

Novinky v klasifikaci MDS a stanovení prognózy dle WPSS

Žídková M., Voglová J., Bělohávková P., Vrbacký F.

II. interní klinika- oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové a LF UK

Souhrn

Myelodysplastický syndrom představuje heterogenní skupinu klonálních hematopoetických onemocnění. Pro optimální léčbu je důležitá správná klasifikace a určení prognózy. Na WHO klasifikaci založený prognostický skórovací systém slouží k přesnějšímu odhadu mediánu celkového přežití a progresu do akutní myeloidní leukemie nejen v době stanovení diagnózy, ale také v celém dalším průběhu onemocnění.

Klíčová slova: myelodysplastický syndrom, klasifikace

Summary

Žídková M., Voglová J., Bělohávková P., Vrbacký F.: News in classification of MDS and evaluation of prognosis by WPSS

Myelodysplastic syndromes represent a heterogenous group of clonal hematopoietic disorders. Accurate classification and prediction of survival are essential for selection of optimal therapy. The WHO classification-based prognostic scoring system permits more useful dynamic estimation of survival and risk of AML transformation in individual patients not only at the time of diagnosis but also throughout the course of their disease.

Key words: myelodysplastic syndrome, classification

Transfuze Hematol. dnes, 16, 2010, No. 1, p. 42–46.

Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) je skupina heterogenních klonálních hematopoetických onemocnění, charakterizovaná postupným selháním kostní dřeně s neefektivní hematopoézou, morfologickou dysplazií a zvýšenou pravděpodobností vzniku akutní myeloidní leukemie (AML) (1, 2). MDS se dělí na primární, de novo vzniklý a sekundární, např. po léčbě cytostatiky. Incidence MDS narůstá s věkem. Jednotlivé jednotky se mezi sebou statisticky významně liší mediánem celkového přežití a pravděpodobností vývoje v akutní leukemii, proto správná klasifikace a určení prognózy je stěžejní ke zvolení optimálního terapeutického postupu.

Klasifikace MDS

Nejnámější a doposud mnohými lékaři stále používaná je FAB klasifikace (Francouzsko-Americko-Britská) z roku 1982 viz tabulka 1.

FAB klasifikace rozděluje MDS do pěti subtypů na zá-

kladě procenta blastů v periferní krvi, kostní dřeni a procenta prstenčitých sideroblastů. Nevýhodou FAB klasifikace je, že i v rámci jednoho subtypu obsahuje heterogenní jednotky, které se od sebe statisticky významně liší mediánem celkového přežití a pravděpodobností vývoje do akutní leukemie. To je dáno zejména tím, že FAB klasifikace nerozlišuje počet jednotlivých dysplastických linií a uvnitř jednotlivých subtypů je široké rozmezí blastů, zejména pak ve skupině RAEB. Novější je klasifikace z roku 2002, tzv. WHO klasifikace (World Health Organization), viz tabulka 2.

WHO klasifikace již rozlišuje dysplazie v jedné či více myeloidních řadách. Ve skupině onemocnění RAEB rozlišuje na základě procenta blastů v kostní dřeni typ RAEB I a RAEB II. WHO klasifikace MDS má nižší kritérium pro počet blastů v kostní dřeni, které již splňují podmínky pro vznik akutní myeloidní leukemie a to 20 % versus 30 % (dle FAB), proto vypouští jednotku RAEBt, která již dle WHO klasifikace splňuje kritéria pro akutní myeloidní leukemii. Dále je chronická myelomonocytární leukemie (CMML) nově zařazena mezi překryvné

Tab. 1. FAB klasifikace.

	Blasty v kostní dřeni	Blasty v periferní krvi	Počet prstenčitých sideroblastů
RA	< 5 %	< 1 %	< 15 %
RARS	< 5 %	< 1 %	> 15 %
RAEB	5–20 %	< 5 %	různé
RAEB-t	21–30 %	5–20 %	různé
CMML	< 20 % a zvýšený počet monocytárních buněk	monocyty >1x10 ⁹ /l	různé

Vysvětlivky: RA- refrakterní anémie, RARS-refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty, RAEB- refrakterní anémie s nadbytkem blastů, RAEB-t- refrakterní anémie s nadbytkem blastů v transformaci, CMML- chronická myelomonocytární leukemie.

Tab. 2. WHO klasifikace (Vardiman, 2002).

