

# **CMML – NOVÉ TRENDY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ**

**Jaroslav Čermák**



# Chronická myelomonocytární leukemie

## CMML:

**Selhání kostní dřeně s dysplastickými znaky, které mohou vést k cytopenii v periferní krvi na jedné straně, a současně na druhé straně s myeloproliferativní složkou reprezentovanou monocytózou v periferní krvi (>  $1 \times 10^9/l$ ) často doprovázenou leukocytózou a dalšími známkami myeloproliferace jako hepatosplenomegalií.**

# CMML – diagnostická kritéria

## Chronická myelomonocytární leukemie:

- Perzistující monocytóza v periferní krvi (  $> 1,0 \times 10^9/l$  ) – 3 měsíce
- Nepřítomnost Ph chromozomu či *BCR/ABL1* fúzního genu
- $< 20 \%$  blastů v periferní krvi
- Nepřítomnost přeskupení *PDGFRA* či *PDGFRB*
- Dysplazie v jedné či více buněčných liniích

# CMML – podtypy

## CMML – 0:

- ❑ **blasty /včetně promonocytů/ < 2 % v periferní krvi, < 5 % v kostní dřeni**

## CMML – 1:

- ❑ **blasty /včetně promonocytů/ < 5 % v periferní krvi, < 10 % v kostní dřeni**

## CMML – 2:

- ❑ **blasty /včetně promonocytů/ 5–10 % v periferní krvi, 10–19 % v kostní dřeni či přítomnost Auerových tyčí, nehledě na počet blastů a promonocytů**

**CMML dysplastický typ: WBC < 13 x 10<sup>9</sup>/l**

**CMML proliferativní typ: WBC ≥ 13 x 10<sup>9</sup>/l**

# CMML – prognostické faktory

Prognostický faktor	Nepříznivý vliv
hodnoty periferního krevního obrazu	WBC ( $> 13 \times 10^9/l$ , $> 15 \times 10^9/l$ ) PB monocyty ( $> 10 \times 10^9 /l$ ) PLT ( $< 100 \times 10^9/l$ ) Hb ( $< 100$ g/l)
počet blastů v kostní dřeni	$> 10\%$
cytogenetika	abnormality chromozomu 7 komplexní abnormality
genové mutace	mutace ASXL1 genu (? NRAS, RUNX1, SETB1) DNMT3A, absence TET
věk	$> 65$ let
rozsah choroby	symptomatická splenomegalie extramedulární choroba

# CMML – přežití podle prognostických faktorů

Počet nepříznivých prognostických faktorů	Medián přežití (měsíce)
0	97
1	59
2	31
≥ 3	16

# CMML s nižším rizikem, léčba

Špatný klinický stav	Dobrý klinický stav	
Netransplantační strategie (Vidáza, HU, EPO, observace)	Bez nepříznivých prognostických faktorů	Nepříznivé prognostické faktory
	Netransplantační Strategie	Netransplantační strategie
	selhání léčby	+ hledání dárce
	Transplantace krvetvorných buněk	

# CMML s vysokým rizikem, léčba

Špatný klinický stav	Dobrý klinický stav	
Netransplantační strategie (Vidáza, HU, EPO, observace) + hledání dárce	Není přítomen vhodný dárce	Je přítomen vhodný dárce
	Netransplantační Strategie	
	Transplantace krvetvorných buněk	
	< 10 % blastů ve dřeni	≥ 10 % blastů ve dřeni
	↓ bez předchozí cytoredukce	↓ s iniciální cytoredukcí



# CMML – ÚHK

## **Analýza:**

**Retrospektivní analýza byla provedena ve skupině 45 nemocných s primární CMML léčených v ÚHK v letech 1982–2017.**

## **Statistická analýza:**

**Statistická analýza zahrnovala nepárový t-test, Kaplanův-Maierův test s křivkami pravděpodobnosti přežití a analýzu nezávislých proměnných ovlivňujících přežití nemocných.**

