UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

CRITERIOS CONTROVERTIDOS EN LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA: PORCENTAJE DE BLASTOS EN MÉDULA ÓSEA, INFLAMACIÓN Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO HIPOMETILANTE

Ana Triguero Moreno

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

TESI DOCTORAL

CRITERIOS CONTROVERTIDOS EN LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA: PORCENTAJE DE BLASTOS EN MÉDULA ÓSEA, INFLAMACIÓN Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO HIPOMETILANTE

Doctoranda:

Ana Triguero Moreno

Directoras:

Blanca Xicoy Cirici

Lurdes Zamora Plana

Tutor:

Profesor Josep Maria Ribera Santasusana

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2026

Y mis primeros pasos en la hematología comenzaron con un cálido:

“Endavant, petita”

Professor Josep Maria Ribera Santasusana

Badalona, mayo de 2015

Agradecimientos

A Héctor, mi media langosta. Mi hogar.

"*Eres lo, lo mejor, que me ha dado la vida"*

A mis padres, Santi y Manel. Mi mayor fortuna.

"Eso que tú me das, no creo lo tenga merecido. Todo lo que me das, te estaré siempre agradecido"

A Blanca y Lurdes, la paciencia y bondad personificadas.

"*Por tu calidad, por tu alegría. Me ayudaste a remontar,*

a superarme día a día"

A Raquel Jiménez, mi hematóloga preferida. DEP.

"Por todo lo que recibí, estar aquí vale la pena. Gracias a ti, seguí remando contra la marea"

A Marta. Mi gran amiga, mi perro pastor y mi médico de cabecera.

"Ahora sé que no estoy solo. Ahora te tengo a ti.

Amigo mío, mi tesoro"

Y a Bady, que estuvo acurrucada en mis piernas muchas mañanas de tesis.

"Así que gracias por estar, por tu amistad y tu compañía"

Jarabe de Palo*, Eso que tú me das.*

Abreviaturas

Acs: anticuerpos

ADN: ácido desoxiribonucleico

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyetina

AHAI: anemia hemolítica autoinmune

AHM: agentes hipometilantes

AI: autoinmune

AIC: *Akaike information criterion*

AID: *autoimmune disease*

AID-CMML: *chronic myelomonocytic leukemia with autoimmune disease*

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

AML: *acute myeloid leukemia*

AR: artritis reumatoide

ASH: *American Society of Hematology*

ATPO: análogos de la trombopoyetina

ATRA: *all trans retinoic acid*

AUC: área bajo la curva (*area under the curve)*

Autoacs: autoanticuerpos

AZA: azacitidina

BC: beneficio clínico

BCa: *bias-corrected and accelerated*

BLAST: *blasts leukocytes anemia stratification tool*

BLAST-BT: *blasts leukocytes anemia stratification tool, blast transformation*

BLAST-Mol: molecular *blasts leukocytes anemia stratification tool*

C-CMML: *classic chronic myelomonocytic leukemia*

C4-6: ciclo 4-ciclo 6

CALGB: *Cancer And Leukemia Group B*

CC: cariotipo complejo

CCMSI: citopenia clonal y monocitosis de significado incierto

CG: citogenética

CG R: citogenética de riesgo

CH: concentrado de hematíes

CHIP: *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*

CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª edición

CIP: *cumulative incidence proportion*

CM: células mieloides

CMML: *chronic myelomonocytic leukemia*

CPSS: *CMML-specific prognostic scoring system*

CPSS-Mol: *molecular CMML-specific prognostic scoring system*

CTCAE: *common terminology criteria for adverse events*

DEC: decitabina

DN: dermatosis neutrofílica

DR: duración de respuesta

DT: dependencia transfusional

DTA: *DNMT3A, TET2, ASXL1*

Dx: diagnóstico

EAI: enfermedad autoinmune

EB: enfermedad de Behçet

EBMT: *European Society for Blood and Marrow Transplantation*

ECOG: *eastern cooperative oncology group*

EE: enfermedad estable

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

EMA: *European Medicines Agency*

EP: enfermedad progresiva

EPO: eritropoyetina

ES: esclerosis sistémica

FAB: *French-American-British*

FISH: *fluorescence in situ hybridization*

FUP: *follow-up*

GC: glucocorticoides

G-CSF: *granulocyte colony-stimulating factor*

GESMD: Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos

GFM: Groupe Français des Myélodysplasies

GM-CSF: *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

HALP: *hemoglobin, albumin, lymphocytes, platelets*

Hb: hemoglobina

HMA: *hypomethylating agents*

HR: *hazard ratio*

HSPC: *hematopoietic stem and progenitor cells*

HU: hidroxiurea

IC: intervalo de confianza

ICC: *International Consensus Classification*

iCPSS: *international CMML prognostic scoring system*

ICT: índice de comorbilidad de trasplante

IGIV: inmunoglobulinas intravenosas

IK: índice de Karnofsky

Int-1/2: intermedio-1/2

IPS: *international prognostic score*

IPSS: *international prognostic score system*

IPSS-R: *revised international prognostic score system*

IS: inmunosupresores

IST: *immunosuppressive treatment*

IT: independencia transfusional

ITD: *internal tandem duplication*

ITP: *immune thrombocytopenic purpura*

ITT: *intention to treat*

IWG: *International Working Group*

LAM: leucemia aguda mieloide

LDH: lactato deshidrogenasa

LES: lupus eritematoso sistémico

LT: leucocitos totales

LMC: leucemia mieloide crónica

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica

LMMC-C: leucemia mielomonocítica crónica clásica

LMMC-EAI: leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune

LMMC-EAI-noTID: leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune sin exposición a tratamiento inmunodepresor sistémico

LMMC-EAI-TID: leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune con exposición a tratamiento inmunodepresor sistémico

LMMC-MD: leucemia mielomonocítica crónica, variante mielodisplásica

LMMC-MP: leucemia mielomonocítica crónica, variante mieloproliferativa

LMMC-OM: leucemia mielomonocítica crónica oligomonocítica

LMMC-t: leucemia mielomonocítica crónica secundaria a la terapia

LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil

LMR: *lymphocyte-to-monocyte ratio*

M: mujer

MÁX: máximo

MCSI: monocitosis clonal de significado incierto

MDAPS: *MD Anderson prognostic scoring system*

MDS: *myelodysplastic syndrome*

MDS/MPN: *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm*

MF(P): mielofibrosis (primaria)

MH: mejoría hematológica

MÍN: mínimo

MLR: *monocyte-to-lymphocyte ratio*

MMM: *Mayo molecular model*

MO: médula ósea

MPN-SAF-TSS: *myeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score*

mRC: respuesta completa medular

mRP: respuesta parcial medular

MRT: mortalidad relacionada con el trasplante

MTX: metotrexato

MUT: mutado

N: número de pacientes.

NA: no alcanzada

NE: no evaluable

NGS: *next-generation sequencing*

NK: *natural killer*

NLR: *neutrophil-to-lymphocyte ratio*

NM-pTC: neoplasias mieloides pos-terapia citotóxica

NMP: neoplasia mieloproliferativa

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio*

OS: *overall survival*

PAN: poliarteritis nodosa

PCR: proteína C reactiva

PCR: *polymerase chain reaction*

PG: progresión

PLR: *platelet-to-lymphocyte ratio*

PMR: polimialgia reumática

PNI: *prognostic nutritional index*

PTI: púrpura trombocitopénica inmune

PTT: púrpura trombocitopénica trombótica

PV: policitemia vera

Q3: cuartil 3

QT: quimioterapia

R: riesgo

RC: remisión completa

RCG: respuesta citogenética

RCCG: respuesta completa citogenética

RESMD: Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos

RM: respuesta medular

RMO: respuesta medular óptima

RMP: respuesta medular parcial

RMST: *restricted mean survival time*

ROC: *receiver operating characteristic*

RP: respuesta parcial

RPCG: respuesta parcial citogenética

RR: riesgo relativo

SAF: síndrome antifosfolípido

SCNA: *somatic copy number alterations*

Sd: síndrome

SG: supervivencia global

SHR: *sub-distribution hazard ratio*

SIS: síndromes inflamatorios sistémicos

SLL: supervivencia libre de leucemia

SLP: supervivencia libre de progresión

SMD: síndrome mielodisplásico

SMD/NMP: neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

SNC: sistema nervioso central

SNP: *single nucleotide polymorphism*

SP: sangre periférica

SS: síndrome de Sjögren

Sx: síntomas

TE: trombocitemia esencial

TID: tratamiento inmunodepresor sistémico

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

TRG: tasa de respuesta global

Tto: tratamiento

V: varón

VAF: *variant allele frequency*

VSG: velocidad de sedimentación globular

VUS: *variant of unknown significance*

WT: *wild-type*

Índice de tablas

Tabla 1. Frecuencia de las mutaciones somáticas en la leucemia mielomonocítica crónica 30
Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las neoplasias mielodisplásicas/ mieloproliferativas 34
Tabla 3. Comparación entre la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2022 y la *International Consensus Classification* de 2022 37
Tabla 4. Grupos genómicos propuestos por Lanino *et al,.* 2023 38
Tabla 5. Panel mínimo recomendado de estudio mediante NGS en la leucemia mielomonocítica crónica 42
Tabla 6. Variables utilizadas en los modelos pronósticos sin información molecular y supervivencia global por subgrupos 50
Tabla 7. Variables utilizadas en los modelos pronósticos con información molecular, supervivencia global y transformación a leucemia aguda mieloide 51
Tabla 8. Comparación de las categorías de respuesta según los criterios de IWG 2006 para síndromes mielodisplásicos y los criterios IWG 2015 para neoplasias mielodisplásicas/neoplasias mieloproliferativas 54
Tabla 9. Comparación de los criterios de progresión según los criterios IWG 2006 para síndromes mielodisplásicos y los criterios IWG 2015 para neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas 55
Tabla 10. Características clínicas, SG y CIP a LAM según la clasificación de la OMS de 2016 86
Tabla 11. Comparación de las características clínicas, la SG y la CIP a LAM del presente estudio con las series de Schuler *et al.,* 2014 y Loghavi *et al.,* 2018 94
Tabla 12. Tipos y frecuencia de las enfermedades autoinmunes de la cohorte actual 102
Tabla 13. Características basales, tratamiento y evolución de la cohorte de pacientes con LMMC y PTI asociada 105
Tabla 14. Características clínicas de los pacientes con LMMC y PTI asociada con mutación de *KRAS* única 106
Tabla 15. Comparación de características basales, tratamiento y evolución de la serie global, LMMC-C y LMMC-EAI 108

Tabla 16. Clasificación funcional de las 572 mutaciones somáticas de la serie 114
Tabla 17. Distribución de los cocientes inflamatorios NLR, PLR y LMR en la LMMC-C, LMMC-EAI-noTID y LMMC-EAI-TID 118
Tabla 18. Análisis comparativo de las características clínicas, respuesta al tratamiento con AHM y SG de la LMMC frente a los distintos puntos de corte de NLR y LMR..... 121
Tabla 19. Análisis comparativo de la incidencia y cronología de la PTI en neoplasias mieloides (LMMC/SMD) frente a las principales series publicadas 131
Tabla 20. Comparación de la respuesta al tratamiento de la PTI asociada a neoplasias mieloides (SMD/LMMC) frente a series previas de la literatura 134
Tabla 21. Revisión de la evidencia bibliográfica sobre el impacto pronóstico de los índices inflamatorios (NLR, LMR y PLR) en los SMD y la LMMC frente a la serie actual..... 144
Tabla 22. Perfil clínico-biológico y estratificación pronóstica de la cohorte de pacientes con LMMC tratados con azacitidina 148
Tabla 23. Evaluación de la respuesta según criterios IWG 2015 para SMD/NMP y perfil de seguridad del tratamiento con azacitidina..... 149
Tabla 24. Análisis de la eficacia, duración de la respuesta y pronóstico (SG y CIP a LAM) del tratamiento con azacitidina según la clasificación de la FAB, de la OMS y el CPSS 152
Tabla 25. Estudio comparativo del perfil clínico-biológico y la respuesta al tratamiento con AHM mediante los criterios para SMD/NMP IWG 2015 entre la cohorte actual y las principales series publicadas..... 157
Tabla A1. Revisión de la evidencia bibliográfica sobre la incidencia, espectro clínico e impacto pronóstico de las enfermedades autoinmunes en la LMMC y los SMD…… 212
Tabla A2. Comparativa de los resultados de eficacia mediante los criterios IWG 2006 para SMD y perfil de toxicidad de los AHM en LMMC según las series publicadas…….... 215

Índice de figuras

Figura 1. Modelo integrado de la génesis de la leucemia mielomonocítica crónica 24
Figura 2. Variabilidad clínica en la leucemia mielomonocítica crónica..... 25
Figura 3. Hallazgos morfológicos en sangre periférica y médula ósea en la leucemia mielomonocítica crónica. 27
Figura 4. Distribución de las subpoblaciones monocitarias en un adulto sano, una leucemia mielomonocítica crónica y una monocitosis reactiva..... 28
Figura 5. Algoritmo terapéutico de la leucemia mielomonocítica crónica..... 57
Figura 6. Teorías sobre la relación entre la leucemia mielomonocítica crónica y las enfermedades autoinmunes.. 68
Figura 7. Interacción entre el sistema inmune innato y adaptativo medida según el *neutrophile/lymphocyte ratio* (NLR).. 77
Figura 8. SG por subgrupos según la clasificación de la LMMC de la OMS de 2016…..... 87
Figura 9. Análisis multivariado de los factores pronósticos independientes de la SG..... 88
Figura 10. CIP a LAM según los subgrupos de la clasificación de la OMS de 2016..... 89
Figura 11. Determinación de los puntos de corte óptimos de blastos en MO..... 90
Figura 12. SG según el punto de corte óptimo de blastos del 9%..... 91
Figura 13. Respuesta a GC en la PTI según su presentación temporal respecto al diagnóstico de la LMMC..... 104
Figura 14. Cinética de la cifra plaquetar y la respuesta terapéutica secuencial en un paciente con PTI y LMMC (Caso 3).. 107
Figura 15. Comparación entre pacientes con LMMC-C y LMMC-EAI según el número de mutaciones 110
Figura 16. Mapa de calor (*heatmap)* de la distribución de las mutaciones somáticas en la LMMC-C y la LMMC-EAI. 111
Figura 17. Distribución de las mutaciones somáticas entre la LMMC-C y la LMMC-EAI..... 112

Figura 18. Relación entre presencia de mutaciones en la vía RAS y la cifra plaquetar al diagnóstico de la LMMC 113
Figura 19. Comparación de la VAF de *ASXL1* entre la LMMC-C y la LMMC-EAI..... 114
Figura 20. Distribución de las mutaciones somáticas según su clasificación funcional en LMMC-C y LMMC-EAI..... 115
Figura 21. Distribución de las mutaciones somáticas según *clusters* genómicos en la LMMC-C y la LMMC-EAI 115
Figura 22. Comparación de la SG entre LMMC-C y LMMC-EAI..... 117
Figura 23. Comparación de la SG en pacientes con LMMC según la presencia de EAI y la exposición a TID..... 117
Figura 24. Comparación de la CIP a LAM entre LMMC-C y LMMC-EAI 118
Figura 25. Comparación de la SG de los pacientes con LMMC estratificados según los índices NLR y LMR..... 120
Figura 26. Estratificación de la SG mediante el índice CPSS 4.0..... 122
Figura 27. Reclasificación del riesgo pronóstico de los pacientes con LMMC mediante el índice CPSS 4.0..... 123
Figura 28. SG de los pacientes con riesgo Intermedio-1 (CPSS estándar) según su reclasificación mediante el modelo CPSS 4.0..... 124
Figura 29. Duración de la respuesta a azacitidina en la serie global..... 150
Figura 30. Duración de la respuesta a azacitidina según la clasificación FAB... 150