MDS subtyp	Nález v periferní krvi	Nález v kostní dřeni
Refrakterní anémie (RA)	anémie, žádné nebo velmi ojedinělé blasty, < 1 x 10 ⁹ /l monocytů	dysplazie pouze v červené řadě, < 5 % blastů, < 15 % sideroblastů, < 10 % dysplastických buněk granulocytární a megakaryocytární linie
Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS)	anémie žádné blasty	dysplazie pouze v červené řadě, ≥ 15 % prstenčitých sideroblastů, < 10 % dysplastických buněk granulocytární a megakaryocytární linie, < 5 % blastů
Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD)	bicytopenie nebo pancytopenie, žádné nebo ojedinělé blasty, žádné Auerovy tyče, < 1 x 10 ⁹ /l monocytů	dysplazie ≥ 10 % buněk dvou nebo více myeloidních linií, < 5 % blastů, < 15 % prstenčitých sideroblastů, žádné Auerovy tyče
Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií a prstenčitými sideroblasty (RCMD-RS)	bicytopenie nebo pancytopenie, žádné nebo ojedinělé blasty, žádné Auerovy tyče, < 1 x 10 ⁹ /l monocytů	dysplazie ≥ 10 % buněk dvou nebo více myeloidních linií, < 5 % blastů, ≥ 15 % prstenčitých sideroblastů, žádné Auerovy tyče
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů-I (RAEB I)	cytopenie, < 5 % blastů, žádné Auerovy tyče, < 1 x 10 ⁹ /l monocytů	dysplazie v jedné nebo více liniích 5–9 % blastů, žádné Auerovy tyče
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů-II (RAEB II)	cytopenie, 5–19 % blastů, Auerovy tyče mohou nebo nemusí být přítomny, < 1 x 10 ⁹ /l monocytů	dysplazie v jedné nebo více liniích, 10–19 % blastů, Auerovy tyče mohou nebo nemusí být přítomny
MDS neklasifikovatelný (MDS-U)	cytopenie, žádné nebo ojedinělé blasty, žádné Auerovy tyče	dysplazie jedné myeloidní linie, < 5 % blastů, žádné Auerovy tyče
5q - syndrom	anémie, obvykle normální nebo zvýšený počet destiček, < 5 % blastů	Normální nebo zvýšený počet megakaryocytů s hypolobulárními jádry, < 5 % blastů, žádné Auerovy tyče, izolovaná cytogenetická abnormalita del(5q)

(overlap) myelodysplastické-myeloproliferativní stavy. CMML se dříve rozdělovala na myelodysplastický a myeloproliferativní podtyp, kdy hranicí byl počet leukocytů 13 x 10⁹/l. Vzhledem k tomu, že nejdůležitějším prognostickým faktorem pro celkové přežití je považován počet blastů v kostní dřeni a periferní krvi, dělí se nyní CMML na CMML-1 s počtem blastů pod 5 % v periferní krvi a pod 10% v kostní dřeni a na CMML-2 s počtem blastů v periferní krvi 5–19 % a v kostní dřeni 10–19 %. Nově je ve WHO klasifikaci zařazen MDS neklasifikovatelný a tzv. 5q minus syndrom (5q-syndrom).

5q- syndrom

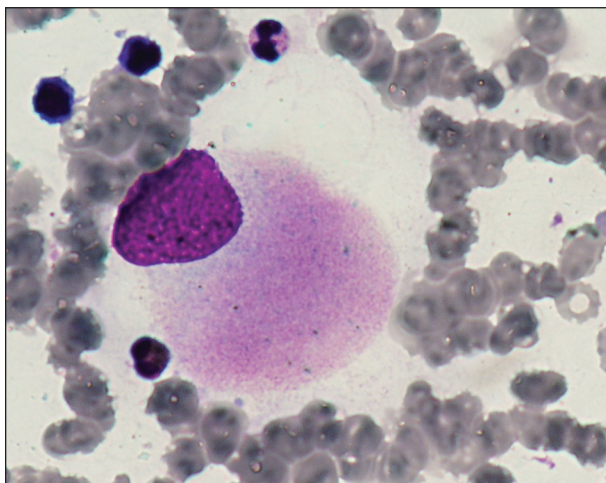
5q- syndrom je jediná podjednotka MDS charakterizovaná pomocí cytogenetiky a to izolovanou delecí dlouhého raménka chromozomu 5 v místě 5q31-q32. V kostní dřeni u 5q- syndromu je přítomno pod 5 % blastů, typická dysmegakaryopoéza s hypolobulárními jádry (viz obr. 1) a makrocytární anémie v periferní krvi.

