



Udredning og behandling af patienter med Kronisk myelomonocytær leukæmi (CMML)

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

2. juni 2023 (ALG)

Administrativ godkendelse

15. august 2023 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2025

INDEKSERING

CMML, Prognose, behandling.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide)	3
Diagnostik og prognostiske undersøgelser	3
Behandling	4
Supplerende overvejelser, brugbare tabeller og algoritmer inkluderet fra europæiske og nordiske retningslinjer vedr. diagnostik og behandling af CMML.	5
Særlige situationer	8
Akutte situationer i CMML-behandling	8
Behandling af refraktær og recidiv sygdom	9
Opfølgning under og efter behandling	9
Opsummerende beslutningstagning (jf. Nordisk MDS gruppes guidelines)	10
Akutte situationer i behandlingen af CMML-patienter	11
Behandling af recidiv eller refraktær sygdom	11
Opfølgning under og efter behandling	12
Flow chart for behandling	13
2. Introduktion	15
3. Grundlag	17
Diagnostik og prognostiske undersøgelser	17
Behandling	23
Supplerende overvejelser, brugbare tabeller og algoritmer inkluderet fra europæiske og nordiske retningslinjer vedr. diagnostik og behandling af CMML.	26
Særlige situationer	28
Akutte situationer i CMML-behandling	29
Behandling af refraktær og recidiv sygdom	29
Opfølgning under og efter behandling	30
Opsummerende beslutningstagning (jf. Nordisk MDS gruppes guidelines)	30
Akutte situationer i behandlingen af CMML-patienter	31
Behandling af recidiv eller refraktær sygdom	32
Opfølgning under og efter behandling	32
4. Referencer	34
5. Metode	37
6. Monitorering	38
7. Bilag	39

8. Om denne kliniske retningslinje.....	40
---	----

1. anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik og prognostiske undersøgelser

1. Diagnostiske undersøgelser af CMML skal udføres, så følgende prognostiske undertyper af CMML kan identificeres WHO2016(A):
 - CMML-0: < 2 % blaster i perifert blod og < 5 % blaster i knoglemarven,
 - CMML-1: 2-4 % blaster i perifert blod og/eller 5-9 % blaster i knoglemarven,
 - CMML-2: 5-19 % blaster i perifert blod og 10-19 % blaster i knoglemarven.
2. Diagnosen CMML skal stilles ud fra en samlet vurdering af morfologisk undersøgelse af blod og knoglemarv samt anvendelse af relevant immunhistokemi (D).
3. Blod- og/eller knoglemarvsaspirat skal undersøges med flowcytometri inkluderende monocyt populationsundersøgelser (D)
4. Cytogenetisk undersøgelse med undersøgelse af minimum 20 metafaser er obligatorisk. Hvis ikke et sufficient antal metafaser kan undersøges eller hvis der ses 1 eller 2 metafaser med +8 eller -7 kan der laves fluorescence in situ hybridisering (FISH) med centromere prober for kromosom 7 og 8 analyse (D)
5. Analyse med Next generation sequencing (NGS) paneler for mindst 4 gener (ASXL1, NRAS, RUNX1 og SETBP1) er af betydning for risikoscoring ifølge anerkendte risikoscorings systemer hos patienter der er kandidater til at blive allogent stamcelletransplanteret(A). Det anbefales at bruge et myeloidt genpanel med minimum 20 gener til patienter, der ønskes aktivt behandlet(D). Panelet foreslås også anvendt hos øvrige patienter med CMML med henblik på at se, hvilke aktive targets der er mulige at behandle mod samt af hensyn til at informere om prognose bedst muligt. Samlet bør alle patienter med formodet CMML have lavet et myeloidt NGS-panel (D).
6. BCR-ABL1 genrearrangementsundersøgelse kan gennemføres ved mistanke om CML. I de få tilfælde hvor der er eosinofili bør sjældne gen rearrangementer såsom FIP1L1-PDGFRα og PDGFRβ undersøges. M4 AML bør overvejes og NPM1 status bør foreligge (D).
7. CMML-sygdommen skal klassificeres ud fra WHO 2016 kriterierne inklusive Myelodysplastisk (MD)/Myeloproliferativ (MP)- CMML-kategorisering (D).

8. Detaljeret risikostratificering ud fra en eller flere af nedenstående CMML risikostratificeringsmodeller med brug af fundene fra et myeloidt NGS-panel bør foreligge – (a) GFM CMML, (b) CPSS-mol eller (c) Mayo Molecular Model (D). CPSS-mol er valgt i Danmark.
9. Den generelle sygdomsstatus og performancestatus, der tager højde for både sygdoms- og patient-relaterede faktorer, bør indgå i risikostratificeringen og den kliniske beslutningstagning ved CMML (D).
10. IWG 2006 Myelodysplasi (MD) - CMML samt MDS/MPN-kriterier kan med fordel bruges med henblik på responseevaluering med specielt fokus på overall survival (OS), progressions fri overlevelse eller event-fri survival i forbindelse med kliniske studier (D).

Behandling

11. CMML-patienter uden blastophobning og asymptomatiske cytopenier eller tegn på betydelig myeloproliferation kan observeres uden behandling med såkaldt watchful-waiting strategi. Behandling kan indledes typisk ved symptomatisk splenomegali, eller ved extramedullær sygdom typisk i huden eller ved serøse manifestationer (D).
12. Allogen Hæmatopoietisk celletransplantation (ALLO HCT) skal tilbydes patienter jf. DHS nationale rekommandationer (A). Transplantation skal tilbydes typisk patienter med højrisiko sygdom samt lav risikopatienter med prognostisk ugunstige markører såsom svære cytopenier, flere prognostisk ugunstige somatiske mutationer (specielt ved mutation i ASXL1, RUNX1, SETBP1, NRAS) (B). Cytoreduktiv behandling kan tilbydes før allogen HCT (D).
13. Intensiv kemoterapi er ikke indiceret, medmindre det gøres hos CMML-2 patienter som bridging forud for ALLO HCT, eller hvis der er sygdom biologisk meget tæt på AML M4 med fund af Auer stave eller NMP1 mutation (D). Der foreligger ikke en klar anbefaling af brug af demetylerende behandling med azacytidine fremfor intensiv kemoterapi forud for ALLO HCT.
14. Patienter der ikke er kandidater til ALLO HCT kan tilbydes demetylerende behandling i henhold til den registrerede indikation for azacytidine dvs. til patienter med MD-CMML med mere end 10% blaster (B). Til patienter der har blast tal under 10% med behandlingsbehov vurderet ud fra kliniske tegn til progression af grundsygdom eller paraneoplastiske fænomener kan det overvejes at bruge azacitidin (D). Behandlingen bør som udgangspunkt forsøges som led i klinisk forsøgsprotokol.

15. Patienter med mere end 5% blaster og udtalte cytopenier eller som har myeloproliferation (MP CMML-patienter) kan overvejes behandlet med azacytidine som led i klinisk forsøgsprotokol, hvis en sådan er tilgængelig (D).
16. Hydroxyurea bør tilbydes som behandling af proliferativ patienter (MP-CMML) hvor der ikke er betydelig cytopeni eller overskud af blaster (A). Et specifikt leukocyttal eller en specifik miltstørrelse kan ikke fastsættes for indikation for behandling. Klinisk beslutning om indledning af behandling afhænger af symptomatologi og komorbiditet (D).
17. Erythropoietin stimulerende agens (ESA) bør forsøges brugt til transfusionskrævende lavrisiko CMML-patienter (baseret på CMML scoringssystemer såsom CPSS-mol) med anæmisymptomer og lavt serum EPO-niveau (B).
18. Blodtransfusioner kan gives ud fra individuelt fastsatte transfusionsgrænser. Transfusionsgrænsen fastsættes ud fra hjerte- og lungestatus samt anæmisymptomer. Transfusionsgrænsen reevalueres ud fra symptomer i forlængelse af transfusionsbehandling. Der er ingen fast transfusionsgrænse, men sundhedsstyrelsens anbefalinger følges. Ved tiltagende transfusionsbehov bør det overvejes, om der er hypersplenisme, blødning, hæmolyse eller sygdomsprogression (D).
19. Jernkeleringsterapi kan tilbydes til transfusionskrævende CMML-patienter med lavrisiko sygdom med et ferritin niveau over 1500 ng/ml og efter ca. 25 blodtransfusioner. Der skal dog være en forventet restlevetid over 2 år (D). Behandlingen gives jf MDS retningslinjerne.
20. Ved udtalt trombocytopeni kan en kort steroid-kur forsøges, særligt hvis der ikke samtidig er anæmi eller blastøgning (D).
21. CMML-patienter bør så vidt muligt inkluderes i kliniske behandlingsprotokoller, og meget gerne i specifikke CMML-behandlingsprotokoller (D).

Supplerende overvejelser, brugbare tabeller og algoritmer inkluderet fra europæiske og nordiske retningslinjer vedr. diagnostik og behandling af CMML.

22. Kurativt intenderet behandling – kræver forventet allogeen stamcelletransplantation.
23. Behandlingen tilpasses alder og komorbiditet samt CMML subtype. Behandlingen består af:

- a) Azacitidin 75-100 mg/m² s.c. daglig i 5-7 dage gentaget hver fjerde uge i typisk 4-6 cykler før evaluering af respons – dog opmærksomhed på eventuel progression eller mistanke om hypoplasi pga. toksicitet. Respons kan opnås op til efter 9 serier, men ses oftest efter 4-6 serier(D).
- b) Denne behandling vælges typisk til pt med leukocytter under 13 mia./l. Ved manglende effekt kan det overvejes at tilbyde klassisk induktion som ved Akut myeloid leukæmi(D).

24. Hvis Allogen stamcelletransplantation undlades er der ikke tale om kurativ behandling.

25. Til pt med leukocyttal over 13 mia./l kan gives klassisk induktion som ved Akut myeloid leukæmi uden forudgående Azacitidin behandling:

26. 1. induktionskur: ("3+10"): Cytarabin iv 100 mg/m² 2 gange dagligt i 10 dage. Daunorubicin i.v. 60 mg/m² i tre dage(B).

