

LEUCEMIA MIELOMONOCITARA CRONICA (LMMC)

LMMC este o boala rară a cărei incidență este de 3 cazuri/100.000/an în populația de peste 60 ani, cu o incidență pe sexe de 2 :1 (b :f). Mediana vârstei la diagnostic este de 65-75 ani. O proporție de 15-20% din cazuri se transforma în Leucemie acută mieloblastică.

Boala are atât trăsături mieloproliferative cât și mielodisplazice astfel că, în 1994, grupul FAB a propus o separare a cazurilor de LMMC într-o formă mieloproliferativă (LMMC-MP) cu leucocite peste 13.000/mm³, și o formă displazică (LMMC-MD) cu leucocite sub 13.000/mm³. Clasificarea OMS din 2016 reintroduce LMMC într-un grup comun de neoplazii mieloproliferative/mielodisplazice și împarte LMMC în trei grupe bazate pe numărul de blasti:

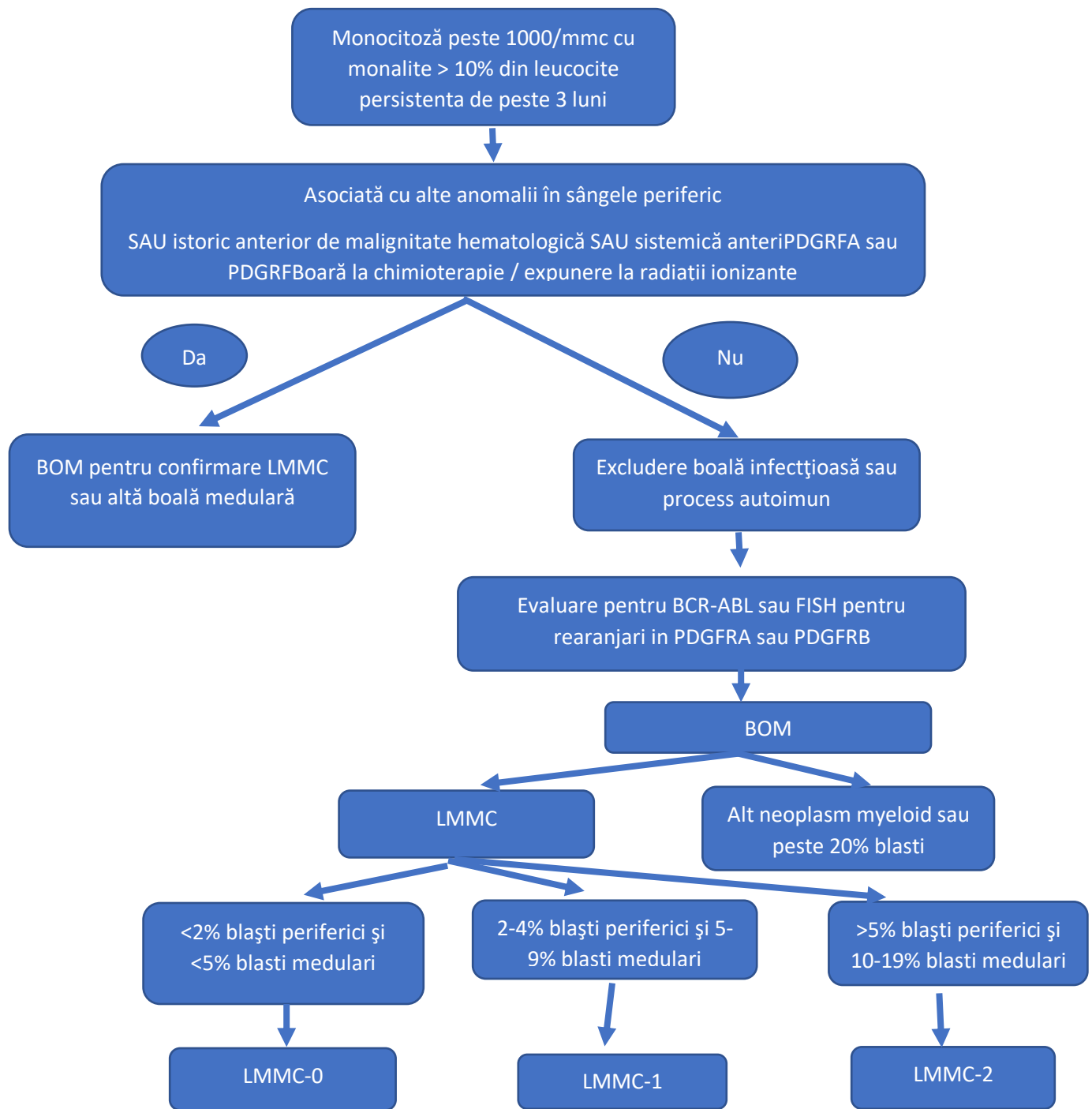
- **LMMC-0:** < 2 % blasti (inclusiv promonocite) în sângele periferic și < 5 % blasti (inclusiv promonocite) în măduva osoasă,
- **LMMC-1:** 2-4 % blasti (inclusiv promonocite) în sângele periferic and 5-9 % blasti (inclusiv promonocite) în măduva osoasă,
- **LMMC-2:** 5-19 % blasti (inclusiv promonocite) în sângele periferic and 10-19 % blasti (inclusiv promonocite) în măduva osoasă.

