5-AZA).

Ciljevi istraživanja: Cilj ovog istraživanja je odrediti utjecaj 5-AZA na ishod liječenja pacijenata s visokorizičnim MDS u razdoblju od 1.1.2013. do 31.12.2021. u Kliničkoj bolnici Merkur.

Metode: Retrospektivno su analizirani podaci pacijenata s visokorizičnim MDS. U studiji je sudjelovalo 38 pacijenata (M:Ž=25:13), do završetka istraživanja 34 pacijenta su umrli. Analizirani su laboratorijski i morfološki podaci i ukupno preživljenje pacijenata. Podaci su analizirani Kaplan-Meierovom metodom, Log-rank testom i Mann-Whitney U testom.

Rezultati: Dokazano je duže ukupno preživljenje kod pacijenata liječenih s više od 12 ciklusa 5-AZA. Medijan preživljenja skupine s više od 12 ciklusa 5-AZA bio je 24 mjeseca, dok je medijan preživljenja pacijenata s manje od 12 ciklusa 5-AZA bio 11 mjeseci ($p=0.023$). Također je uočena viša razina kreatinina kod dijagnoze i niža vrijednost LDH prije prvog ciklusa u skupini preživjelih pacijenata.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja upućuju na učinkovitost 5-AZA u prvoj liniji liječenja MDS pacijenata visokog rizika, uz statistički značajnu razliku u produljenju preživljenja kod pacijenata koji su dobili najmanje 12 ciklusa 5-AZA.

Ključne riječi: MDS, 5-azacitidin, preživljenje

SUMMARY

Mihael Grzelja: 5-azacitidine in the treatment of myelodysplastic syndrome

Introduction: Myelodysplastic syndrome (MDS) represents a group of malignant clonal hematological disorders characterized by dysplasia in one or more hematopoietic lineages in the bone marrow, leading to cytopenias and an increased risk of developing acute myeloid leukemia. One therapeutic option for high-risk MDS is 5-azacitidine (5-AZA).

Aim: The aim of this study was to determine the impact of 5-AZA on the treatment outcome of patients with high-risk MDS from January 1, 2013, to December 31, 2021, at the Clinical Hospital Merkur.

Methods: Retrospective analysis was performed on data from patients with high-risk MDS. The study included 38 patients (M:F=25:13), at time of study conclusion, 34 patients died. Laboratory data and overall survival of the patients were analyzed. Data were analyzed using the Kaplan-Meier method, Log-rank test, and Mann-Whitney U test.

Results: A longer overall survival was observed in patients treated with more than 12 cycles of 5-AZA. The median survival of the group receiving more than 12 cycles of 5-AZA was 24 months, while the median survival of patients receiving less than 12 cycles was 11 months ($p=0.023$). Higher creatinine levels at diagnosis and lower LDH levels before the first cycle were observed in the group of surviving patients.

Conclusion: The results of this study highlight the efficacy of 5-AZA in the first-line treatment of high-risk MDS patients, with a statistically significant difference in overall survival extension observed in patients receiving at least 12 cycles of 5-AZA.

Keywords: MDS, 5-azacitidine, survival

1.UVOD

1.1. Općenito o mijelodisplastičnom sindromu

Mijelodisplastični sindrom (MDS), u nedavnoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije nazvan mijelodisplastične neoplazme, uključuje biološki i klinički heterogenu skupinu skupinu malignih klonalnih hematoloških poremećaja s displazijom jedne ili više hematopoetskih loza u koštanoj srži, poremećenom hematopoezom (perifernim citopenijama), a i povećanim rizikom za razvoj akutne mijeloične leukemije (AML). (1,2)

Epidemiološki podaci iz Sjedinjenih Američkih Država pokazuju da muškarci češće obolijevaju od MDS u usporedbi sa ženama.

Incidencija MDS kod muškaraca je 4.5 na 100000 stanovnika u godini dana, a kod žena 2.7 na 100000 stanovnika po godini dana. Medijan dijagnoze bolesti je 72 godine. Pojavnost MDS-a raste sa starošću. Slični epidemiološki podaci vrijede i za zemlje Europske unije. (3)

1.2. Etiopatogeneza

Iako je u posljednjih nekoliko godina došlo do mnogih otkrića u poznavanju molekularne osnove MDS, i danas je teško definirati uzrok bolesti. U većini slučajeva radi se o primarnom MDS, dok je manji dio slučajeva sekundarne naravi. Sekundarni MDS nastaje kao posljedica djelovanja mutagena/citostatika, najčešće povodom liječenja druge maligne hematološke bolesti (limfomi, akutne leukemije itd.), solidnih tumora ili zbog djelovanja toksične tvari kao što je benzen.

Najveća incidencija sekundarnog MDS kod terapije hematoloških bolesti je opažena sa citostaticima kao što su alkilirajuća sredstva (ciklofosfamid) i inhibitori topoizomeraze II (doksorubicin). (4,5)

Kao i druge neoplazme, MDS počinje genetskim mutacijama u jednoj hematopoetskoj matičnoj stanici koja dobiva sposobnost klonalne ekspanzije. Smatra se da do mutacija DNA dolazi zbog gubitka funkcije mitohondrija. Kao dokaz tome navodi se nakupljanje željeza u mitohondrijima promijenjenih stanica, u takozvanim *ring*

sideroblastima vidljivim kod pacijenata s MDS niskog rizika. (6) Pretpostavlja se da do te mutacije dolazi zbog mutacije SF3B1 gena, odgovornog za stvaranje proteina spliceosoma, budući da 80% pacijenata s uočljivim *ring sideroblastima* ima dokazanu mutaciju SF3B1. (7)

Također, prosječna dob pacijenta s MDS ukazuje na promjenu genetskog materijala, budući da je MDS uglavnom bolest starije populacije. U promijenjenim stanicama moguće je dokazati razne mutacije. U preko 50% slučajeva postoje mutacije gena splicing faktora (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2), zatim u oko 40% slučajeva epigenetskih regulatora metilacije DNA (DNMT3A, IDH1, IDH2) što vodi do povećane metilacije i posljedično supresije gena nužnih za regulaciju staničnog ciklusa. Zabilježene su i mutacije gena modifikacije histona, kohezinskih komponenti, transkripcijskih faktora, transduktora signala i tumorsupresora TP53. (8) Upravo otkriće ovih mutacija, poglavito epigenetskih mutacija regulatora metilacije DNA, je dovelo do upotrebe inhibitora DNA metiltransferaze kao terapije za MDS. Nakupljanjem mutacija klonalno promijenjene stanice, dolazi do progresije bolesti i pojave mijeloblasta u perifernoj krvi, a kod dijela pacijenata do razvoja AML.

1.3. Klinička slika

Simptomi i znaci MDS su nespecifični što otežava ranu dijagnozu. Oko polovice pacijenata je asimptomatsko te nalaz anemije, leukopenije ili trombocitopenije u perifernoj krvi zbog displastične hematopoeze, može postaviti sumnju na MDS.

Simptomi proizlaze iz poremećaja hematopoeze i uključuju umor, bljedilo i slabost kao posljedicu anemije, petehije, gingivalno krvarenje i hematome nakon manje traume zbog trombocitopenije i učestale infekcije zbog neučinkovite leukopoeze.

Najčešća su prisutni anemija i umor (kod 80% pacijenata), a budući da je većinom riječ o starijoj populaciji, često se inicijalno postavi kriva radna dijagnoza u vidu kroničnog zatajenja srca ili dispneje.

Trećina pacijenata javlja rekurentne infekcije, a samo 10% pacijenata se javlja liječniku zbog sklonosti krvarenju u obliku gastrointestinalnog krvarenja, hematurije i sličnih tegoba. Prilikom pregleda pacijenta može se palpirati jetra i/ili slezena zbog hepatosplenomegalije. (9)

1.4. Dijagnostika i prognostički rizik

Inicijalna obrada pacijenata sa sumnjom na MDS započinje detaljnom obradom krvnih nalaza. Najčešće se uoči postojanje anemije, a ponekad i trombocitopenija i/ili leukopenija. U početnoj obradi uz krvnu sliku, potrebno je odrediti broj retikulocita, jetrene (AST, ALT, GGT, bilirubin) i bubrežne (kreatinin, urea) funkcionalne testove, razinu željeza, zasićenost transferina (UIBC i TIBC), feritin, razinu beta2-mikroglobulina, koncentraciju eritropoetina, vitamina B12, folne kiseline. Zatim je potrebno učiniti citološki leukogram, citološku analizu aspirata koštane srži, biopsiju koštane srži, kariogram i fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH).