# CHARAKTERISTIKA NEMOCNÝCH A LÉČBA

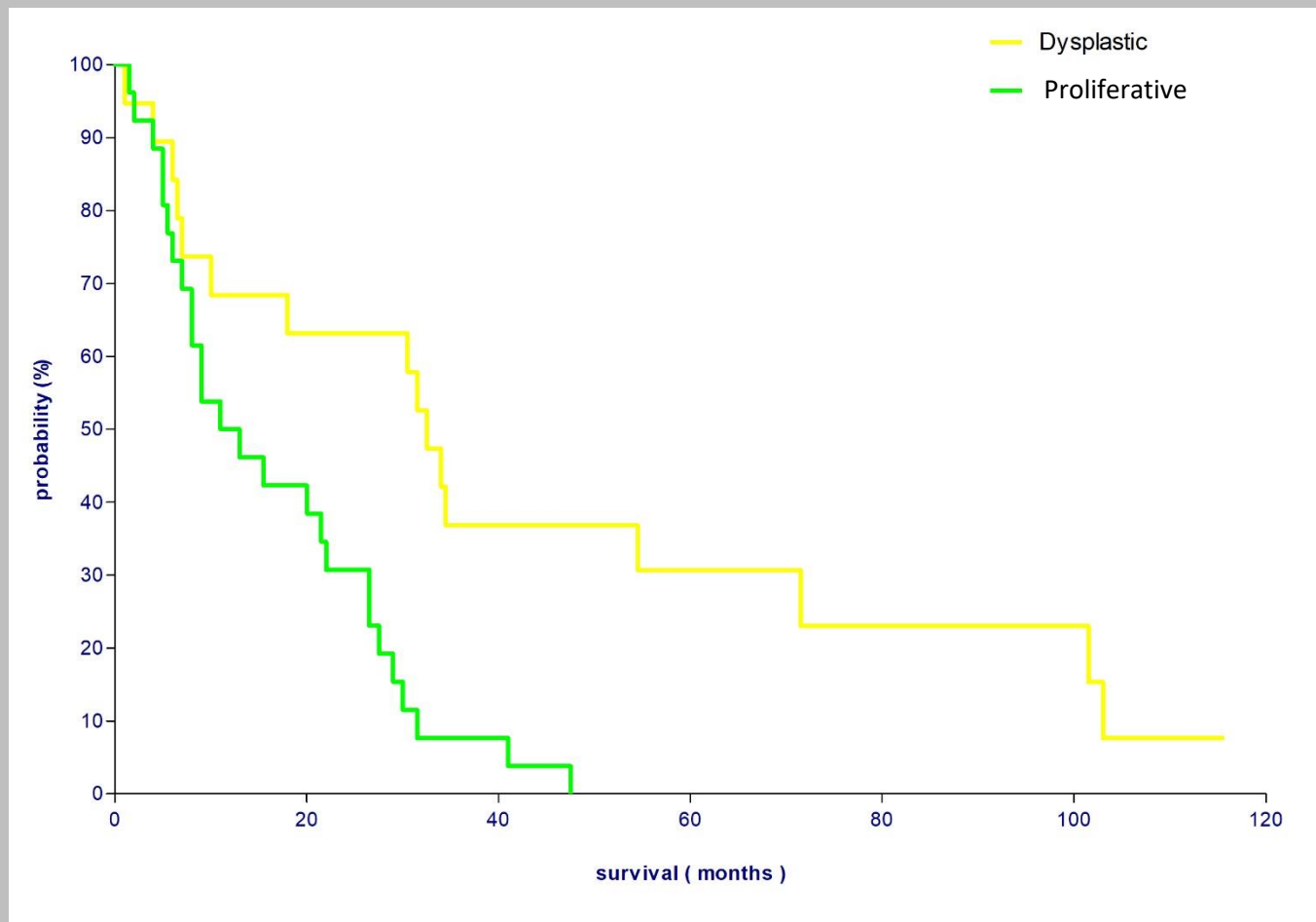
## Charakteristika nemocných

- 19 nemocných mělo dysplastický typ CMML, 26 nemocných mělo proliferativní typ choroby.
- 15 nemocných bylo klasifikováno jako CMML 0, 14 nemocných mělo CMML 1 a 16 pacientů mělo CMML 2.