Tabla de contenido

Resumen 18

Abstract 20

1. Introducción 22

1.1 Generalidades y epidemiología 22

1.2 Etiopatogenia 22

1.3 Manifestaciones clínicas 24

1.4 Citología 25

1.4.1 Hallazgos en sangre periférica 25

1.4.2 Hallazgos en médula ósea 26

1.5 Caracterización inmunofenotípica 27

1.6 Perfil molecular 29

1.7 Alteraciones citogenéticas 31

1.8 Clasificaciones 31

1.8.1 Clasificación de la FAB 31

1.8.2 Clasificación de la OMS 32

1.8.3 Clasificación de la ICC 36

1.8.4. Clasificación molecular 38

1.8.5 LMMC secundaria a tratamiento citotóxico (LMMC-t) 39

1.9 Diagnóstico 40

1.10 Pronóstico 42

1.10.1. Generalidades 42

1.10.2 Variables pronósticas clínicas 43

1.10.3 Variables pronósticas citogenéticas 43

1.10.4 Variables pronósticas moleculares 44

1.10.5 Modelos pronósticos 45

1.10.5.1 Modelos pronósticos con datos clínicos y citogenéticos 45
1.10.5.2 Modelos pronósticos con información molecular 47
1.11 Tratamiento de la LMMC y criterios de respuesta 52
1.11.1 Criterios de respuesta al tratamiento 52
1.11.2 Principios básicos del tratamiento 55
1.11.3 Tratamiento de soporte 57
1.11.4 Tratamientos con intención curativa 61
1.11.5 Nuevos tratamientos 64
1.12 El papel de la inflamación 66
1.12.1 Desregulación inmune en LMMC y SMD 66
1.12.2 Asociación de la LMMC y los SMD con enfermedades autoinmunes 68
1.12.3 Relación de la PTI con la LMMC y los SMD 74
1.12.4 Marcadores inflamatorios en la LMMC y los SMD 75
2. Hipótesis 79
2.1 Validación del valor pronóstico del porcentaje de blastos en médula ósea en la LMMC según la clasificación de la OMS de 2016 79
2.2 Caracterización clínica, molecular y del microambiente inflamatorio en la LMMC asociada a EAI 80
2.3 Respuesta a azacitidina en la LMMC 81
3. Objetivos 82
4. Validación del valor pronóstico del porcentaje de blastos en médula ósea en la LMMC según la clasificación de la OMS de 2016 83
4.1 Material y métodos 83
4.1.1 Selección de pacientes 83
4.1.2 Variables estudiadas y análisis estadísticos 83
4.2 Resultados 85
4.3 Discusión 91
4.3.1 Características del subtipo LMMC-0 91

4.3.2 Comparación entre LMMC-0, LMMC-1 y LMMC-2 92
4.3.3 Cálculo del porcentaje de blastos óptimo 95
5. Caracterización clínica, molecular y del microambiente inflamatorio en la LMMC asociada a enfermedades autoinmunes 96
5.1 Material y métodos 96
5.1.1 Selección de los pacientes 96
5.1.2 Definición de EAI 97
5.1.3 Datos analizados y métodos estadísticos 97
5.2 Resultados 101
5.2.1 Características de las EAI 101
5.2.2 PTI y LMMC 103
5.2.3 Comparación entre LMMC-C y LMMC-EAI 108
5.2.4 Valor pronóstico de los índices inflamatorios 118
5.3 Discusión 124
5.3.1 Incidencia de enfermedades autoinmunes en la LMMC 125
5.3.2 Tipos de EAI asociadas a la LMMC 125
5.3.3 Características de las EAI asociadas a la LMMC 128
5.3.4 Respuesta al TID de las EAI asociadas a la LMMC 130
5.3.5 PTI asociada a LMMC 130
5.3.6 Comparación de las características clínicas entre LMMC-C y LMMC-EAI 136
5.3.7 Comparación del perfil molecular entre LMMC-C y LMMC-EAI 137
5.3.8 Comparación de la respuesta al tratamiento entre LMMC-C y LMMC-EAI 137
5.3.9 Comparación de la SG y la transformación a LAM entre la LMMC-C y la LMMC-EAI 139
5.3.10 Valor pronóstico de los índices inflamatorios en la LMMC asociada a EAI 142

6. Respuesta a azacitidina en la LMMC 146
6.1 Material y métodos 146
6.1.1 Selección de pacientes 146
6.1.2 Variables estudiadas y análisis estadísticos 146
6.2 Resultados 147
6.3 Discusión 153
6.3.1 Tasa de respuesta global y remisión completa 153
6.3.2 Beneficio clínico e independencia transfusional 154
6.3.3 Progresión de la enfermedad 155
6.3.4 Comparación de la tasa de respuesta con la literatura 155
6.3.5 Análisis de la respuesta según las clasificaciones FAB, OMS y CPSS 158
6.3.6 Perfil de seguridad del tratamiento con azacitidina en LMMC 160
7. Limitaciones y fortalezas 161
7.1 Limitaciones del estudio 161
7.2 Fortalezas y rigor metodológico 161
8. Conclusiones 163
9. Perspectivas futuras 164
10. Referencias bibliográficas 166
11. Anexos 204
11.1 Publicaciones derivadas de la presente tesis doctoral 204
11.1.1 Publicación 1 204
11.1.2 Publicación 2 207
11.2 Tabla anexa 1 212
11.3 Tabla anexa 2 215

Resumen

Título: Criterios controvertidos en la leucemia mielomonocítica crónica: porcentaje de blastos en médula ósea, inflamación y respuesta al tratamiento hipometilante

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una hemopatía heterogénea cuya biología y tratamiento han estado históricamente condicionados por su clasificación conjunta con los síndromes mielodisplásicos (SMD). Así, persisten controversias críticas sobre la precisión de los modelos actuales, especialmente respecto al recuento de blastos en médula ósea, y el impacto pronóstico de las enfermedades autoinmunes (EAI) asociadas. Este debate se extiende a la evaluación de la respuesta terapéutica, donde el uso de criterios específicos para la LMMC resulta esencial para validar la eficacia real de los agentes hipometilantes (AHM).

Hipótesis:

- La distinción entre LMMC-0 y LMMC-1 basada en el porcentaje de blastos no ofrece diferencias en supervivencia global.
- La LMMC presenta una incidencia elevada de EAI otorgándole un perfil clínico-biológico distintivo. Este perfil inflamatorio, medible mediante índices como el *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), refina la estratificación pronóstica.
- Los pacientes con LMMC y citopenias inmunes asociadas muestran respuestas heterogéneas al tratamiento inmunodepresor sistémico (TID), constituyendo los AHM una opción terapéutica eficaz.
- La aplicación de los criterios de respuesta para neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP) de 2015 demuestra que la azacitidina es una opción segura y eficaz, incluso en subtipos de LMMC tradicionalmente excluidos.

Métodos y objetivos: Estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con LMMC del RESMD, basado en tres cohortes, con el fin de:

- Evaluar el impacto pronóstico de la distinción entre la LMMC-0 y la LMMC-1.

- Caracterizar clínica y biológicamente y comparar la LMMC con y sin EAI. Así como, analizar la respuesta al TID de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI).
- Evaluar los índices inflamatorios basados en recuentos celulares (NLR, *platelet-to-lymphocyte ratio* [PLR] y *lymphocyte-to-monocyte ratio* [LMR]) como factores pronósticos independientes.
- Analizar la eficacia y la seguridad de la azacitidina según los criterios de respuesta para SMD/NMP de 2015.

Resultados y conclusiones:

- No se hallaron diferencias en supervivencia global (SG) ni transformación a leucemia mieloide aguda (LAM) entre LMMC-0 y LMMC-1, validando la eliminación de la categoría LMMC-0 en la clasificación de la OMS 2022.
- No se evidenció un perfil clínico ni biológico distintivo entre la leucemia mielomonocítica clásica (LMMC-C) y la leucemia mielomonocítica con enfermedad autoinmune (LMMC-EAI). Tampoco se hallaron diferencias en SG ni progresión a LAM y el diferente impacto pronóstico parece condicionado por la exposición a TID.
- La PTI asociada a LMMC presentó una respuesta subóptima a glucocorticoides. En este contexto, los AHM podrían constituir una estrategia terapéutica eficaz.
- El NLR >4 identificó a un subgrupo de LMMC con características biológicas de alto riesgo, peor supervivencia global y mayor transformación a LAM, independientemente de la presencia de EAI.
- La LMMC presentó una toxicidad aceptable y una alta tasa de respuesta al tratamiento hipometilante según los criterios para SMD/NMP 2015, extendiendo su beneficio a subgrupos sin indicación aprobada.

Palabras clave: leucemia mielomonocítica crónica, factores pronósticos, inflamación, agentes hipometilantes.

Abstract

Title: Controversial Criteria in Chronic Myelomonocytic Leukemia: Bone Marrow Blast Percentage, Inflammation, and Response to Hypomethylating Agents

Introduction: Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a heterogeneous hematologic malignancy whose biology and treatment have been conditioned by its classification as a myelodysplastic syndrome (MDS). Critical controversies persist regarding the accuracy of current models, particularly concerning bone marrow blast count and the prognostic impact of associated autoimmune diseases (AID). This debate extends to therapy response evaluation, where CMML-specific criteria are essential to validate the real efficacy of hypomethylating agents (HMA).

Hypotheses:

- The distinction between CMML-0 and CMML-1 based on blast percentage does not yield differences in overall survival (OS).
- CMML exhibits a high prevalence of AID, leading to a distinctive clinical-biological profile. This inflammatory profile, measurable through indices such as the *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), refines prognostic stratification.
- CMML patients with associated immune cytopenias show heterogeneous responses to immunosuppressive treatment (IST), with HMA constituting an effective therapeutic option.
- The application of the 2015 myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) response criteria demonstrates that azacitidine is a safe and effective therapy, even in traditionally excluded CMML subtypes.

Methods and Objectives: A multicenter retrospective study of CMML patients from the RESMD was conducted, based on three cohorts, to:

- Evaluate the prognostic impact of the CMML-0 *vs.* CMML-1 distinction.
- Clinically and biologically characterize and compare CMML with and without AID. Also, analyze IST response in immune thrombocytopenic purpura (ITP).

- Evaluate inflammatory indices based on cell counts (NLR, platelet-to-lymphocyte ratio [PLR], and lymphocyte-to-monocyte ratio [LMR]) as independent prognostic factors.
- Analyze azacitidine efficacy and safety according to the 2015 MDS/MPN response criteria.

Results and Conclusions:

- No differences were found in OS or transformation to acute myeloid leukemia (AML) between CMML-0 and CMML-1, validating the removal of the CMML-0 category in the WHO 2022 classification.
- No distinctive clinical or biological profile was evidenced between classic CMML (C-CMML) and CMML with autoimmune disease (AID-CMML). Furthermore, no differences were found in OS or AML progression; the differing prognostic impact appears to be conditioned by IST exposure.
- CMML-associated ITP showed a suboptimal response to glucocorticoids. In this context, HMA may constitute an effective therapeutic strategy.
- An NLR >4 identified a CMML subgroup with high-risk biological features, worse OS, and higher AML transformation, independent of AID presence.
- CMML exhibited acceptable toxicity and a high response rate to HMA according to the 2015 MDS/MPN criteria, extending its benefit to subgroups without approved indications.

Keywords: chronic myelomonocytic leukemia, prognostic factors, inflammation, hypomethylating agents.

1. Introducción

1.1 Generalidades y epidemiología

La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una **enfermedad clonal** originada en la célula madre hematopoyética que se caracteriza por una **monocitosis persistente en sangre periférica** (SP). Esta enfermedad comparte características propias de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) (1–6).

Originariamente, se consideró por la *French-American-British* (FAB) como un SMD pero, desde 2001, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incluyó dentro del grupo **"neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas",** reconociendo sus dos fenotipos distintivos (7,8).

Esta neoplasia predomina en varones (1,5-3 varones por cada mujer) y se suele diagnosticar entre los 65 y los 75 años (8–10). La **incidencia es baja,** 0,5-1 caso por cada 100.000 habitantes y año, y ésta **se incrementa con la edad** hasta 2,5-4 casos a partir de los 70 años (11,12). No obstante, la incidencia se encuentra en aumento progresivo debido el envejecimiento de la población y la reciente incorporación de variantes precursoras de la LMMC, como la LMMC oligomonocítica (LMMC-OM) (13,14).

1.2 Etiopatogenia

La etiología de la LMMC es aún **desconocida.** Se postula que la exposición a determinadas sustancias tóxicas (carcinógenos ambientales, radiación), podría aumentar el riesgo de desarrollarla, como ocurre en otras neoplasias mieloides, pero la evidencia es aún controvertida (15–17).

Por otra parte, con los recientes avances en el conocimiento del perfil mutacional de la LMMC, se ha postulado un **modelo de génesis específico de la LMMC** (Figura 1): esta hemopatía se originaría en una célula madre hematopoyética CD34+/CD38- con una mutación iniciadora que le conferiría una ventaja

proliferativa frente al resto de células madres y progenitoras hematopoyéticas (HSPC; en inglés, *hematopoietic stem and progenitor cells*). Esta variante iniciadora se encontraría en ***TET2*** (y menos frecuentemente en *ASXL1*), la cual determinaría la dominancia clonal e inclinaría la mielopoyesis hacia la diferenciación y expansión granulo-monocítica (18,19). Posteriormente se adquirirían mutaciones secundarias de forma lineal, siendo especialmente frecuentes las comutaciones *TET2/SRSF2* o las mutaciones adicionales en *TET2* (*TET2 multihit*), favoreciendo la expansión granulomonocítica y la característica monocitosis clonal (18,20–24).

Las mutaciones adicionales más tardías (secundarias o terciarias) son las que determinarían el fenotipo y la evolución a leucemia aguda mieloide (LAM): la LMMC con fenotipo mielodisplásico (LMMC-MD) y la LMMC-OM, favorecidas por las mutaciones en *UA2F1, ASXL1, RUNX1, SF3B1* y *DNMT3A* y, la LMMC mieloproliferativa (LMMC-MP), favorecida por las mutaciones en *ASXL1, SETBP1, JAK2* o en la vía RAS (18,19,25).

Sin embargo, se han descrito LMMC-MP en las que la mutación *driver* pertenece a la vía RAS, como ocurre en la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). De manera que, aunque la comutación *TET2/SRSF2* sea el origen más común de la LMMC, es probable que existan otros mecanismos de **génesis alternativa** (18,19).