Proširena obrada uključuje protočnu citometriju punktata koštane srži, protočnu citometriju periferne krvi na CD55 i CD59, hemosiderin u urinu, Coombsov test i elektroforezu hemoglobina, određivanje hormona štitnjače, markere hepatitisa i serologiju na citomegalovirus i parvo-B19 virus. (10)

Prema konsenzusu Međunarodne radne skupine za MDS, minimalni dijagnostički kriteriji za dijagnozu MDS uključuju stabilnu citopeniju (najmanje 6 mjeseci, ukoliko nije prisutna bilinijska displazija ili specifičan kariotip, tada su dovoljna 2 mjeseca), te isključenje ostalih mogućih uzroka displazije i citopenije. Dijagnoza MDS zahtijeva barem jedan od tri kriterija:

- 1) Displazija na najmanje 10% jedne ili tri hematopoetske loze
- 2) Postotak blasta u koštanoj srži od 5 do 19%
- 3) Specifičan MDS-kariotip koji uključuje del5q, del20q, +8, -7 ili del7q. (11)

Uzevši u obzir sve navedene dijagnostičke postupke, zlatni standard za dijagnozu MDS je i dalje morfološka dijagnostika, odnosno analiza koštane srži.

Prognostički čimbenici u MDS ovise o bolesniku i aktivnosti bolesti. Parametri vezani uz bolesnika uključuju dob, komorbiditete i opće stanje bolesnika (tzv. „*performance status*“). Prognostički parametri vezani uz MDS uključuju morfološke i laboratorijske čimbenike, kao što su postotak blasta u koštanoj srži, citopenije i ovisnost o transfuziji.

IPSS (engl. *International prognostic scoring system*) i IPSS-R (engl. *Revised international prognostic scoring system*) su najčešće korišteni prognostički indeksi koji su temeljeni na postotku blasta u koštanoj srži, broju i složenosti citopenija i citogenetskim abnormalnostima. Postoje i drugi prognostički modeli kao što je WPSS (engl. *World Health Organization (WHO) classification based prognostic scoring system*), a u novije vrijeme i IPSS-M (međunarodni prognostički sustav bodovanja prema mutacijskom statusu). IPSS stratificira pacijente u četiri, IPSS-R u pet, a IPSS-M u šest kategorija rizika.

Parametri kao što su procjena celularnosti koštane srži, LDH, ovisnost o transfuzijama, serumski albumin i somatske mutacije također imaju prognostičku važnost. Somatske mutacije su neovisni prognostički čimbenici, ali je važno uzeti u obzir karakteristike mutacija (frekvencija, smještaj na genu) kako bi se potpuno razumjela njihova prognostička vrijednost. (12,13)

1.5. Klasifikacije

Nove spoznaje o dijagnostici i terapiji MDS doveli su do potrebe za međunarodnom klasifikacijom. FAB (francusko-američko-britanska) grupa za klasifikaciju hematoloških bolesti prva je definirala klasifikaciju MDS. Uključivala je pet kategorija MDS: refraktorna anemija s viškom blasta tip 1 (RAEB-1), refraktorna anemija s viškom blasta tip 2 (RAEB-2), refraktorna anemija s prstenastim sideroblastima (RARS), refraktorna anemija (RA) i KMML (kronična mijelomonocitna leukemija).

WHO je nekoliko puta revidirala klasifikaciju MDS. Isprva se temeljila na prisutnosti citopenija, citološkim značajkama kao što su displastične promjene na krvotvornim stanicama, udjelu patoloških prstenastih sideroblasta, postotku blasta u perifernoj krvi i aspiratu koštane srži te prisutnosti određenih citogenetskih abnormalnosti. Iduće revizije WHO klasifikacije temeljile su se na novim otkrićima u polju citogenetike. Dijagnoza se više ne oslanja na specifične citopenije, već se naglasak stavlja na stupanj displazije i postotak blasta. Tako WHO klasifikacije iz 2016. dijeli MDS na jednolinijske (MDS-SLD) i multilinijske displazije (MDS-MLD), prstenaste sideroblaste (MDS-RS), suvišak blasta (MDS-EB-1 i MDS-EB-2), MDS sa specifičnom citogenetičkom abnormalnosti, MDS s delecijom 5q i neklasificiran MDS (MDS-U).

(14–16) Najnovija WHO klasifikacija je iz 2022. godine i stavlja još veći naglasak na genetičku analizu stanica. MDS se tako dijeli na MDS definiran genetskim abnormalnostima (izolirana 5q delecija, SF3B1 mutacija, bialelna mutacija TP53 i druge) i MDS definiran morfologijom (MDS s malo blasta, hipoplastični, s povišenim blastima). (17)

1.6. Terapijski pristup

Kako je prognoza i tijek bolesti različit kod različitih oblika MDS, tako i terapijski pristup drugačiji. Izbor postupka liječenja najviše ovisi o riziku. Terapijski, pacijenti su podijeljeni u bolesnike s niskim i visokim rizikom:

- 1) Niski rizik (IPSS niski, intermedijarni-1; R-IPSS vrlo niski, niski, intermedijarni; WPSS vrlo niski, niski, intermedijarni)
- 2) Visoki rizik (IPSS intermedijarni-2, visoki; R-IPSS intermedijarni, visoki, vrlo visoki; WPSS visoki, vrlo visoki). (16)

1.6.1. Liječenje MDS niskog rizika

Budući da dio pacijenata s MDS niskog rizika nema simptomatsku bolest, i nisu ovisni o transfuzijama, u početku se samo ambulantno kontroliraju.

Ostalim pacijentima s MDS niskog rizika, a koji su simptomatski (dominantno ukoliko je prisutna anemija), liječenje ovisi o karakteristikama MDS niskog rizika. Na njihovu kvalitetu života utječu simptomi anemije, pa je najčešći prvi pristup transfuzijsko liječenje. Odluka o početku liječenja ovisi o razini hemoglobina i o komorbiditetima pacijenta. S vremenom zbog učestalijih transfuzija eritrocita, dolazi do nakupljanja željeza u organizmu, a da bi se to spriječilo, ili barem smanjilo, primjenjuju se kelatori željeza. Svim pacijentima potrebno je redovito kontrolirati razinu željeza i feritina u serumu, te ukoliko se razina feritina približava vrijednosti od 1000 µg/L u serumu, početi terapiju kelatorima željeza.

Kelatori željeza mogu izazvati nuspojave, te se stoga preporučuje redovito praćenje funkcije bubrega, jetre i krvnih nalaza. (10,18,19)

Umjesto učestalih transfuzija, mogu se koristiti lijekovi koji stimuliraju eritropoezu, poput eritropoetina. U liječenju MDS sa del5q primjenjuje se lenalidomid u dozi od 10mg dnevno kroz 21 dan, uz pauze od 7 dana po ciklusu. Lenalidomid se kod dijela pacijenata pokazao učinkovitim te pacijenti mogu izgubiti ovisnost o transfuzijama. (18)

U slučaju trombocitopenije, dio pacijenata će odgovoriti na agoniste trombopoetina kao što je eltrombopag, ali zbog povećanog rizika za progresiju bolesti u AML potrebna su daljnja istraživanja prije rutinske kliničke primjene. Umjesto agonista trombopoetina sigurnije je primijeniti transfuzije trombocita ako je kod pacijenata uočena sklonost krvarenju i nemaju druge pridružene bolesti kao kontraindikaciju. (10,19)

Danas je u raznim fazama istraživanja nekoliko različitih lijekova u liječenju MDS niskog rizika, od kojih je luspatercept dobio odobrenje FDA (engl. *Food and Drug Administration*) i EMA (engl. *European Medicines Agency*). (20)

1.6.2. Liječenje MDS visokog rizika

Kod MDS visokog rizika terapijski pristup je nešto drugačiji. Jedini način potpunog izlječenja pacijenata s MDS visokog rizika je alogenična transplantacija krvotvornih perifernih matičnih stanica. Kandidati su pacijenti s MDS intermedijarnog rizika po R-IPSS; mlađi od 70 godina (ukoliko hematološki tim procijeni da je bolesnik kandidat); prisutna visokorizična citogenetika; prisutna TP53, ASXL1 ili RUNX1 mutacija; refraktorna citopenija (Hb <80g/L, trombociti <30x10⁹/L, neutrofilni granulociti <0,3x10⁹/L) uz ovisnost o transfuzijama više od dva puta mjesečno; rani gubitak odgovora na eritropoetin; progresija bolesti nakon terapije lenalidomidom ili fibroza koštane srži stupnja 2 ili višeg; s del5q koji su izgubili odgovor na lenalidomid i TP53 mutacijom; mlađi od 50 godina s izoliranom simptomatskom anemijom, a koji su izgubili odgovor na eritropoetin i/ili ATG/imunosupresivno liječenje. Bolesnici sa HCT-CI indeksom >3 nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičkih stanica. (10,21)

