

# Retningslinje for diagnostik, kontrol og efterbehandling af kronisk myelomonocytær leukæmi (CMML)

## ARBEJDSGRUPPEN

OVERLÆGE, INGE HØGH DUFVA, HERLEV HOSPITAL

OVERLÆGE, PHD. LONE SMIDSTRUP FRIIS, RIGSHOSPITALET

OVERLÆGE, PROFESSOR, DR. MED KIRSTEN GRØNBÆK, RIGSHOSPITALET

OVERLÆGE, KLAS RAASCHOU-JENSEN, ROSKILDE SYGEHUS

OVERLÆGE, PHD. CLAUS MARCHER, ODENSE UNIVERSITETSHOSPITAL

OVERLÆGE, PHD. METTE SKOV HOLM, AARHUS UNIVERSITETSHOSPITAL

OVERLÆGE, MARIA KALLENBACH, ÅLBORG UNIVERSITETSHOSPITAL

# 1 INDHOLDSFORTEGNELSE

---

Baggrund .....	1
Diagnostik .....	1
Risikovurdering .....	2
CPSS (CMML-specific Prognostic Scoring System).....	2
Behandling .....	3
Erythropoietin.....	4
Hydroxyurea .....	4
Azacytidine .....	4
Opfølgning af patienterne .....	5
Allogen stamcelletransplantation .....	5
Referencer .....	6

## 2 BAGGRUND

---

Kronisk myelomonocytær leukæmi (CMML) er en sjælden sygdom med en incidens på 1/100.000/år, med en medianalder ved præsentation omkring 70 år. 20-30% transformerer til akut myeloid leukæmi (AML). (1) I Danmark blev der i 2014 diagnosticeret 42 nye patienter med CMML, 24 mænd og 18 kvinder, med en medianalder på 77 år. (2) Sygdommen har både myeloproliferative og myelodysplastiske træk. I 1994 foreslog FAB-gruppen at opdele CMML i en proliferativ form (CMML-MP) med leukocyttal  $>13 \times 10^9/L$ , og en dysplastisk form (CMML-MD) med leukocyttal under  $13 \times 10^9/L$ . Medianoverlevelsen er signifikant længere i CMML-MD gruppen end i CMML-MP gruppen (30 vs. 16 måneder). (3) I WHO-klassikationen tilhører CMML nu gruppen myelodysplastiske/myeloproliferative neoplasmer. (4, 5)

## 3 DIAGNOSTIK

---

Diagnostiske kriterier (ifølge WHO 2008):

1. Persisterende monocytose  $>1 \times 10^9/L$  med  $>10\%$  monocytter i perifert blod, som ikke kan tilskrives andre årsager. Follow-up efter 3 mdr. anbefales for at udelukke andre årsager til monocytose.
2. BCR-ABL negativitet.
3. Ikke rearrangement af PDGFRA eller PDGFRB generne.
4.  $<20\%$  blaster (omfatter myeloblaster og promonocytter).
5. Dysplasi i en eller flere cellelinjer. Diagnosen kan stilles uden dysplasi, hvis der påvises en klonal cytogenetisk eller molekylærgenetisk abnormitet, eller hvis der har været monocytose i mindst 3 mdr. og alle andre årsager til monocytose er udelukket. Reaktiv monocytose kan ses ved langvarige infektioner, inflammatoriske sygdomme og maligne sygdomme.

WHO klassifikationen fra 2008 inddeler CMML i to grupper baseret på blastandelen: (5)

- CMML-1: <10% blaster i marven og <5% blaster i perifert blod.
- CMML-2: 10-19% blaster i marven og/eller 5-19% blaster i perifert blod.

Ved CMML-1 er risikoen for transformation til akut myeloid leukæmi (AML) 18% i løbet af 5 år, mens risikoen for patienter med CMML-2 er 63%. (Benton) Medianoverlevelsen er 20 mdr. for patienter med CMML-1 og 15 mdr. for patienter med CMML-2. (6)

27% har cytogenetiske abnormiteter, hyppigst ses trisomi 8. (7)

Nedenstående tabel viser frekvensen af mutationer i 12 undersøgte gener. (8)

Tabel 1. Mutationsfrekvens ved CMML.