Tabel – Clasificarea OMS 2016 a bolilor mieloproliferative/mielodisplazice

Neoplazii mieloproliferative/mielodisplazice (MDS/MPN)
Leucemia mielomonocitara cronica (LMMC)
Leucemia mieloida cronica atipica (aCML), BCR-ABL1 ⁺
Leucemia mielomonocitara juvenila (JMML)
MDS/MPN cu cidroblasti in inel si trombocitoza (MDS/MPN-RS-T)
MDS/MPN, neclasificabile

Tabel – Criterii de diagnostic pentru LMMC

Criterii de diagnostic ale LMMC
• Monocitoza persistenta in sangele periferic > 1000/mm ³ reprezentand 10% din leucocite
• Nu intruneste criteriile OMS pentru LMC BCR-ABL1 ⁺ , MFP, PV, sau ET*
• Nu prezinta rearanjamente in PDGFRA, PDGFRB, sau FGFR1 sau PCM1-JAK2 (trebuie excluse in caz de eosinofilie)
• < 20% blasti in sangele periferic si BM †
• Displazie in una sau mai multe linii mieloide. Daca displazia este absenta sau minima diagnosticul poate fi facut daca celelalte cerinte sunt indeplinite si
• O anomalie citogenetica sau moleculara dobandita este prezenta in cellule hematopoietice sau
• Monocitoza persista de cel putin 3 luni si
• Alte cauze de monocitoza au fost excluse