27. 2. induktionskur ("3+8") Cytarabin 100 mg/m² i.v. 2 gange dagligt i 8 dage. Daunorubicin i.v. 60 mg/m² i tre dage (B)

- a) Konsolidering til pt hvor der er valgt klassisk induktion:

Under 60-årige:

28. To konsolideringskure: Cytarabin i.v. 3 g/m² administreret 6 gange fordelt over 6 døgn med 12 timer mellem dosis 1 og 2, dosis 3 og 4 samt 5 og 6 og 24 timer mellem dosis 2 og 3 samt 4 og 5(B).

Over 60-årige:

29. En konsolideringskur: Cytarabin 2 g/m² i.v. administreret 6 gange fordelt over 6 døgn med 12 timer mellem dosis 1 og 2, dosis 3 og 4 samt 5 og 6 og 24 timer mellem dosis 2 og 3 samt 4 og 5 (B).

30. Konsolidering i form af allogen stamcelletransplantation – uden transplantation er der ikke tale om kurativ behandling (A).

31. Som ikke kurativ behandling kan vælges:

- a) Azacitidin 75-100 mg/m² s.c. daglig i 5-7 dage gentaget hver fjerde uge. Respons kan opnås op til efter 9 serier, men ses oftest efter 4-6 serier. Behandling gives indtil behandlingssvigt (B).

- b) Lavdosis cytarabin 20 mg s.c. 2 gange dagligt i 7-10 dage eventuelt administreret yderligere 7 dage om nødvendigt i første kur for at kontrollere leukocyttal. Herefter hver 4. til 6. uge. Længerevarende godt respons er afhængig af opnåelse af komplet remission der kan opnås indtil efter 4 behandling. Anbefales ikke ved højrisiko cytogenetik. Behandling gives indtil behandlingssvigt (B).
- c) Leukæmikontrollerende behandling: For at kontrollere leukocyttal Tbl. Hydrea op til 500 mg - 6 g dagligt (B).

32. Understøttende behandling.

- a) Understøttende behandling til patienter behandlet med kurativt intenderet behandling hvor der er givet intensivt kemoterapi regime kan foregå i semiambulant regi, hvor patienter udskrives, men ses af leukæmikyndige læger og sygeplejersker mindst tre gange om ugen så længe trombocytal er under 15. Patienter der behandles med demetylerende behandling ses ud fra transfusionsbehov med blodprøver indledningsvis minimum ugentligt (D)
- b) For begge grupper gælder
 - i. Blødningsprofylakse: trombocyt pool ved trombocytal under 15 mia./l samt ved klinisk blødning.
 - ii. Infektionsprofylakse:
 - i. Antibakteriel profylakse (fra induktion til regeneration ($>0,5$ mia. neutrofile/l), ved efterfølgende kure så længe neutrofital er under 0,5 mia. neutrofile(l), en af følgende:
 - a. Amoxicillin/clavulansyre 1 stk x 3 samt ciprofloxacin 500 mg x 2
 - b. Levofloxacin 500 mg x 1
 - c. Movifloxacin 400 mg x 1
 - ii. Antifungal profylakse:
 - a. Posaconazol 300 mg x 1 til patienter der ikke er i remission
 - b. Fluconazol 400 mg x 1 til patienter i remission
 - iii. Blodtransfusion ved symptomer, tilbageholdenhed hos patienter, der er kandidater til allogen knoglemarvstransplantation (D)
- c) Understøttende behandling ved patienter i ikke-kurativt intenderet kemoterapeutisk behandling eller kun understøttende behandling:
 - i. Trombocyttransfusion ved klinisk blødning

- ii. Infektionsprofylakse kan forsøges ved ophobning af infektioner men vil ofte være virkningsløs
- iii. Blodtransfusioner bør gives efter anæmisymptomer og følger i øvrigt Sundhedsstyrelsens anbefaling
- iv. Leukæmikontrollerende behandling:
- v. For at kontrollere leukocyttal Tbl. Hydrea op til 500 mg - 6 g dagligt (D).

Særlige situationer

33. Myeloidt sarkom hos patienter med CMML klassificeres som AML og der henvises til guidelines for dette (A).
34. CNS-leukæmi behandles hos patienter med CMML som ved AML med cytarabin 50 mg i.t. 2 gange ugentligt indtil remission i CNS herefter x 1 ugentligt 4 gange og x 1 månedligt under resten af behandlingsforløb. Endvidere behandles patienter der er egnede til kurativt intenderet kemoterapi højdosis cytarabin (over ca. 2g/m² per dosis) idet denne har god CNS penetrans. Som tillæg til intratecal behandling eller ved manglende respons på denne kan anvendes CNS bestråling (D).

Akutte situationer i CMML-behandling

35. Alvorlig serosit – perikardit, pleuraeffusion og ascites. Behandling af grundsygdommen om muligt jf. ovenfor er grundlaget for bedring i tilstanden. Evt. overvej tillæg af Colchicin 250 mg x 2 dagligt til at dæmpe cytokinstorm der er drevet af inflammation specielt ved perikardit. Den samlede tilstand kan være så fremskreden at behandling ikke er indiceret(D).
36. Leukostase ses ved CMML ved leukocyttal fra 50-100 mia./l. Behandles med enten, tbl. Hydrea 4-8 g dgl. eller med iv Cytarabin 1-2 g afhængigt af symptomer og hvor truet patienten er. Opmærksomhed på at anden inflammationstilstand kan være medvirkende. Infektionskontrol vil eventuelt være det der kan skabe kontrol over leukostasen (D).
37. Tumorlyse diagnosticeres ved aftagende nyrefunktion kombineret med højt urat, lav ion-ca. og høj phosphat. Tilstanden ses næsten kun men ikke obligat ved højt leukocyttal. Behandles med væsketerapi (mindst 4 l/døgn) og rasburicase 0,2 mg/kg iv som engangsdosis. Kan gentages (D).
38. Dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet komplikation til CMML der kan ses når sygdommen er ved at overgå til en AMML (se særskilt instruks vedr.

dette). Behandlingen er prompte initiering af kemoterapeutisk behandling (som ved leukostase), men mortaliteten er høj (D).

39. Feber i neutropenperiode (neutropen feber) kræver omgående initiering af bredspektret antibiotisk behandling, ofte penicilinase resistent penicillin kombineret med penicilinasehæmmer samt gentamycin (D).

Behandling af refraktær og recidiv sygdom

40. Ved refraktær sygdom og ønske om kurativt intenderet behandling med allogene stamcelle transplantation: Behandles med kemoterapi indeholdende fludarabin og højdosis cytarabin (ex FLAG-Ida eller Mito-FLAG), alternativt indeholdende højdosis cytarabin, etoposid og mitoxantron (BISHOP) (D).
41. Recidiv efter knoglemarvstransplantation behandles som ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Azacitidin kan kombineres med donorlymfocytinfusion (DLI) med henblik på at opnå GVL effekt (D).
42. Hos patienter der ikke er egnede til kurativt intenderet behandling, vil ofte eneste tilbageværende behandling være understøttende behandling som beskrevet ovenfor (D).
43. Der foreligger ikke data for behandling med venetoclax hos patienter med CMML. Der pågår et fase 2 studie. I givet fald det ønskes bør det ske i forskningsstudier. Det er generelt for tidligt at tage dette præparat i brug med mindre patient har udviklet AML med 20% myelomonocytære blastekvivalenter hvor behandling rettelig gives efter retningslinjerne for AML.
44. Ruxolotinib undersøges aktuelt i et fase 2 studie og har vist lovende resultater ved CMML med splenomegali eller konstitutionelle symptomer. Midlet kan evt bruges til udvalgte patienter ved CMML efter godkendelse af regional lægemiddelkomite. Der opfordres til at patienter om muligt inkluderes i klinisk forsøgsprotokol.

Opfølgning under og efter behandling

45. Overvågning under behandling:

- a. Patienter med leukostase:
 - i. Biokemisk overvågning indtil leukocyttal er faldende: monitorering af tumorlysetal (kreatinin, urat, kalium, fosfat, i-ca) 1-2 x dagligt kan være nødvendigt (D)

- ii. Ved patienter med DIC: d-dimer og fibrinogen x1 dagligt indtil DIC er under kontrol (D)
 - b. Knoglemarvsprøver ved regeneration efter hver serie kurativt intenderet kemoterapi, ved manglende regeneration fra dag 30 obs refraktær sygdom (D)
 - c. Remissionsvurdering under kurativ og ikke-kurativ intenderet behandling efter klinisk skøn, ex efter 2-4 serier lavdosis cytarabin og efter 4-6 og 9 serier azacitidin (D)
- 46. Overvågning efter behandling: Patienter der er allogent transplanteret følges i henhold til allogene retningslinjer (D).

Opsummerende beslutningstagning (jf. Nordisk MDS gruppes guidelines)

- 47. Tag stilling til om patienten er kandidat til allogen stamcelle transplantation ud fra nationale rekommanderede retningslinjer ved CMML-1 og CMML-2 (D).
- 48. Patient med CMML-2 (10-19 % blaster og promonocytter i knoglemarv) og leukocyttal under $13 \times 10^9/L$: Azacitidine (D).
- 49. Patient med CMML-2 (10-19 % blaster og promonocytter i knoglemarv) og leukocyttal over $13 \times 10^9/L$ men ikke svært forhøjede leukocyttal: Azacitidin behandling kan være effektiv (dårligere evidens effekt). AML-lignende kemoterapi afhængigt af om patienten er kandidat til allogen stamcelle transplantation. Alternativt gives hydroxyurea (D).
- 50. Patient med CMML-1 (5-9 % blaster og promocytter i knoglemarv), leukocytter mindre end $13 \times 10^9/L$ og høj-risiko cytogenetik eller molekulærgenetiskemarkører: Behandling med azacitidin bør overvejes hvis patienten er kandidat til allogen stamcelle transplantation. Hvis ikke dette: Watch-ful waiting. Indled eventuelt EPO efter gældende rekommandationer for MDS (D).
- 51. Patienter med CMML-0 (< 5 % blaster) eller CMML-1 (5-9 % blaster og promonocytter i knoglemarv) og leukocytter over $13 \times 10^9/L$: Hydroxyurea ved symptomgivende sygdom. Indled eventuelt EPO efter gældende rekommandationer for MDS (D).

