



## Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)

### Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	fakultativ
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	nein
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat

Die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) ist eine klonale hämatopoetische Erkrankung und ist charakterisiert durch überlappende Eigenschaften einer myeloproliferativen Erkrankung und eines myelodysplastischen Syndroms. Sie ist gekennzeichnet durch eine persistierende Monozytose  $>1 \times 10^9/l$  und durch einen Monozytenanteil  $\geq 10\%$  innerhalb der Leukozyten im peripherem Blut, hat weder ein *BCR-ABL1*-Rearrangement, noch ein *PDGFRA/B*- oder *PCM1-JAK2*-Rearrangement und einen Blastenanteil von weniger als 20%, sie zeigt aber klassischerweise eine Dysplasie einer oder mehrerer myeloischer Linien.

Zytogenetische Aberrationen finden sich nur in 20-40% der Fälle, sind aber nicht spezifisch für die Erkrankung.

### Klassifikation

Die CMML zählt laut WHO Klassifikation 2017 zu den myelodysplastischen/ myeloproliferativen Neoplasien.

#### CMML WHO-Klassifikation 2017 (Swerdlow et al. 2017)

#### Myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML)

Darüber hinaus wird die CMML abhängig von der Blastenzahl in drei Gruppen unterteilt (Swerdlow et al. 2017):

1. **CMML-0:** (Blasten  $<2\%$  im peripheren Blut;  $<5\%$  im Knochenmark)
2. **CMML-1:** (Blasten 2-4% im peripheren Blut; 5-9% im Knochenmark)
3. **CMML-2:** (Blasten 5-19% im peripheren Blut; 10-19% im Knochenmark; oder bei Vorhandensein von Auerstäbchen unabhängig vom Blastenanteil)

Der Nachweis einer erworbenen zytogenetischen oder molekulargenetischen Veränderung stellt ein diagnostisches Kriterium dar (WHO 2017). Das Vorhandensein von Mutationen in Genen wie *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *SETPB1*, die oft mit CMML assoziiert sind, kann in einem passenden klinischen Kontext die Diagnose einer CMML stützen. Mutationen in den genannten Genen können jedoch auch altersassoziiert auftreten (CHIP), so dass eine Interpretation in Zusammenschau mit anderen diagnostischen Kriterien erforderlich ist.

### Fakten

In über 90%

der Patienten finden sich mit NGS (next generation sequencing) eine oder mehrere Mutationen (Onkopedia Leitlinie CMML)

### Diagnostik

#### Zytomorphologie

Charakteristisch für die CMML ist eine Monozytose im peripheren Blut mit einer Monozytenzahl  $\geq 1 \times 10^9/l$ , wobei die Monozytose typischerweise bei  $2-5 \times 10^9/l$  liegt, aber auch Werte  $>80 \times 10^9/l$  erreichen kann, und  $\geq 10\%$  Monozyten. Je nach Gesamtleukozytenzahl werden bei der CMML noch zwei Varianten unterschieden, und zwar die sogenannte dysplastische Form (Gesamtleukozytenzahl  $<13 \times 10^9/l$ ) und die proliferative Form (Gesamtleukozytenzahl  $\geq 13 \times 10^9/l$ ). Diese Grenzwerte sind sowohl bei der dysplastischen Variante als auch bei der proliferativen Variante einzuhalten.

Die Monozyten sind klassischerweise ausgereift, keine Promonozyten oder Blasten von 20% und mehr. Häufig findet sich eine Dysgranulopoese. Es wird zur Durchführung zytochemischer Färbungen geraten, speziell der Myeloperoxidase und insbesondere der unspezifischen Esterase, mit der die Monozyten gut von anderen Zellen abzugrenzen sind. Bei schwacher Reaktion mit unspezifischer Esterase, zählt aber letztlich das Differentialblutbild und die dort gezählten Verhältnisse.

#### Immunphänotypisierung

Die Immunphänotypisierung, speziell mit Fokus auf die monozytäre Zellreihe, ist hilfreich bei unklarer Situation, zum Abschätzen des Ausbreitungsgrades und insbesondere zur Abgrenzung von akuten myeloischen Leukämien mit myelomonozytärem oder monozytärem Charakter. Sie gewinnt zunehmend an Wert bei der Diagnostik, die dabei erhaltene Information lassen sich auch für die Verfolgung der minimalen Resterkrankung und der Therapie verwenden.

#### Chromosomenanalyse



Die klassische Chromosomenanalyse sollte bei CMML durchgeführt werden, man sieht Aberrationen in 20-40% aller Fälle, abhängig sowohl von der Subtypisierung (dysplastisch vs. proliferativ) und natürlich vom Krankheitsstadium. Bei höheren Blastanteilen im Sinne von CMML-2 ist die Aberrationsrate höher. In einigen Scoringssystemen (s.u.) spielen chromosomale Aberrationen eine entscheidende Rolle, so dass zur Einschätzung der Prognose hier die Chromosomenanalyse gebraucht wird. Spezifische Veränderungen, die mit CMML direkt korrelieren, gibt es rein chromosomal nicht.

### Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

In Ergänzung zur klassischen Chromosomenanalyse oder bzgl. einzelner bekannter Veränderungen (wie beim MDS) lässt sich FISH an Interphasen oder auch zur weiteren Aufklärung an Metaphasen durchführen. Für sich alleine genommen ist diese Methode bei der Diagnostik oder in der Prognoseeinschätzung der CMML nicht notwendig. Für Verlaufskontrollen und minimale Resterkrankung kann FISH einen gewissen Beitrag leisten, um zwischen reaktiver Monozytose und maligne Monozyten zu unterscheiden.