Drugi modalitet liječenja predstavljaju hipometilirajući lijekovi poput 5-azacitidina i decitabina. Oni predstavljaju zlatni standard liječenja ako intenzivna kemoterapija nije opcija (primjerice zbog općeg lošeg stanja budući da se radi o pacijentima starije životne dobi i procjene da će teško podnijeti kemoterapiju) ili u periodu dok pacijent čeka na transplantaciju matičnih stanica. Terapija se daje najmanje 6 ciklusa, nakon čega se vrši evaluacija stanja citološkom analizom koštane srži te se potom terapija nastavlja ukoliko postoji zadovoljavajući terapijski odgovor, čak i stabilna bolest. Terapiju 5-azacitidinom treba nastaviti sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukoliko nema odgovora na terapiju hipometilirajućim lijekovima, nastavlja se liječenje potpornom terapijom (transfuzijsko liječenje), malim dozama citarabina ili ostalim oblicima poštenijeg liječenja prema odluci nadležnog tima. Kod dijela pacijenata kod kojih je došlo do progresije bolesti u AML, ukoliko su kandidati za intenzivno liječenje kemoterapijskim protokolima visokog intenziteta, potrebno je razmotriti neki od protokola liječenja AML. Dio pacijenata koji odgovori na intenzivnu kemoterapiju, i ukoliko imaju zadovoljavajući opći status bez značajnijih komorbiditeta, mogu biti prezentirani za alogeničnu transplantaciju perifernih matičnih stanica. (10,19)

1.7. 5-azacitidin

1.7.1. Općenito

5-azacitidin (5-AZA) je pirimidinski nukleozidni analog citidina. Prvi je put sintetiziran u 60-im godinama prošlog stoljeća. Ubrzo je uočeno antimikrobno, mutageno, leukopenično, citotoksično i antineoplastično djelovanje. Dok se kod solidnih tumora 5-AZA nije pokazao značajno koristan, pronašla se njegova svrha u liječenju AML i MDS. (22) Do pojave 5-AZA suportivna terapija MDS je bila jedini način borbe s MDS, budući da se intenzivna kemoterapija nije pokazala učinkovitom i predstavljala je rizik za pacijenta koji je najčešće starije životne dobi s nizom komorbiditeta. (23,24)

1.7.2. Farmakokinetika i farmakodinamika

5-azacitidin spada u skupinu hipometilirajućih lijekova odnosno inhibitora DNA metiltransferaze (DNAMT). Svoj učinak ostvaruje inkorporacijom u DNA i RNA. Ulazi u stanicu preko nukleozidnih transportera kao što je hENT1. Slijedom fosforilacija prelazi u 5-azacitidin-trifosfat koji se inkorporira u RNA, a manji dio 5-AZA je fosforiliran u 5-azacitidin-2'-deoksicitidin-trifosfat te se inkorporira u DNA gdje zamjenjuje citidin. DNA metiltransferaza (DNAMT) prepoznaje 5-AZA-gvanin-dinukleotid kao supstrat i započinje proces metilacije. Učestalim vezanjem dolazi do degradacije DNAMT i posljedično smanjenja metilacije u stanici. Promjenom obrazaca metilacije i ponovnom aktivacijom prigušenih gena dolazi do nestabilnosti u stanici i posljedične aktivacije apoptoze i inhibicije proliferacije. Oko 80-90% 5-AZA u stanici se veže za RNA gdje sudjeluje u inhibiciji proizvodnje proteina na ribosomima. Bitno je naglasiti da je za učinak 5-AZA potrebno da stanica bude u S fazi ciklusa. Tako su stanice koje se ne dijele (ili se dijele rijetko) relativno rezistentne na utjecaj 5-AZA. (23,25) Kod nižih doza 5-AZA ostvaruje hipometilirajući učinak, dok kod viših doza djeluje citotoksično. Većina prvotnih istraživanja temeljila se na maksimalnoj toleriranoj dozi i promatran je citotoksični učinak. Danas, sve veći interes dobivaju upravo niže doze koje posljedično imaju bolji profil nuspojava, odnosno podnošljivije su za bolesnike. (26)

5-AZA se primjenjuje intravenski ili supkutano. Postoje pripravci za oralnu primjenu, ali se ne preferiraju zbog nestabilnosti spoja. Parenteralna bioraspoloživost je oko 90%. Uobičajena doza je 75 mg/m² kroz 7 dana. Ciklus treba ponoviti svakih 28 dana. Eliminacija se poglavito vrši preko bubrega, a sam metabolizam 5-AZA nije u potpunosti razjašnjen, ali je poznato da nije posredovan putem jetrenih citokroma P450. (23) Poznata je interakcija s hidksiurejom budući da djeluje kao inhibitor ribonukleotid reduktaze, enzim koji metabolizira 5-AZA u aktivni oblik. Stoga primjena oba lijeka simultano dovodi do smanjene efikasnosti. (22)

1.7.3. Klinička djelotvornost

Europska EMA i američki FDA odobrili su 5-AZA za liječenje MDS intermedijarnog 2 i visokog rizika (IPSS), AML i kronične mijelomonocitne leukemije s 10-29% blasta bez mijeloproliferativnog poremećaja. (23)

Nekoliko je studija pokazalo efikasnost 5-AZA u liječenju visokorizičnog MDS. Najznačajnija je AZA-001 iz serije kliničkih studija CALG B (engl. *Cancer and Leukemia Group B*). Dokazano je značajno veće ukupno preživljenje (24.4 mjeseci) kod pacijenata s visokorizičnim MDS liječenim 5-AZA u odnosu na pacijente liječene suportivnom terapijom (15 mjeseci). Time je 5-AZA postao prvi lijek s dokazanim učinkom na visokorizični MDS u smislu povećanja ukupnog preživljenja i smanjenja progresije u AML. Ujedno se pokazalo da je dobro podnošljiv kod populacije starije od 75 godina. Značajno se istakla skupina pacijenata s mutacijama na kromosomu 7 kod kojih je uočen još bolji rezultat. Nasuprot tome, kod pacijenata s delecijom 5q kromosoma zabilježen je slabiji terapijski učinak. (22) U zadnjih nekoliko godina sistematski pregledi literature i meta-analize pokazuju skromnije rezultate. Tako su Hasegawa i suradnici meta-analizom na 16 studija opisali medijan ukupnog preživljenja od samo 16.4 mjeseci što je značajno kraće nego u AZA-001 studiji. (27)

1.7.4. Rizici i nuspojave

5-AZA se općenito dobro podnosi. Većina nuspojava dogode se tijekom prva 2 ciklusa i mogu dovesti do smanjenja doze ili prestanka terapijskog postupka. Treba imati na umu da će se učinak 5-AZA često pokazati nakon barem 4 ciklusa liječenja. Najznačajnije nuspojave su posljedica djelovanja na koštanu srž. Uključuju anemiju, neutropeniju i trombocitopeniju što posljedično dovodi do umora, slabosti, vrtoglavica, sklonosti infekciji (pneumonije) i krvarenju. Ostale nuspojave uključuju nefrotoksičnost (zbog ekskrecije bubregom), hepatotoksičnost (kontraindiciran kod pacijenata s malignomima jetre) i teratogenost. (22,23)

2. HIPOTEZA

Liječenje sa šest ili više ciklusa 5-azacitidina povećava preživljenje kod pacijenata s mijelodisplastičnim sindromom visokog rizika.

3. CILJEVI RADA

Primarni cilj:

Primarni cilj ovog rada je utvrditi povezanost broja ciklusa liječenja 5-azacitidinom s ukupnim preživljenjem kod pacijenata s MDS.

Sekundarni ciljevi:

1. Istražiti razlike laboratorijskih nalaza pacijenata podijeljenih u skupine ovisno o preživljenju na kraju studije.
2. Utvrditi postoji li utjecaj podtipa MDS na preživljenje bolesnika.
3. Pokazati postoji li povezanost udjela blasta u koštanoj srži pri dijagnozi s ukupnim preživljenjem kod pacijenata s MDS.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su pacijenti dijagnosticirani s MDS na Zavodu za hematologiju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničke bolnice Merkur (KBM), i koji su liječeni 5-AZA u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2021. godine. Ukupno je 45 pacijenata s MDS liječeno 5-AZA. Početak liječenja 5-AZA kod MDS-pacijenata koji su kod dijagnoze imali niski rizik po R-IPSS, započeto je u trenutku progresije bolesti prema visokom riziku.

Fenotip je određen sukladno WHO klasifikaciji (FAB i WHO iz 2016.).