Kurativt intenderet behandling

- 52. Behandlingen tilpasses alder og komorbiditet og følger Kliniske Retningslinjer for behandling af AML. Sammensætningen af behandlingen og den kliniske håndtering fremgår af AML retningslinjerne (D).

53. Myeloidt sarkom hos patienter der vurderes egnede til kurativt intenderet kemoterapi behandles som beskrevet i AML retningslinjerne. Strålebehandling kan være en egnet ikke-kurativt intenderet behandling (C).
54. CNS-leukæmi behandles som det er anført i Kliniske retningslinjer for AML (D).

Akutte situationer i behandlingen af CMML-patienter

55. Leukostase kan ses ved hurtigt progredierende CMML og er da kendetegnet ved leukocyttal fra 50-100 mia./l. Det behandles med omgående initiering af induktionsterapi, tbl. Hydrea 4-8 g dgl. eller med iv Cytarabin 1-2 g afhængigt af symptomer og hvor truet patienten er (A).
56. Tumorlyse diagnosticeres ved aftagende nyrefunktion kombineret med højt urat, lav ion-ca og høj phosphat. Hyppigheden afhænger af undertyper (oftest ved AMML) og ses næsten kun men ikke obligat ved højt leukocyttal. Behandles med væsketerapi (mindst 4 l/døgn) og rasburicase 0,2 mg/kg iv som engangsdosis – i praksis er 7,5 mg som engangsdosis ofte effektivt. Behandlingen kan gentages (A). Der henvises til kliniske retningslinjer for AML.
57. Dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet komplikation til primært AMML, men kan også ses ved progression af CMML. Behandlingen er prompte initiering af kemoterapeutisk behandling (som ved leukostase), men mortaliteten er høj (D).

Behandling af recidiv eller refraktær sygdom

58. Refraktær sygdom og ved Recidiv efter knoglemarvstransplantation behandles som ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Azacitidin kan kombineres med donorlymfocytinfusion (DLI) med henblik på at opnå GVL effekt hos transplanterede patienter. Der kan overvejes behandling med kemoterapi som AML-sygdom indeholdende fludarabin og højdosis cytarabin (ex FLAG-Ida eller Mito-FLAG), alternativt indeholdende højdosis cytarabin, etoposid og mitoxantron (BISHOP) med henblik blastreduktion inklusive symptomlindring (D).
59. Hos patienter der ikke er egnede til kurativt intenderet reinduktion kan azacytidin som beskrevet ovenfor forsøges, særligt ved blasttal under 30% (D).

Opfølgning under og efter behandling

Overvågning under behandling

60. Overvågning udføres sv.t. ved akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom sygdom og kan ske som nedenstående:

- a. Patienter med leukocytose:
 - iii. Biokemisk overvågning indtil leukocyttal er faldende: monitorering af tumorlysetal (kreatinin, urat, kalium, phosphat, i-ca) 2 x dagligt (D)
 - iv. Ved patienter med DIC: d-dimer og fibrinogen x1 dagligt indtil DIC er under kontrol (D)
- b. Knoglemarvsprøver ved regeneration efter hver serie kurativt intenderet kemoterapi, ved manglende regeneration fra dag 30 obs refraktær sygdom (D)
- c. Remissionsvurdering under ikke-kurativ behandling efter klinisk skøn, ex efter 4 serier lavdosis cytarabin og efter 4 til 6 serier og igen efter 9 serier azacitidin (D).
- d. Patienter der ikke modtager anden behandling end tablet hydrea følges ud fra behandlende læges individuelt tilpassede vurdering (D).

Overvågning efter behandling

61. Patienter der er allogent transplanteret følges i henhold til allogene retningslinjer. Patienten følges op ud fra den behandlende læges vurdering og har livslang tilknytning til et hæmatologisk ambulatorium frem til terminal palliative forløb (D).

Overvågning efter diagnose

62. Patient der har fredelig CMML-0 kan følges med blodprøver hver tredje måned og årlig klinisk kontrol medmindre der er identificeret prognostisk ugunstige markører der kan fordre hyppigere kontrol. Patient der har fredelig CMML-1 kan følges med blodprøver hver anden måned og halvårlig klinisk kontrol medmindre der er identificeret prognostisk ugunstige markører der kan fordre hyppigere kontrol. Patient der har CMML-2 følges efter det behov der er for opfølgning i forbindelse med behandling jf. det tidligere skrevne (D).

Flow chart for behandling

Behandlingsalgoritmer fra ELN guidelines (1).

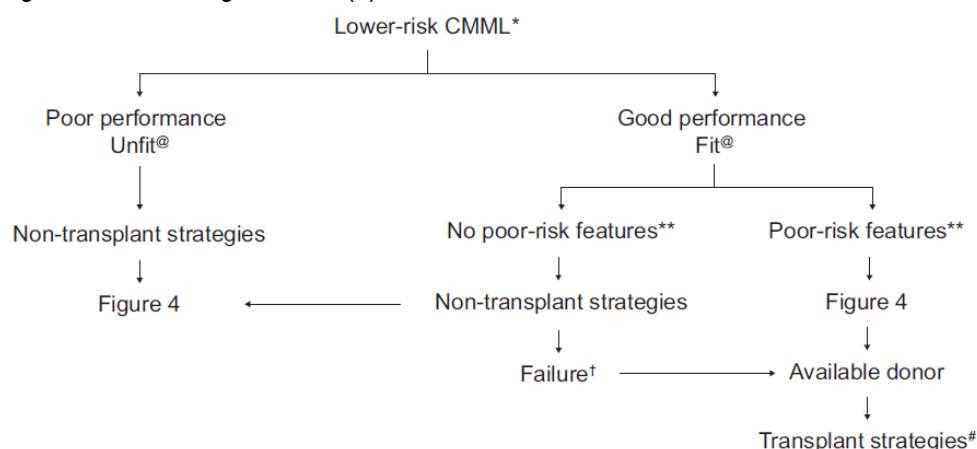


Figure 2. Therapeutic algorithm for lower-risk CMML patients. *According to proposed CMML prognostic scores.^{45,50,65,87,91} @ Indicates nonfit (patients with multiple comorbidities and/or poor performance) or fit (patients with no comorbidities and good performance status). † Indicates failure of nontransplant strategies. Nontransplant interventions may include >1 line of nontransplant intervention. ** Indicates poor-risk features (defined as poor-risk cytogenetics, persistent blast increase [$>50\%$ or with $>15\%$ BM blasts], life-threatening cytopenias [neutrophil counts, $<0.3 \times 10^9/L$; platelet counts, $<30 \times 10^9/L$], high red blood cell transfusion intensity ≥ 2 units per months for 6 months; poor-risk molecular features). # Indicates transplant strategies (all forms of hematopoietic stem cell transplantation, see text). BM=bone marrow, CMML=chronic myelomonocytic leukemia.

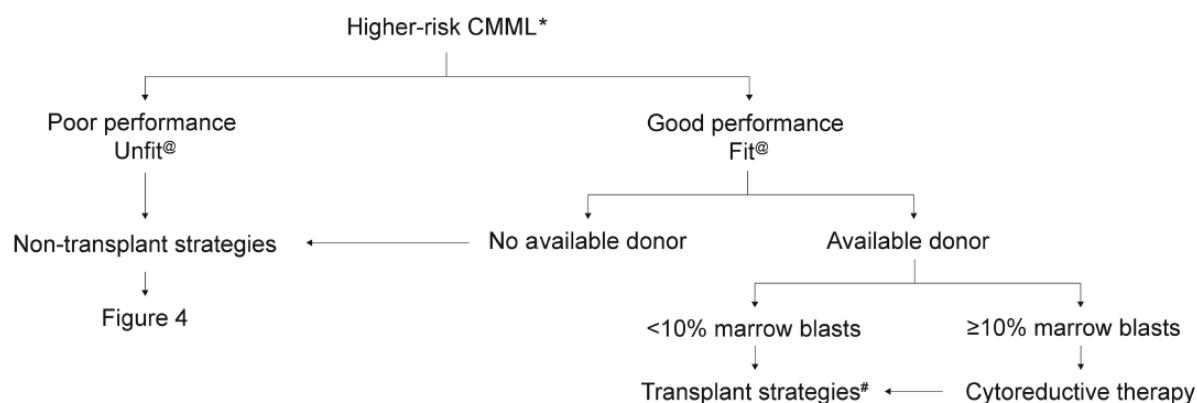
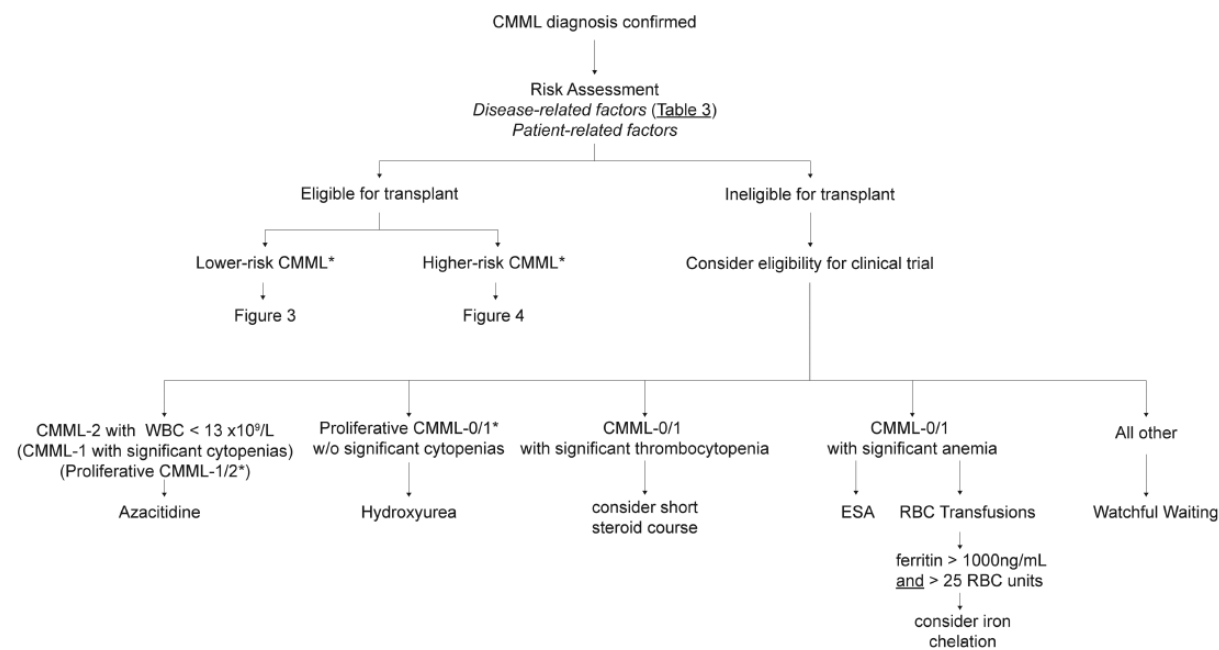