En relación a los mecanismos genéticos de la progresión a LAM, se ha descrito que la adquisición de mutaciones adicionales en la vía RAS junto con alteraciones en la VAF de determinadas mutaciones somáticas desempeñarían un papel importante en una proporción de las transformaciones (19,24,26,27).

Además, se han reportado otros factores que influirían en el desarrollo y evolución de la LMMC, como son la **desregulación inmune** (28,29).

Por último, dado que la mayoría de pacientes con LMMC son de edad avanzada, se debe tener en cuenta la **hematopoyesis clonal de potencial indeterminado** (CHIP; en inglés, *clonal hematopoiesis of indeterminate potencial*), la cual se caracteriza por un aumento de mutaciones somáticas en las HSPC durante el envejecimiento que determina su ventaja selectiva, con expansión clonal e incremento del riesgo de desarrollar determinadas neoplasias mieloides y también

enfermedades cardiovasculares (30,31). Estas mutaciones suelen ocurrir en genes reguladores de la epigenética (*DNMT3A, ASXL1 y TET2*) (23,32,33).

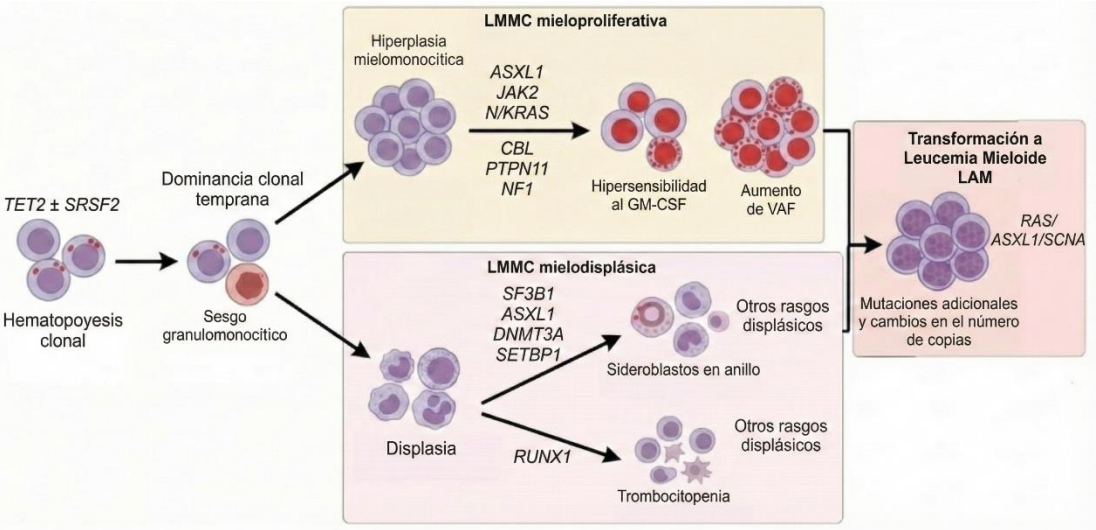


Figura 1. Modelo integrado de la génesis de la leucemia mielomonocítica crónica. Adaptado de: Patnaik *et al.,* 2024 (34) e Itzykson *et al.*, 2013 (18).

Abreviaturas: GM-CSF: *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; **LAM:** leucemia aguda mieloide; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **SCNA**: *somatic copy number alterations*; **VAF**: *variant allele frequency.*

1.3 Manifestaciones clínicas

Los pacientes afectos de esta hemopatía pueden presentar un **cuadro clínico muy variable,** desde un curso asintomático hasta sintomatología grave que interfiere en su calidad vida (9,21). Como se detalla en la Figura 2, las manifestaciones clínicas se pueden dividir en (3,35,36):

- **Sintomatología mielodisplásica** derivada de la hematopoyesis ineficaz: astenia secundaria a anemia, diátesis hemorrágica secundaria a trombocitopenia, infecciones de repetición debido a la neutropenia y sobrecarga férrica debido a la politransfusión, la cual puede ocasionar hepatopatía o insuficiencia cardíaca.
- **Sintomatología mieloproliferativa.** Puede ser secundaria al estado hipercatabólico (astenia, anorexia, dolor óseo, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna) o a la infiltración por monocitos: poliadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, infiltración cutánea, serositis, etc (37–40).

Un mismo paciente puede presentar sintomatología mielodisplásica y mieloproliferativa simultáneamente e, independientemente del tipo de clínica, estos síntomas pueden tener una **evolución variable:** desde estabilidad durante años, hasta clínica rápidamente progresiva o incluso cambios en la sintomatología de predominio mielodisplásico a predominio mieloproliferativo (12).

Al margen de estos síntomas, también se han descrito **fenómenos inflamatorios y enfermedades autoinmunes (EAI) asociados a la LMMC** con una incidencia que varía entre el 10 y el 30%. Uno de los más comunes es la afectación cutánea, frecuentemente en forma de pioderma gangrenoso y dermatosis neutrofílica o síndrome de Sweet (41–45). La afectación musculoesquelética también es frecuente (18,6% de los casos en Castillo *et al.*, 2019), en forma de artritis inflamatoria atípica con un perfil seronegativo o en forma de polimialgia, con una frecuencia reportada de hasta el 78% en neoplasias mieloides con presencia de mutaciones de *IDH* (46). También se han descrito cuadros de poliserositis (tanto inmune como infiltrativa) o de síndrome *lupus-like* (42,44,47–49).

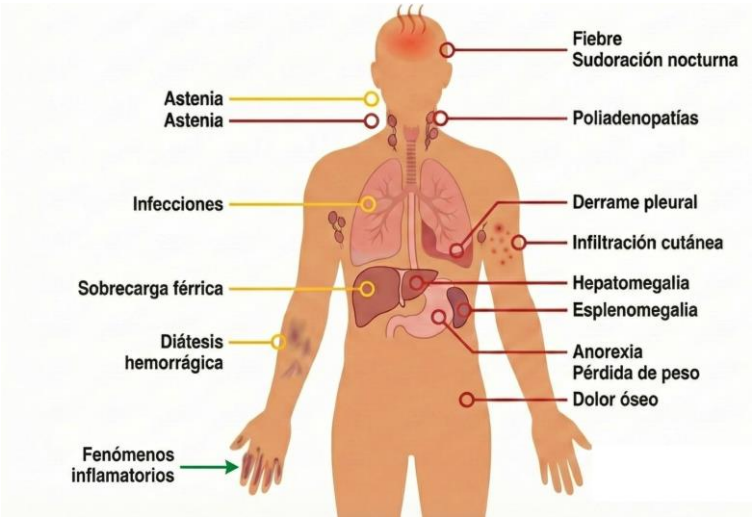


Figura 2. Variabilidad clínica en la leucemia mielomonocítica crónica. Distribución de la sintomatología en: mielodisplásica (amarillo), mieloproliferativa (rojo) y fenómenos inflamatorios (verde). Adaptado de: Chan *et a*l., 2021 (49).

1.4 Citología

1.4.1 Hallazgos en sangre periférica

La **monocitosis persistente en SP** es el hallazgo fundamental. La morfología monocitaria puede ser heterogénea, con monocitos en diferentes estadios de

maduración y/o displásicos con granulación y segmentación anómalas. Esta monocitosis puede acompañarse de neutrofilia y, en ocasiones, de eosinofilia, con frecuentes rasgos displásicos en la serie blanca como la anomalía de *pseudo-Pelger huet* o la hipogranulación. También es frecuente la presencia de células mieloides (CM) inmaduras (7).

En el 50% de los casos se observa **anemia**, siendo habitualmente moderada y de tipo normocítica o macrocítica, mientras que un 40% de los casos presenta **trombocitopenia** de carácter moderado a severo (7,12).

A nivel bioquímico puede observarse un aumento de los niveles de vitamina B12, ácido úrico, lisozima, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) e hipergammaglobulinemia policlonal (28,50,51).

1.4.2 Hallazgos en médula ósea

No existe ningún hallazgo morfológico en médula ósea (MO) diagnóstico de la LMMC. En la mayoría de los casos, el mielograma muestra una **médula hipercelular con hiperplasia granulocítica**. En ocasiones puede ser hipo o normocelular (34,36). La proliferación monocítica es frecuente en grado moderado, pero no es un criterio diagnóstico, a diferencia de la monocitosis en SP. El porcentaje de blastos y/o promonocitos puede ser variable pero siempre inferior al 20% (3). La Figura 3, muestra ejemplos representativos de frotis de sangre periférica y aspirados de médula ósea de pacientes con LMMC.

La **disgranulopoyesis** leve o moderada es muy frecuente, con elementos hipolobulados, núcleos hipersegmentados y granulación anómala. Asimismo, la mayoría de pacientes presentan micromegacariocitos y otros **rasgos de dismegacariopoyesis**. En cambio, la diseritropoyesis solo se observa en la mitad de los casos, incluyendo la presencia de precursores eritroides con sideroblastos en anillo. La **LMMC con sideroblastos en anillo** puede tener o no la mutación *SF3B1*, siendo baja la incidencia de mutación de *ASXL1*, pero alta de *JAK2*, y suele ser de buen pronóstico (25,52).

La biopsia de médula ósea no es imprescindible para el diagnóstico, aunque recomendable, especialmente para descartar otras neoplasias mieloides o

demostrar el grado de fibrosis en aspirados de MO hipocelulares. De hecho, en un 30% de los casos se observa un **aumento de la fibrosis reticulínica** en grado leve o moderado (3,9).

Un 20-30% de los pacientes puede presentar nódulos de células dendríticas plasmocitoides maduras clonales, a menudo asociados a mutaciones en la vía RAS y a peor pronóstico por mayor incidencia de transformación a LAM (53).

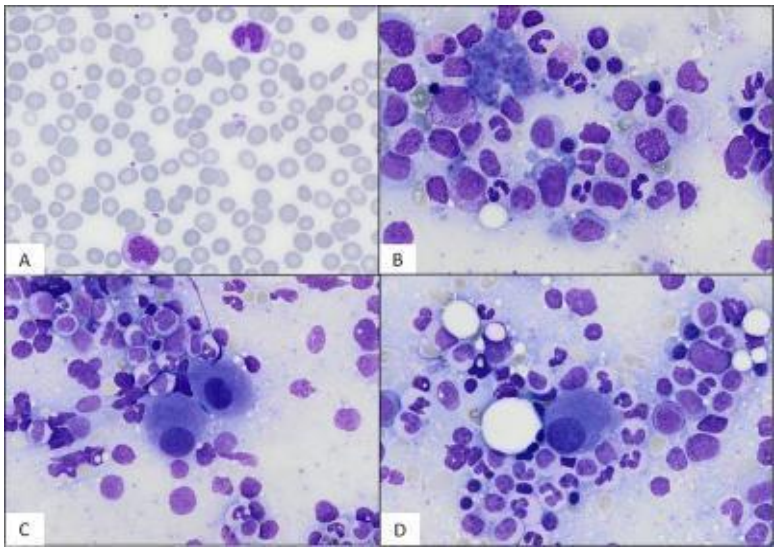


Figura 3. Hallazgos morfológicos en sangre periférica y médula ósea en la leucemia mielomonocítica crónica. Imágenes reproducidas del Atlas del Grupo Español de Citología Hematológica (https://atlas.gechem.org) (54). A: frotis de sangre periférica; B, C y D: aspirado de médula ósea. Tipo tinción: May-Grünwald Giemsa.

1.5 Caracterización inmunofenotípica

Las células atípicas de la LMMC suelen expresar **marcadores mielomonocíticos** como CD13 y CD33, y de forma variable CD68, CD14 y CD64. También pueden presentar una expresión aberrante de CD2, CD16 y CD56 o una menor expresión de CD13, CD14, CD15, HLA-DR, CD11c, CD38, CD64 y CD36. El porcentaje de células CD34+ con inmunofenotipo aberrante puede estar aumentado, pero siempre es inferior al 20% (55,56).

En condiciones normales los monocitos clásicos (CD14+/CD16-, MO1) representan un 85% de los monocitos totales, los monocitos no-clásicos (CD14débil o -/CD16+, MO3) un 2-10% y los monocitos intermedios un 2-8% (CD14++/CD16+, MO2) (Figura 4) (57,58). En 2015, un grupo francés **caracterizó los monocitos clásicos por citometría de flujo multiparamétrica**, como técnica complementaria para el

diagnóstico de la LMMC (59). Estos hallazgos fueron posteriormente validados por otros grupos y un estudio multicéntrico de la *European LeukemiaNet* (60–62).

Así, un porcentaje superior al 94% de monocitos clásicos respecto a los monocitos no-clásicos es un hallazgo muy sugestivo de LMMC, con una especificidad del 95% y una sensibilidad del 91%, reflejando ello un defecto en la maduración o diferenciación de las células progenitoras mieloides y no una monocitosis reactiva con desviación izquierda, secundaria a un proceso inflamatorio, infeccioso o a otra NMP (59,61,63). Esta alteración de la distribución es independiente al perfil mutacional e, incluso, se ha descrito su normalización durante el tratamiento con agentes hipometilantes (AHM) (64).

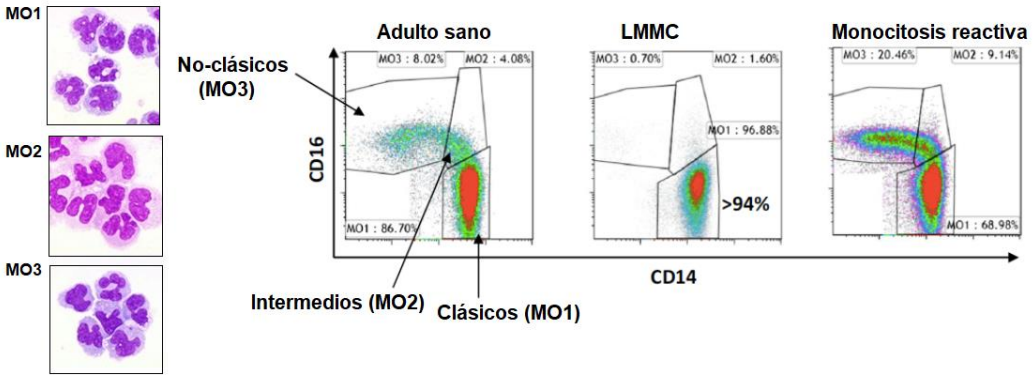


Figura 4. **Distribución de las subpoblaciones monocitarias en un adulto sano, una leucemia mielomonocítica crónica y una monocitosis reactiva**. Adaptado de: Selimoglu-Buet *et al.*, 2015 (59) e Itzkyson *et al.,* 2017 (63).

Abreviaturas: LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; **MO**: monocitos.

Dado que esta determinación puede verse alterada en algunas situaciones (por ejemplo, cuando la LMMC se asocia con una EAI), se está estudiando la aplicación del **marcador citométrico *slan*** (6-sulfo LacNac) para complementar el diagnóstico diferencial de la monocitosis reactiva *vs.* clonal por citometría de flujo (61,65). Así, un porcentaje inferior al 1,7% de monocitos no-clásicos *slan* positivo respecto al total de monocitos parece correlacionarse con el diagnóstico de LMMC, incluso en estados inflamatorios (60,66).

En cambio, aunque la expresión anómala de CD56 en los monocitos es también característica, ésta no se considera un criterio diagnóstico *per se*, ya que la monocitosis reactiva también podría expresarlo. Si bien, una coexpresión de CD56 con otro marcador inmunofenotípico aberrante apoyaría su diagnóstico (67,68).