Iz studije su isključeni pacijenti sa sindromom delecije 5q, MDS/MPN fenotipom, ako dijagnoza nije postavljena u KBM i kod kojih nisu bili potpuni podaci kod dijagnoze i tijeka bolesti.

Pacijenti su liječeni 5-AZA u ciklusima od 28 dana (7 dana aplikacije lijeka i 21 dan stanke). 5-AZA je primijenjen kao potkožna injekcija u dozi 75mg/m² površine tijela po danu.

Uz 5-AZA pacijenti su primali potpurnu terapiju u vidu transfuzije koncentrata eritrocita, trombocita i kelatora željeza (deferasiroks). Laboratorijski i morfološki nalazi su učinjeni kod postavljanja dijagnoze, prije prvog, nakon šestog i dvanaestog ciklusa liječenja. Kod postavljanja dijagnoze je učinjena i citološka punkcija koštane srži uz određivanje podtipa MDS i postotka mijeloblasta.

Podaci su prikupljeni iz Bolničkog informacijskog sustava KBM.

Istraživanje je provedeno po pravilima Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima na ljudima (WMA, 2008) uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBM.

4.2. Metode

Pacijenti su podijeljeni u skupine po različitim parametrima.

Glavna podjela pacijenata je na one koji su primili 6 ili više ciklusa 5-AZA i podjela na one koji su primili 12 ili više ciklusa 5-AZA. Zatim su podijeljeni po IPSS sustavu prognoze rizika (nizak rizik – IPSS *low* i *intermediate-1*; visok rizik – IPSS

intermediate-2 i *high*). Zbog nedostupnosti IPSS-R i WPSS statusa za sve pacijente, učinjena je samo podjela po IPSS.

Kako su praćeni pacijenti iz 2013. do 2021. godine, a nova WHO klasifikacija je iz 2022. godine, za određivanje podtipa MDS korištena je stara WHO klasifikacija iz 2016. godine i ranija po FAB-u.

Budući da samo mali udio (n=7, 18.4%) pacijenata nije klasificiran kao EB-1 ili EB-2 podtip, pacijenti su podijeljeni u EB-1/ne-EB-1 i EB-2/ne-EB-2 skupine.

Pacijenti su još podijeljeni ovisno o udjelu blasta u nalazu koštane srži kod postavljanja dijagnoze (<10% i ≥10%). Uspoređeni su laboratorijski nalazi između skupina pacijenata ovisno o preživljenju na kraju studije.

Za deskriptivnu statističku obradu korištene su osnovne mjere (aritmetička sredina, medijan, minimum, maksimum, standardna devijacija, interkvartilni raspon). Provjerena je normalnost distribucije Shapiro-Wilkovim testom. Za grafičku analizu preživljenja između skupina korištena je Kaplan-Meierova metoda, a za usporedbu razlika u preživljenju Log-rank test. Analizirane su razlike medijana vrijednosti laboratorijskih nalaza pomoću neparametrijskog testa Mann-Whitney U. Preživljenje je definirano odsustvom smrtnog ishoda u vremenskom rasponu studije. P-vrijednost manja od 0.05 smatra se statistički značajnim rezultatom.

Za statističku analizu podataka korišten je program IBM SPSS Statistics 26.0 (2019, IBM Corporation, Armonk, NY, SAD).

5. REZULTATI

5.1. Populacija pacijenata

Od ukupno 45 pacijenata dijagnosticiranih s MDS i liječenih 5-AZA u razdoblju od početka 2013. do kraja 2021. godine, 38 ih je zadovoljilo kriterije uključenja i isključenja iz studije.

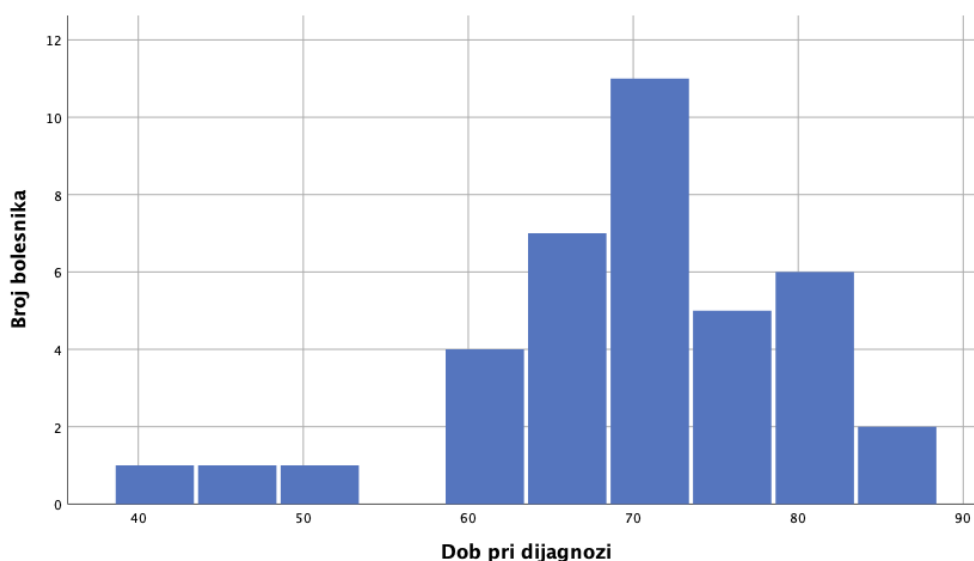
Iz studije isključeno je 7 pacijenata: jedan sa sindromom delecije 5q, dva pacijenta kojima je postavljena dijagnoza u drugim ustanovama van KBM, tri pacijenta s MDS/MPN fenotipom i jedan pacijent zbog nepotpunih nalaza.

Medijan dobi (IKR (interkvartilni raspon)) pacijenata iznosio je 70 (IKR 66-77) godina (Slika 1). Medijan dobi muškaraca bio je 70 (IKR 64-74) godina, a žena 72 (IKR 69-79) godina (Slika 2).

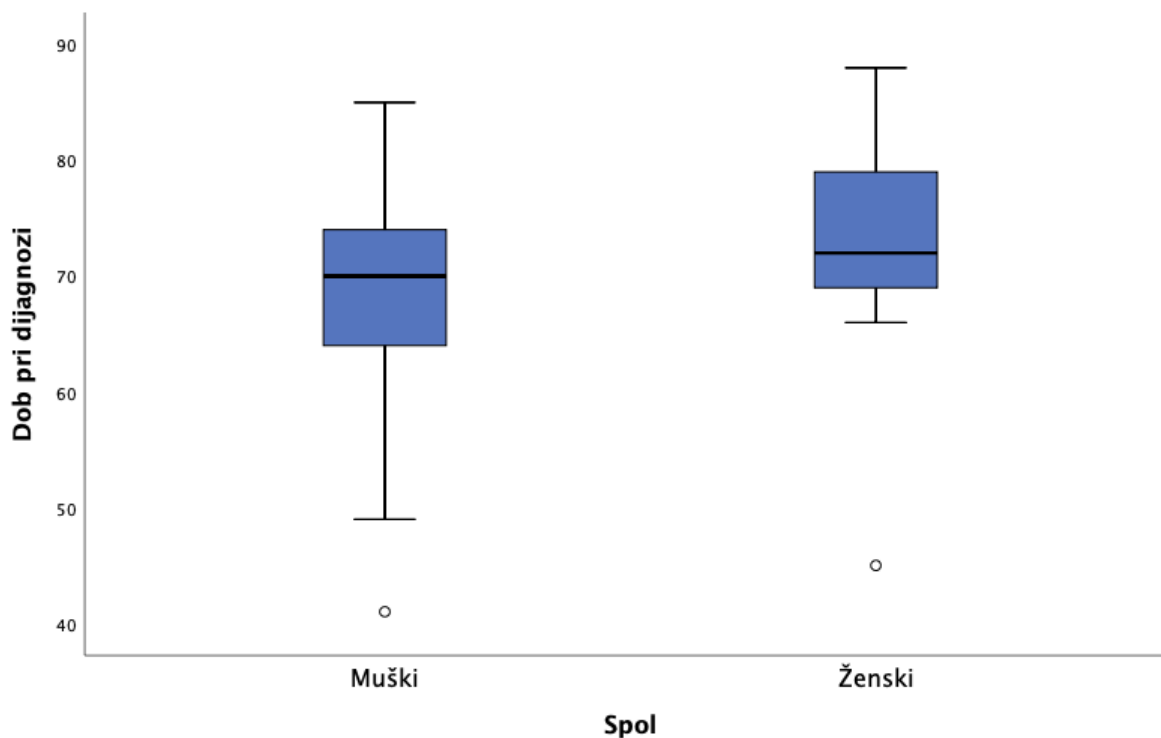
Gotovo dvije trećine uključenih pacijenata je bilo muškog spola (n=25, 65.8%), dok je nešto više od trećine bilo ženskog (n=13, 34.2%). Od 38 pacijenata, najviše ih je imalo podtipa EB-2 (n=24, 63.2%), zatim EB-1 (n=7, 18.4%), MDS-MLD (n=4, 10.5%), MDS-RCMD (n=2, 5.3%) i MDS-U (n=1, 2.6%).