Figure 3. Therapeutic algorithm for higher-risk CMML patients. *According to proposed CMML prognostic scores.^{45,50,65,87,91} @ Indicates nonfit (patients with multiple comorbidities and/or poor performance) or fit (patients with no comorbidities and good performance status). † Indicates failure of nontransplant strategies. Nontransplant interventions may include >1 line of nontransplant intervention. ** Indicates poor-risk features (defined as poor-risk cytogenetics, persistent blast increase [$>50\%$ or with $>15\%$ BM blasts], life-threatening cytopenias [neutrophil counts, $<0.3 \times 10^9/L$; platelet counts, $<30 \times 10^9/L$], high red blood cell transfusion intensity ≥ 2 units per months for 6 months; poor-risk molecular features). # Indicates transplant strategies (all forms of hematopoietic stem cell transplantation, see text). CMML = chronic myelomonocytic leukemia.



*including patients with extramedullary disease

Figure 4. Treatment strategies in patients not candidates for transplant.

2. Introduktion

Kronisk MyeloMonocytær Leukæmi (CMML) er en sjælden blodkræftsygdom. CMML opstår ved malign transformation af hæmatopoietiske stamceller eller myeloide progenitorceller (2). Der er påvist mutationer i gener med betydning for myelopoiesen herunder i epigenetisk regulerende gener, gener af betydning for spliceosomet, transcriptionsfaktorer og signal reguleringsveje.

CMML er en meget sjælden sygdom med en incidens på 1/100.000 og på 3/100.000/år i befolkningen over 60 år (3). Mand:kvinde ratio er 2:1, median alder ved sygdomsdebut er typisk 70 år. I Danmark er median alderen 76 år (4).

15-20 % transformerer til Akut myeloid leukæmi (AML). Sygdommen har typisk karakteristika fra både myeloproliferativ og myelodysplastisk sygdom (5).

Forløbet for en CMML-patient kan være et hurtigt fremadskridende knoglemarvssvigt, men der er ofte tale om en kronisk progredierende tilstand, der ubehandlet ofte fører til døden indenfor ganske få år. Median overlevelse er 3 år, hvor de primære dødsårsager er progression til AML eller konsekvens af cytopenier (6). En gruppe af CMML-patienter har imidlertid en mere fredelig sygdom, og de kan følges uden tegn på progression gennem en årrække. Der er ifølge Akut Leukæmi gruppens data baseret på 398 sygdomstilfælde en estimeret 1, 3 og 5 års overlevelse på hhv. 76.0, 47.9 og 35.8 % for den samlede gruppe af alle CMML-patienter (4).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Det konkrete formål er at understøtte relevant udredning og behandling af patienter med CMML.

Patientgruppe

Patienter mistænkt for og diagnosticeret med CMML, med henblik på at sikre relevant diagnostik og behandling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

I denne retningslinje er det nye format, som RKKP har introduceret i 2018, anvendt. Arbejdsgruppens mål har været allerede i 2020 at udgive en klinisk anvendelig retningslinje, der samtidig opfylder formalia. Læseren vil således finde, at kapitel 1, der giver praktiske anvisninger til reel behandling af patienter med CMML, er fuldt opdateret og forhåbentlig brugbart. Derimod vil læseren finde, at visse emner i kapitel 3-5 er mere summarisk berørt og bygger på opsummeringer fra ALG AML-retningslinjen, NMDS gruppens guidelines, ELN guidelines

og tidligere CMML-instruks fra ALG. Disse kapitler planlægges nøjere behandlet ved senere opdateringer af retningslinjen, men kan forhåbentlig være en hjælp for læseren af denne version.

3. Grundlag

Diagnostik og prognostiske undersøgelser

1. Diagnostiske undersøgelser af CMML udføres, så følgende prognostiske undertyper af CMML kan identificeres WHO2016 (A):

- CMML-0: < 2 % blaster i perifert blod og < 5 % blaster i knoglemarven,
- CMML-1: 2-4 % blaster i perifert blod og/eller 5-9 % blaster i knoglemarven,
- CMML-2: 5-19 % blaster i perifert blod og 10-19 % blaster i knoglemarven.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2).

2. Diagnosen CMML stilles ud fra en samlet vurdering af morfologisk undersøgelse af blod og knoglemarv samt anvendelse af relevant immunhistokemi (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationer i de to referencer bygger på konsensusvurderinger fra internationale eksperter.

3. Blod- og/eller knoglemarvsaspirat undersøges med flowcytometri inkluderende monocyt populationsundersøgelser (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationer i de to referencer bygger på konsensusvurderinger fra internationale eksperter. Undersøgelse på blod mangler validering.

4. Cytogenetisk undersøgelse med undersøgelse af minimum 20 metafaser er obligatorisk. Hvis ikke et sufficient antal metafaser kan undersøges eller hvis der ses 1 eller 2 metafaser med +8 eller – 7 kan der laves fluorescence in situ hybridisering (FISH) med centromere prober for kromosom 7 og 8 analyse (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationer i de to referencer bygger på konsensusvurderinger fra internationale eksperter.

5. Analyse med Next generation sequencing (NGS) paneler for mindst 4 gener (ASXL1, NRAS, RUNX1 og SETBP1) er af betydning for risikoscoring ifølge anerkendte risikoscorings systemer hos patienter der er kandidater til at blive allogent stamcelletransplanteret(A). Det anbefales at bruge et myeloidt genpanel med minimum 20 gener til patienter, der ønskes aktivt behandlet(D). Panelet foreslås også anvendt hos øvrige patienter med CMML med henblik på at se, hvilke aktive targets der er mulige at behandle mod samt af hensyn til at informere om prognose bedst muligt. Samlet bør alle patienter med formodet CMML have lavet et myeloidt NGS-panel (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på den nyeste WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationer i de to referencer bygger på at der i flere studier er identificeret et homogent spektrum af muterede gener hvor mutationer ses ved CMML (6-8). Diagnostiske og prognostiske roller af kombinationer af mutationer i de pågældende gener ved CMML mangler at blive valideret.

Nedenstående tabel er taget fra ELN guidelines (1).

Tabel over frekvens af de hyppigst påviste mutationer ved CMML.

Table 2		
Recommended minimal Next Generation Sequencing panel in CMML		
Gene	Frequency, %	Pathway
<i>TET2</i>	29–61	Epigenetic modifiers
<i>ASXL1</i>	32–44	
<i>DNMT3A</i>	2–12	
<i>EZH2</i>	5–13	
<i>IDH1^a</i>	1–2	
<i>IDH2^a</i>	6–7	Spliceosome
<i>BCOR</i>	6–7	
<i>SRSF2</i>	29–52	
<i>U2AF1</i>	4–10	
<i>SF3B1</i>	6–10	
<i>ZRSR2</i>	4–8	Signaling
<i>CBL</i>	8–22	
<i>KRAS</i>	7–16	
<i>NRAS</i>	4–22	
<i>NF1</i>	6–7	
<i>JAK2</i>	1–10	Other
<i>RUNX1</i>	8–23	
<i>SETBP1</i>	4–18	
<i>NPM1^b</i>	1–3	
<i>FLT3^{a,b}</i>	1–3	

Frequencies based on above-mentioned references.^{42–57}

CMML = chronic myelomonocytic leukemia.

^a Infrequent in CMML, but targetable.

^b Infrequent in CMML, but helpful to rule out M4/M5 acute myeloid leukemia.

6. BCR-ABL1 genrearrangementsundersøgelse kan gennemføres ved mistanke om CML. I de få tilfælde hvor der er eosinofili bør sjældne gen rearrangementer såsom

FIP1L1-PDGFRα og PDGFRβ undersøges. M4 AML bør overvejes og NPM1 status bør foreligge (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på den nyeste WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). Rekommandationen bygger på at differentialdiagnoser skal udelukkes. Diagnosen CMML stilles ud fra en samlet vurdering af informationer om den enkelte patients sygdomsbillede.

Differentialdiagnostisk udelukkes reaktiv årsag specielt infektioner og autoimmunsygdom. Autoimmun sygdom er i sig selv ikke grundlag nok til at udelukke CMML. Hvis sygdommen ikke kan klassificeres som CMML – kan der være tale om en reaktiv tilstand eller en tilstand som kan udvikle sig til CMML (9-15). Nedenstående tabel kan bruges som støtteværktøj for udredning og klassificering af sygdommen (16).

Table 3

Overview of Non-Clonal and Clonal Conditions that may precede CMML^d.

Pre-CMML conditions and comparison to classical CMML							
Feature	IMUS	ICUS	CCUS	CHIP/CHOP	CMUS	O-CMML	CMML
Absolute Monocytosis ($\geq 0.5 \times 10^9/L$)	+	+/-	+/-	+/-	+	+	+
Substantial Monocytosis ($\geq 1 \times 10^9/L$)	+/-	-	-	-	+/-	-	+
Relative Monocytosis (> 10% of leukocytes)	+	-	-	-	+	+	+
Dysplasia ^a	-	-	-	-	-	+	+
Cytopenia(s) ^b	-	+	+	-	-	+/-	+/-
BM blasts	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%	< 20%	< 20%
Flow abnormalities	-	-	+/-	+/-	-	++	++
Cytogenetic Abnormalit(y)ies	- ^c	- ^c	+/-	+/-	- ^c	++	++
Molecular Aberration/s ^{****}	-	-	+	+	+ ^{****}	++	++

****A molecular aberration is defined by CMML/MDS-related mutations and an allele burden of $\geq 2\%$. The working definition for pre-CMML conditions is also $\geq 2\%$ allele burden, whereas the minimal allele burden to count as a co-criterion of CMML is 10%. In most patients with overt CMML, multiple gene mutations/aberrations are found.