## Léčba

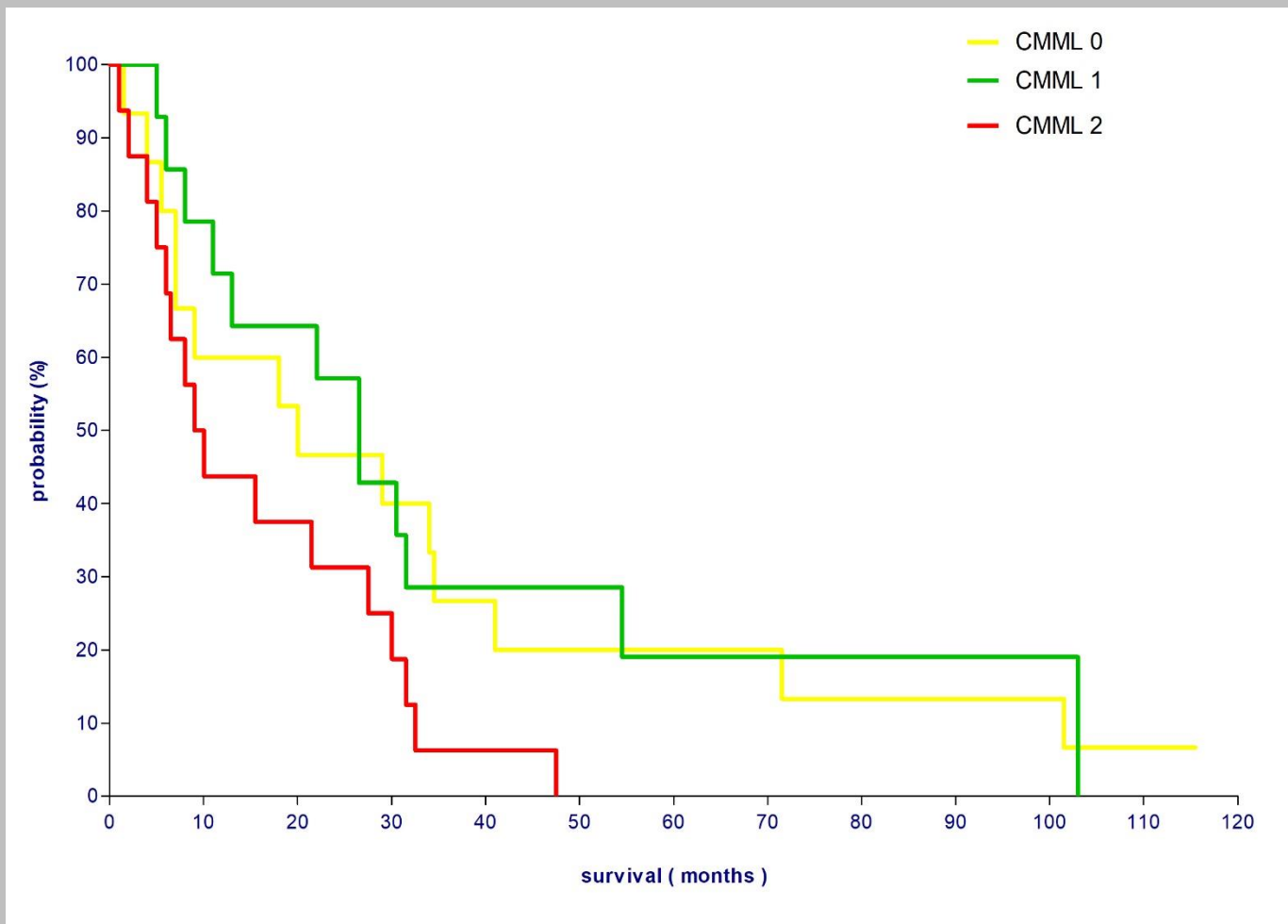
- 8 nemocných bylo léčeno pouze podpůrnou léčbou (BSC), 14 bylo léčeno hydroxyureou / vepesidem + BSC, 3 nemocní obdrželi nízké dávky ARA-C, 3 byli léčeni pouze azacytidinem, 6 nemocných dostalo kombinovanou chemoterapii bez SCT a 11 nemocných bylo transplantováno (většinou po podání kombinované chemoterapie či azacytidinu).
- Progrese choroby do AML byla pozorována u 14 nemocných (31,1 %).