Pacienti mají velmi dobrou prognózu, medián přežití je 145 měsíců a jen 10 % progreduje do AML. Avšak často mívají závažnou makrocytární anémii, v jejíž léčbě se v poslední době uplatňuje lenalidomid (chorobu modifikující lék, používaný v terapii mnohočetného myelomu) (8, 17). V rámci 5q- syndromu byla provedena analýza deletovaného segmentu, bez nálezu mutovaného genu, a proto se předpokládá, že právě haploinsuficience některého genu v tomto úseku by mohla hrát roli. V tomto úseku se nacházejí mimo jiné dva kandidátní geny a to SPARC a RPS14. SPARC je tumor-supresor účastnící se regulace vazby buňky na extracelulární matrix, kterou negativně ovlivňuje. Zároveň však negativně

ovlivňuje i buněčnou proliferaci, angiogenezi a působí proapoptoticky. Haploinsuficience genu SPARC tak může napomáhat zvýšené adhezi maligního klonu k podpůrným buňkám stromatu a usnadňovat proliferaci maligního klonu. Gen RPS14 kóduje jeden z proteinů malé podjednotky ribozomů, jehož haploinsuficience blokuje vyžívání erytroidních prekurzorů. Společně se tyto změny mohou významně podílet na klinickém obrazu 5q-syndromu (4).

WHO klasifikace 2008

Nová WHO klasifikace MDS z roku 2008 již rozlišuje ve skupině refrakterních cytopenií jednotlivé dysplastické linie a vytváří tak novou jednotku – refrakterní cytopenie s dysplazií v jedné řadě, kam spadá refrakterní anémie, refrakterní neutropenie a refrakterní trombocytopenie (20). Pro tuto diagnózu je nutno 10 a více procent dysplastických buněk v jedné z myeloidních linií v kostní dřeni a cytopenie v jedné nebo dvou řadách (ale ne pancytopenie) v periferní krvi. Případy s refrakterní neutropenií a refrakterní trombocytopenií byly dle starší WHO klasifikace řazeny mezi MDS neklasifikovatelný. Ve skupině refrakterních anémií s nadbytkem blastů přítomnost Auerových tyčí dle WHO 2008 zařazuje jednotku do více pokročilé skupiny RAEBII bez ohledu na procento blastů v kostní dřeni či periferní krvi. Ve skupině refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií se již dále nerozlišuje, zda jsou přítomny či chybí prstenčité sideroblasty. MDS neklasifikovatelný podle WHO 2008 zahrnuje pacienty s pancytopenií a dysplazií v jedné řadě. Pod MDS neklasifikovatelný patří i pacienti s dysplazií pod 10 % v jedné či více myeloidních řadách a cytogenetic-



Obr. 1. Hypolobulární megakaryocyt u 5q minus syndromu.

kým nálezem, který je považován za předpokládaný důkaz pro přítomnost MDS (tab. 3 (19, 20)). Dále 5q- syndrom je nově přejmenován na MDS s izolovanou delecí 5q (tab. 4 (7, 18)).

Ve skupině překryvných MDS/MPD syndromů v podjednotce refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty a významnou trombocytózou (RARST) snižuje WHO 2008 práh počtu trombocytů z 600 na $450 \times 10^9 / l$. U této

Tab. 3. Chromozomální abnormality považované za předpokládaný důkaz MDS za podmínek cytopenie a chybění dostatečných morfologických znaků pro diagnózu MDS.

Nebalancované abnormality	Balancované abnormality
-7 nebo del(7q)	t(11;16)(q23;p13.3)
-5 nebo del(5q)	t(3;21)(q26.2;q22.1)
i(17q) nebo t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.1)
-13 nebo del(13q)	t(2;11)(p21;q23)
del(11q)	inv(3)(q21;q26.2)
del(12p) nebo t(12p)	t(6;9)(p23;q34)
del(9q)	
idic(X)(q13)	
Komplexní změny: 3 nebo více chromozomálních abnormalit uvedených výše	

jednotky byl také v přibližně 50 % případů zjištěn výskyt mutace V617F kinázy JAK2, což podtrhuje její částečný myeloproliferativní původ (7, 9–13). Rozdělení chronické myelomonocytární leukemie na CMML-1 a CMML-2 zůstává zachováno. Termín myeloproliferativní onemocnění byl nahrazen termínem myeloproliferativní neoplazie (19).