Progresija u AML se javila kod (n=14, 36.8%) pacijenata.

U trenutku prikupljanja podataka do kraja 2022. godine, analizom je utvrđeno da je 34 (89.5%) pacijenata umrlo, a 4 je bilo preživjelih.



Slika 1. Raspodjela pacijenata s MDS po dobi pri dijagnozi



Slika 2. Raspodjela pacijenata s MDS po spolu i dobi

5.2. Povezanost broja ciklusa 5-AZA i ukupnog preživljenja pacijenata

Kod pacijenata liječenih 5-AZA sa šest ili više ciklusa, nije dokazano statistički značajno duže ukupno preživljenje u odnosu na pacijente liječene s manje od šest ciklusa ($\chi^2=0.876$, $p=0.349$, Slika 3).

Medijan preživljenja pacijenata liječenih s šest ili više ciklusa 5-AZA bio je 14 (IKR 8.75-24.75) mjeseci, a za pacijente koji su primili manje od šest ciklusa iznosio je 9 (IKR 5.25-22) mjeseci.

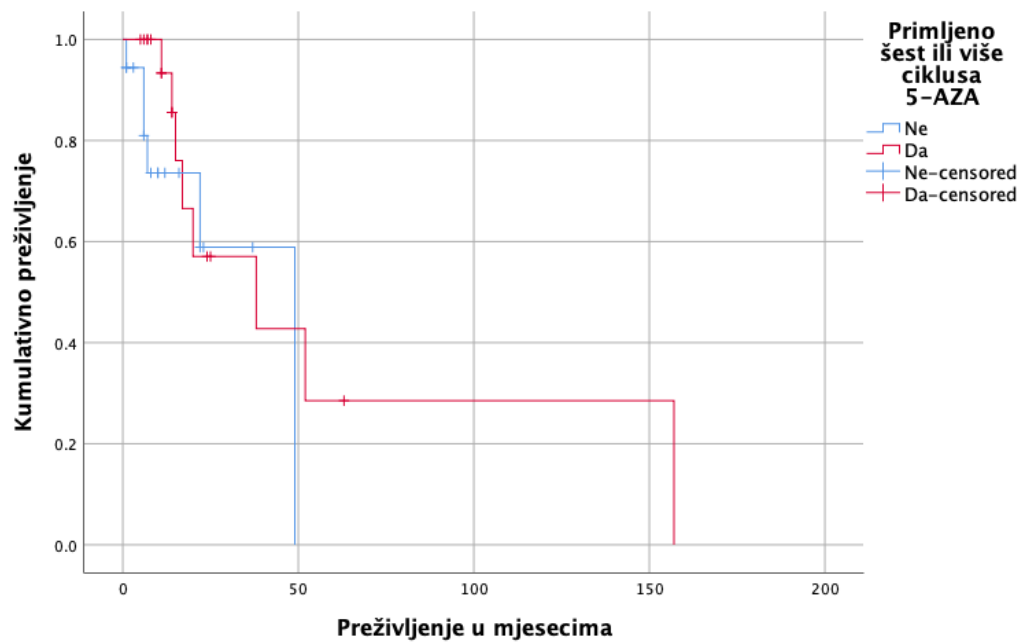
S druge strane, nakon 12 ciklusa liječenja 5-AZA uočena je značajna razlika u preživljenju pacijenata.

Medijan preživljenja pacijenata liječenih s 12 ili više ciklusa 5-AZA iznosio je 24 (IKR 8-52) mjeseca, dok je medijan preživljenja pacijenata liječenih s manje od 12 ciklusa iznosio 11 (IKR 6-16) mjeseci. Analiza preživljenja prikazana je Kaplan-Meierovom krivuljom (Slika 4), a Log-rank test pokazao je statistički značajan rezultat ($\chi^2=5.174$, $p=0.023$). Uz to, testirana je ovisnost ukupnog preživljenja o spolu i dobi kao provjera

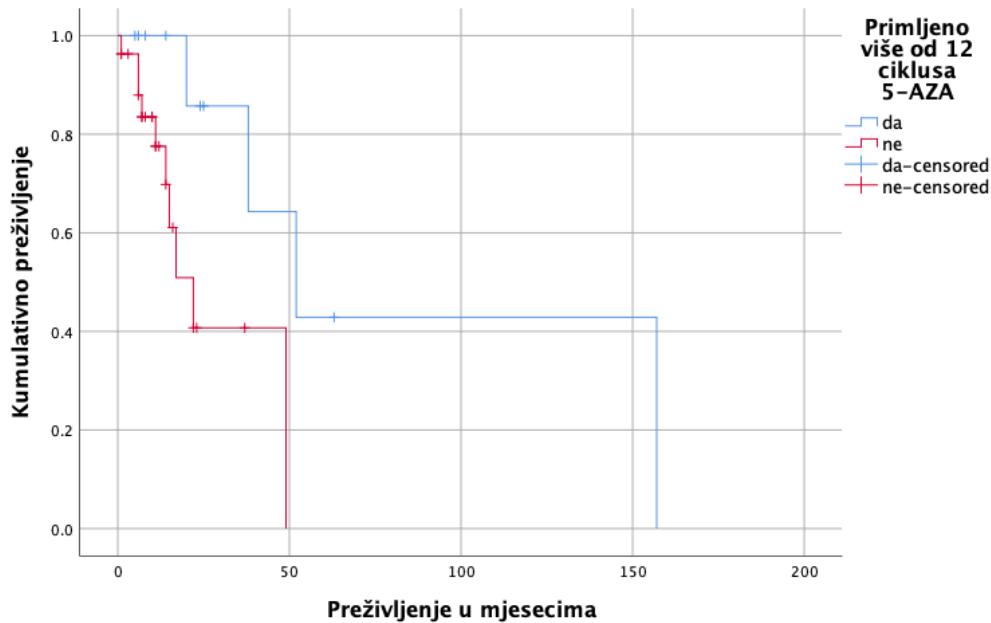
zbog mogućeg utjecaja na rezultat. Pacijenti su podijeljeni na mlađe i starije od 60 i 70 godina te po spolu. Nisu nađene statistički značajne razlike (Tablica 1).

Tablica 1. Značajnost razlike preživljenja za različite kategorije pacijenata

Log rank test χ^2	p
Dob do 60	0.517
Dob do 70	0.002
Spol	0.229



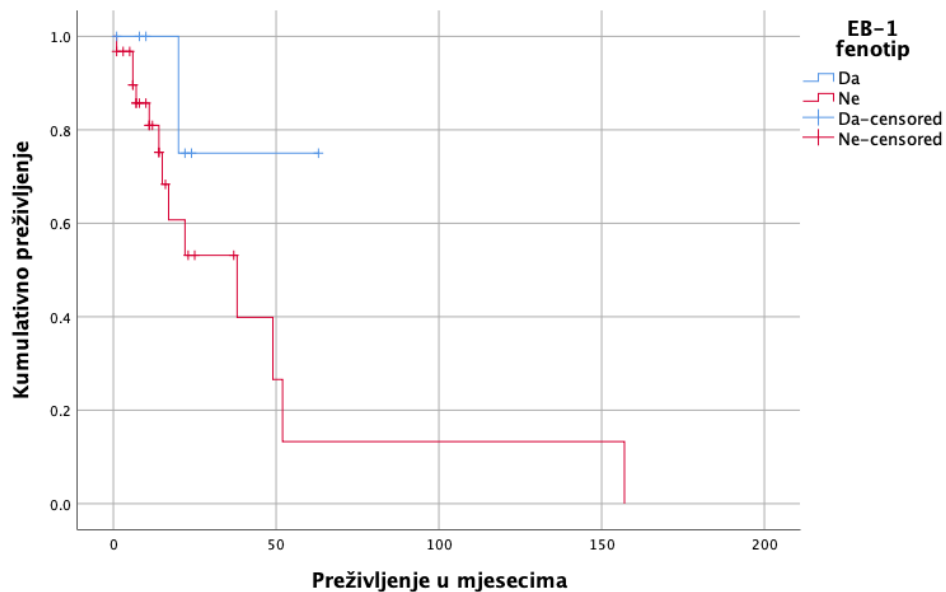
Slika 3. Ovisnost ukupnog preživljenja i šest ciklusa liječenja 5-AZA