# ANALÝZA PŘEŽITÍ – dysplastická vs. proliferativní CMML



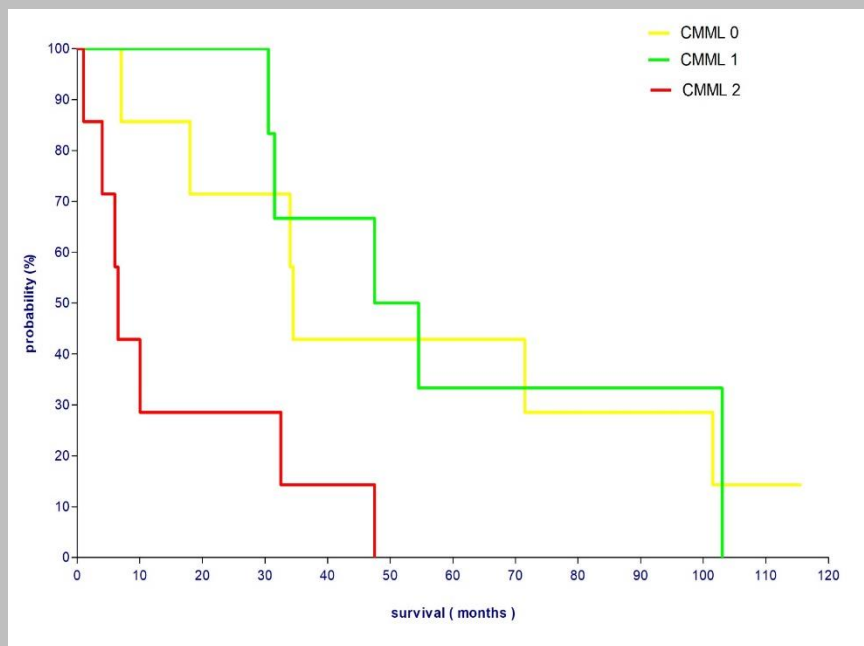
Analýza celkového přežití u nemocných s dysplastickým (medián = 32,5, průměr = 41,1 měsíce) a proliferativním (medián = 12,0, průměr = 16,6 měsíce) typem CMML. Pravěpodobnost přežití 3 roky byla 37 % pro dysplastický a 8 % pro proliferativní typ CMML.