****CHIP-like mutation – when more than one suhc CHIP-like mutations are found, the diagnoses may changes to O-CMML.

Abbreviations: CMML, chronic myelomonocytic leukemia; IMUS, idiopathic monocytosis of unknown significance; ICUS, idiopathic cytopenia of undetermined significance; CCUS, clonal cytopenia of unknown significance; CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential; CCUS, clonal cytopenia of undetermined significance; CMUS, clonal monocytosis of unknown (undetermined) significance; O-CMML, oligomonocytic CMML; MDS, myelodysplastic syndrome; BM, bone marrow; FISH, fluorescence in situ hybridization.

^a At least 10% of all cells in a given lineage (erythroid, neutrophil, or platelet) are dysplastic.

^b Persistent cytopenia(s) recorded over a time-period of at least 4 months.

^c In a subset of cases, a small-sized clone is detectable by FISH.

^d The table was reproduced from Valent et al., Haematologica 2019 [5] with the permission of the editors.

7. CMML-sygdommen skal klassificeres ud fra WHO 2016 kriterierne inklusive Myelodysplastisk (MD)/Myeloproliferativ (MP)- CMML-kategorisering (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på den nyeste WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv samt ELN guidelines (1, 2). CMML-MD og CMML-MP der stammer fra FAB klassifikationen (17) er af det internationale ekspertpanel vurderet stadig brugbar. Både prognostisering og behandlingsvalg tages på baggrund af klassificeringen.

I den kommende WHO 2022 klassifikation som udkommet som artikel (PMID 3573 2831) arbejder med kriterierne som anført i tabellen nedenfor. Det formodes at det bliver den klassificering som indføres som ny standard i Danmark.

Table 6. Diagnostic criteria of chronic myelomonocytic leukaemia.

Prerequisite criteria
1. Persistent absolute ($\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$) and relative ($\geq 10\%$) peripheral blood monocytosis.
2. Blasts constitute $< 20\%$ of the cells in the peripheral blood and bone marrow. ^a
3. Not meeting diagnostic criteria of chronic myeloid leukaemia or other myeloproliferative neoplasms. ^b
4. Not meeting diagnostic criteria of myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase fusions. ^c
Supporting criteria
1. Dysplasia involving ≥ 1 myeloid lineages. ^d
2. Acquired clonal cytogenetic or molecular abnormality.
3. Abnormal partitioning of peripheral blood monocyte subsets. ^e
Requirements for diagnosis
- Pre-requisite criteria must be present in all cases.
- If monocytosis is $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$: one or more supporting criteria must be met.
- If monocytosis is ≥ 0.5 and $< 1 \times 10^9/\text{L}$: supporting criteria 1 and 2 must be met.
Subtyping criteria
- Myelodysplastic CMML (MD-CMML): $\text{WBC} < 13 \times 10^9/\text{L}$
- Myeloproliferative CMML (MP-CMML): $\text{WBC} \geq 13 \times 10^9/\text{L}$
Subgrouping criteria (based on percentage of blasts and promonocytes)
CMML-1: $< 5\%$ in peripheral blood and $< 10\%$ in bone marrow
CMML-2: $5\text{--}19\%$ in peripheral blood and $10\text{--}19\%$ in bone marrow

^aBlasts and blast equivalents include myeloblasts, monoblasts and promonocytes.

^bMyeloproliferative neoplasms (MPN) can be associated with monocytosis at presentation or during the course of the disease; such cases can mimic CMML. In these instances, a documented history of MPN excludes CMML. The presence of MPN features in the bone marrow and/or high burden of MPN-associated mutations (*JAK2*, *CALR* or *MPL*) tends to support MPN with monocytosis rather than CMML.

^cCriteria for myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase fusions should be specifically excluded in cases with eosinophilia.

^dMorphologic dysplasia should be present in $\geq 10\%$ of cells of a haematopoietic lineage in the bone marrow.

^eBased on detection of increased classical monocytes ($> 94\%$) in the absence of known active autoimmune diseases and/or systemic inflammatory syndromes.

8. Detaljeret risikostratificering ud fra en eller flere af nedenstående CMML risikostratificeringsmodeller med brug af fundene fra et myeloidt NGS-panel bør foreligge – (a) GFM CMML, (b) CPSS-mol eller (c) Mayo Molecular Model (D). CPSS-mol er valgt i Danmark

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på den nyeste WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv ELN guidelines samt Dansk Hæmatologisk selskabs rekommandationer for knoglemarvs-transplantation (1, 2, 18). CMML er en meget heterogen sygdom. Risikostratificering ud fra WHO subtype (CMML-0, CMML-1 og CMML-2) samt FAB-klassifikationen (MD-CMML og MP-CMML) kan ikke stå alene idet molekylærgenetiske markører nu er vist at have en klar prognostisk betydning (19). Der er beskrevet i alt 9 forskellige scoringssystemer med begrænset prædiktiv værdi og der er et behov for at der opnås konsensus for at der bruges en fast model internationalt. I Danmark er valgt CPSS-mol der er den risikostratificeringsmodel der bruges vedr. nationale rekommandationer for allogene HCT. Nedenstående tabeller har taget udgangspunkt i Such et al, Elena et al samt Nordisk MDS gruppes guidelines hvorfra tabellerne er taget og design er brugt (18-20).

CMML genetic score and CPSS-Mol

Variables and prognostic score values of the CMML genetic score

	CPSS cytogenetic risk group	ASXL1	NRAS	RUNX1	SETBP1
Variable score					
0	Low	Unmutated	Unmutated	Unmutated	Unmutated
1	Intermediate	Mutated	Mutated	Na	Mutated
2	High	Na	Na	Mutated	Na
Genetic risk group					
Score					
Low	0				
Intermediate-1	1				
Intermediate-2	2				
High	≥3				

Cytogenetic risk groups are defined according to Such et al: (20) low, normal, and isolated -Y; intermediate, other abnormalities; and high, trisomy 8, complex karyotype (≥3 abnormalities), and abnormalities of chromosome 7.

Variables and prognostic score values of the CPSS-Mol

	Genetic risk group	BM blasts	WBC count	RBC transfusion dependence
Variable score				
0	Low	< 5 %	< 13x10 ⁹ /L	No
1	Intermediate-1	≥ 5 %	≥ 13x10 ⁹ /L	Yes
2	Intermediate-2	Na	Na	Na
3	High	Na	Na	Na
CPSS-Mol risk group	Score			
Low	0			
Intermediate-1	1			
Intermediate-2	2			
High	≥4			

Genetic risk groups are defined as reported in the table above.

This model was able to identify 4 risk groups with significantly different OS (HR = 2.69, P < .001) and cumulative incidence of leukemic evolution (HR = 3.84, P < .001) (median survival not reached, 64, 37, and 18 months; 48-month cumulative incidence of AML evolution of 0%, 3%, 21%, and 48% for the low, intermediate-1, intermediate-2, and high-risk group, respectively). The learning and validation cohorts consisted of 214 and 260 CMML patients, respectively.

9. Den generelle sygdomsstatus og performancestatus, der tager højde for både sygdoms- og patient-relaterede faktorer, bør indgå i risikostratificeringen og den kliniske beslutningstagning ved CMML (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines og der er ikke grundlag for at være uenig i denne (1). Den evidens baserede ECOG performancestatus vurderes at være oplagt at bruge. Hæmatopoietisk celle transplantation – comorbidty index (HCT-CI), Charlson comorbidity index, Adult comorbidity evaluation 27 samt MDS specifik comorbidity index foreslås brugt tillige. Kun HCT-CI er valideret ved CMML. De øvrige 3 modeller er ikke valideret ved CMML men adopteres fra MDS studier som sammenlignelig evidens.

Prognosen for CMML afgøres ifølge ELN guidelines af multiple faktorer såsom:

- Cytopenier
- Performance status
- Alder
- Transfusionsafhængighed
- Blastprocent i knoglemarven
- Karyotype/Cytogenetik

- g. Organomegali
- h. Leucocyttal
- i. Somatiske mutationer

- 10. IWG 2006 Myelodysplasi (MD) - CMML samt MDS/MPN-kriterier kan med fordel bruges med henblik på responsevaluering med specielt fokus på overall survival (OS), progressions fri overlevelse eller event-fri survival i forbindelse med kliniske studier (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines på baggrund af 2 arbejdsgruppers arbejde (1, 21-23).

Behandling

- 11. CMML-patienter uden blastophobning og asymptomatiske cytopenier eller tegn på betydelig myeloproliferation kan observeres uden behandling med såkaldt watchful-waiting strategi. Behandling kan indledes typisk ved symptomatisk splenomegali, eller ved extramedullær sygdom typisk i huden eller ved serøse manifestationer.**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra arbejdsgruppen bag ELN guidelines arbejde og en enkel reference vedr. hudmanifestationer ved CMML (1, 24).

- 12. Allogen Hæmatopoietisk celletransplantation (ALLOb HCT) tilbydes patienter jf. DHS nationale rekommandationer(A). Transplantation tilbydes typisk patienter med højrisiko sygdom samt lav risikopatienter med prognostisk ugunstige markører såsom svære cytopenier, flere prognostisk ugunstige somatiske mutationer (specielt ved mutation i ASXL1, RUNX1, SETBP1, NRAS). (B). Cytoreduktiv kan tilbydes før behandling med allogen HCT (D).**
- 13. Intensiv kemoterapi er ikke indiceret, medmindre det gøres hos CMML-2 patienter som bridging forud for ALLO HCT, eller hvis der er sygdom biologisk meget tæt på AML M4 med fund af Auer stave eller NMP1 mutation. (D) Der foreligger ikke en klar anbefaling af brug af demetylerende behandling med azacytidine fremfor intensiv kemoterapi forud for ALLO HCT.**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines, NMDS guidelines samt DHS-rekommandationer for ALLO HCT og der er ikke grundlag for at være uenig i denne (1, 18, 25). Overordnet gennemgang bygger på følgende referencer (19, 20, 26-30). Specielt artiklen af de Witte et al danner grundlag for anbefalingen vedrørende ALLO HCT (30).