1.6 Perfil molecular

El estudio molecular no sólo es importante para confirmar la clonalidad y el diagnóstico en algunos casos, sino que también tiene **valor pronóstico,** por lo que se ha incorporado a las escalas de evaluación del riesgo de esta enfermedad.

En un estudio de ámbito internacional que analizó 21 genes en 2471 pacientes con LMMC sólo el 4,5% de los casos no presentaba alteraciones moleculares o citogenéticas (69) y, en la práctica clínica habitual, mediante la secuenciación de 20 genes recurrentemente mutados en neoplasias mieloides, se puede detectar una **anomalía clonal en >90% de las LMMC** (18). De hecho, la LMMC suele tener más de una alteración molecular, a diferencia de otras neoplasias mieloides como la leucemia mieloide crónica (LMC) (19).

Las primeras mutaciones somáticas descritas en la LMMC fueron en genes de la **familia *RAS*,** mediante secuenciación dirigida a las regiones codificantes de *NRAS, KRAS* y *HRAS* (70). Más tarde, la incorporación de los paneles dirigidos a genes frecuentemente mutados en patología mieloide permitió demostrar otras mutaciones somáticas frecuentes en la LMMC: *RUNX1, TET2, CBL, ASXL1, EZH2, DNMT3A, SRSF2, UA2F1, JAK2* y *SETBP1* (Tabla 1) (18,71–85).

En la LMMC es frecuente y característica la **combinación de mutaciones en genes reguladores epigenéticos con mutaciones en factores de *splicing*** (18,86–91):

- **Reguladores epigenéticos:**
  - Modificación de histonas: *ASXL1, EZH2.*
  - Metilación del ADN: *TET2, DNMT3A, IDH1, IDH2.*
- **Factores de *splicing***: *SF3B1, SRSF2, ZRSR2, UA2F1.*
- **Cohesinas**: *STAG2*
- **Factores de transcripción**: *RUNX1, SETBP1, CSF3R, GATA2, CEBPA, BCOR*
- **Transducción de señales**: *JAK2, KRAS, NRAS, CBL, PTPN11, NF1, FLT3.*
- **Reparación del daño celular**: *TP53* y *PHF6.*
- **Otros genes:** *NPM1.*

Aunque la LMMC se caracteriza por una notable heterogeneidad clínica, presenta un perfil mutacional relativamente homogéneo comparado con otras neoplasias mieloides y las mutaciones en ***TET2, SRSF2* y *ASXL1* constituyen la firma genética de la LMMC** (19). Así, el 85-90% de las LMMC presentan alguna de estas tres mutaciones y la mayoría presentan la combinación de mutaciones en *TET2* o *ASXL1* con mutaciones en *SRSF2* (18,73,85,92,93).

Tabla 1. Frecuencia de las mutaciones somáticas en la leucemia mielomonocítica crónica

Clase funcional	Gen	Frecuencia (%)
Reguladores epigenéticos	*ASXL1*	37-46
	EZH2	5-13
	TET2	48-60
	DNMT3A	7-12
	IDH1	1
	IDH2	5-7
Factores de *splicing*	*SRSF2*	41-50
	SF3B1	4-10
	U2AF1	4-10
	ZRSR2	4-16
Cohesinas	*STAG2*	2-10
Transducción de señales	*JAK2*	4-10
	CBL	3-22
	NRAS	4-22
	KRAS	5-16
	PTPN11	4-5
	NF1	1-6
	FLT3	1-3
Factores de transcripción	*RUNX1*	16-23
	SETBP1	6-18
	GATA2	5
	CEBPA	3
	BCOR	2-6
Reparación del daño celular	*TP53*	2
	PHF6	5-8
Otros	*NPM1*	1-6

Adaptado de: Khoury *et al*., 2022; Itzykson *et al*., 2018; Tefferi *et al*., 2025; Marando *et al*., 2024; Elena *et al*., 2016; Lanino *et a*l., 2023; Lanino *et al*., 2024; Patnaik *et a*l., 2024; Fontana *et al.,* 2023 (4,34,69,73,94–98).

Por otra parte, la vía RAS se encuentra mutada en un 30% de los casos de LMMC-MP. En cambio, en el subtipo LMMC-MD predominan las mutaciones en *TET2, UA2F1* y *SF3B1* (19,62,72). Las mutaciones de *TP53* son infrecuentes, pero también se asocian con peor pronóstico, como en el resto de neoplasias mieloides.

Las mutaciones de *NPM1* y *FLT3* son poco frecuentes y se asocian con progresión a LAM (18,26,78,99–103).

1.7 Alteraciones citogenéticas

En torno al 20-30% de los pacientes con LMMC presentan alguna alteración citogenética, siendo más frecuentes en la LMMC-2 (104–106).

Ninguna alteración citogenética es específica de esta enfermedad y éstas se pueden encontrar en otras neoplasias mieloides. Las alteraciones más frecuentes son: trisomía del 8 (6-8%), anomalías en el cromosoma 7 (monosomía o deleción de 7q) (2-9%), pérdida del cromosoma Y (4-6%), trisomía 21 (4-8%), deleción de 20q (1-2%) y derivativo de 3q (1-2%). El cariotipo complejo y la deleción 5q son más infrecuentes que en los SMD (2-6% y 0,5-1%, respectivamente) (92,104–109).

1.8 Clasificaciones

Los **cambios en la clasificación de la LMMC** a lo largo de los años son un reflejo de la heterogeneidad biológica y clínica de esta enfermedad y el reto diagnóstico que ha supuesto durante años. Actualmente, se utilizan los **criterios de la OMS de 2022 y de la *International Consensus Classification* (ICC) de 2022** (4,14).

1.8.1 Clasificación de la FAB

La primera clasificación de la FAB fue publicada en 1982 a raíz de un consenso de expertos que definieron los criterios diagnósticos de los **SMD**. Las variables utilizadas eran: el porcentaje de blastos en MO y SP, el porcentaje de sideroblastos en anillo, la presencia de bastones de Auer y la cifra de monocitos absolutos. Esta clasificación consideraba que la LMMC era uno de los 5 subtipos de SMD cuando existía una **monocitosis >1 × 10^9/L, porcentaje de blastos <5% en SP e inferior o igual al 20% en MO**. Los otros 4 subtipos eran: anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos en anillo, anemia refractaria con exceso de blastos y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación. La LMMC representaba aproximadamente un 10% de los SMD (7).

Dada la variable presentación clínica de la LMMC, en el año 1994 la FAB subdividió la LMMC en dos subgrupos, según el número de leucocitos totales en SP (36):

- **LMMC-MD**, con <13 × 10^9/L leucocitos y caracterizada por una hematopoyesis ineficaz que conduce a citopenias periféricas a pesar de una MO normo o hipercelular.
- **LMMC-MP**, con ≥13 × 10^9/L leucocitos y caracterizada por una producción excesiva de células mieloides maduras, así como por sintomatología constitucional y afectación extramedular.

Inicialmente, existía incertidumbre sobre si la LMMC-MD y la LMMC-MP eran enfermedades clínico-biológicas diferentes o si eran formas de expresión de una misma hemopatía (35,110,111), especialmente por **la gran variabilidad en la proporción de ambos subtipos** observada en las series publicadas. Además, el solapamiento clínico era notable, dado que la LMMC-MP también puede presentar citopenias y los pacientes con subtipo LMMC-MD pueden evolucionar al subtipo LMMC-MP (110,112).

No obstante, estudios posteriores y los avances en el conocimiento del perfil molecular han confirmado que, si bien son la misma enfermedad, ambos subtipos presentan claras diferencias biológicas y pronósticas: la LMMC-MD tiene un pronóstico más favorable que la LMMC-MP, con una mayor supervivencia global (SG) y menor riesgo de transformación a LAM, y la LMMC-MP se caracteriza por mutaciones en la vía RAS/MAPK, que le confieren una gran capacidad de crecimiento autónomo de colonias granulo-monocíticas *in vitro* (113–115).

1.8.2 Clasificación de la OMS

1.8.2.1 Clasificación de la OMS 2001

La clasificación de la OMS de 2001 incluyó a la LMMC en el grupo de **enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas,** junto con la LMMC atípica, la LMMJ y la categoría “inclasificable”. Esta clasificación no sólo utilizaba criterios morfológicos, sino que se **incorporaban criterios genéticos** para diferenciarla de las otras enfermedades de su mismo grupo (8).

Los criterios diagnósticos de la LMMC según la OMS 2001 eran:

- **Monocitosis persistente en SP ≥1 × 10^9/L.**
- **Ausencia del cromosoma Filadelfia y del gen de fusión *BCR-ABL.***
- **Menos de 20% de blastos** en MO o SP.
- **Displasia en una o más series mieloides.** Si la displasia está ausente o es mínima, se deben cumplir los siguientes requisitos: **(a) alteración clonal citogenética adquirida en las células hematopoyéticas; (b) persistencia de monocitosis durante al menos 3 meses; (c) exclusión de otras causas de monocitosis.**

La clasificación de la OMS de 2001 también diferenció dos subtipos de LMMC según el porcentaje de blastos (incluyendo mieloblastos, monoblastos y promonocitos), en SP y MO y no consideró la distinción de la FAB de los subtipos LMMC-MD y LMMC-MP:

- **LMMC-1**: Porcentaje de blastos <5% en SP y <10% en MO.
- **LMMC-2**: Blastos 5-19% en SP o entre 10-19% en MO o, en presencia de bastones de Auer, <20% blastos en SP y MO. Éstos presentaban un peor pronóstico con mayor riesgo de transformación a LAM.

También se adoptó una subcategoría "**LMMC con eosinofilia**" en casos de LMMC con cifra de eosinófilos absoluta >1,5 × 10^9/L.

1.8.2.2 Clasificación de la OMS de 2008

Esta clasificación cambió la categoría "enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas" por **"neoplasias mielodisplásicas/ mieloproliferativas" (SMD/NMP)** (Tabla 2) y separó a las neoplasias mieloides con reordenamientos de *PDGFRA* y *PDGFRB* como entidades diferentes a la LMMC en la categoría "Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia asociadas a reordenamientos en los genes *PDGFRA, PDGFRB* y *FGFR1*" (previamente denominadas "LMMC con eosinofilia"), dado que presentaban una elevada tasa de respuesta al inhibidor de tirosin-cinasa imatinib (116–120).

Los criterios diagnósticos de la LMMC según la OMS 2008 eran (3):

- Monocitosis persistente en SP >1 × 10^9/L durante más de 3 meses.
- Ausencia del cromosoma Filadelfia y del gen de fusión *BCR-ABL*.
- **Ausencia de los reordenamientos de *PDGFRA* y *PDGFRB*** (que deben estudiarse específicamente en casos de eosinofilia asociada).
- Menos de 20% de blastos en MO o SP.
- **Displasia en una o más series mieloides.** Si la displasia está ausente o es mínima, se deben cumplir los siguientes requisitos: **(a) alteración clonal citogenética adquirida en las células hematopoyéticas; (b) persistencia de monocitosis durante al menos 3 meses; (c) exclusión de otras causas de monocitosis.**

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las neoplasias mielodisplásicas/ mieloproliferativas

Subtipo OMS	Sangre periférica	Médula ósea
LMMC	Monocitos ≥1 ×10^9/L y ≥10% de los leucocitos Blastos <20%	Blastos <20% *BCR-ABL1* negativo *PDGFRA, PDGFRB* negativos
LMC atípica	Leucocitos ≥13 ×10^9/L Mielemia ≥10% Basófilos <2% Monocitos <10% Disgranulopoyesis	Blastos <20% Disgranulopoyesis *BCR-ABL1* negativo *PDGFRA, PDGFRB* negativos
LMMJ	Monocitos ≥1 ×10^9/L Blastos <20%	Blastos <20% *BCR-ABL1* negativo
SMD/NMP inclasificables	Leucocitos ≥13 ×10^9/L o Plaquetas ≥450 ×10^9/L Blastos <20%	Morfología propia de SMD Blastos <20% *BCR-ABL1* negativo *PDGFRA, PDGFRB* negativos

Adaptado de: Swerdlow *et al*., 2008 (3); Guía del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), 2020 (12).
Abreviaturas: LMC: leucemia mieloide crónica; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **LMMJ**: leucemia mielomonocítica juvenil; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **SMD**: síndromes mielodisplásicos; **SMD/NMP**: neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

1.7.2.3 Clasificación de la OMS de 2016

La clasificación de la OMS de 2016 incorporó varios criterios para distinguir de forma clara la LMMC de las NMP con monocitosis; ya que aproximadamente un 15-20% de las NMP Filadelfia negativas pueden presentar monocitosis al diagnóstico o durante su evolución. Además, incorporó por primera vez la **información molecular** como criterio diagnóstico adicional (2,9).

Los criterios diagnósticos de la LMMC según la OMS 2016 eran:

- Monocitos en SP ≥1 × 10^9/L **y representando el 10% o más de los leucocitos,** durante más de 3 meses.
- **No cumplir los criterios de la OMS de LMC, mielofibrosis primaria (MFP), policitemia vera (PV) o trombocitemia esencial (TE)** (121).
- Ausencia de reordenamientos de *PDGFRA, PDGFRB,* ***FGFR1*** **ni** ***PCM1-JAK2*** (que deben excluirse específicamente en casos de eosinofilia).
- Menos de 20% de blastos en MO o SP.
- Presencia de displasia de una o más series mieloides. En ausencia de displasia concluyente, se podría diagnosticar la LMMC si se cumple uno de los siguientes criterios: (a) presencia de una **alteración citogenética clonal** o **alteración molecular adquirida** en las células hematopoyéticas o (b) persistencia de la monocitosis durante al menos 3 meses habiéndose excluido otras causas de monocitosis.

Además, gracias a los datos publicados por los estudios de Schuler *et al.* (2014) (122) y Padron *et al.* (2015) (123), se añadió el subtipo '**LMMC-0'**, cuyo criterio era: menos de un 2% de blastos en SP y menos del 5% en MO. Asimismo, se reintrodujo la subdivisión de la FAB (LMMC-MD y LMMC-MP), que no se reconocía en las clasificaciones de la OMS 2001 ni 2008.

1.8.2.4 Clasificación de la OMS de 2022

Esta clasificación incorpora el subtipo **LMMC-OM**, que cumpliría todos los criterios diagnósticos de LMMC excepto la cifra absoluta de monocitos en SP (que se sitúa entre 0,5 y 1 × 10^9/L); motivo por el que antiguamente quedaba clasificada como SMD o SMD/NMP. Esta variante comparte similitudes clínicas, citogenéticas y moleculares (como la comutación *TET2/SRSF2*) con la LMMC clásica, por lo que se considera un estadio inicial de la LMMC con una SG significativamente mayor comparado con los otros subtipos de LMMC (13,124–129). En cambio, en esta clasificación **se elimina el subtipo LMMC-0** debido a que no se corroboró su impacto pronóstico en los estudios posteriores a su descripción inicial (130,131).