Určení prognózy, IPSS, WPSS

Pro správné určení rizika a zvolení optimální léčebné strategie je klíčový prognostický skórovací systém. V minulosti nepříliš rozšířené byly např. Bournemouth, Spa-

Tab. 4. WHO klasifikace 2008.

MDS subtyp	Nález v periferní krvi	Nález v kostní dřeni
Refrakterní cytopenie s unilineární dysplazií (RCUD) Refrakterní anémie Refrakterní neutropenie Refrakterní trombocytopenie	cytopenie v jedné řadě nebo bicytopenie* žádné nebo ojedinělé blasty (< 1 %)**	unilineární dysplazie ≥ 10 % buněk jedné myeloidní řady, < 5 % blastů, < 15 % prstenčitých sideroblastů
Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS)	anémie, žádné blasty	pouze erytroidní dysplazie, < 5 blastů, ≥ 15 % prstenčitých sideroblastů
Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD)	(pan)cytopenie, žádné nebo ojedinělé blasty (< 1 %)**, žádné Auerovy tyče, < $1 \times 10^9/l$ monocytů	dysplazie ≥ 10 % buněk ve ≥ 2 myeloidních liniích, < 5 % blastů, žádné Auerovy tyče prstenčité sideroblasty mohou nebo nemusí být přítomny
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů-1 (RAEB-1)	(pan)cytopenie, < 5 % blastů **, žádné Auerovy tyče, < $1 \times 10^9/l$ monocytů	dysplazie v jedné nebo více myeloidních liniích, 5-9 % blastů**, žádné Auerovy tyče
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů -2 (RAEB-2)	(pan)cytopenie, 5-19 % blastů, Auerovy tyče mohou nebo nemusí být přítomny, < $1 \times 10^9/l$ monocytů	dysplazie v jedné nebo více myeloidních řadách, 10-19 % blastů, Auerovy tyče mohou nebo nemusí být přítomny
MDS neklasifikovatelný (MDS-U)	pancytopenie ≤ 1 % blastů	jednoznačná dysplazie < 10 % buněk v jedné či více myeloidních liniích, pokud je doprovázena cytogenetickou abnormalitou považovanou za předpokládaný důkaz diagnózy MDS, blasty < 5 %
MDS s izolovanou delecí (5q)	anémie, obvykle normální nebo zvýšený počet destiček, žádné nebo ojedinělé blasty (< 1 %)	normální nebo zvýšený počet megakaryocytů s hypolobulovanými jádry, < 5 % blastů izolovaná del(5q), žádné Auerovy tyče

*bicytopenie může být příležitostně pozorována, případy s pancytopenií by se měly klasifikovat jako MDS-U.

**jestliže jsou blasty ve dřeni pod 5 %, ale je přítomno 2–4 % blastů v periferní krvi, jde o RAEB-1. Jednotky RCUD a RCMD s 1% blastů v periferní krvi by se měly klasifikovat jako MDS-U. pokud je < 5 % blastů v periferní krvi a méně jak 10 % blastů ve dřeni a jsou přítomny Auerovy tyče, jednotka by se měla zařadit pod RAEB-2. Ačkoliv přítomnost 5–19 % blastů v periferní krvi odpovídá RAEB-2, případy RAEB-2 mohou mít < 5 % blastů v periferní krvi, pokud jsou přítomny Auerovy tyče anebo 10 %-19 % blastů ve dřeni. Podobně případy RAEB-2 mohou mít < 10 % blastů v kostní dřeni, jestliže je přítomno 5–19 % blastů v periferní krvi anebo Auerovy tyče.

Tab. 5. IPSS (International Prognostic Scoring System).

Počet bodů	0	0,5	1	1,5	2
Počet blastů v kostní dřeni	0-4 %	5-10 %	–	11-20 %	21-30 %
Počet linií s cytopenií	0-1	2-3	–	–	–
Cytogenetické riziko	nízké	střední	vysoké	–	–

Vysvětlivky: Cytopenie: hemoglobin < 100 g/l; neutrofilů < 1,8 x 10⁹/l, trombocytů < 100 x 10⁹/l

Cytogenetické riziko: nízké - normální karyotyp, izolovaná delece chromozomu Y, izolovaná del(5q), izolovaná del(20q) střední - abnormality jiné, než v ostatních kategoriích vysoké - komplexní změny (3 a více změn), abnormality chromozomu 7

Výpočet rizika dle IPSS - součet jednotlivých bodů ve třech políčkách

Tab. 6. IPSS skóre.