- 14. Patienter der ikke er kandidater til ALLO HCT tilbydes demetylerende behandling i henhold til den registrerede indikation for azacytidine dvs. til patienter med MD-CMML med mere end 10% blaster (B). Til patienter der har blast tal under 10% med behandlingsbehov vurderet ud fra kliniske tegn til progression af grundsygdom eller paraneoplastiske fænomener kan det overvejes at bruge azacitidin (D). Behandlingen bør som udgangspunkt forsøges som led i klinisk forsøgsprotokol.**
- 15. Patienter med mere end 5% blaster og udtalte cytopenier eller som har myeloproliferation (MP CMML-patienter) kan overvejes behandlet med azacytidine som led i klinisk forsøgsprotokol, hvis en sådan er tilgængelig (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines, NMDS guidelines samt DHS-rekommandationer for ALLO HCT og der er ikke grundlag for at være uenig i denne (1, 18, 25, 31). Der er 2 nylige studier der beskriver brug af azacitidin til (32, 33).

- 16. Hydroxyurea er rekommanderet til behandling af proliferativ patienter (MP-CMML) hvor der ikke er betydelig cytopeni eller overskud af blaster (A). Et specifikt leukocytaltal eller en specifik miltstørrelse kan ikke fastsættes for indikation for behandling. Klinisk beslutning om indledning af behandling afhænger af symptomatologi og komorbiditet.**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra NMDS guidelines og ELN guidelines (1, 25, 31). Denne anbefaling er baseret på et studie af ældre patienter der enten fik Hydroxyurea eller oral etoposide (VP16) og her havde 20% i hydroxyurea armen respons vs. 9% i etoposide armen. Behandlingen virker cytoreducerende og på katabole symptomer, men regulerer ikke grundsygdommen. Behandlingen gives med samtidig fokus på forværring i cytopenierne (9).

- 17. Erythropoietin stimulerende agens (ESA) bør forsøges brugt til transfusionskrævende lavrisiko CMML-patienter (baseret på CMML scoringssystemer såsom CPSS-mol) med anæmisymptomer og lavt serum EPO-niveau (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget primært ud fra data på patienter med myelodysplastisk syndrom og bygger på arbejdsgruppens arbejde i form af ELN guidelines, NMDS guidelines og Nationale rekommandationer fra medicinrådet og Sundhedsstyrelsen (1, 25, 34, 35). Der er et studie med brug af ESA til CMML-patienter fundet et respons hos 64% og transfusionsafhængighed hos 31% med median responstid på 7 mdr. Bedst respons blev observeret ved CPSS low og intermediær-1 sygdom og transfusionsafhængige patienter med lav s-epo. I gruppen der opnåede erythroidt respons blev der påvist en bedre overall survival (36). Hos neutropene patienter er der ikke data der understøtter brug af G-CSF. Det kan dog overvejes ved neutropen febrilia med manglende respons på antibiotika.

- 18. Blodtransfusioner gives ud fra individuelt fastsatte transfusionsgrænser. Transfusionsgrænsen fastsættes ud fra hjerte- og lungestatus samt anæmisymptomer. Transfusionsgrænsen reevalueres ud fra symptomer i forlængelse af transfusionsbehandling. Der er ingen fast transfusionsgrænse, men sundhedsstyrelsens anbefalinger følges. Ved tiltagende transfusionsbehov bør det overvejes, om der er hypersplenisme, blødning, hæmolyse eller sygdomsprogression (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra de ELN guidelines, NMDS guidelines og Nationale Transfusions rekommandationer fra sundhedsstyrelsen (1, 25, 35).

- 19. Jernkeleringsterapi kan tilbydes til transfusionskrævende CMML-patienter med lavrisiko sygdom med et ferritin niveau over 1500 ng/ml og efter ca. 25 blodtransfusioner. Der skal dog være en forventet restlevetid over 2 år (D). Behandlingen gives jf MDS retningslinjerne.**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines respektive NMDS guidelines (1, 25). Evidensen er begrænset idet der ikke foreligger studier på hvor CMML-patienter indgår og rekommandationen følger derfor den anbefaling der er ved MDS i de nordiske rekommandationer. Det skal nævnes at der er en diskrepans således at ELN guidelines anbefaler jernkelering ved et lavere ferritinniveau på over 1000 ng/ml.

- 20. Ved udtalt trombocytopeni kan en kort steroid-kur forsøges, særligt hvis der ikke samtidig er anæmi eller blastøgning (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines (1). Immun thrombocytopeni lignende behandling kan forsøges så som en kort tids behandling med steroid (37). Elthrombopaq er ved at blive undersøgt i et fransk studie, men data foreligger ikke og kan på nuværende tidspunkt ikke tilbydes medmindre det sker i en klinisk behandlingsprotokol.

- 21. CMML-patienter bør så vidt muligt inkluderes i kliniske behandlingsprotokoller, og meget gerne i specifikke CMML-behandlingsprotokoller (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er taget fra ELN guidelines (1). Ved konkurrerende kliniske behandlingsprotokoller er der konsensus om at investigator-initierede protokoller prioriteres over firma-sponsorerede protokoller medmindre der er en oplagt behandlingsmæssig indikation for andet valg.

Supplerende overvejelser, brugbare tabeller og algoritmer inkluderet fra europæiske og nordiske retningslinjer vedr. diagnostik og behandling af CMML.

22. Kurativt intenderet behandling – kræver forventet alloge stamcelletransplantation.

23. Behandlingen tilpasses alder og komorbiditet samt CMML subtype. Behandlingen består af:

- c) Azacitidin 75-100 mg/m² s.c. daglig i 5-7 dage gentaget hver fjerde uge i typisk 4-6 cykler før evaluering af respons – dog opmærksomhed på eventuel progression eller mistanke om hypoplasi pga. toksicitet. Respons kan opnås op til efter 9 serier, men ses oftest efter 4-6 serier(D).
- d) Denne behandling vælges typisk til pt med leukocytter under 13 mia./l. Ved manglende effekt kan det overvejes at tilbyde klassisk induktion som ved Akut myeloid leukæmi(D).

24. Hvis Alloge stamcelletransplantation undlades er der ikke tale om kurativ behandling.

25. Til pt med leukocyttal over 13 mia./l kan gives klassisk induktion som ved Akut myeloid leukæmi uden forudgående Azacitidin behandling:

26. 1. induktionskur: ("3+10"): Cytarabin iv 100 mg/m² 2 gange dagligt i 10 dage. Daunorubicin i.v. 60 mg/m² i tre dage(B).

27. 2. induktionskur ("3+8") Cytarabin 100 mg/m² i.v. 2 gange dagligt i 8 dage. Daunorubicin i.v. 60 mg/m² i tre dage (B)

b) Konsolidering til pt hvor der er valgt klassisk induktion:

Under 60-årige:

28. To konsolideringskure: Cytarabin i.v. 3 g/m² administreret 6 gange fordelt over 6 døgn med 12 timer mellem dosis 1 og 2, dosis 3 og 4 samt 5 og 6 og 24 timer mellem dosis 2 og 3 samt 4 og 5(B).

Over 60-årige:

29. En konsolideringskur: Cytarabin 2 g/m² i.v. administreret 6 gange fordelt over 6 døgn med 12 timer mellem dosis 1 og 2, dosis 3 og 4 samt 5 og 6 og 24 timer mellem dosis 2 og 3 samt 4 og 5 (B).

30. Konsolidering i form af allogen stamcelletransplantation – uden transplantation er der ikke tale om kurativ behandling (A).

31. Som ikke kurativ behandling kan vælges:

- a) Azacitidin 75-100 mg/m² s.c. daglig i 5-7 dage gentaget hver fjerde uge. Respons kan opnås op til efter 9 serier, men ses oftest efter 4-6 serier. Behandling gives indtil behandlingssvigt (B).
- b) Lavdosis cytarabin 20 mg s.c. 2 gange dagligt i 7-10 dage eventuelt administreret yderligere 7 dage om nødvendigt i første kur for at kontrollere leukocyttal. Herefter hver 4. til 6. uge. Længerevarende godt respons er afhængig af opnåelse af komplet remission der kan opnås indtil efter 4 behandling. Anbefales ikke ved højrisiko cytogenetik. Behandling gives indtil behandlingssvigt (B).
- c) Leukæmikontrollerende behandling: For at kontrollere leukocyttal Tbl. Hydrea op til 500 mg - 6 g dagligt (B).

32. Understøttende behandling.

- a) Understøttende behandling til patienter behandlet med kurativt intenderet behandling hvor der er givet intensivt kemoterapi regime kan foregå i semiambulant regi, hvor patienter udskrives, men ses af leukæmikyndige læger og sygeplejersker mindst tre gange om ugen så længe trombocytal er under 15. Patienter der behandles med demetylerende behandling ses ud fra transfusionsbehov med blodprøver indledningsvis minimum ugentligt (D)
- b) For begge grupper gælder
 - iii. Blødningsprofylakse: trombocyt pool ved trombocytal under 15 mia./l samt ved klinisk blødning.
 - iv. Infektionsprofylakse:
 - iv. Antibakteriel profylakse (fra induktion til regeneration (>0,5 mia. neutrofile/l), ved efterfølgende kure så længe neutrofital er under 0,5 mia. neutrofile(l), en af følgende:
 - d. Amoxicillin/clavulansyre 1 stk x 3 samt ciprofloxacin 500 mg x 2
 - e. Levofloxacin 500 mg x 1
 - f. Movifloxacin 400 mg x 1
 - v. Antifungal profylakse:
 - c. Posaconazol 300 mg x 1 til patienter der ikke er i remission

- d. Fluconazol 400 mg x 1 til patienter i remission
 - vi. Blodtransfusion ved symptomer, tilbageholdenhed hos patienter, der er kandidater til alloget knoglemarvstransplantation (D)
- c) Understøttende behandling ved patienter i ikke-kurativt intenderet kemoterapeutisk behandling eller kun understøttende behandling:
- vi. Trombocytttransfusion ved klinisk blødning
 - vii. Infektionsprofylakse kan forsøges ved ophobning af infektioner men vil ofte være virkningsløs
 - viii. Blodtransfusioner bør gives efter anæmisymptomer og følger i øvrigt Sundhedsstyrelsens anbefaling
 - ix. Leukæmikontrollerende behandling:
 - x. For at kontrollere leukocyttal Tbl. Hydrea op til 500 mg - 6 g dagligt (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Terapirelateret CMML (t-CMML), dvs. CMML hos patienter som tidligere har gennemgået behandling med immunmodulerende lægemidler som f.eks. Imurel, kemoterapi - og/eller strålebehandling for anden sygdom end CMML har dårligere prognose tillige (38-41).