Los criterios diagnósticos de la LMMC según la OMS 2022 son:

1. Monocitos en SP **≥0,5 × 10⁹/L representando ≥10% de los leucocitos**, de forma persistente (>3 meses).
2. Porcentaje de blastos inferior al 20%, tanto en SP como en MO.
3. Descartar LMC y otras neoplasias mieloproliferativas (MFP, PV, TE).
4. Ausencia de reordenamientos de los genes de tirosin-cinasa, *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1* y *PCM1/JAK2.*
5. A parte de estos criterios principales, existen tres criterios menores que complementan el diagnóstico. Si la monocitosis es de al menos 1,0 × 10⁹/L, sólo se requiere un criterio adicional, y si la monocitosis es inferior a 1,0 × 10⁹/L, precisa de los dos primeros criterios adicionales. Estos requisitos son: displasia en al menos una de las líneas mieloides (eritroide, granulocítica o megacariocítica en más del 10% del linaje), alteración clonal citogenética o molecular y **distribución anómala de los monocitos en SP por inmunofenotipo.**

1.8.3 Clasificación de la ICC

A diferencia de la OMS de 2022, la ICC de 2022 añade la presencia de citopenias, aunque una pequeña proporción de las LMMC pueden no presentarlas (sobre todo en fases precoces de la enfermedad) (14). Además, requiere que la anomalía clonal molecular sea una mutación asociada a neoplasia mieloide con una carga alélica (VAF) de al menos el 10%. Estas diferencias se detallan en la Tabla 3.

Los criterios diagnósticos de la LMMC según la clasificación de la ICC de 2022 son:

- Monocitosis en SP, con una **cifra absoluta de al menos 0,5 × 10⁹/L** y al menos el 10% de los leucocitos y que persiste más allá de los 3 meses.
- **Presencia de citopenias**: cifra de hemoglobina <13 g/dl en varones o <12 g/dl en mujeres, cifra de neutrófilos absolutos menor al 1,8 × 10^9/L o de plaquetas inferior a 150 × 10^9/L.
- Porcentaje de blastos por debajo del 20%, tanto en SP como en MO.
- **MO hipercelular con proliferación mieloide y monocitos aumentados,** sin precisar evidencia de displasia, y sin características que sugieran LAM, NMP u otras condiciones asociadas a monocitosis.

- Ausencia de reordenamientos de los genes de tirosin-cinasa, *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1* y *PCM1/JAK2*.
- Presencia de clonalidad: alteraciones citogenéticas y/o moleculares.
    - En ausencia de clonalidad: los monocitos deben ser de al menos **1,0 × 10^9/L** y **al menos el 10%** de los leucocitos y presentar:
        - Aumento en el porcentaje de blastos.
        - Presencia de displasia morfológica.
        - Inmunofenotipo consistente con LMMC.

Tabla 3. Comparación entre la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2022 y la *International Consensus Classification* de 2022

ICC 2022 (14)	**OMS 2022** (4)
CRITERIOS COMUNES	
● **Monocitos**: ≥0,5 × 10^9/L y ≥10% de los leucocitos totales ● **Blastos:** <20% en SP y MO ● **Exclusión:** No cumplir criterios de LMC (*BCR::ABL1* negativo), otras NMP (*JAK2, CALR, MPL* negativos) o neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión tirosin-cinasa	
CRITERIOS DIFERENCIALES	
1. **Citopenias**: criterio diagnóstico imprescindible	1. **Citopenias:** no requerido
2. **Morfología medular:** hipercelularidad con hiperplasia mieloide como criterio diagnóstico imprescindible	2. **Morfología medular:** no requerido
3. **LMMC-OM**: reconocida, pero la alteración molecular precisa ≥10% VAF	3. **LMMC-OM:** reconocida, pero precisa displasia ≥1 línea y anomalía clonal CG o molecular (sin VAF concreta).
4. **Inmunofenotipo:** expresión aberrante de marcadores de superficie. Criterio adicional.	4. **Inmunofenotipo:** distribución anómala de las subpoblaciones monocitarias. Criterio adicional.
5. **Clonalidad:** criterio adicional, pero no se requiere si ≥1,0 × 10^9/L monocitos, presencia de displasia o el inmunofenotipo es consistente con LMMC.	5. **Clonalidad:** criterio adicional, pero no se requiere si: ≥1,0 × 10^9/L y ≥10% monocitos, aumento del porcentaje de blastos, displasia morfológica e inmunofenotipo consistente con LMMC**.**
6. **Nuevas entidades:** MCSI y CCMSI	6. **Nuevas entidades:** No, la MCSI se consideraría LMMC.

Adaptado de: Arber *et al.,* 2022 (14); Khoury *et al.,* 2022 (4)**.**
Abreviaturas: **CCMSI:** citopenia clonal y monocitosis de significado incierto; **CG:** citogenética; **ICC**: *International Consensus Classification;* **LMC:** leucemia mieloide crónica; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **MCSI**: monocitosis clonal de significado incierto; **MO**: médula ósea; **LMMC-OM**: leucemia mielomonocítica crónica oligomonocítica; **OMS**: Organización Mundial de la Salud; **NMP:** neoplasias mieloproliferativas; **SP:** sangre periférica: **VAF:** *variant allele frequency.*

La ICC de 2022 también introduce dos nuevas entidades precursoras de la LMMC que se asemejan a lo descrito en los SMD:

• **Monocitosis clonal de significado incierto (MCSI):** definida como monocitosis persistente (al menos 0,5 × 10^9/L, representando al menos el 10% de los leucocitos), ausencia de citopenias, presencia de una mutación asociada a neoplasia mieloide con VAF ≥2% y ausencia de hallazgos morfológicos de LMMC en la MO. Todo ello sin causa conocida de monocitosis y descartándose otras neoplasias hematológicas.

• **Citopenia clonal y monocitosis de significado incierto (CCMSI):** Es la nomenclatura sugerida si la citopenia está presente en el contexto de MCSI.

1.8.4. Clasificación molecular

Datos preliminares de una cohorte internacional de 2.471 pacientes clasifican la LMMC en **11 *clusters* genómicos mediante técnicas de *machine learning*** diferenciando grupos biológicos distintos (recogidos en la Tabla 4): fenotipos displásicos de mejor pronóstico (con mutaciones de *splicing/TET2*), fenotipo con anemia intensa (mutación *SF3B1*), formas proliferativas (vía RAS/*JAK2*), y subtipos de muy alto riesgo (mutaciones de *TP53* o tipo LAM). Este modelo pronóstico reflejaría mejor la heterogeneidad de la enfermedad (69).

Tabla 4. Grupos genómicos propuestos por Lanino *et al,.* 2023 (69)

Subgrupo	Alteraciones moleculares definitorias	Mediana de SG años (IC 95%)	Mediana de SLL, años (IC 95%)	Características clínicas	Riesgo CPSS-Mol
***Splicing* sin mutaciones adicionales de alto riesgo**	*SRSF2 + TET2*	4,5 (3,4-7,5)	4,5 (3,3-7,5)	Fenotipo displásico mayoritariamente; citopenias leves	Bajo
	ZRSR2 + TET2	8,2 (4,3- NA)	8,0 (4,1-NA)		
***Splicing* con mutaciones adicionales de alto riesgo**	*SRSF2 + TET2 + ASXL1/ RUNX1*	3,2 (2,8-3,5)	2,4 (2,1-3,0)	Suma de características displásicas y proliferativas; citopenias moderadas	Inter-medio
	ZRSR2 + TET2 + EZH2/ASXL1	1,9 (1,7-2,5)	1,6 (1,1-2,3)		
Transducción de señales y vías de tirosin-cinasa	*CBL*	3,9 (2,6-5,6)	3,8 (2,3-5,4)	Fenotipo mayormente mieloproliferativo: leucocitosis y monocitosis. La presencia de mutaciones en JAK2 confiere un mejor pronóstico	Inter-medio
	NRAS/KRAS	3,7 (2,6-4,5)	3,4 (2,3-4,0)		
	*SETBP1**	2,4 (2,1-3,5)	2,0 (1,4-2,7)		
	JAK2	4,9 (2,9-8,3)	4,3 (2,5-6,8)		

Subgrupo	Alteraciones moleculares definitorias	Mediana de SG años (IC 95%)	Mediana de SLL, años (IC 95%)	Características clínicas	Riesgo CPSS-Mol
***SF3B1* aislado**	*SF3B1* (a menudo con *TET2, DNMT3A*)	4,2 (3,7-4,8)	3,3 (2,9-4,1)	Fenotipo marcadamente displásico; anemia y DT	Inter-medio
Alteraciones de alto riesgo	*TP53* (a menudo bialélico) + CC	0,9 (0,7-1,3)	0,7 (0,6-1,1)	Fenotipo displásico con alta tasa de citopenias sintomáticas	Alto
	Tipo LAM (*NPM1, FLT3, IDH1/2*)	1,7 (1,0-2,6)	0,7 (0,5-1,2)		

***** A menudo junto con *ASXL1 y TET2*. **Abreviaturas: CC**: cariotipo complejo; **CPSS-Mol**: *molecular CMML-specific prognostic scoring system;* **DT:** dependencia transfusional; **IC 95%:** intervalo de confianza del 95%; **LAM**: leucemia aguda mieloide; **NA**: no alcanzada; **SG**: supervivencia global; **SLL**: supervivencia libre de leucemia.

1.8.5 LMMC secundaria a tratamiento citotóxico (LMMC-t)

Atendiendo a su fisiopatología, la LMMC también se puede clasificar en dos subgrupos: **LMMC primaria o *de novo* y LMMC-t** (5-10% de los casos) según si ha habido antecedente o no de exposición a agentes quimioterápicos o radioterapia por otra neoplasia (11,27,132–134).

La LMMC-t forma parte de las neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento citotóxico, un espectro de enfermedades de patogénesis compleja que incluye los SMD, las LAM y las SMD/NMP. Históricamente se había considerado que eran consecuencia directa del daño en el ADN de las HSPC tras la exposición a tratamientos citotóxicos pero, hoy en día, se ha propuesto un **modelo multifactorial** que incluye: el daño directo sobre el ADN, la selección de clones con mutaciones preexistentes, predisposición hereditaria (incluyendo polimorfismos en genes reparadores) y alteración del microambiente medular (135).

Estas enfermedades se consideran una categoría aparte en la clasificación de la OMS 2022, denominada “neoplasias mieloides tras terapia citotóxica” (NM-pTC), pero no existe una clara definición sobre el intervalo de tiempo entre la exposición tóxica y la subsecuente neoplasia (4,136). La clasificación de la OMS de 2022 añadió a los inhibidores de PARP1 como fármacos relacionados con las NM-pTC y, en cambio, excluyó el metotrexato. La clasificación de la ICC 2022 no considera la NM-pTC como una categoría específica y sólo usa el término “relacionado con la terapia” como calificador (14).

Los fármacos principalmente responsables de NM-pTC son los **agentes alquilantes, los inhibidores de la topoisomerasa II, los antimetabolitos, los inmunomoduladores y la radioterapia**. Con los agentes alquilantes y la radioterapia el periodo de latencia suele ser más largo (5-10 años) mientras que, con los inhibidores de topoisomerasa II, éste es más corto (1-5 años) (27,135).

Un estudio de casos-controles retrospectivo que incluyó 40.011 pacientes con EAI, evaluó la asociación entre la exposición a diferentes fármacos inmunodepresores sistémicos y el desarrollo de neoplasias mieloides. La azatioprina fue el único agente claramente asociado (OR 7,05), no así la ciclofosfamida, el metotrexato (MTX) o los inhibidores de TNF (137). Posteriormente, los resultados del estudio de Moreno-Berggren *et al.* (2023) (138) reforzaron la **omisión del MTX como causa de SMD-t**, ya que los pacientes con enfermedades no malignas tratados con estos agentes (en su mayoría MTX) que desarrollaron un SMD tuvieron un pronóstico similar al de los SMD *de novo*.

En este sentido, existe controversia sobre si el pronóstico de la LMMC-t es diferente al de la LMMC *de novo.* Un estudio de 2018 observó que la LMMC-t tenía una supervivencia mediana más corta que la LMMC *de novo* (10,9 *vs.* 26 meses) (27). Sin embargo, Bataller *et al.* (2024) evidenciaron que, a diferencia de los SMD-t y las LAM-t, la LMMC-t no tenía características genéticas de alto riesgo, como son la presencia de mutaciones en TP53 (sólo en el 12%) o cariotipos complejos (7%) y que **la SG mediana de los pacientes con LMMC-t no era significativamente diferente comparado con las LMMC *de novo*** (37,4 meses *vs.* 35,9 meses, respectivamente) (139). Estos datos sugieren que la LMMC-t podría tener mecanismos leucemogénicos distintos y que la exposición previa a tratamientos inmunodepresores (TID) utilizados para tratar las EAI podría no estar directamente relacionado con el desarrollo de la LMMC.

1.9 Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la LMMC requiere de la **integración de datos clínicos, citomorfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares** (2,4). Las pruebas complementarias recomendadas para su diagnóstico son (4,11,12,14,90,92,98):

1) **Estudio citomorfológico en SP** con contaje celular incluyendo monocitos absolutos y relativos y el porcentaje de blastos, así como evaluar la presencia o no de signos de displasia.
2) **Estudio citomorfológico en MO** incluyendo la tinción de Perls y, si está disponible, la tinción de esterasa. Se evaluará: celularidad, presencia de displasia en una o más líneas, porcentaje de blastos, promonocitos y monocitos, presencia de fibrosis y de mastocitos.
3) **Estudio inmunofenotípico** con evaluación de CD56 y estudio de subpoblaciones monocitarias.
4) **Estudio citogenético** con cariotipo y/o *fluorescence in situ hybridization* (FISH). Se recomienda realizar un análisis de al menos 20 metafases y complementar con FISH de los cromosomas 8 y 7, si no se puede hacer un estudio completo mediante cariotipo. Además, en casos de eosinofilia, se deben estudiar los reordenamientos de *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, ETV6 y FLT3*.
5) **Estudio molecular** con reordenamiento de *BCR::ABL1* por técnica de *PCR* (*polymerase chain reaction*) y estudio de mutaciones somáticas por *next-generation sequencing* (NGS) (Tabla 5).
6) **Estudio bioquímico** con lactato-deshidrogenasa (LDH), ferritina y eritropoyetina.
7) **Examen físico** para evaluar hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías y alteraciones cutáneas u otra sintomatología infiltrativa, así como para descartar/sospechar otras causas de monocitosis reactiva.

En pacientes de edad avanzada y ausencia de otros factores que sugieran la presencia de una LMMC, si se detectan mutaciones *en DNMT3A, ASXL1 o TET2*, se debe evaluar la carga alélica para **descartar CHIP**, que suele presentarse con VAF inferior al 10% (30). Además, en casos con abundantes mastocitos en MO, se debe determinar la mutación de ***KIT***, para descartar una mastocitosis con LMMC asociada (4,14).

También, para el diagnóstico de esta hemopatía es **imprescindible descartar otras causas de monocitosis reactiva** (11,12,21): infecciones, EAI, otras

neoplasias, esplenectomía o asplenia funcional, fármacos, citopenias o quimioterapia previa.