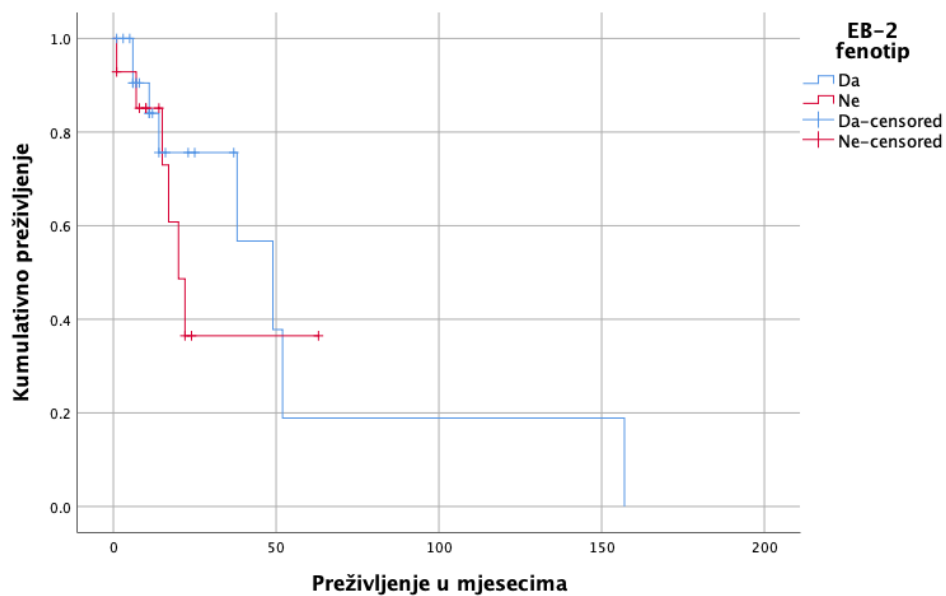
Slika 4. Ovisnost ukupnog preživljenja i 12 ciklusa liječenja 5-AZA

5.3. Povezanost podtipa MDS i rizika po IPSS i ukupnog preživljenja pacijenata

Većina pacijenata je EB-2 ili EB-1 fenotipa te je stoga testirana ovisnost ukupnog preživljenja i spomenuta dva fenotipa. Pacijenti s EB-1 fenotipom su imali prosječno preživljenje 52.3 (± 9.3) mjeseci, dok je skupina neEB-1 fenotipa imala prosječno preživljenje 45.4 (± 15.4) mjeseci. Usprkos postojanju tendencije dužem preživljenju, nema dokazane statističke značajnosti ($\chi^2=1.939$, $p=0.164$) (Slika 5). Nasuprot tome, EB-2 skupina pacijenata se ne razlikuje po preživljenju od neEB-2 skupine ($\chi^2=0.482$, $p=0.488$) (Slika 6).

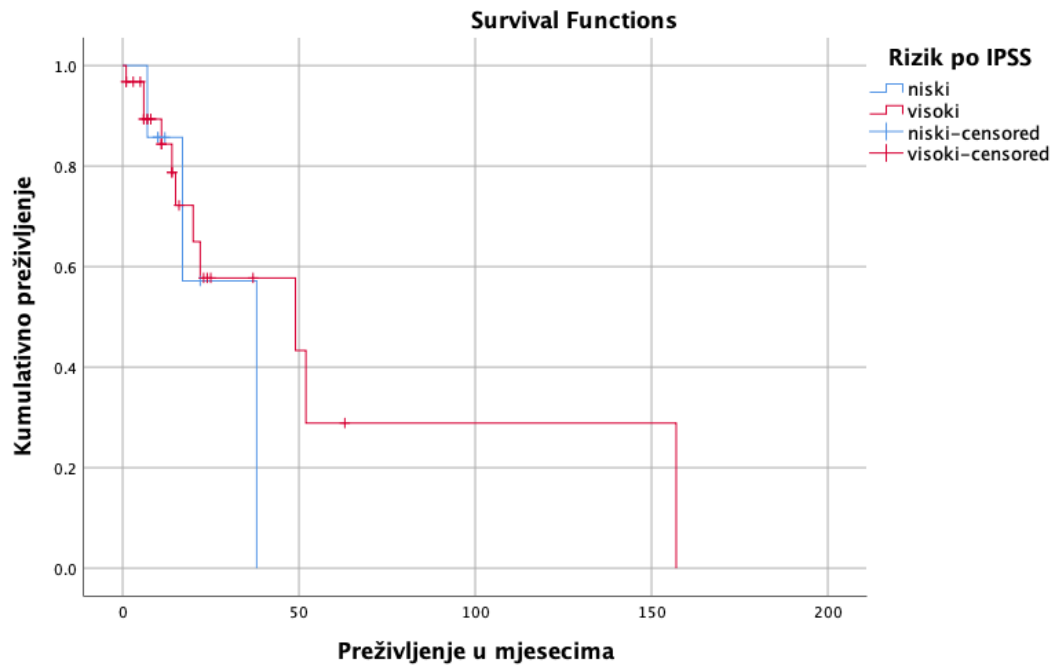


Slika 5. Ovisnost ukupnog preživljenja i EB-1 fenotipa



Slika 6. Ovisnost ukupnog preživljenja i EB-2 fenotipa

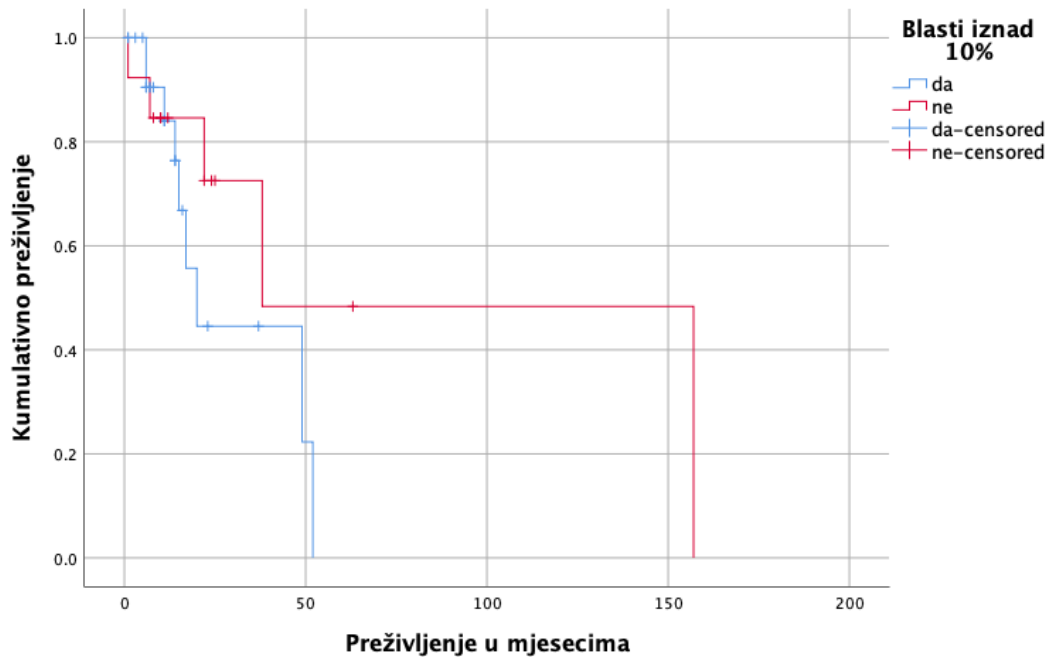
Kao prognostički čimbenik, analizirana je ovisnost rizika po IPSS i ukupnog preživljenja. Većina je pacijenata bila visokog rizika po IPSS (n=31, 81.6%) kod dijagnoze, dok je manji dio pacijenata bio MDS niskog ili intermedijarnog rizika-1, a kod progresije MDS i porasta IPSS su uključeni u terapiju 5-azacitidinom (n=7, 18.4%). Nije pokazana značajna razlika preživljenja tih dviju skupina ($\chi^2=0.391$, $p=0.532$) (Slika 7).



Slika 7. Ovisnost ukupnog preživljenja i IPSS rizika

5.4. Povezanost udjela blasta pri dijagnozi i ukupnog preživljenja pacijenata

Skupina pacijenata s udjelom blasta <10% (prosječno preživljenje 88.4 ± 30.9 mjeseci) nije imala značajno duže ukupno preživljenje od skupine pacijenata s udjelom blasta ≥10% (prosječno preživljenje 30.4±5.8 mjeseci) kod postavljanja dijagnoze ($\chi^2=1.616$, $p=0.204$), iako je uočljiva separacija krivulja (Slika 8).