# ANALÝZA PŘEŽITÍ – CMML 0 vs. CMML 1 vs. CMML 2



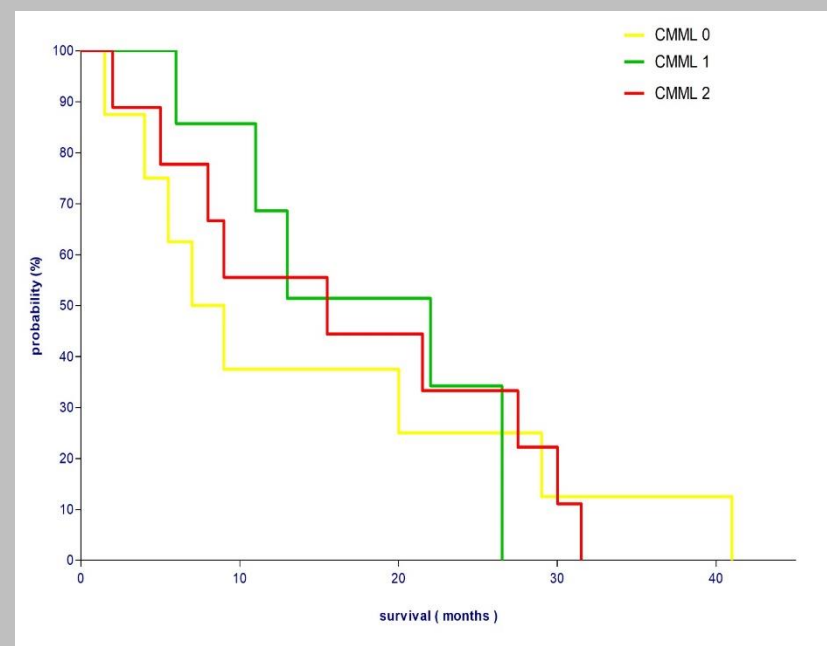
Analýza celkového přežití u CMML 0 (medián = 30,0 průměr = 33,3 měsíce), CMML 1 (medián = 26,5, průměr 32,6 měsíce) a CMML 2 (medián = 9,0 průměr = 45,2 měsíce). Pravděpodobnost přežití 3 roky byla 31 % pro CMML 0, 27 % pro CMML 1 a 6 % pro CMML 2.

# ANALÝZA PŘEŽITÍ – CMML 0 vs. CMML 1 vs. CMML 2 dysplastický vs. proliferativní typ



## dysplastický

Analýza celkového přežití u nemocných s dysplastickým CMML.  
Pravděpodobnost přežití 3 roky byla 68 % pro CMML 0, 42 %  
pro CMML 1 a 14 % pro CMML 2.



## proliferativní

Analýza celkového přežití u nemocných s proliferativním CMML.  
Pravděpodobnost přežití 2 a 3 roky byla 24 % a 14 % pro  
CMML 0, 34 % a 12 % pro CMML 1 a 34 % a 0% pro CMML 2.

# ANALÝZA LÉČENÝCH NEMOCNÝCH – CMML

## CMML

CMML podtyp	Počet nemocných	Medián přežití (měsíce)	Progrese (%)
CMML-0	6	37,8	33,3
CMML-1	19	26,5	31,6
CMML-2	20	8,5	45,0
Dysplastický	20	32,0	20,0
Proliferativní	25	11,0	52,0

- CMML-0 a dysplastický typ byly prognosticky příznivými faktory, 7 z 8 nemocných léčených pouze podpůrnou léčbou mělo dysplastický typ CMML, 3 z nich byli klasifikováni jako CMML-0.

# CMML – výsledky nekurativní léčby

## Non-curative Treatment Outcomes of 949 Patients with CMML - A Real-World Evidence Cohort Study Coordinated by the AGMT

Lisa Pleyer,<sup>1-3</sup> Michael Leisch,<sup>1-3</sup> Alexandra Kouraklis,<sup>4</sup> Eric Padron,<sup>5</sup> Jaroslaw P. Maciejewski et al.:

- Podávání hypometylačních látek mělo signifikantně lepší efekt než podávání jiných látek (23,0 vs. 13,1 měsíce)
- Podávání hydroxyurey bylo spojeno se signifikantně vyšším rizikem úmrtí, vyšším rizikem transformace do AML a nutností přechodu na jiný typ léčby
- Nepříznivé prognostické faktory: vyšší věk (zejména nad 75 let), CMML  $\geq 1$ , mužské pohlaví, proliferativní typ CMML