Por último, algunos pacientes pueden presentar monocitosis en MO, sin cumplir el criterio de monocitosis en SP necesario para el diagnóstico de LMMC, por lo que acaban clasificándose como **SMD o SMD/NMP inclasificable**. En esta situación se debe hacer un seguimiento estrecho dado que podrían tratarse de estadios iniciales de LMMC; algunos estudios describen que hasta un 40% de estos casos evolucionarán a LMMC (125,126).

Tabla 5. Panel mínimo recomendado de estudio mediante NGS en la leucemia mielomonocítica crónica

Regulación epigenética	*TET2*	**Transducción de señales**	*CBL*
	ASXL1		*NRAS*
	DNMT3A		*KRAS*
	EZH2		*NF1*
	IDH1		*JAK2*
	IDH2		*FLT3**
Cohesinas	*STAG2*		*KIT*†
Factores de *splicing*	*SRSF2*	**Factores de transcripción**	*RUNX1*
	UA2F1		*SETBP1*
	SF3B1	**Reparadores**	*TP53*
	ZRSR2	**Otros**	*NPM1*‡

* De interés por disponer de tratamiento específico; † Para descartar una mastocitosis con neoplasia mieloide asociada (frecuentemente LMMC); ‡ Para descartar leucemia aguda mieloide. **Abreviaturas**: **NGS**: *next-generation sequencing*.

1.10 Pronóstico

1.10.1. Generalidades

La supervivencia de la LMMC es muy variable: algunos pacientes presentan un curso indolente con mediana de SG de hasta 70 meses, pero otros presentan una corta esperanza de vida (10-12 meses). La principal causa de muerte es la progresión a LAM; con una incidencia de **transformación de 10-30% a los 2 años** y **20-40% a los 5 años** (20,73,89,104,107,110–112,123,140–143).

Globalmente, la **mediana de SG** de la LMMC se sitúa entre los **18 y 40 meses**, pero tras la transformación a LAM es de sólo 6 meses. En fase de LAM la quimioterapia intensiva no suele ser eficaz (SG a los 5 años menor del 10%) y sólo

el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) alberga potencial curativo con una SG a los 5 años del 21% (144–146).

1.10.2 Variables pronósticas clínicas

Las variables clínicas que han demostrado relevancia pronóstica son (34,97,104,112,143,147–153):

- Elevado porcentaje de blastos en MO y/o SP.
- Anemia y/o dependencia transfusional.
- Niveles de LDH elevados.
- Trombocitopenia.
- Neutropenia.
- Presencia de precursores mieloides circulantes.
- Leucocitosis.
- Monocitosis.
- Linfocitosis.
- Linfopenia.
- Hipergammaglobulinemia.

Otras variables pronósticas que precisan de estudios confirmatorios son: la fibrosis medular y los factores de riesgo del propio paciente, como la edad, la puntuación en la escala funcional ECOG o el índice de comorbilidad específico del alo-TPH (148,154–158).

1.10.3 Variables pronósticas citogenéticas

Los datos disponibles sobre el riesgo de determinadas anomalías citogenéticas derivaban de estudios que incluían también a pacientes con SMD y, dada la poca frecuencia de alteraciones citogenéticas en LMMC, tenían poca aplicabilidad en la evaluación pronóstica de esta hemopatía.

El **Grupo Español de SMD (GESMD)** demostró en 2011 el valor pronóstico de determinadas alteraciones citogenéticas en la LMMC (159). En él, se describían **tres grupos de riesgo citogenético:**

- **Bajo riesgo**: cariotipo normal y pérdida aislada del cromosoma Y.
- **Riesgo intermedio**: resto de alteraciones.
- **Alto riesgo**: trisomía del 8, anomalías del cromosoma 7 y el cariotipo complejo.

Esta distribución predecía una SG a 5 años de 35%, 26% y 4%, respectivamente. Posteriormente, el grupo de MD Anderson Cancer Center validó esta clasificación citogenética, a excepción de la trisomía del 8 que representaba un riesgo intermedio (106). También, el grupo de la Clínica Mayo junto con el grupo francés (Groupe Français des Myélodysplasies, GFM) demostraron que el **cariotipo monosómico**, tenía también una **influencia pronóstica adversa.** Con estos hallazgos, definieron 3 categorías de riesgo citogenético distintas: alto (cariotipo complejo y monosómico), intermedio (resto de alteraciones no incluidas en los grupos de alto o bajo riesgo) y bajo (cariotipo normal, pérdida aislada del cromosoma Y, cromosoma derivativo del cromosoma 3) con una supervivencia mediana de 3, 21 y 41 meses, respectivamente (105). Finalmente, Tang *et al.* (2014), demostraron que el 20-30% de las LMMC adquirían alteraciones citogenéticas durante su evolución y este hecho influenciaba negativamente en el pronóstico por asociarse a mayor transformación a LAM (106).

1.10.4 Variables pronósticas moleculares

Las **mutaciones en *ASXL1***, especialmente las de tipo *frameshift* y *nonsense*, son las que influyen de forma más consistente en la SG, asociándose a un pronóstico adverso, así como la asociación de *EZH2* con *ASXL1*, pero no *EZH2* de forma aislada (73,75,86,91,148).

Las mutaciones en la **vía RAS** se asocian con el fenotipo LMMC-MP y estudios de muestras pareadas de LMMC al diagnóstico y en el momento de la progresión a LAM sugieren un papel relevante de las mutaciones de esta vía en la transformación (sobre todo ***NRAS***), así como de las mutaciones de ***EZH2, IDH1, IDH2, NPM1*** y ***FLT3-ITD*** (19,26,100,160–163).

Las mutaciones de *DNMT3A*, aunque más infrecuentes, influyen negativamente en la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) (88,97,164–166). También, recientemente, Castaño-Díez *et al.* (2022) observaron que las mutaciones en factores de transcripción como *RUNX1, SETBP1, GATA2* y *CEBPA* se asociaban con una menor SG (26,79,97,167). No obstante, estas mutaciones no han sido identificadas como factores pronósticos independientes en los diferentes modelos pronósticos.

Por otra parte, las mutaciones de *PHF6* y *TET2* confieren un pronóstico favorable, y, entre las mutaciones de *splicing* (*SF3B1, SRSF2, ZRSR2), SF3B1* se asocia con menor progresión a LAM (69,97). Aunque la comutación de *TET2/SRSF2* parece asociarse con un pronóstico favorable y buena respuesta a los AHM, no está claro el valor pronóstico de la mutación *SRSF2* aislada debido a la baja frecuencia del genotipo *TET2wt/SRSF2mut* (63,164).

1.10.5 Modelos pronósticos

Dado que la LMMC estuvo durante años clasificada dentro del grupo de los SMD, se utilizaban los modelos pronósticos desarrollados para estas hemopatías. Así, hasta 2002, se utilizó el *International Prognostic Score System* (IPSS) y su variante revisada (IPSS-R), que evaluaban: el porcentaje de blastos en MO, las anomalías citogenéticas y las citopenias (92,123,168,169). Pero estos índices no parecían ser del todo apropiados en la LMMC-MP. Por ello, algunos grupos desarrollaron modelos pronósticos propios de la LMMC que se encuentran resumidos en la Tabla 6, al final de esta sección (104,112,151,153,155,170).

1.10.5.1 Modelos pronósticos con datos clínicos y citogenéticos

Primeros índices pronósticos

El primer sistema desarrollado específicamente para estratificar el riesgo en la LMMC fue el ***Modified Borneumouth Score*** que incluía la cifra absoluta de neutrófilos, cifra de plaquetas y de hemoglobina y el porcentaje de blastos en MO (143). Éste índice permitía diferenciar dos grupos de riesgo: bajo, con una mediana de SG de 15 meses, y alto con mediana de 27 meses.

Posteriormente, se desarrolló el **Índice de Düsseldorf** en una cohorte de 235 pacientes con SMD y LMMC. Éste incluía las variables: porcentaje de blastos en MO, LDH elevada, cifra de hemoglobina y recuento plaquetar, permitiendo la estratificación en 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) con medianas de SG de 93 meses, 26 meses y 12 meses, respectivamente (151,155).

MDAPS

El MD Anderson Cancer Center publicó en 2002 su índice pronóstico con 213 pacientes con LMMC (112,152). Las variables incluidas eran: **porcentaje de**

blastos en MO, células mieloides (CM) inmaduras en SP, anemia y cifra absoluta de linfocitos. Con ello, se diferenciaban 4 grupos de riesgo: bajo (SG de 24 meses), intermedio-1 (SG 15 meses), intermedio-2 (SG 8 meses) y alto (SG 5 meses). La proporción de incidencia acumulada de transformación (CIP) a LAM de la serie fue del 21% a los 5 años. Este modelo fue el primero que identificaba la elevación de los linfocitos absolutos (marcador de la desregulación inmune), como un factor pronóstico independiente.

CPSS

En el año 2013, el GESMD desarrolló este índice pronóstico específico para LMMC con 558 pacientes del registro del mismo grupo (RESMD). Éste incluía **información citogenética** por primera vez (según el índice citogenético desarrollado por el mismo grupo en 2011 (159)), además de la **clasificación FAB, clasificación OMS de 2008 y la dependencia transfusional** (104). El índice CPSS reconocía cuatro categorías de riesgo: bajo (SG de 72 meses), intermedio-1 (SG de 31 meses), intermedio-2 (SG de 13 meses) y alto (SG de 5 meses). En la práctica clínica habitual, los cuatro grupos de riesgo se agrupan en dos: en bajo riesgo, las categorías bajo e intermedio-1 (SG de 44 meses), y en alto riesgo, las categorías intermedio-2 y alto (SG de 7 meses). Este modelo también fue predictor de transformación a LAM: a los 5 años del 13% en el riesgo bajo, 29% en el riesgo intermedio-1, 60% en el riesgo intermedio-2 y 73% en el riesgo alto.

Este índice ha sido comparado con otros modelos, como el *Mayo Prognostic Model* (MPM) y el MDAPS, en una cohorte de 146 pacientes, concluyendo que el CPSS presenta mayor poder predictivo en términos de SG y transformación a LAM (149), de manera que es el **índice sin información molecular más utilizado**.

Mayo Prognostic Model (MPM)

El MPM se desarrolló también en 2013 con 226 pacientes de la Clínica Mayo y fue validado en una serie de 268 pacientes del Lee Moffit Cancer Center. Este modelo incluye las variables: **anemia, monocitosis, trombocitopenia y CM inmaduras en SP**. Con estos factores, los pacientes se estratifican en 3 grupos de riesgo: bajo (SG 32 meses), intermedio (SG de 18,5 meses) y alto (SG de 10 meses) (153).

Blasts Leukocytes Anemia Stratification Tool (BLAST)

Recientemente, Tefferi *et al.* (2025), han publicado un nuevo modelo pronóstico con 457 pacientes afectos de LMMC, que no incorpora ninguna información citogenética ni molecular, con la intención de ser universalmente aplicable. Éste índice incluye: **leucocitos totales, anemia moderada o severa** y **blastos en SP**. Con ello, se definen 3 categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto, con una mediana de SG de 63, 28 y 13 meses, respectivamente (97,171).

1.10.5.2 Modelos pronósticos con información molecular

Con la mejoría en el conocimiento de las alteraciones moleculares de la LMMC, diferentes estudios identificaron la mutación *ASXL1* como un factor pronóstico adverso independiente. Ésto impulsó la integración de datos moleculares en los modelos pronósticos (Tabla 7). Cabe destacar que algunas mutaciones somáticas de conocido valor pronóstico adverso en otras neoplasias mieloides no están incluidas en los índices pronósticos de la LMMC, probablemente porque se hallan con una frecuencia muy baja (26,73,97,103,114,148,153).

Group Français des Myélodysplasies (GFM) score

El GFM desarrolló su propio índice pronóstico en 2013, incorporando por primera vez datos moleculares, en una serie de 312 pacientes. Las variables incluidas son: **edad, cifra de leucocitos, valor de hemoglobina, cifra de plaquetas y presencia de la mutación *ASXL1*.** Este índice permite identificar tres grupos pronósticos: bajo riesgo (SG no alcanzada), riesgo intermedio (SG de 38,5 meses) y riesgo alto (SG de 14,4 meses). Éste es el único sistema que integra la edad como factor pronóstico (148).

Mayo Molecular Model (MMM)

En 2014, el GFM y la Clínica Mayo, realizaron un estudio colaborativo con un total de 466 pacientes y confirmaron el valor pronóstico adverso de las mutaciones de *ASXL1*. Así, el MMM incluye las variables del MPM junto con la **mutación de *ASXL1***, identificando 4 grupos de riesgo: bajo (SG de 97 meses), intermedio-1 (SG de 59 meses), intermedio-2 (SG de 31 meses) y alto riesgo (SG de 16 meses). Con un seguimiento de 23 meses, 16% de los pacientes se transformaron a LAM (172).

Posteriormente, Tefferi *et al*. presentaron el modelo *Mayo Molecular Model* v.2.0 (MMMv2.0) en el congreso ASH (American Society of Hematology) de 2024 (173). Éste introduce nuevas variables mutacionales (*DNMT3A* y *PHF6*) y simplifica las variables clínicas del MMM original en: dependencia transfusional y leucocitos ≥13 $\times 10^9$/L. Igualmente, define 4 grupos de riesgo: bajo (SG de 74 meses), intermedio-1 (SG de 37 meses), intermedio-2 (SG de 19 meses) y alto (SG de 12 meses); con mayor precisión que su predecesor, con un área bajo la curva (AUC; en inglés, *area under the curve*) de 0,87, superando al MMM original (0,74) y al CPSS (0,76).

CPSS-Molecular (CPSS-Mol)

En 2016, el GESMD publicó una revisión del CPSS en 214 pacientes con LMMC que incorporaba información molecular: el CPSS-Mol (73). Éste incluye las variables clínicas: **subtipo FAB, porcentaje de blastos en MO y dependencia transfusional**, junto con **alteraciones citogenéticas** y la presencia de determinadas mutaciones. Este índice calcula una puntuación genética basada en anomalías citogenéticas (según CPSS) y la presencia de mutaciones en ***ASXL1*** (1 punto), ***NRAS*** (1 punto), ***SETBP1*** (1 punto), ***RUNX1*** (2 puntos) y define 4 grupos de riesgo que se añaden a las otras variables clínicas del CPSS.

De esta manera, se identifican nuevamente 4 categorías de riesgo: bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto con una SG mediana: no alcanzada, 64, 37 y 18 meses; y una tasa de transformación a LAM a los 4 años de: 0%, 3%, 21% y 48%, respectivamente. Con el CPSS-Mol, aproximadamente un tercio de los pacientes originalmente categorizados como riesgo bajo o intermedio-1 (según CPSS) son reclasificados a categorías de riesgo intermedio-2 o alto. Este índice ha sido comparado con otros modelos como el GFM *score* y el MMM, demostrando mayor poder predictivo (174,175).