Slika 8. Ovisnost ukupnog preživljenja i razine blasta pri dijagnozi

5.5. Analiza laboratorijskih nalaza pri dijagnozi, prije prvog i nakon šestog ciklusa 5-AZA

Uspoređeni su medijani vrijednosti laboratorijskih nalaza pomoću Mann-Whitney U testa zadanih skupina. Istaknuli su se rezultati prikazani u Tablici 2.

Tablica 2. Razlike u medijanima laboratorijskih nalaza između preživjelih i preminulih pacijenata

Nalaz	Smrtni ishod	N	Min	Max	Medijan	IKR	MW U	P
Kreatinin kod dijagnoze (μmol/L)	Da	11	60	129	71	62-75	55	0.048
	Ne	18	60	152	78.5	70-98.75		
Kalij prije prvog ciklusa (mmol/L)	Da	10	3.6	4.6	4.2	4.05-4.5	50	0.053
	Ne	18	4	5.5	4.5	4.275-4.625		
LDH prije prvog ciklusa (U/L)	Da	8	186	1615	449.5	310.5-708	29	0.032
	Ne	16	138	790	211.5	162.75-315		
LDH nakon šestog ciklusa (U/L)	Da	5	197	707	272	232.5-492	10	0.066
	Ne	10	116	461	182.5	132.25-251.5		

6. RASPRAVA

S obzirom da je 5-AZA registriran za liječenje MDS visokog rizika u Republici Hrvatskoj 2013. godine, cilj rada bio je na nasumičnom uzorku pacijenata u Referentnom centru za dijagnostiku i liječenje MDS, analizirati učinak 5-AZA na preživljenje pacijenata.

Kao primarni cilj ove studije, napravljena je analiza preživljenja pacijenata podijeljenih u skupine ovisno o tome jesu li liječeni sa šest (ili više) ciklusa 5-AZA.

Podjela pacijenata po ciklusima terapije je određena prema podacima iz studija u kojima su pacijenti liječeni s minimalno šest terapijskih ciklusa 5-AZA (28).

Iako nije dokazano bolje ukupno preživljenje u skupini pacijenata koji su primili više ciklusa, literatura (28,29) pokazuje drugačije rezultate.

Kao moguće objašnjenje, u obzir je potrebno uzeti ograničenja studija koje uključuju stariju populaciju s multiplim komorbiditetima, relativno mali broj pacijenata, nedokumentirane uzroke smrti pacijenata (povezane ili nepovezane s MDS), moguće komplikacije tijekom trajanja liječenja i činjenica da je dio trajanja studije u vrijeme pandemije COVID-19.

U skladu s tim određen je drugi granični broj ciklusa terapije.

Određena je granica od 12 ciklusa, odnosno dvostruko više nego u prvoj podjeli. Rezultati su ovaj put značajni ($p=0.023$) i time je dokazano duže ukupno preživljenje pacijenata liječenih s najmanje 12 ciklusa 5-AZA. Poznato je da primjena 5-AZA u liječenju visokorizičnog MDS povećava ukupno preživljenje kod pacijenata s visokorizičnim MDS (IPSS *intermediate-2* i *high*) u odnosu na kontrolnu skupinu liječenu transfuzijskim pripravcima. (23)

U ovom radu su analizirane dvije skupine pacijenata s MDS liječenih s 5-AZA.

Isključenjem drugih faktora koji bi mogli utjecati na rezultat (dob, spol), potvrđena je težina rezultata, odnosno moguća interferencija konstitucijskih faktora na rezultate istraživanja. Naime, iako je medijan dobi pacijenta iz ove studije 70 godina, nije pokazano duže ukupno preživljenje u onih mlađih od 60 ili mlađih od 70 godina. Analizom dobno-spolnih karakteristika ispitanika, potvrđeno je da je MDS uistinu dob starije populacije, a u ovom slučaju poglavito zahvaća muškarce u omjeru M:Ž=1.92 (M:Ž=25:13), što odgovara saznanjima iz dostupne literature u kojima se navodi omjer M:Ž=1.67. (3,30)

Nadalje, kako je većina pacijenata EB-1 i EB-2 fenotipova, analizirano je preživljenje tih podtipova MDS. Iako nema značajno dužeg preživljenja ni jednog od promatranih podtipova MDS, skupina pacijenata s EB-1 podtipom pokazuje tendenciju ($p=0.164$) značajnosti rezultata. U prilog tome ide niža razina blasta u koštanoj srži pri dijagnozi, budući da je EB-1 podtip određen upravo citološkom analizom koštane srži gdje je 5-9% stanica opisano kao blasti. (31) Također progresija MDS u AML je češća u pacijenata s EB-2 nego s EB-1. (32)

Kako udio blasta ima utjecaj na tijek i ishod bolesti, analiziran je i odnos udjela blasta i preživljenja pacijenata. Uzeta je granična vrijednost od 10% koja diferencira MDS niskog rizika prema visokom riziku. U literaturi su uzete različite granične vrijednosti kao što je 5%, 10% i 15%. (33) Iako nema značajnog rezultata ($p=0.204$), postoji tendencija značajnosti i separacija krivulja u Kaplan-Meierovoj analizi. Prosječna vremena preživljenja se prilično razlikuju između skupine s udjelom blasta $<10\%$ (88.4 ± 30.9 mjeseci za skupinu) i skupine s udjelom blasta $>10\%$ (30.4 ± 5.8 mjeseci). Bitno je napomenuti kako se u ovoj analizi preživljenja uspoređivao udio blasta u koštanoj srži kod dijagnoze te je taj nalaz potrebno periodično ponavljati tijekom liječenja pacijenata, pogotovo onih s agresivnijom kliničkom slikom.

Osim analize preživljenja, analizirani su laboratorijski nalazi (kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, biokemijska analiza krvi) svih pacijenata u tri vremenske točke (kod postavljanja dijagnoze, prije prvog ciklusa i na kraju šestog ciklusa). Uspoređeni su medijani između preživjelih i preminulih pacijenata za vrijeme trajanja studije. Većina laboratorijskih nalaza se nije razlikovala između te dvije skupine pacijenata. Ističu se kreatinin kod dijagnoze ($p=0.048$) i LDH prije prvog ciklusa ($p=0.032$).

Kreatinin kod dijagnoze je bio viši u skupini preživjelih pacijenata (medijan $78.5 \mu\text{mol/L}$, IKR $70-98.75 \mu\text{mol/L}$) nego u skupini preminulih (medijan $71 \mu\text{mol/L}$, IKR $62-75 \mu\text{mol/L}$). Kako su i medijan i IKR vrijednosti kreatinina u rasponu referentnih vrijednosti, pacijenti su imali zadovoljavajuće testove funkcije bubrega za terapiju transfuzijom. Usprkos tome, korisno je usmjeriti pažnju na vrijednosti kreatinina kod pacijenata koji su kandidati za transfuzijsku terapiju budući da su pacijenti koji primaju

redovite transfuzije pod većim rizikom za akutno oštećenje bubrega. (34) Jednako tako, uznapredovala dob pacijenata predstavlja rizični čimbenik za akutno oštećenju bubrega (35), a upravo je MDS bolest starije populacije. Pacijenti koji boluju od MDS uz transfuzijsko liječenje su često liječeni kelatorima željeza (deferasiroks) čija je moguća nuspojava povećanje kreatinina odnosno smanjenje bubrežne filtracijske funkcije. (36) Ta nuspojava je jače izražena kod starije populacije budući da se za istu primijenjenu dozu postižu više plazmatske koncentracije deferasiroksa. (37)

Medijan vrijednosti LDH prije prvog ciklusa je bio dvostruko viši u skupini preminulih pacijenata (211.5 naspram 449.5 U/L) nego u skupini preživjelih ($p=0.032$). Uz to postoji tendencija značajnosti ($p=0.066$) razlike medijane vrijednosti LDH nakon šest ciklusa 5-AZA između skupina (preživjeli 182.5, preminuli 272 U/L). Poznato je da pacijenti s povišenim LDH kod dijagnoze MDS imaju kraće ukupno preživljenje, iako liječenje 5-AZA pogoduje i toj skupini pacijenata u produženju preživljenja. (38,39) Čak se razmatra mogućnost dodavanja dodatnih parametara u IPSS s ciljem povećanja prediktivne vrijednosti i točnosti bodovnog sustava. (40) Prema tome, bitno je pratiti dinamiku kretanja LDH u pacijenata s MDS zbog prediktivne važnosti tog laboratorijskog parametra.