Boala	In sange	In maduva
<i>Leucemie mielomonocitara cronica (LMMC)</i>	Monocitoză > 1.000/mm³ Nu intruneste criteriile OMS pentru LMC Ph1+, mielofibroza primara (MFP), policitemie vera (PV) sau trombocitemie esentiala¹ Fara rearanjamente gene <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i> or <i>FGFR1</i> < 20 % blasti ² Daca mielodisplazia este absenta sau minima, diagnosticul de LMMC poate fi stabilit daca celelalte criterii sunt indeplinite si o anomalie citogenetica sau moleculara clonala dobandita este prezenta in celula hematopoietica³ SAU monocitoza persista el putin 3 luni si celelalte cauze de monocitoza au fost excluse	Displazie in una sau mai multe linii mieloide¹ < 20 % blasti²
<i>Leucemie mieloida cronica atipica, BCR-ABL1 negativa (LMCa)</i>	Leucocitoza, neutrofilie Displazie neutrofilica Neutrofilele si precursorii lor³10 % din leucocite Absenta genei de fuziune BCR-ABL1 Absenta rearanjamente <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i> or <i>FGFR1</i> sau <i>PCM1-JAK2</i> (trebuie exclusa in cazurile cu eozinofilie) Bazofilie absenta sau minima monocite < 10% din leucocite nu intruneste criteriile OMS pentru MFP, PRV, TE⁴	MO hipercelulara cu proliferare granulocitara si diplazie granulocitara cu sau fara displazie pe celelalte linii < 20 % blasti in sange si MO
<i>Leucemia mielomonocitara juvenila (LMJ)</i>	I. criterii clinic si de laborator (toate 4 sunt obligatorii). Monocite sanguine >1.000/mm³, blasti in sange si maduva <20%, splenomegalie, absenta crs Philadelphia rearanjament (<i>BCR/ABL1</i>). II. Studii genetice (o anomalie este suficienta). Mutatii somatice in <i>PTPN11</i> sau <i>KRAS</i> sau <i>NRAS</i> (mutatii gemline (indicaand sdr Noonan) trebuie excluse) diagnostic clinic NF1 sau mutatii <i>NF1</i>, mutatii germline <i>CBL</i> si pierderea hererozigoitatii <i>CBL</i>. III. pentru pacientii fara anomalii genetice, alaturi de criteriile de la I, urmatoarele criterii trebuie indeplinite: Monosomie 7 sau oricare alte anomalii crs sau cel putin 2 din criteriile: Hemoglobina F crescuta pentru varsta, precursori mieloizi sau eritroizi in sangele periferic, hipersensibilitate la GM-CSF in culturi, hiperfosforilare STAT	<20% blasti. Argumente de clonalitate
<i>Neoplazie mielodisplazica/ mieloproliferativa cu sideroblasti in inel si trombocitoza (MDS/MPN-RS-T)</i>	Anemie Trombocitoza persistenta > 450.000/mm³ Prezenta mutatii in <i>SF3B1</i> sau, in absenta lor, fara istoric de tratament cytotoxic sau cu factori de crestere c ear putea explica anomalile displazice/proliferative⁶. Far gena de fuziune <i>BCR-ABL1</i>, fara rearanjamente in <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i> sau <i>FGFR1</i>; sau <i>PCM1-JAK2</i>; fara t(3;3)(q21;q26),inv(3)(q21q26) or del(5q) ⁷ fara antecedente de MPN, MDS (except MDS-RS), sau alt tip de MDS/MPN	< 1 % blasti in sange si < 5 % blasti in MO Diseritropoieza in MO cu sideroblasti in inel >15% dinprecursori eritroizi⁵. Megacariocite anormale sunt semnalate in MFP sau TE

<i>Neoplasm mielodisplazic/mieloproliferativ neclasificabil (MDS/MPN)</i>	Amestec de caracteristici SMD si SMP Fara diagnostic anterior de SMP sau SMD Fara istoric recent de terapie citotoxica sau factori de crestere Fara gena de fuziune <i>BCR-ABL1</i> fsau rearanjamente <i>PDGFRA</i> or <i>PDGFRB</i>	Trasaturi amestecate de SMD si SMP <20% blasi
---	--	--

1. Cazurile de NMP pot fi asociate cu monocitoza sau pot dezvolta o monocitoza in evolutie. Aceste cazuri pot simula o LMMC. In aceste cazuri rare un istoric de boala mieloproliferativa documentata poate exclude LMMC, in timp ce prezenta de anomalii specific NMP in maduva si/sau de NMP cu mutatii asociate (*JAK2*, *CALR* sau *MPL*) tind sa sustina o mieloproliferare cu monocitoza decat o LMMC.

2. blastii si echivalentii include mieloblasti, monoblasti si promonocite. Promonocitele sunt precursori monocitici cu citoplasma abundenta, gri sau usor basofilica si cateve granulatii mov, fin raspandite, nuclei cu cromatina laxa, nucleoli proeminenti si plicaturare nucleara. Monocite anormale, care pot fi prezente in sangele periferic sic el medular sunt excluse din numaratoarea blastilor.

3. Prezenta de mutatii in gene adesea asociate cu LMMC (ex. *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *SETBP1*) in context clinic corespunzator pot fi utilizate in sustinerea diagnosticului. Trebuie notat, totusi, ca multe din aceste mutetii pot fi legate de varsta sau pot fi prezente in subclone.. Deci precautie in interpretarea rezultatelor genetice.