BLAST-Mol

Este modelo y el BLAST-BT se desarrollaron en una serie de 457 pacientes. Integra las variables clínicas del modelo BLAST con información molecular. El BLAST-Mol es el modelo que más datos moleculares emplea y el único que considera mutaciones de buen pronóstico como ***PHF6*** **y** ***TET2.*** Como mutaciones desfavorables considera ***DNMT3A, UA2F1, BCOR, SETBP1, ASXL1, NRAS, PTPN11, RUNX1, TP53*****,** además del **cariotipo adverso**. El BLAST-Mol clasifica a

los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo (SG de 74 meses), intermedio (SG de 23 meses) y alto (SG de 12 meses). El valor predictivo de BLAST-Mol fue superior al modelo clínico BLAST recategorizando al 23% de los pacientes (n = 255): pacientes con BLAST de bajo riesgo se recategorizaron a riesgo intermedio por su perfil molecular (19%), pacientes con riesgo intermedio en BLAST se recategorizaron a riesgo bajo por tener una firma molecular favorable (17%) y el 34% de los pacientes con riesgo alto se recategorizaron a riesgo intermedio (97).

Datos preliminares de un estudio del GESMD comparando el BLAST y BLAST-Mol con el CPSS y CPSS-Mol en 247 pacientes con LMMC evidenciaron que BLAST y BLAST-Mol presentan mejor poder predictivo en términos de SG y progresión a LAM que el CPSS y el CPSS-Mol (176).

BLAST-BT

El índice BLAST-BT fue desarrollado específicamente para predecir la supervivencia libre de leucemia (SLL) en LMMC, ya que muchos de los modelos pronósticos desarrollados previamente eran buenos predictores de SG, pero no tanto de progresión a LAM. El BLAST-BT estratifica en 5 grupos de riesgo mediante las siguientes variables: **ausencia de mutación en *PHF6*, presencia de mutaciones en *DNMT3A* y *ASXL1*, blastos en MO y blastos en SP**. Las tasas de transformación a LAM a los 24 meses fueron: 0% en riesgo muy bajo, 5,6% en riesgo bajo, 16,6% en riesgo intermedio, 25,9% en riesgo alto y 40% en riesgo muy alto (97).

International CMML Prognostic Scoring System (*iCPSS)*

Se dispone de datos preliminares de un nuevo modelo pronóstico, el *International CMML Prognostic Scoring System* (iCPSS). Este modelo se ha desarrollado con 3.182 pacientes con LMMC e integra parámetros hematológicos (**cifra absoluta de leucocitos, cifra de hemoglobina (Hb), cifra de plaquetas y porcentaje blastos en MO**), **anomalías citogenéticas** y mutaciones en 10 genes (***ASXL1, DNMT3A, EZH2, NRAS, RUNX1, SETBP1, STAG2, TET2, TP53, U2AF1***). Este índice estratifica a los pacientes en 5 grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto), con una mediana de SG entre 99 y 9 meses, y una mediana de SLL de entre 210 y 18 meses. Además, hasta el 40% de los pacientes son recategorizados a grupos de riesgo distintos según el iCPSS, cuando se compara con otros modelos

pronósticos. La validación externa en una cohorte prospectiva independiente en 516 pacientes ha confirmado que el iCPSS tiene un mejor poder predictivo comparado con el resto de modelos pronósticos existentes (95).

Tabla 6. Variables utilizadas en los modelos pronósticos sin información molecular y supervivencia global por subgrupos

		MDAPS (112)	**CPSS** (104)	**MPM** (153)	**BLAST** (97)
Blastos MO (%)		>10	>10		
Leucocitos (× 10^9/L)			≥13		≥13
Hemoglobina (g/dL)		<12	<10	<10	<10 (M) <11 (V)
Plaquetas (× 10^9/L)				<100	
Blastos SP (%)					≥2
CM inmaduras (%)		>0		>0	
Linfocitos (× 10^9/L)		>2,5			
Monocitos (× 10^9/L)				>10	
Citogenética			Such *et al.,* 2011 (159)		
SG (meses)	**Bajo**	24	72	32	63-68
	Int-1	15	31	18,5	28-30
	Int-2	8	13	18,5	28-30
	Alto	5	5	10	13-16

Abreviaturas: BLAST: *blasts leukocytes anemia stratification tool;* **CM inmaduras:** células mieloides inmaduras; **CPSS:** *CMML-specific prognostic scoring system*; **Hb**: hemoglobina; **Int-1/2**: intermedio-1/2; **M:** mujer; **MDAPS**: *MD Anderson prognostic score*; **MO**: médula ósea; **MPM**: *Mayo prognostic model;* **SG:** supervivencia global; **SP:** sangre periférica; **V:** varón.

Tabla 7. Variables utilizadas en los modelos pronósticos con información molecular, supervivencia global y transformación a leucemia aguda mieloide

Modelo	Edad	Blastos MO	Blastos SP	Hemograma	CG	Mutaciones	SG (meses)	Transformación a LAM
GFM *score* (148)	>65 años			Hb <10 g/dL (M) Hb <11 g/dL (V) Plaquetas <100 × 10^9/L LT >15 × 10^9/L		*ASXL1**	Bajo: NA Int: 38 Alto: 14	Bajo: SLL 56 meses Int: SLL 27,4 meses Alto: SLL: 9,2 meses
MMM (172)				Hb <10 g/dL Plaquetas <100 × 10^9/L Monocitos >10 × 10^9/L CM inmaduras >0%		*ASXL1**	Bajo: 97 Int-1: 59 Int-2: 31 Alto: 16	
CPSS-Mol (73)		≥5%		DT LT ≥13 × 10^9/L	Such *et al.*, 2011 (159)	*ASXL1, RUNX1, NRAS, SETBP1*	Bajo: NA Int-1: 64 Int-2: 37 Alto: 18	A los 4 años: Bajo/Int-1: 4% Int-2/Alto: 50%
BLAST-Mol (97)			≥2%	Hb <10 g/dL (M) Hb <11 g/dL (V) LT ≥13 × 10^9/L	Cariotipo alterado diferente a -Y o +8	*TET2, PHF6, BCOR, ASXL1*, DNMT3A, UA2F1, TP53, PTPN11, RUNX1, NRAS, SETBP1*	Bajo: 66 Int: 27 Alto: 15	
BLAST-BT (97)		≥10%	≥2%	LT ≥13 × 10^9/L		*DNMT3A, ASXL1*, PHF6*		A los 3 años: Muy bajo: 8% Bajo: 11% Int: 20% Alto: 34%

Nonsense* y *frameshift.* **Abreviaturas: BLAST-BT: *blasts leukocytes anemia stratification tool blast transformation*; **BLAST–Mol**: molecular *blasts leukocytes anemia stratification tool;* **CG:** citogenética; **CM**: células mieloides; **CPSS-Mol:** *molecular CMML-specific prognostic scoring system*; **DT:** dependencia transfusional; **GFM:** *Group Français des Myélodysplasies*; **Hb**: hemoglobina; **Int:** intermedio; **LAM**: leucemia aguda mieloide; **LT:** leucocitos totales; **M**: mujer; **MMM:** *Mayo molecular model*; **MO:** médula ósea; **Mol**: molecular; **SG:** supervivencia global; **SLL**: supervivencia libre de leucemia; **SP**: sangre periférica; **V:** varón.

1.11 Tratamiento de la LMMC y criterios de respuesta

1.11.1 Criterios de respuesta al tratamiento

La eficacia de los tratamientos se ha analizado durante años teniendo en cuenta los criterios de respuesta desarrollados para los SMD por el *International Working Group* (IWG) en 2006 (177). No fue hasta 2015 que otro IWG (Savona *et al.*, 2015) definió unos criterios de respuesta al tratamiento específicos para las SMD/NMP (178). Estos últimos incluían la respuesta de parámetros como la fibrosis, la monocitosis, la esplenomegalia y los síntomas constitucionales medidos mediante la escala *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score* (MPN-SAF-TSS) (179). Estos últimos criterios han sido validados sólo de forma retrospectiva en series de pacientes tratados con AHM (180–182). Las principales diferencias entre ambos criterios se detallan a continuación y se presentan de forma comparativa en las Tablas 8 y 9:

- **Definición más estricta de respuesta completa (RC)**. Algunos pacientes categorizados como RC según los criterios IWG 2006 podrían no encontrarse en esta situación, según los criterios IWG 2015, en presencia de alteraciones mieloproliferativas en SP, síntomas constitucionales o enfermedad extramedular y se categorizarían como respuesta medular óptima (RMO).
- **Inclusión de la respuesta medular parcial (RMP).** Los pacientes con respuesta parcial (RP) según los criterios IWG 2006 se podrían categorizar según los IWG 2015 en: RP si los síntomas mieloproliferativos se han resuelto, o RMP si persisten. Asimismo, algunos pacientes con enfermedad estable (EE) según los criterios IWG 2006 podrían categorizarse como RMP si han reducido el grado de fibrosis.
- **Extensión de la categoría "Mejoría hematológica" (MH) en "Beneficio clínico" (BC).** A diferencia de los criterios IWG 2006, en los del IWG de 2015 esta categoría incluye: mejoría de los síntomas constitucionales, reducción de la esplenomegalia y mejoría de las citopenias (aunque con modificaciones respecto a los criterios IWG 2006). En la categoría de BC, estos criterios no contemplan la reducción en el número de transfusiones de hematíes, pero sí la

IT y el aumento de hemoglobina requerido es de 2 g/dL (1,5 g/dL en IWG 2006); así, un paciente categorizado como MH-eritroide por IWG 2006 podría no estar en respuesta según los criterios IWG 2015. Por último, estos últimos son menos exigentes en lo que respecta a la mejoría de neutrófilos (si basalmente son >0,5 × 10^9/L, el aumento relativo requerido es del 50%, en vez de un 100% como fija el IWG 2006) y añaden la independencia transfusional plaquetaria.

- **Definición más estricta de la progresión de la enfermedad**. Los criterios IWG 2006 definen progresión sólo con el empeoramiento de las citopenias o el aumento del porcentaje de blastos. En cambio, los criterios IWG 2015 añaden otros parámetros como el empeoramiento de los rasgos mieloproliferativos o la evolución clonal citogenética o molecular. Por otra parte, teniendo en cuenta que algunos pacientes con LMMC-MP pueden presentar enfermedad extramedular sin citopenias, un paciente podría encontrarse en progresión por criterios IWG 2015 si presentase empeoramiento de la enfermedad extramedular o de los síntomas constitucionales junto con evolución clonal citogenética o molecular, independientemente de las cifras del hemograma o el porcentaje de blastos.

Merece la pena mencionar el estudio de Duchmann *et al.* (2017), que compararon los criterios de respuesta IWG 2006 con los IWG 2015 en una misma cohorte de 79 pacientes con LMMC del GFM tratados con AHM (180). La mejor respuesta se observó tras 5 ciclos de tratamiento, con ambos tipos de criterios, y la tasa de respuesta global (TRG) fue del 57% según IWG 2006 y del 71% considerando IWG 2015. La tasa de RC fue del 20% y 13%, respectivamente, y la MH fue del 13% según IWG 2006 y el BC del 24% teniendo en cuenta IWG 2015. Es interesante el hecho de que todos los respondedores según IWG 2006 presentaban algún grado de respuesta considerando IWG 2015 y 11 pacientes (14%) no respondedores según IWG 2006 sí respondieron cuando se aplicaban los criterios IWG 2015 (6 RMO, 1 RMP, 4 BC). Por último, 15 pacientes en progresión según IWG 2006 (19%) se encontraban en EE o presentaban algún tipo de respuesta con IWG 2015 (5 RMO, 1 BC).

Tabla 8. Comparación de las categorías de respuesta según los criterios de IWG 2006 para síndromes mielodisplásicos y los criterios IWG 2015 para neoplasias mielodisplásicas/neoplasias mieloproliferativas

Criterio de respuesta	**IWG 2006 para SMD** (177)	**IWG 2015 para SMD/NMP** (178)
Objetivo primario	Evaluar la respuesta en SMD, focalizada en la insuficiencia medular	Evaluar la respuesta en SMD/NMP, considerando tanto los aspectos displásicos como los proliferativos
Remisión completa (RC)	● Blastos en MO ≤5% ● Maduración normal de todas las líneas celulares ● Neutrófilos ≥1,0 × 10^9/L ● Plaquetas ≥100 × 10^9/L ● Hb ≥11 g/dL ● 0% de blastos en SP	Mismos criterios que IWG 2006 y: ● Celularidad normal ● Fibrosis ≤ grado 1 ● Leucocitos 1,5-10 ×10^9/L ● Plaquetas 100-450 × 10^9/L ● Formas jóvenes en SP ≤2% ● Monocitos ≤1,0 × 10^9/L ● Resolución completa extramedular
Remisión parcial (RP)	Todos los criterios de RC, excepto que los blastos en MO se reducen >50% pero son >5%	Igual que RP de IWG 2006 junto con resolución de las características extramedulares
Respuesta medular (RM)	● Completa (mRC): Blastos en MO ≤5% con una disminución de ≥50%, independientemente de las cifras en SP	● Óptima (RMO): igual que mRC en IWG 2006 ● Parcial (RMP): reducción de blastos >50%, pero >5%; o reducción del grado de fibrosis reticulínica
Respuesta citogenética (RCG)	● Completa (RCCG): desaparición de las anomalías cromosómicas sin aparición de nuevas ● Parcial (RPCG): reducción de al menos un 50% de la anomalía cromosómica	Mismos criterios que IWG 2006
Mejoría hematológica (MH) / Beneficio clínico (BC)	+ Respuesta eritroide (si Hb <11 g/dL): ● Aumento en la Hb de ≥1,5 g/dL ● Reducción en al menos 4 transfusiones de hematíes cada 8 semanas. + Respuesta plaquetar (si <100 × 10^9/L): ● Si plaquetas basales >20 × 10^9/L: aumento absoluto en ≥30 × 10^9/L. ● Si plaquetas basales ≤20 × 10^9/L: aumento a >20 × 10^9/L y al menos de un 100% + Respuesta en neutrófilos (si <1,0 × 10^9/L): ● Aumento al menos de un 100% y >0,5 × 10^9/L	+ Respuesta eritroide (no Hb basal específica requerida): ● Aumento Hb de ≥2 g/dL ● IT ≥8 semanas (en pacientes que recibían al menos 4 transfusiones cada 8 semanas). + Respuesta plaquetaria (si <100 × 10^9/L): ● Mismos Criterios que IWG 2006 ● IT ≥ 8 semanas + Respuesta en neutrófilos (si <1,0 × 10^9/L): ● Si basales ≤0,5: aumento absoluto de ≥0,5 y del 100% ● Si basales >0,5: aumento absoluto de ≥0,5 y del 50% + Respuesta esplénica: reducción de al menos un 50% de la esplenomegalia + Respuesta sintomática: reducción de al menos un 50% en la escala MPN-SAF TSS
TRG	Suma de RC, RP, mRC y MH	Suma de RC, RP, RMO, RMP y BC

Criterio de respuesta	IWG 2006 para SMD (177)	IWG 2015 para SMD/NMP (178)
Enfermedad estable (EE)	Fracaso en alcanzar al menos RP y sin evidencia de progresión durante >8 semanas.	No cumple criterios de ninguna categoría de respuesta y sin evidencia de progresión

Abreviaturas: BC: beneficio clínico; **EE:** enfermedad estable; **Hb:** hemoglobina; **IT:** independencia transfusional; **IWG**: *International Working Group;* **MH**: mejoría hematológica; **MO**: médula ósea; **MPN-SAF TSS**: m*yeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score;* **mRC**: respuesta completa medular; **RC:** respuesta completa; **RCCG**: respuesta completa citogenética; **RCG**: respuesta citogenética; **RM**: respuesta medular; **RMO**: respuesta medular óptima; **RMP:** respuesta medular parcial; **RP**: respuesta parcial; **RPCG:** respuesta parcial citogenética; **SMD:** síndromes mielodisplásicos; **SMD/NMP:** neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas; **SP**: sangre periférica; **TRG**: tasa de respuesta global.