### Molekulargenetik

#### Mehrzahl der Patienten zeigen molekulare Mutationen

Da der Großteil der Patienten einen normalen Karyotyp aufweist, wurden in den letzten Jahren umfassende Studien durchgeführt, die sich mit den molekularen Grundlagen der CMML befassen. In diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass über 90% der CMML-Patienten mindestens eine molekulare Mutation aufweisen, die zum Teil prognostische Relevanz hat. In Tabelle 1 sind häufige Mutationen zusammengefasst.

Tabelle 1: Häufige Mutationen bei CMML

<b>TET2</b>	Kodiert für ein Protein, das in epigenetische Modifikationen der DNA involviert ist. <i>TET2</i> ist bei ca. 40-60% aller CMML Patienten mutiert und somit das am häufigsten mutierte Gen bei CMML-Patienten.
<b>SRSF2</b>	Kodiert für einen Splicingfaktor, dessen Funktion das konstitutive und alternative Splicen von RNA ist. <i>SRSF2</i> besteht aus zwei funktionalen Domänen; in der Linkerregion, welche die zwei Domänen verbindet, kommt es bei ca. 45% der CMML Patienten zu Mutationen. Für Mutationen in <i>SRSF2</i> konnte eine prognostisch ungünstige Bedeutung gezeigt werden.
<b>ASXL1</b>	Kodiert für ein Chromatinbindeprotein und spielt somit ebenfalls eine Rolle bei epigenetischen Modifikationen. Mutationen in diesem Gen kommen mit einer Inzidenz von ca. 40% vor. <i>ASXL1</i> Mutationen sind mit einem kürzeren Überleben und kürzerem AML-freien Überleben assoziiert.
<b>RUNX1</b>	Kodiert für einen Transkriptionsfaktor. Mutationen in diesem Gen führen häufig, abhängig von der Art der Mutation, zu einem Differenzierungsstopp. <i>RUNX1</i> Mutationen kommen bei ca. 20% der CMML-Patienten vor.
<b>RAS</b>	Sowohl <i>NRAS</i> als auch <i>KRAS</i> , zwei zytoplasmatische Proteine des RAS Signalweges, können aktivierende Mutationen tragen. Mutationen finden sich bei 16% bzw. 10% der CMML-Patienten.
<b>SETBP1</b>	Kodiert für das SET-binding protein 1, für das kürzlich Mutationen in verschiedenen MDS/MPN overlap Entitäten nachgewiesen wurden. Bei CMML Patienten konnten Mutationen mit einer Häufigkeit von 7% gezeigt werden.

Nicht speziell aufgeführt sind weitere seltenere Genmutationen mit einer Inzidenz von ca. 1-20% bei CMML: z.B. **CBL, EZH2, IDH1, IDH2, JAK2, TP53**, andere Gene des Spliceosoms: **SF3B1, U2AF1, ZRSR2**.

### Prognose

#### Prognostische Scoring-Systeme zur Risikoeinteilung der Patienten

Zytogenetisch kann die CMML nach Such et al. 2012 in drei prognostische Gruppen unterteilt werden:

- **Günstig:** normaler Karyotyp oder Verlust des Y-Chromosoms; ca. bei 75% aller Patienten
- **Ungünstig:** Trisomie 8, Chromosom 7 Aberrationen oder komplex aberranter Karyotyp ( $\geq 3$  Aberrationen)
- **Intermediär:** alle anderen Aberrationen

Das Scoring-System nach Itzykson et al. 2013 schließt zur Risikoeinteilung neben Alter, Leukozyten, Thrombozyten und Anämie auch eine molekulargenetische Mutation ein (siehe Tabelle 2). Mit diesen Parametern kann ein Patient in die prognostischen Gruppen günstig (0-4 Punkte), intermediär (5-7 Punkte) und ungünstig (8-12 Punkte) eingruppiert werden.

Tabelle 2: Prognostisches Scoring-System nach Itzykson et al. 2013

Prognostischer Parameter	Scoring-Punkte
Alter >65 Jahre	2
Leukozyten $>15 \times 10^9/l$	3
Anämie (Hb $<10g/dL$ bei Frauen und $<11g/dL$ bei Männern)	2
Thrombozyten $<100 \times 10^9/l$	2
<i>ASXL1</i> -Mutation	2

Mit dem Scoring-System nach Elena et al. 2016 erfolgt die Einteilung der CMML-Patienten in die verschiedenen Risikogruppen mittels genetischer Parameter. Basierend auf der zytogenetischen Risikoeinteilung und dem Nachweis von Mutationen in *ASXL1*, *NRAS*, *RUNX1* oder/und *SETBP1* kann ein Patient prognostisch in die Gruppen: günstig (0 Punkte), intermediär-1 (1 Punkt), intermediär-2 (2 Punkte) und ungünstig ( $\geq 3$  Punkte) eingruppiert werden (siehe Tabelle 3).



Tabelle 3: Prognostisches Scoring-System nach Elena et al. 2016

Scoring-Punkte	0	1	2
Zytogenetische Risikoeinteilung nach Such et al. 2012	günstig	intermediär	ungünstig
Molekulare Mutationen		ASXL1-Mutation	RUNX1-Mutation
		NRAS-Mutation	
		SETBP1-Mutation	

**Referenzen**

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/diagnostisches-angebot/myelodysplastische-myeloproliferative-neoplasien-mdsmpn/chronische-myelomonozytaere-leukaemie-cmml.html#referenzen>