Mutation	Frekvens ved CMML (%)
TET2	58
ASXL1	50
SRSF2	46
RUNX1	15
NRAS	11
CBL	10
KRAS	8
JAK2	8
EZH2	5
ETV6	2
SF3B1	2
TP53	1

Ved analyse af 8 af disse gener, ASXL1, TET2, SRSF2, RUNX1, NRAS, KRAS, CBL og JAK2, ses en klonal molekylær abnormitet hos mere end 90% af patienter med CMML. ASXL1 har vist sig at have negativ prognostisk betydning ved CMML. (8)

## 4 RISIKOVURDERING

Forskellige scoringssystemer er udviklet til vurdering prognosen ved CMML. IPSS inkluderer ikke CMML med leukocyttal  $>12 \times 10^9/L$ .

### 4.1 CPSS (CMML-SPECIFIC PROGNOSTIC SCORING SYSTEM)

For nylig er et CMML-specifikt prognostisk score (CPSS) blevet udviklet og valideret. Scoren blev udviklet på basis af data fra 558 pt. med CMML og efterfølgende valideret med brug af data fra 274 andre patienter. (9)

Tabel 2. Beregning af CPSS-score til vurdering af forventet overlevelse og transformation til AML.

Variabel	Variabel score		
	0	1	2
WHO subtype	CMML-1: blaster og promonocytter <5% i blod og <10% i marv	CMML-2: blaster og promonocytter 5-19% i blod og 10-19% i marv eller forekomst af auerstave	
FAB subtype	CMML-MD (leukocytter <13 x 10 <sup>9</sup> /L)	CMML-MP (leukocytter ≥13 x 10 <sup>9</sup> /L)	
CMML-specifik cytogenetisk risiko	Lav (normal, isoleret -Y)	Intermediær (øvrige abnormiteter)	Høj (trisomi 8, kompleks karyotype (≥3 abnormiteter), kromosom 7 abnormiteter)
Transfusionsafhængighed	Nej	Ja	

Patienterne kan på baggrund af disse inddeles i fire risikogrupper.

Tabel 3. CPSS risikogrupper

Risikogruppe	Samlet score
Lav	0
Intermediær-1	1
Intermediær-2	2-3
Høj	4-5

Tabel 4. Median overall survival og risiko for udvikling af AML i de fire risikogrupper i valideringskohorten.

Risikogruppe	Median overall survival (mdr.)	Kumuleret risiko for AML efter 2 år (%)	Kumuleret risiko for AML efter 5 år (%)
Lav	61	8	24
Intermediær-1	31	25	41
Intermediær-2	15	49	52
Høj	9	100	100

Ud over de nævnte prognostiske faktorer har splenomegali negativ prognostisk betydning. (10)

## 5 BEHANDLING

På diagnosetidspunktet vurderes om patienten er kandidat til allogent stamcelletransplantation (yngre patienter med negative prognostiske faktorer). Asymptomatiske patienter, der kun har monocytose, kan følges uden behandling. Indikationer for behandling er: feber, væggtab, cytopeni, symptomatisk splenomegali og sygdomsprogression med stigende blastandel. Andre leukæmiske manifestationer, som gingival hyperplasi, leukæmiske infiltrater i huden og DIC (low-grade eller svær) kan også udgøre behandlingsindikation.

## 5.1 ERYTHROPOIETIN

Et nyligt publiceret arbejde baseret på 94 patienter med CMML registreret i det spanske MDS-register og Düsseldorf MDS-registret viser, at erythropoietin (EPO) har effekt ved CMML. (11) 57% af patienterne havde CMML-MD, 83% havde CMML-1. 29% var transfusionsafhængige da de startede behandling med EPO. 64% fik erytroidt respons, og 31% af de transfusionsafhængige patienter blev transfusionsuafhængige. Den Nordiske prædiktive model for EPO-behandling (baseret på endogent EPO-niveau (over eller under 500 U/L) og transfusionsbehov (over eller under 2 portioner SAG-M pr. måned)) blev valideret på materialet og er også anvendelig ved CMML. (12) Responsraten var 79% ved 0 point, og 29% hos patienter med 1-2 point. Patienter med lav/intermediær 1 risiko vurderet ved CPSS havde højere responsrate end patienter med intermediær 2/høj risiko (72% vs. 42%). (11) Der foreligger ikke dokumentation for effekten af jernkelerende behandling ved CMML. Jernkelerende behandling kan dog overvejes til transfusionskrævende patienter, der er eller kan blive kandidater til allogen transplantation eller som har forventet lang overlevelse.