Za postizanje boljeg kliničkog ishoda, istražuju se novi modaliteti liječenja uz postojeće hipometilirajuće lijekove. Korisnim se pokazao venetoklaks, inhibitor antiapoptotičkog proteina B-staničnog limfoma 2. U kombinaciji s hipometilirajućim lijekom poput 5-AZA, venetoklaks ima dokazane koristi za pacijente s MDS. (41) Kako bi se postiglo duže ukupno preživljenje pacijenata s MDS, od iznimne je važnosti produljiti period do transformacije visokorizičnog MDS u AML. 5-AZA smanjuje rizik od transformacije u AML, ali rizik je i dalje visok. Također, ako se dogodi transformacija, za pacijente koji su ranije liječeni hipometilirajućim lijekom očekivan je loš ishod. (42)

Buduće studije koje uključuju veći broj pacijenata, analiziraju više parametara (npr. Somatske mutacije, protočna citometrija) i isključuju slučajeve koji se po novoj WHO klasifikaciji smatraju AML, mogu pridonijeti sveobuhvatnom razumijevanju utjecaja 5-AZA na klinički tijek i ishod liječenja pacijenata s MDS

7. ZAKLJUČCI

Temeljem dobivenih rezultata, iako hipoteza nije potvrđena, možemo utvrditi klinički značaj 5-AZA u liječenju pacijenata s MDS visokog rizika u vidu produženog ukupnog preživljenja pacijenata. Dokazano je duže ukupno preživljenje u pacijenata ukoliko su liječeni sa 5-AZA u trajanju minimalno 12 ciklusa, iako se krivulje preživljenja pacijenata sa visokorizičnim MDS nisu statistički značajno popravile u zadnjih 20 godina otkad je 5-AZA ušao u svijet hematologije.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prim. dr. sc. Ingi Mandac Smoljanović na strpljenju, savjetima i utrošenom vremenu tijekom izrade ovog rada. Također, hvala prof. dr. sc. Milanu Miloševiću na pomoći sa statističkom obradom podataka. Zahvaljujem na pomoći kolegama Emi Turkalj i Ivanu Tečeru na pomoći s prikupljanjem podataka. Naposljetku, želim se zahvaliti svojoj obitelji na pomoći i strpljenju u proteklih šest godina.

LITERATURA

1. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2793–803.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703–19.
3. Volpe VO, Garcia-Manero G, Komrokji RS. SOHO State of the Art & Next Questions: Myelodysplastic Syndromes: A New Decade. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Jan;22(1):1–16.
4. Calvete O, Mestre J, Jerez A, Solé F. The Secondary Myelodysplastic Neoplasms (MDS) Jigsaw. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 26;15(5):1483.
5. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev*. 2019 Mar;34:1–15.
6. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: “2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management.” *Am J Hematol*. 2019 Apr 24;94(4):475–88.
7. Palomo L, Solé F. SF3B1: the lord of the rings in MDS. *Blood*. 2020 Jul 9;136(2):149–51.
8. Haferlach T. The Molecular Pathology of Myelodysplastic Syndrome. *Pathobiology*. 2019;86(1):24–9.
9. Hofmann WK, Koeffler HP. Myelodysplastic Syndrome. *Annu Rev Med*. 2005 Feb 1;56(1):1–16.
10. Gredelj Šimec N, Kaić G, Škrtić A, Jelić Puškarić B, Mandac Rogulj I, Zatezalo V, et al. Smjernice za dijagnozu i liječenje bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom. *Liječnički vjesnik*. 2017 May;139(1–2).
11. Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from MDS and Clinical Implications. *Pathobiology*. 2019;86(1):30–8.
12. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Annals of Oncology*. 2021 Feb;32(2):142–56.
13. Wang F, Ni J, Wu L, Wang Y, He B, Yu D. Gender disparity in the survival of patients with primary myelodysplastic syndrome. *J Cancer*. 2019;10(5):1325–32.
14. Bennett JM. Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Nov;16(11):607–9.
15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
16. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017 Jan;15(1):60–87.
17. Zhang Y, Wu J, Qin T, Xu Z, Qu S, Pan L, et al. Comparison of the revised 4th (2016) and 5th (2022) editions of the World Health Organization classification of myelodysplastic neoplasms. *Leukemia*. 2022 Dec 12;36(12):2875–82.

18. Giagounidis A. Current treatment algorithm for the management of lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):453–9.
19. Steensma DP. Myelodysplastic Syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):969–83.
20. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):140–51.
21. Mandac Smoljanović I, Mitrović Z, Rončević P, Galušić D, Valković T, Zatezalo V, et al. Preporuke za liječenje mijelodisplastičnog sindroma Radne skupine za mijelodisplastični sindrom [Internet]. Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti - KROHEM. Zagreb. 2022 [cited 2023 May 31]. Available from: <https://www.kroh.hr/mijelodisplastichni-sindrom-mds/>
22. Müller A, Florek M. 5-Azacytidine/Azacitidine. 2010;184:159–70.
23. Krawczyk J, Keane N, Freeman CL, Swords R, O'Dwyer M, Giles FJ. 5-Azacytidine for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jun 27;14(9):1255–68.
24. Laranjeira ABA, Hollingshead MG, Nguyen D, Kinders RJ, Doroshow JH, Yang SX. DNA damage, demethylation and anticancer activity of DNA methyltransferase (DNMT) inhibitors. *Sci Rep*. 2023 Apr 12;13(1):5964.
25. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*. 2008 Jul 1;123(1):8–13.
26. Pleyer L, Greil R. Digging deep into “dirty” drugs – modulation of the methylation machinery. *Drug Metab Rev*. 2015 Apr 3;47(2):252–79.
27. Hasegawa K, Wei AH, Garcia-Manero G, Daver NG, Rajakumaraswamy N, Iqbal S, et al. Azacitidine Monotherapy in Patients With Treatment-Naïve Higher-risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Feb;23(2):127–37.
28. Magalhães SMM, Chauffaille M de LLF, Velloso EDRP, Buzzini R, Bernardo WM. Part 5: Myelodysplastic syndromes—Treatment of high-risk disease. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Jul;40(3):278–82.
29. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):223–32.
30. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008 Jul 1;112(1):45–52.
31. Dotson JL, Lebowicz Y. Myelodysplastic Syndrome. Treasure Island FL; 2023.
32. Ucar MA, Tombak A, Dagdas S, Akdeniz A, Ceran F, Neselioglu S, et al. Is dynamic thiol/disulfide homeostasis associated with the prognosis of myelodysplastic syndrome? *J Med Biochem*. 2019 Nov 9;0(0).
33. Huber S, Haferlach T, Müller H, Meggendorfer M, Hutter S, Hoermann G, et al. MDS subclassification—do we still have to count blasts? *Leukemia*. 2023 Apr 22;37(4):942–5.
34. Teli A, Ghatnatti R. Association between blood transfusion and serum creatinine as a major risk factor in patients undergoing cardiac surgeries: An observational study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2020;(0):1.

35. Funk I, Seibert E, Markau S, Girndt M. Clinical Course of Acute Kidney Injury in Elderly Individuals Above 80 Years. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):947–55.
36. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1–Risk Myelodysplastic Syndromes. *Ann Intern Med.* 2020 Apr 21;172(8):513.
37. Marini V, Pinto VM, Stella M, Fucile C, Lantieri F, Luci G, et al. Effect of Aging on Deferasirox Therapy in Transfusion-dependent Patients. A Prospective-Retrospective, Cohort-study. *Curr Drug Metab.* 2022 Nov;23(13):1072–9.
38. Moon JH, Kim SN, Kang BW, Chae YS, Kim JG, Baek JH, et al. Predictive value of pretreatment risk group and baseline LDH levels in MDS patients receiving azacitidine treatment. *Ann Hematol.* 2010 Jul 17;89(7):681–9.
39. Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, Meidlinger P, Fonatsch C, Jordan JH, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2001 Apr;25(4):287–94.
40. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Fonatsch C, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia.* 2005 Dec 29;19(12):2223–31.
41. Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, Joshi PK, et al. Myelodysplastic Syndromes and Modalities of Treatment: An Updated Literature Review. *Cureus.* 2021 Dec 2;
42. Kota V, Ogbonnaya A, Farrelly E, Schroader BK, Raju A, Kristo F, et al. Clinical impact of transformation to acute myeloid leukemia in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Future Oncology.* 2022 Nov;18(36):4017–29.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 14.05.1998. u Zagrebu. Živim u Zlataru, gdje sam pohađao osnovnu školu i opću gimnaziju. Nakon maturiranja s odličnim uspjehom, 2017. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobitnik sam Dekanove nagrade za akademski uspjeh 2020. godine. Sudjelovao sam u nastavi kao demonstrator na vježbama iz kliničke propedeutike, fiziologije, imunologije, medicinske biologije i medicinske fizike i biofizike. Od 2021. godine član sam vodstva Studentske sekcije za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu. U slobodno vrijeme bavim se sportom (fitnes, planinarenje, trčanje).