Riziková kategorie	Skóre	Medián přežití (roky)	Progrese AML (roky)
Nízké	0	5,7	9,4
Střední -I	0,5-1,0	3,5	3,3
Střední-II	1,5-2,0	1,1	1,1
Vysoké	> 2	0,4	0,2

Tab. 7. WHO Classification-Based Prognostic Scoring System, WPSS.

Počet bodů	0	1	2	3
WHO klasifikace	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-I	RAEB-II
Cytogenetické riziko - karyotyp	Nízké	Střední	vysoké	–
Potřeba transfuzí	Ne	Ano	–	–

Vysvětlivky: Cytogenetické riziko: nízké - normální karyotyp, izolovaná delece chromozomu Y, izolovaná del(5q), izolovaná del(20q) střední - abnormality jiné, než v ostatních kategoriích vysoké - komplexní změny (3 a více změn), abnormality chromozomu 7 Potřeba transfuzí: alespoň jedna transfuze erytrocytů každých 8 týdnů v průběhu 4 měsíců. Výpočet rizika dle WPSS- součet jednotlivých bodů všech tří políček.

Tab. 8. WPSS skóre.

Počet bodů	WPSS skóre
0	Velmi nízké
1	Nízké
2	Intermediární
3-4	Vysoké
5-6	Velmi vysoké

nish, Düsseldorf nebo Lille skóre (5). Doposud používaným „zlatým standardem“ se stal až International Prognostic Scoring System (IPSS) z roku 1997 (6). IPSS vychází z FAB klasifikace a rozlišuje pacienty podle procenta blastů v kostní dřeni, počtu dysplastických linií a karyotypu do čtyř rizikových skupin, které se mezi sebou statisticky významně liší mediánem celkového přežití a vývoje v AML (tab. 5 a 6).

IPSS však hodnotí riziko a medián přežití pouze v čase stanovení diagnózy, nerespektuje progresi choroby, což mnohdy znesnadňuje rozhodování ohledně další léčebné strategie. IPSS je založen na FAB klasifikaci, což v současné době s platnou WHO klasifikací poněkud ztrácí na významu. Z toho důvodu vytvořil Luca Malcovati a spol. dynamický prognostický skórovací systém – tzv. WHO Classification Based Prognostic Scoring System, na WHO klasifikaci založený prognostický systém (WPSS). WPSS vychází z retrospektivní studie, která si kládla za cíl nalézt nejvýznamnější prognostické faktory pro MDS a to nejen v čase stanovení diagnózy, ale také v průběhu choroby a vytvořit tak dynamický skórovací systém k předpovědi rizika pro MDS v libovolném časovém bodě (3). Ve studii byly zahrnuty dvě kohorty pacientů, italská sku-

pina de novo diagnostikovaných MDS pacientů (426 pacientů), na které byly rizikové faktory stanoveny a německá validační skupina 739 de novo diagnostikovaných MDS pacientů, na které byly rizikové faktory validovány. Diagnóza MDS byla překlasičkována dle WHO klasifikace z roku 2002. Data se sbírala nejen v době stanovení diagnózy, ale u určitého počtu pacientů také opakovaně v průběhu onemocnění. Na základě opakovaných odběrů dat se WPSS riziko v čase měnilo v 55 % případů pro změnu ve WHO klasifikaci, v 11 % pro změnu cytogenetického rizika a v 30 % pro závislost na krevních transfuzích (3). Tato retrospektivní analýza, uveřejněná v roce 2007, označila, že mezi nejvýznamnější rizikové faktory patří WHO klasifikace, karyotyp a počet transfuzí erytrocytů (tab. 7 a 8 (3)).