Konkret om valg af behandlingsregimer og doseringer hvor behandlingsregimer og doseringer ligger tæt op ad de anbefalinger der foreligger i de nationale rekommandationer for Akut myeloid leukæmi respektive myelodysplastisk syndrom der foreligger i seneste offentliggjorte version på akut leukæmi gruppens hjemmeside (42). Aktuelt er disse versioner fra hhv. 2015 og 2014, men nye opdaterede versioner er under udarbejdelse. Dokumentation for valg af behandling er gennemgået ovenfor hvis den foreligger. Der opfordres som tidligere nævnt til altid at orientere sig om der er et tilgængeligt protokoltilbud til patienten.

Særlige situationer

- 33. Myeloidt sarkom hos patienter med CMML klassificeres som AML og der henvises til guidelines for dette (A).**
- 34. CNS-leukæmi behandles hos patienter med CMML som ved AML med cytarabin 50 mg i.t. 2 gange ugentligt indtil remission i CNS herefter x 1 ugentligt 4 gange og x 1 månedligt under resten af behandlingsforløb. Endvidere behandles patienter der er egnede til kurativt intenderet kemoterapi højdosis cytarabin (over ca. 2g/m² per dosis) idet denne har god CNS penetrans. Som tillæg til intratecal behandling eller ved manglende respons på denne kan anvendes CNS bestråling.**

Akutte situationer i CMML-behandling

35. Alvorlig serosit – perikardit, pleuraeffusion og ascites. Behandling af grundsygdommen om muligt jf. ovenfor er grundlaget for bedring i tilstanden. Evt. overvej tillæg af Colchicin 250 mg x 2 dagligt til at dæmpe cytokinstorm der er drevet af inflammation specielt ved perikardit. Den samlede tilstand kan være så fremskreden at behandling ikke er indiceret.
36. Leukostase ses ved CMML ved leukocyttal fra 50-100 mia./l. Behandles med enten, tbl. Hydrea 4-8 g dgl. eller med iv Cytarabin 1-2 g afhængigt af symptomer og hvor truet patienten er. Opmærksomhed på at anden inflammationstilstand kan være medvirkende. Infektionskontrol vil eventuelt være det der kan skabe kontrol over leukostasen.
37. Tumorlyse diagnosticeres ved aftagende nyrefunktion kombineret med højt urat, lav ion-ca. og høj phosphat. Tilstanden ses næsten kun men ikke obligat ved højt leukocyttal. Behandles med væsketerapi (mindst 4 l/døgn) og rasburicase 0,2 mg/kg iv som engangsdosis. Kan gentages (D).
38. Dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet komplikation til CMML der kan ses når sygdommen er ved at overgå til en AMML (se særskilt instruks vedr. dette). Behandlingen er prompte initiering af kemoterapeutisk behandling (som ved leukostase), men mortaliteten er høj(D).
39. Feber i neutropeniperiode (neutropen feber) kræver omgående initiering af bredspektret antibiotisk behandling, ofte penicilinase resistent penicillin kombineret med penicilinasehæmmer samt gentamycin.

Behandling af refraktær og recidiv sygdom

40. Ved refraktær sygdom og ønske om kurativt intenderet behandling med allogen stamcelle transplantation: Behandles med kemoterapi indeholdende fludarabin og højdosis cytarabin (ex FLAG-Ida eller Mito-FLAG), alternativt indeholdende højdosis cytarabin, etoposid og mitoxantron (BISHOP) (D).
41. Recidiv efter knoglemarvstransplantation behandles som ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Azacitidin kan kombineres med donorlymfocytinfusion (DLI) med henblik på at opnå GVL effekt.

42. Hos patienter der ikke er egnede til kurativt intenderet behandling, vil ofte eneste tilbageværende behandling være understøttende behandling som beskrevet ovenfor (D).
43. Der foreligger ikke data for behandling med venetoclax hos patienter med CMML. Der pågår et fase 2 studie. I givet fald det ønskes bør det ske i forskningstudier. Det er generelt for tidligt at tag dette præparat i brug med mindre patient har udviklet AML med 20% myelomonocytære blastekvivalenter hvor behandling rettelig gives efter retningslinjerne for AML.
44. Ruxolotinib undersøges aktuelt i et fase 2 studie og har vist lovende resultater ved CMML med splenomegali eller konstitutionelle symptomer. Midlet kan evt bruges til udvalgte patienter ved CMML efter godkendelse af regional lægemiddel komite. Der opfordres til at patienter om muligt inkluderes i klinisk forsøgsprotokol.

Opfølgning under og efter behandling

45. Overvågning under behandling:

a. Patienter med leukostase:

- v. Biokemisk overvågning indtil leukocyttal er faldende: monitorering af tumorlysetal (kreatinin, urat, kalium, phosphat, i-ca) 1-2 x dagligt kan være nødvendigt (D)
- vi. Ved patienter med DIC: d-dimer og fibrinogen x1 dagligt indtil DIC er under kontrol (D)

b. Knoglemarvsprøver ved regeneration efter hver serie kurativt intenderet kemoterapi, ved manglende regeneration fra dag 30 obs refraktær sygdom (D)

c. Remissionsvurdering under kurativ og ikke-kurativ intenderet behandling efter klinisk skøn, ex efter 2-4 serier lavdosis cytarabin og efter 4-6 og 9 serier azacitidin

46. Overvågning efter behandling: Patienter der er allogent transplanteret følges i henhold til allogene retningslinjer.

Opsummerende beslutningstagning (jf. Nordisk MDS gruppes guidelines)

47. Tag stilling til om patienten er kandidat til allogen stamcelle transplantation ud fra nationale rekommanderede retningslinjer ved CMML-1 og CMML-2 (D).
48. Patient med CMML-2 (10-19 % blaster og promonocytter i knoglemarv) og leukocyttal under $13 \times 10^9/L$: Azacitidine (D).

49. Patient med CMML-2 (10-19 % blaster og promonocytter i knoglemarv) og leukocyttal over $13 \times 10^9/L$ men ikke svært forhøjede leukocyttal: Azacitidin behandling kan være effektiv (dårligere evidens effekt). AML-lignende kemoterapi afhængigt af om patienten er kandidat til allogen stamcelle transplantation. Alternativt gives hydroxyurea (D).
50. Patient med CMML-1 (5-9 % blaster og promocytter i knoglemarv), leukocytter mindre end $13 \times 10^9/L$ og høj-risiko cytogenetik eller molekulærgenetiskemarkører: Behandling med azacitidin bør overvejes hvis patienten er kandidat til allogen stamcelle transplantation. Hvis ikke dette: Watch-ful waiting. Indled eventuelt EPO efter gældende rekommandationer for MDS (D).
51. Patienter med CMML-0 (< 5 % blaster) eller CMML-1 (5-9 % blaster og promonocytter i knoglemarv) og leukocytter over $13 \times 10^9/L$: Hydroxyurea ved symptomgivende sygdom. Indled eventuelt EPO efter gældende rekommandationer for MDS (D).

Kurativt intenderet behandling

52. Behandlingen tilpasses alder og komorbiditet og følger Kliniske Retningslinjer for behandling af AML. Sammensætningen af behandlingen og den kliniske håndtering fremgår af AML retningslinjerne (D).
53. Myeloidt sarkom hos patienter der vurderes egnede til kurativt intenderet kemoterapi behandles som beskrevet i AML retningslinjerne. Strålebehandling kan være en egnet ikke-kurativt intenderet behandling (C).
54. CNS-leukæmi behandles som det er anført i Kliniske retningslinjer for AML (D).

Akutte situationer i behandlingen af CMML-patienter

55. Leukostase kan ses ved hurtigt progredierende CMML og er da kendetegnet ved leukocyttal fra 50-100 mia./l. Det behandles med omgående initiering af induktionsterapi, tbl. Hydrea 4-8 g dgl. eller med iv Cytarabin 1-2 g afhængigt af symptomer og hvor truet patienten er (A).
56. Tumorlyse diagnosticeres ved aftagende nyrefunktion kombineret med højt urat, lav ion-ca og høj phosphat. Hyppigheden afhænger af undertyper (oftest ved AMML) og ses næsten kun men ikke obligat ved højt leukocyttal. Behandles med væsketerapi (mindst 4 l/døgn) og rasburicase 0,2 mg/kg iv som engangsdosis – i praksis er 7,5 mg som engangsdosis ofte effektivt. Behandlingen kan gentages (A). Der henvises til kliniske retningslinjer for AML.

57. Dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet komplikation til primært AMML, men kan også ses ved progression af CMML. Behandlingen er prompte initiering af kemoterapeutisk behandling (som ved leukostase), men mortaliteten er høj (D).

Behandling af recidiv eller refraktær sygdom

58. Refraktær sygdom og ved Recidiv efter knoglemarvstransplantation behandles som ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Azacitidin kan kombineres med donorlymfocytinfusion (DLI) med henblik på at opnå GVL effekt hos transplanterede patienter. Der kan overvejes behandling med kemoterapi som AML-sygdom indeholdende fludarabin og højdosis cytarabin (ex FLAG-Ida eller Mito-FLAG), alternativt indeholdende højdosis cytarabin, etoposid og mitoxantron (BISHOP) med henblik blastreduktion inklusive symptomlindring (D).
59. Hos patienter der ikke er egnede til kurativt intenderet reinduktion kan azacytidin som beskrevet ovenfor forsøges, særligt ved blasttal under 30% (D).