4. Cazurile de neoplasme mieloproliferative (NMP), mai ales cele in faza accelerate si/sau cu mielofibroza post-policitemie sau post-trombocitemie, daca sunt neutrofilici pot simula o LMC accelerata. Un istoric de NMP, prezenta de modificari NMP in maduva si/sau mutatii asociate NMP (in *JAK2*, *CALR* or *MPL*) tind sa excluda diagnosticul de aCML. Dimpotriva, diagnosticul de aCML este sustinut de prezenta mutatiilor in *SETBP1* si/sau *ETNK1*. Prezenta mutatiei *CSF3R* este smnalata in aCML si daca este detectata trebuie sa determine o revedere morfologica atenta pentru a exclude un diagnostic alternative de leucemie cronica cu neutrofile sau alt neoplasm mieloid.

5. 15% sideroblasti in inel sunt necesarari chiar daca mutatia *SF3B1* este detectata.

6. un diagnostic de MDS/MPN-RS-T este sustinut de prezenta mutatiei *SF3B1* impreuna cu o mutatie in genele *JAK2* V617F, *CALR* sau *MPL*.

7. In in care se indeplinesc criteriile de diagnostic pentru SMD cu del(5q)- fara sau cu basofilie minima; basofilele sunt de obicei < 2% din leucocite.

PROGNOSTICUL IN LMMC

Au fost propuse diferite scoruri prognostice, Scorul IPSS utilizat in sindroamele mielodisplazice nu include si cazurile de LMMC cu leucocitoza peste 12.000/mmc.

Astfel, a fost creat un system de scor specific pentru LMMC (CPSS), vezi table. Acest system defineste 4 categorii de factori prognostici important precum subtipul OMS, subtipul FAB, categoriile de risc genetic specific si dependenta transfuzionala. Pacientii sunt impartiti In 4 categorii de risc cu supravietuire globala si transformare in LAM diferite.

Tabel – scorul CPSS

Variabila	Punctaj		
	0	1	2
Blaști (%)	<10 % in MO si < 5 % in SP	10-19 % in MO sau 5-19 % in SP	
Nr Leucocite	< 13.000/mmc	> 13.000/mmc	
Kariotip°	Risc scazut	Risc intermediar	Risc inalt
Dependenta transfuzionala	Nu	Da	

Tabel – scorul genetic al LMMC si scorul CPSS molecular

	Grupul de risc citogenetic	ASXL1	NRAS	RUNX1	SETBP1
Variabila					
0	Scazut	Nemutat	Nemutat	Nemutat	Nemutat
1	Intermediar	Mutat	Mutat	NA	Mutat
2	Inalt	NA	NA	Mutat	NA
Grupul de risc genetic	Scor				
Scazut	0				
Intermediar – 1	1				
Intermediar - 2	2				
Inalt	≥3				

Grupurile de risc citogenetic sunt deficiente potrivit lui Such si col : scazut, normal, si –Y izolat; intermediar, alte anomalii; inalt, trisomie 8, cariotip complex (≥3 anomalii), si anomalii ale crs 7.

	Grupul de risc genetic	Blasti medulari	Numar Leucocite	Dependenta de transfuzii eritrocitare
Variabila				
0	Scazut	< 5%	< 13.000/mm ³	Nu
1	Intermediar - 1	≥ 5%	≥ 13.000/mm ³	DA
2	Intermediar - 2	NA	NA	NA
3	Inalt	NA	NA	NA
Grupul de risc genetic	Scor			
Scazut	0			
Intermediar – 1	1			
Intermediar - 2	2			
Inalt	≥3			

TRATAMENTUL LMMC

Indicațiile terapeutice în LMMC sunt reprezentate de febră, scădere ponderală, citopenii, splenomegalie simptomatică, progresia bolii cu creșterea procentului de blasti, hipertrofie gingivală, infiltrare leucemică cutanată, semne de CIVD.