## 5.2 HYDROXYUREA

Et randomiseret studie med Hydroxyurea (HU) vs. VP16, viste bedre respons for HU (60% vs. 36%). Overlevelsen var i HU-armen 20 mdr. vs. 9 mdr. i VP16-armen. Virkningen var imidlertid kortvarig. (13)

HU anbefales som førstelinjebehandling til ældre patienter med <10% blaster i marven. Hvis der ikke er effekt af HU eller hvis der er tegn på progression af sygdommen, overvejes azacytidin som andenlinjebehandling.

### **Rekommandation:**

Rekommandation grad B, evidensniveau 2a.

## 5.3 AZACYTIDINE

5-azacytidin er godkendt af EMEA til behandling af patienter med MDS med IPSS-risiko INT-2 og HR og MDS/AML med 20-30% blaster, hvis patienten ikke er kandidat til allogen stamcelletransplantation og til patienter med CMML med 10-29% blaster i marven uden myeloproliferativ karakter (leukocytter <13 x 10<sup>9</sup>/L). I det randomiserede studie AZA-001 indgik kun få patienter med CMML. (14)

En kohorte omfattende 76 patienter med CMML behandlet på 3 centre er publiceret. 55% havde CMML-1 og 45% havde CMML-2. 55% havde splenomegali og/eller leukocytter >13 x 10<sup>9</sup>/L. 43% opnåede et respons, herunder 17% CR. Median overlevelsen var 29 mdr. Ved multivariat analyse var kun >10% blaster i marven og palpabel splenomegali af prognostisk betydning. Studiet var ikke randomiseret og giver derfor ikke information om evt. forlænget overlevelse. (12)

I et østrigsk arbejde blev data fra 48 patienter med CMML behandlet med azacytidin sammenlignet ved "matched-pair" analyse med patienter behandlet med best supportive care. 40% havde CMML-1 og 60% havde CMML-2. 42% havde CMML-MD mens 58% havde CMML-MP. Der sås længere, men ikke signifikant længere, 2-års overlevelse for patienter behandlet med azacytidin (62% vs. 41%). (15)

I et fransk studie undersøgte man, hvordan det gik patienter med højrisiko MDS og CMML, der udviklede behandlingssvigt på azacytidin og efterfølgende blev behandlet med decitabine. Man så respons hos 19%, men responset var af kort varighed og medianoverlevelse fra behandlingsstart var 7,3 mdr. (16)

For patienter med CMML med leukocytter  $<13 \times 10^9/L$ , og med blaststigning, anbefales azacytidin som førstelinjebehandling. Der bør gives minimum seks behandlingsserier. For patienter med leukocytter  $>13 \times 10^9/L$  er evidensen mindre klar.

### **Rekommandation:**

Rekommandation grad A, evidensniveau 1b.

## **6 OPFØLGNING AF PATIENTERNE**

---

Der henvises til Opfølgningsprogram for kroniske myeloide sygdomme, Sundhedsstyrelsen (Februar 2015), der kan nås via følgende link:

<http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/opfoelgningsprogram-for-kroniske-myeloide-sygdomme>

## **7 ALLOGEN STAMCELLETRANSPLANTATION**

---

Allogen stamcelletransplantation er den eneste behandling, som kan inducere en længerevarende remission, og nogle patienter kan helbredes med behandlingen. Der foreligger ingen prospektive, randomiserede studier, der sikkert kan klarlægge værdien af allogen stamcelle transplantation.

Transplantationsresultaterne er meget varierende med en generel forbedring af OS efter 2004. Der er beskrevet 2-10 års OS mellem 31-75 % (17-21). Relapsraten (RR) er gennemgående høj (17-57%) - oftest  $> 30\%$ . Stigende alder, høj HCT-CI (komorbiditetsindex) og højrisiko cytogenetik er associeret med øget mortalitet og nedsat RFS (18, 19).

CPSS er for nylig valideret i en population af 209 allogen transplanterede patienter (22). For gruppen med lav/intermediær 1 prognostisk score var hhv. 1, 3 og 5 års OS: 61 %, 48 % og 44 %. I intermediær 2/højrisikogruppen var tilsvarende 1, 3 og 5 års OS: 38%, 32% og 19 %. CPSS, Karnofsky-score og knoglemarv som donorkilde var i dette studie associeret med dårligere prognose efter SCT (22).