Opfølgning under og efter behandling

Overvågning under behandling

60. Overvågning udføres sv.t. ved akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom sygdom og kan ske som nedenstående:
- a. Patienter med leukocytose:
 - vii. Biokemisk overvågning indtil leukocyttal er faldende: monitorering af tumorlysetal (kreatinin, urat, kalium, phosphat, i-ca) 2 x dagligt (D)
 - viii. Ved patienter med DIC: d-dimer og fibrinogen x1 dagligt indtil DIC er under kontrol (D)
 - b. Knoglemarvsprøver ved regeneration efter hver serie kurativt intenderet kemoterapi, ved manglende regeneration fra dag 30 obs refraktær sygdom (D)
 - c. Remissionsvurdering under ikke-kurativ behandling efter klinisk skøn, ex efter 4 serier lavdosis cytarabin og efter 4 til 6 serier og igen efter 9 serier azacitidin (D)
 - d. Patienter der ikke modtager anden behandling end tablet hydrae følges ud fra behandlende læges individuelt tilpassede vurdering (D).

Overvågning efter behandling

61. Patienter der er allogent transplanteret følges i henhold til allogene retningslinjer. Patienten følges op ud fra den behandlende læges vurdering og har livslang

tilknytning til et hæmatologisk ambulatorium frem til det terminale palliative forløb (D).

Overvågning efter diagnose

- 62. Patient der har fredelig CMML-0 kan følges med blodprøver hver tredje måned og årlig klinisk kontrol medmindre der er identificeret prognostisk ugunstige markører der kan fordre hyppigere kontrol. Patient der har fredelig CMML-1 kan følges med blodprøver hver anden måned og halvårlig klinisk kontrol medmindre der er identificeret prognostisk ugunstige markører der kan fordre hyppigere kontrol. Patient der har CMML-2 følges efter det behov der er for opfølgning i forbindelse med behandling jf. det tidligere skrevne (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Området er delvist dækket af sundhedsstyrelsens opfølgningsprogram for myeloid sygdomme (44).

Ovenstående anbefaling inkluderer dog nyeste internationale rekommandationer fra ELN guidelines og NMDS guidelines (1, 25).

4. Referencer

1. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. *Hemasphere*. 2018;2(6):e150-e.
2. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. 4th Edition ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
3. Osca-Gelis G, Puig-Vives M, Saez M, Gallardo D, Solé F, Marcos-Gragera R. Incidence and survival of chronic myelomonocytic leukemia in Girona (Spain): a population-based study, 1993-2007. *Leuk Res*. 2012;36(10):1262-6.
4. Dansk Akut Leukæmi Database (ALD) & Myelodysplastisk Syndrom Database (MDS). ALG-årsrapport 2018 2018 [Available from: www.leukemia.dk].
5. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112(1):45-52.
6. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Gelsi-Boyer V, Meggendorfer M, Morabito M, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2428-36.
7. Merlevede J, Droin N, Qin T, Meldi K, Yoshida K, Morabito M, et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents. *Nat Commun*. 2016;7:10767.
8. Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, Eder C, Dicker F, Grossmann V, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood*. 2012;120(15):3080-8.
9. Wattel E, Guerçi A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahé 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.
10. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(11):762-74.
11. Hamilton JA. Rheumatoid arthritis: opposing actions of haemopoietic growth factors and slow-acting anti-rheumatic drugs. *The Lancet*. 1993;342(8870):536-9.
12. Hilliard BA, Zizzo G, Ulas M, Linan MK, Schreiter J, Cohen PL. Increased expression of Mer tyrosine kinase in circulating dendritic cells and monocytes of lupus patients: correlations with plasma interferon activity and steroid therapy. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16(2):R76.
13. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, van de Merwe JP, van Daele PL, Dalm VA, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):728-35.
14. Peker D, Padron E, Horna P, Bennett J, Epling-Burnette P, Lancet J, et al. A Close Association of History of Autoimmunity with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) in Contrast to Chronic Myelogenous Leukemia (CML). *Blood*. 2012;120:1712-.
15. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):291-300.

16. Valent P. Oligo-monocytic CMML and other pre-CMML states: Clinical impact, prognostication and management. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2020;33(2):101137.
17. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol*. 1994;87(4):746-54.
18. Dansk Hæmatologisk selskab. Dansk Hæmatologisk selskabs hjemmeside [Available from: www.hematology.dk].
19. Elena C, Galli A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016;128(10):1408-17.
20. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(15):3005-15.
21. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25.
22. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, Tiu RV, Mughal TI, Orazi A, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015;125(12):1857-65.
23. Sorrow ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, Cooke KR, McCarthy PL, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(8):1479-87.
24. Vitte F, Fabiani B, Bénet C, Dalac S, Balme B, Delattre C, et al. Specific skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia: a spectrum of myelomonocytic and dendritic cell proliferations: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(9):1302-16.
25. The Nordic MDS Group (NMDSG). Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia Nordic MDS Group 9th update 2019 [Available from: www.nmdsgroup.org].
26. Moyo TK, Savona MR. Therapy for Chronic Myelomonocytic Leukemia in a New Era. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(5):468-77.
27. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129(17):2347-58.
28. Alfonso A, Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Current management of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(1):79-87.
29. Bell JA, Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Fram RJ, et al. Systematic Literature Review of Treatment Options and Clinical Outcomes for Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(4):e157-e66.
30. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(13):1753-62.
31. Yucel OK, Saliba RM, Rondon G, Ahmed S, Alousi A, Bashir Q, et al. Cytogenetics and comorbidity predict outcomes in older myelodysplastic syndrome patients after allogeneic stem cell transplantation using reduced intensity conditioning. *Cancer*. 2017;123(14):2661-70.

32. Triguero A, Xicoy B, Zamora L, Jimenez MJ, Garcia O, Calabuig M, et al. Response to azacitidine in patients with chronic myelomonocytic leukemia according to overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms criteria. *Leuk Res.* 2022;116:106836.
33. Pleyer L, Leisch M, Kourakli A, Padron E, Maciejewski JP, Xicoy Cirici B, et al. Outcomes of patients with chronic myelomonocytic leukaemia treated with non-curative therapies: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e135-e48.
34. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for brug af Erythropoietin Stimulerende Lægemidler (ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser karakteriserede ved knoglemarvssvigt. 2020.
35. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for indikation for transfusion med blodkomponenter - Sundhedsstyrelsen.
36. Xicoy B, Germing U, Jimenez MJ, Garcia O, Garcia R, Schemenau J, et al. Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2016;97(1):33-8.
37. Hadjadj J, Michel M, Chauveheid MP, Godeau B, Papo T, Sacre K. Immune thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2014;93(6):521-6.
38. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(1):97-115.
39. Takahashi K, Pemmaraju N, Strati P, Nogueras-Gonzalez G, Ning J, Bueso-Ramos C, et al. Clinical characteristics and outcomes of therapy-related chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2013;122(16):2807-11; quiz 920.
40. Subari S, Patnaik M, Alfakara D, Gangat N, Elliott M, Hogan W, et al. Patients With Therapy-Related CMML Have Shorter Median Overall Survival Than Those With De Novo CMML: Mayo Clinic Long-Term Follow-Up Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(9):546-9.
41. Patnaik MM, Vallapureddy R, Yalniz FF, Hanson CA, Ketterling RP, Lasho TL, et al. Therapy related-chronic myelomonocytic leukemia (CMML): Molecular, cytogenetic, and clinical distinctions from de novo CMML. *Am J Hematol.* 2018;93(1):65-73.
42. Akut Leukæmi Gruppen. Vejledninger Akut Leukæmi Gruppen [Available from: <https://leukemia.hematology.dk/index.php/alg-vejledninger>].
43. Padron E. 457 Efficacy and Safety of Ruxolitinib for Treatment of Symptomatic Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): Results of a Multicenter Phase II Clinical Trial. *ASH Home.* 2022.
44. Sundhedsstyrelsen. Opfølgingsprogram for kronisk myeloide sygdomme Sundhedsstyrelsen 2015. 2019.

5. Metode

Litteratursøgning

Anbefalingerne er baseret på internationale rekommandationer og litteratursøgning i PubMed, foretaget af forfattergruppen der alle beskæftiger sig med diagnostik og/eller behandling af CMML på daglig basis.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen og evidensgraderingen er adapteret fra Nordisk MDS-gruppe og European leukemia net (1, 25). Litteratur, der er fundet ved søgningerne foretaget af forfattergruppen, er vurderet ud fra Oxford 2009 kriterierne.

Formulering af anbefalinger

Der er i formulering af anbefalingerne lagt vægt på et aktivt sprog, herunder brugen af *kan*, *bør* og *skal*. Gruppen har i fællesskab formuleret anbefalingerne og godkendt disse.

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG-grupper eller patientorganisationer.

Høring

Alle relevante parter i ALG er hørt og har haft mulighed for at kommentere på retningslinjen. Der har ikke været bred offentlig høring i forbindelse med publicering af denne retningslinje.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjen og dens anbefalinger er godkendt ved ALG mødet den 2. juni 2023

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 15. august 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af retningslinjens anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift.

Forfatter og habilitet

- Klas Raaschou-Jensen, overlæge, Odense Universitetshospital
- Lone Smidstrup Friis, overlæge, ph.d., Rigshospitalet
- Jack Maibom, afdelingslæge, Roskilde Sygehus
- Tove-Christina Kristensen, overlæge, ph.d., Aalborg Universitetshospital

- Jan Maxwell Nørgaard, overlæge, dr.med., ph.d., Århus Universitetshospital
- Birgitte Preiss, overlæge, Odense Universitetshospital
- Mette Klarskov Andersen, overlæge, dr.med. Rigshospitalet

Ovenstående forfattere har ingen interessekonflikter i forbindelse med udarbejdelse af retningslinjen.

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres december 2025. ALG styregruppen samles en gang om året mhp. revision af retningslinjerne. Ved afgørende gennembrud i diagnostik og behandling vil retningslinjerne ændres oftere.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Standarder og indikatorer monitoreres igennem "Den danske akut leukæmi database". Der udarbejdes årligt årsrapport for denne under RKKP.

Plan for audit og feedback

Denne kliniske retningslinje udgår fra Akut Leukæmigruppen og vil blive fremadrettet vurderet i denne gruppe.

7. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.