- Hidroxiurea rămâne terapia principală pentru pacienții cu caracteristici mieloproliferative.
- Nu există ghiduri specifice pentru terapia de susținere precum utilizarea analogilor de eritropoietină pentru tratamentul anemiei, antibioterapia profilactică pentru neutropenia izolată sau terapia chelatoare de fier pentru pacienții cu o încărcare transfuzională mare. Aceste măsuri de îngrijire sunt, în general, similare cu cele utilizate la pacienții cu SMD.
- Agenții hipometilanți rămân singurele medicamente aprobate pentru gestionarea LMMC și sunt asociate cu rată globală a răspunsurilor de 40% -50% și rate ale răspunsului complet de < 20%. Factorii predictivi ai răspunsului la agenții hipometilanți rămân neprecizați, cu câteva sugestii precum genotipul ASXL1WT / TET2MT ar putea fi predictiv.
- Alotransplantul de celule stem hematopoietice este singura opțiune curativă dar procedura se aplică numai unei minorități afectate și asociază o rată crescută de morbiditate și mortalitate.

- Definirea criteriilor de răspuns specifice LMMC este un pas major și date răspunsurile slabe la terapiile disponibile în prezent, înscrierea în studiile clinice specifice CMML ar trebui încurajată puternic.

Atitudine terapeutică:

- De luat în considerare allotransplantul de celule stem în LMMC-1 și LMMC-2.
- Pacienții cu LMMC-2 (10-19% blasti și promonocite în măduva osoasă) și leucocitoză sub 13.000/mm³ → Azacitidina.
- Pacienții cu LMMC-2 (10-19% blasti și promonocite în măduva osoasă) și leucocitoză peste 13.000/mm³ dar fără creșteri majore : Azacitidina, Hydroxiuree sau chimioterapie LAM-like.
- Pacienții cu LMMC-1 (5-9% blasti și promonocite în măduva osoasă) și leucocitoză sub 13.000/mm³ și factori citogenetici cu risc crescut : Azacitidina dacă este candidat pentru allotransplant. Altfel poate aștepta, eventual EPO.
- Pacienții cu LMMC-0 (< 5 % blasti) sau LMMC-1 (5-9 % blasti și promonocite în măduva osoasă) și leucocite peste 13.000/mm³: Hydroxiurea dacă este simptomatic, și EPO dacă este anemic.

Bibliografie:

- 1. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** P. Fenaux D. Haase G. F. Sanz V. Santini C. Buske *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue suppl_3, 1 September 2014, Pages iii57–iii6
- 2. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet.** Luca Malcovati, Eva Hellström-Lindberg David Bowen, Lionel Adès et al.
- 3. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.** Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola, and James W. Vardiman. *Blood*. 2016; 127(20):2391-2405
- 4. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017 . Clinical Practice Guidelines in Oncology** Peter L. Greenberg, MD; Richard M. Stone, MD; Aref Al-Kali, MD; Stefan K. Barta, MD, MS, MRCP; Rafael Bejar, MD, PhD; John M. Bennett, MD; Hetty Carraway, MD, MBA; Carlos M. De Castro, MD; H. Joachim Deeg, MD; Amy E. DeZern, MD, MHS; Amir T. Fathi, MD; Olga Frankfurt, MD; Karin Gaensler, MD; Guillermo Garcia-Manero, MD; Elizabeth A. Griffiths, MD; David Head, MD; Ruth Horsfall, PhD; Robert A. Johnson, MD; Mark Juckett, MD; Virginia M. Klimek, MD; Rami Komrokji, MD; Lisa A. Kujawski, MD; Lori J. Maness, MD; Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Volume 15 Number 1 | January 2017]
- 5. What is New in the 2016 Revision to WHO Classification of Myelodysplastic Syndromes?.** Nahla A M H Canc Therapy & Oncol Int J. 2017; 4(4): 555645.
- 6. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018.** David P. Steensma. *Blood Cancer Journal* (2018) 8:47
- Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management, Guillermo Montalban-Bravo, Guillermo Garcia-Manero. *Am J Hematol*. 2018 Jan;93(1):129-147
- Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group. MDS and CMML Guidelines. 8th update, May 2017 Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis
- 9. Chronic Myelomonocytic leukemia : 2020 update on diagnosis, risk stratification and management.** Mrinal M Patnaik, Ayalew Tefferi. *Am J Hematol*. 2020; 95:97-115