I et stort retrospektivt EBMT-studie publiceret af Symeonidis og kolleger med 513 CMML-patienter var 4 års non-relaps-mortaliteten 41% og relapsraten 32 % (23). Relaps-fri overlevelse var 27 % og OS 33%. Den eneste signifikante prognostiske faktor for overlevelse i en multivariatanalyse var komplet remission på HSCT-tidspunktet. Der skal tages forbehold for selektionsbias, da pt. som aldrig nåede frem til transplantation pga seqvelae til forbehandlingen selvsagt ikke kunne medtages i opgørelsen. På baggrund af studiet anbefales dog, at pt med CMML-2 behandles til bedst opnåelige remission med enten 5-azacytidin eller intensiv kemoterapi før allogen HSCT.

Konklusivt kan allogen HSCT anbefales til specielt yngre patienter med begrænset komorbiditet med en CPSS score >0 svarende til intermedier til højrisiko CMML. Se nationale årligt opdaterede knoglemarvstransplantationsretningslinjer ([www.hematology.dk](http://www.hematology.dk)).

**Rekommandation:**

Rekommandation grad B, evidensniveau 2b

## 8 REFERENCER

---

1. Itzkson R, Fenaux P, Solary E. Chronic myelomonocytic leukemia: Myelodysplastic or myeloproliferative? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2013; 26: 387-400.
2. Kroniske myeloide sygdomme. National Årsrapport 2014 ([www.myeloid.dk](http://www.myeloid.dk))
3. Benton CB, Nazha A, Pemmaraju N, et al. Chronic myelomonocytic leukemia: Forefront of the field in 2015. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 95(2): 222-42.
4. Vardiman 2002
5. Vardiman JV, 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(5):937-51
6. Germing U, Strupp C, Knipp S, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. *Haematologica*. 2007; 92:974-7.
7. Such E, Cercera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2011; 96(3): 375-83.
8. Padron E, Steensma DP. Cutting the cord from myelodysplastic syndromes: chronic myelomonocytic leukemia-specific biology and management strategies. *Curr Opin Hematol*. 2015; 22(2): 163-70.
9. Such E, Germing U, Malcovati L, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121(15):3005-15.
10. Adès L, Sekeres MA, Wolffromm A, et al. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. *Leuk Res*. 2013; 37(6): 609-13.
11. Xicoy B, Germing U, Jimenez MJ, et al. Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2015; Sep 5. doi: 10.1111/ejh.12679. [Epub ahead of print]
12. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99: 344-351.
13. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. *Groupe Français des Myélodysplasies and European CMML Group*. *Blood*. 1996; 88(7): 2480-7.
14. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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; 10(3): 223-32.
15. Pleyer L, Germing U, Sperr WR, et al. Azacitidine in CMML: matched-pair analyses of daily-life patients reveal modest effects on clinical course and survival. *Leuk Res*. 2014; 38(4): 475-83.

16. Harel S, Cherait A, Berthon C, et al. Outcome of patients with high risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) and advanced Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) treated with decitabine after azacitidine failure. *Leuk Res.* 2015; 39(5): 501-4.
17. Cheng H, Kirtani VG, Gergis U. Current status of allogeneic HST for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 535-41.
18. Eissa H, Gooley TA, Sorrow ML, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: Relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 908-15.
19. Krishnamurthy P, Lim ZY, Nagi W et al. Allogeneic haematopoietic SCT for chronic myelomonocytic leukaemia: a single-centre experience. *Bone Marrow Transplantation.* 2010; 45: 1502-7.
20. Park S., Labopin M, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *European Journal of Haematology* 2013; Jan 16.doi: 10.1111/ejh 12073.
21. Ocheni S, Kröger N, Zabelina T et al. Outcome of allo-SCT for chronic myelomonocytic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 659-61.
22. Hien K. Duong, MD, Blood & Marrow Transplant Program, Cleveland Clinic, Cleveland, OH. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Chronic Myelomonocytic Leukemia. Abstract at: BMT Tandem Scientific Meeting. Wednesday, February 11, 2015, 4:45 PM-6:45 PM.
23. Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol.* 2015; 171: 239-46.