Počet transfuzí odráží závažnější stupeň anémie a tím i agresivnější průběh choroby, statisticky významně snižuje celkové přežití a zvyšuje riziko vývoje v akutní leukemii (16). V průběhu onemocnění se však projevuje nežadoucí efekt přetížení železem. Nejpodstatnější je potřeba transfuzí jako negativní rizikový faktor vyjádřena u nízkého rizika (3). Dle WPSS skóre jsou pacienti rozděleni do pěti prognostických skupin (tab. 9). Obě skupiny pacientů (italská a německá) se mezi sebou statisticky významně nelišily. WPSS je tak dynamický skórovací systém, který umožňuje odhadnout riziko nejen v době stanovení diagnózy, ale také v průběhu choroby. Pacienti zůstávají v určitém riziku tak dlouho, jak dlouho je jejich onemocnění stabilní. Pokud dojde k progresi choroby a splní kritéria pro rizikovější skupinu, přesunou se do této skupiny a medián přežití i pravděpodobnost vý-

Tab. 9. Medián celkového přežití a pravděpodobnost progresu do AML dle WPSS.

Italská skupina	Medián OS	Progrese do AML	Progrese do AML
<i>Riziko dle WPSS</i>	<i>Měsíce</i>	<i>2 roky</i>	<i>5 let</i>
velmi nízké	103	0 %	6 %
nízké	72	11 %	24 %
intermediární	40	28 %	48 %
vysoké	21	52 %	63 %
velmi vysoké	12	79 %	100 %

voje v AML odpovídá nově určenému riziku (3, 14). Dále bylo zjištěno, že u pacientů s velmi nízkým rizikem, se délka celkového přežití statisticky významně neliší od běžné populace, proto tito pacienti profitují z odložení terapie do doby, než splní kritéria přeražení do více rizikové skupiny (3).

Závěr

V současné době by měl být MDS syndrom zařazený dle WHO klasifikace a zhodnocena příslušná riziková skupina. Jen tak lze správně zvolit optimální léčebnou strategii. WPSS představuje dynamický skórovací systém, sloužící k přesnějšímu odhadu rizika a zvolení léčebného postupu (3, 15).

Literatura

- Malcovati L, Nimer S. Myelodysplastic syndromes: diagnosis and staging. *C Cont* 2008; 15: 4–13.
- Mufti GJ, Bennet JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematol* 2008; 93: 1712–1717.
- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503–3510.
- Jädersten M, Hellström-Lindberg E. Myelodysplastic syndromes: biology and treatment. *J Int Med* 2008; 265: 307–322.
- Muller-Berndorf H, Hass PS, Kunzmann R, et al. Comparison of five prognostic scoring systems, the FAB and WHO classifications in patients with myelodysplastic syndromes: results of a single-center analysis. *Ann Hematol* 2006; 85: 502–513.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088.
- Hellström-Lindberg E, Cazzola M. The role of JAK2 mutations in RARS and other MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 52–59.
- Mufti GJ, Chen TL. Changing the treatment paradigm in myelodysplastic syndromes. *C Cont* 2008; 15(Suppl. 4): 14–27.
- Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006; 108: 2173–2181.
- Schmitt-Graeff A, Teo SS, Olschewski M, et al. Jak2 V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematol* 2008; 93: 34–40.
- Malcovati L, Cazzola M. Myelodysplastic/myeloproliferative disorders. *Haematol* 2008; 9: 4–6.
- Remacha AF, Nomdedeu JF, Puget G, et al. Occurrence of the JAK2 V617F mutation in the WHO provisional entity: myelodysplastic/myeloproliferative disease, unclassifiable–refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematol* 2006; 91: 719–720.
- Steensma DP, Caudill JSC, Pardanani A, et al. MPL W515 and JAK2 V617 mutation analysis in patients with refractory anemia with ringed sideroblasts and an elevated platelet count. *Haematol* 2006; 91: 155–156.
- Breccia M, Cannella L, Stefanizzi C, et al. WPSS versus simplified myelodysplastic syndrome risk score: Which is the best tool for prediction of survival in myelodysplastic patients? *Leukemia Res* 2008; 33: 93–94.
- Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict post-transplant outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2008; 112: 895–902.
- Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematol* 2006; 91: 1588–1590.
- Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood* 2008; 111: 4841–4851.
- Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon, IARC, 2008; 87–103.
- Bennett JM. Myelodysplastic syndromes: update on classification. *Leukemia Res* 2009; 3: S6–S8.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937–951.

MUDr. Marie Žídková
Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice v Hradci Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: marie.zidkova@post.cz

Doručeno do redakce: 13. 7. 2009
Přijato po recenzi: 14. 10. 2009