Tabla 9. Comparación de los criterios de progresión según los criterios IWG 2006 para síndromes mielodisplásicos y los criterios IWG 2015 para neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

IWG 2006 para SMD (177)	IWG 2015 para SMD/NMP (178)
+ Aumento de blastos: ≥50% y según la cifra basal: ● <5%: >5% blastos ● 5-10%: >10% blastos ● 10-20%: >20% blastos + **Empeoramiento de las citopenias**: DT, reducción Hb ≥2 g/dL, reducción ≥50% de neutrófilos o plaquetas respecto a las cifras máximas en remisión + **Progresión a un SMD más avanzado**	<u>2 criterios mayores / 3 criterios menores / 1 criterio mayor + 2 criterios menores</u> CRITERIOS MAYORES: • **Aumento de blastos**: mismos criterios • **Afectación extramedular**: de nueva aparición o empeoramiento de la esplenomegalia • **Evolución citogenética*** CRITERIOS MENORES: • **Empeoramiento de las citopenias**: mismos criterios, pero reducción Hb ≥1,5 g/dL • **Aumento de los síntomas** ≥50% según MPN-SAF TSS • **Evolución clonal molecular**

* Por estudio de hibridación fluorescente in situ o cariotipo convencional.
Abreviaturas: DT: dependencia transfusional; **Hb**: hemoglobina; **IWG**: *International Working Group;* **MPN-SAF TSS:** *myeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score*; **SMD**: síndrome mielodisplásico; **SMD/NMP:** neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

1.11.2 Principios básicos del tratamiento

Los resultados del tratamiento de la LMMC son claramente insatisfactorios por diversas razones (11,98,183–185):

- Es una enfermedad **poco frecuente** y que afecta a **pacientes de edad avanzada**, por lo que el alo-TPH, la única terapia con potencial curativo, sólo se puede aplicar a una pequeña proporción de los pacientes (10%).
- Su forma de **presentación clínica es heterogénea**, lo que dificulta el diseño de ensayos clínicos específicos para esta enfermedad.

- **Durante años la LMMC se ha incluido en estudios desarrollados para los SMD**, por lo que los tratamientos pueden ser menos eficaces (sobre todo en lo que se refiere al subtipo LMMC-MP) y, en este contexto, es difícil analizar la respuesta al tratamiento en este subtipo específico.
- En general, la LMMC **responde peor a los tratamientos estándar** aplicados en otras neoplasias mieloides (quimioterapia, AHM, alo-TPH) y no existen predictores de respuesta a tratamiento fiables que ayuden en la toma de decisiones terapéuticas.
- Los **criterios de evaluación de la respuesta** utilizados durante años eran los **desarrollados para los SMD**, que pueden ser inadecuados, especialmente en la LMMC-MP.
- Hoy en día, **muchos ensayos clínicos en el ámbito de los SMD y LAM siguen excluyendo la LMMC,** por lo que queda al margen de los nuevos avances terapéuticos.

Las estrategias de tratamiento de la LMMC se dividen en dos grupos: **tratamiento de soporte/sintomático** y **tratamiento curativo o con intención de alargar la supervivencia**. Ambas estrategias no son mutuamente excluyentes y los pacientes pueden recibir tratamiento intensivo y sintomático a la vez. Hasta un 10% de los pacientes con LMMC no precisarán tratamiento.

Por otra parte, el enfoque terapéutico se basa en dos tipos de evaluación (11,12,92):

- **Estratificación del riesgo** mediante los modelos anteriormente expuestos (principalmente, CPSS o CPSS-Mol), de manera que, sólo las LMMC de alto riesgo tendrían indicación de tratamiento con intención curativa.
- **Evaluación clínica**: los pacientes con citopenias sintomáticas o graves (neutrófilos inferiores a 0,5 × 10^9/L, plaquetas inferiores a 30 × 10^9/L, anemia sintomática o dependencia transfusional) y aquellos con leucocitosis importante (>35 × 10^9/L) o afectación extramedular sintomática, también tendrían indicación de tratamiento.

Los pacientes con un riesgo bajo o intermedio-1 se consideran de bajo riesgo, con una mediana de supervivencia prolongada, por lo que el objetivo del tratamiento es paliativo/sintomático (mejorar las citopenias, reducir la leucocitosis) para mejorar la

calidad de vida del paciente. En cambio, los pacientes con un riesgo intermedio-2 o alto presentan supervivencias claramente inferiores, por lo que el tratamiento tiene intención curativa (alo-TPH) o pretende alargar la SG y reducir la incidencia de transformación a LAM (12,63,92,156). Esta estrategia se encuentra esquematizada en la Figura 5.

Sin embargo, dada la variabilidad clínica de esta enfermedad, **la decisión terapéutica debe tomarse de forma individualizada** (considerando también la edad, las comorbilidades y el deseo del paciente) (12,34,186).

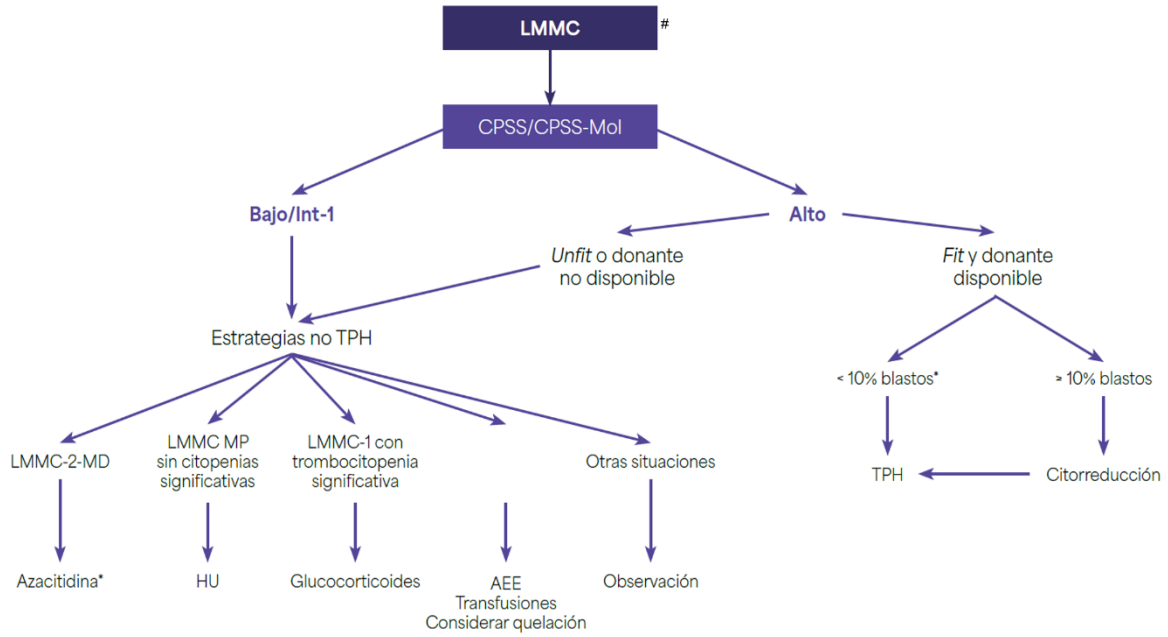


Figura 5. Algoritmo terapéutico de la leucemia mielomonocítica crónica. Adaptado de Guía del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) (12). * De forma individualizada: azacitidina si citopenias intensas o si no se espera encontrar donante a corto plazo; # Priorizar inclusión en ensayos clínicos.

Abreviaturas: AEE: agentes estimuladores de la eritropoyetina; **CPSS**: CMML-specific *prognostic scoring system;* **CPSS-Mol:** *molecular* CMML-specific *prognostic scoring system;* **HU**: hidroxiurea; **Int-1:** intermedio-1; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **LMMC-MD:** leucemia mielomonocítica crónica mielodisplásica; **LMMC-MP**: leucemia mielomonocítica crónica mieloproliferativa; **TPH**: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

1.11.3 Tratamiento de soporte

1.11.3.1 Tratamiento de la anemia

En pacientes con anemia sintomática, el tratamiento de elección son los **agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE)**, como la eritropoyetina, y las

transfusiones de hematíes junto con quelación del hierro en pacientes con sobrecarga férrica (187,188).

En un estudio del GESMD que incluyó a 94 pacientes con LMMC, el uso de AEE permitió alcanzar una tasa de respuesta eritroide del 64% y un 31% de IT. La obtención de dichas respuestas se asoció significativamente con una mejor SG, registrándose una mediana de duración de la respuesta de 7 meses. En este estudio, los niveles basales de eritropoyetina basal y el riesgo CPSS fueron predictores de respuesta a los AEE y la respuesta eritroide se asoció con una mayor SG (189–192).

Sin embargo, cuando el tratamiento con AEE pierde eficacia (12-18 meses de promedio de duración de respuesta) no existen alternativas terapéuticas y no se dispone de datos prospectivos sobre el beneficio de otros tratamientos utilizados para tratar la anemia en los SMD y las NMP como lenalidomida, danazol o imetelstat (189).

Luspatercept es un modulador de la señalización de la vía TGF-β, que permite que las células progenitoras eritroides maduren correctamente. Se dispone de aprobación para su uso en beta-talasemia y SMD con sideroblastos en anillo refractario o no candidato a AEE. En LMMC sólo se dispone de datos de un estudio en vida real sobre el uso de luspatercept fuera de indicación, que incluyó algunos pacientes con LMMC y mutación de SF3B1 con anemia refractaria a AEE (193–195). La tasa de respuestas fue del 63%, pero no se dispone de datos específicos de los pacientes con LMMC. Así, su uso fuera de indicación estaría recomendado en pacientes con LMMC-MD con fracaso a AEE (6).

1.11.3.2 Tratamiento de la neutropenia

La neutropenia grave se suele tratar con **factores estimulantes de colonias granulocitarias** (G-CSF; en inglés, *granulocyte colony-stimulating factors*) cuando existen infecciones graves o recurrentes. Pero su uso se desaconseja en pacientes con LMMC-MP por su inherente hipersensibilidad al factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF; en inglés, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)* y el riesgo de empeoramiento de la clínica mieloproliferativa e incluso de rotura esplénica (6,196).

1.11.3.3 Tratamiento de la trombocitopenia

La trombocitopenia puede ser debida a múltiples causas: hematopoyesis ineficaz (más frecuente), hiperesplenismo, secuestro esplénico o trombocitopenia inmunomediada (28,29,197). Asimismo, se asocia con un **peor pronóstico y comorbilidad elevada** dado que el paciente con LMMC suele ser de edad avanzada y puede estar recibiendo antiagregación y/o anticoagulación concomitantes (6).

Los **análogos de la trombopoyetina** (ATPO) están aprobados para el tratamiento de segunda línea de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y también pueden ser eficaces en los SMD. En la LMMC, Gao *et al.* (2017) observó respuesta a eltrombopag en un paciente con PTI refractaria y en otro con trombocitopenia secundaria a DEC (198). Posteriormente se publicaron los resultados de un ensayo clínico que evaluaba el uso de eltrombopag en 29 pacientes con LMMC de bajo riesgo con porcentaje de blastos inferior o igual al 5% en MO y trombocitopenia inferior a 50 × 10^9/L (el 56% con mutación de *RUNX1*). La tasa de respuestas fue del 72,4% pero ésta fue transitoria; la mediana de duración de la respuesta fue de 2,6 meses y sólo en un 34,5% ésta se prolongó más de 6 (199,200).

El grupo francés GFM, también realizó un ensayo clínico multicéntrico fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad de eltrombopag en 29 pacientes con LMMC con porcentaje de blastos en MO inferior o igual al 5% y cifra de plaquetas <50 × 10^9/L en SP (LMMC-MD de riesgo bajo o intermedio-1 y LMMC-MP sin esplenomegalia con sólo 0 o 1 criterio de riesgo: Hb <10 g/dL, neutrófilos >16 × 10^9/L, cariotipo alterado o enfermedad extramedular). Algunos pacientes tenían mutación de *RUNX1* (10/19) y 7/18 mutaciones en la vía RAS. La TRG a las 12 semanas fue del 72%, tanto en LMMC-MD como LMMC-MP, sin diferencias teniendo en cuenta el perfil molecular; aunque 6/15 pacientes con mutación de *RUNX1* consiguieron mejoría hematológica plaquetaria en las primeras 12 semanas. La mediana de duración de la respuesta fue de 2,6 meses, 16 sujetos progresaron y 5 se transformaron a LAM, con una mediana de seguimiento de 40 meses (63,200,201).

Por otro lado, se ha descrito un empeoramiento de las características mieloproliferativas de pacientes con LMMC-MP tratados con eltrombopag (aumento de blastos circulantes y del grado de fibrosis) (199) por lo que, en este contexto, las

guías clínicas aceptan el uso de eltrombopag solo en casos muy seleccionados (bajo riesgo, porcentaje de blastos en MO inferior a 5% y ausencia de características mieloproliferativas) (6).

Dado que la trombocitopenia puede ser de origen inmune, también se recomienda el **uso de glucocorticoides (GC)**, pero la evidencia disponible es limitada (28,29,197).

En pacientes con LMMC de bajo riesgo pero con trombocitopenia grave se puede considerar el tratamiento con **AHM,** especialmente si existen otras citopenias acompañantes (202–204).

1.11.3.4 Tratamiento de la leucocitosis y los síntomas mieloproliferativos

La **quimioterapia** también es una opción terapéutica y, aunque no altera la historia natural de la enfermedad, ejerce un control temporal sobre los leucocitos, la esplenomegalia y los síntomas constitucionales.

No existe un umbral de leucocitos definido para el inicio de tratamiento, aunque está recomendado cuando la cifra de leucocitos es superior a 25-35 × 10^9/L, dado que a partir de estos valores ya puede producirse daño orgánico (12,183,205–207).

Los fármacos quimioterápicos más utilizados son la hidroxiurea (HU), el etopósido oral y la citarabina subcutánea (208–210). Sin embargo, el etopósido se encuentra en desuso por no haber mostrado superioridad respecto a HU en términos de respuesta (36% *vs.* 60%) y SG (9 meses *vs.* 20 meses) y presentar mayor toxicidad según demostró el ensayo clínico randomizado de Wattel *et al.* (1996) (211). Por otra parte, la citarabina a dosis bajas no ha demostrado resultados convincentes (pocos pacientes incluidos en los estudios, baja tasa de respuesta y toxicidad relevante). Por lo tanto, en la práctica clínica habitual sólo se recomienda el uso de **hidroxiurea** (6,12,119,212,213).

La quimioterapia de inducción con citarabina y daunorrubicina o con CPX351 no está recomendada (214) y, aunque inicialmente la asociación de topotecan (inhibidor de la topoisomerasa I) y citarabina fue postulado como un esquema quimioterápico eficaz, la mediana de SG con este esquema fue inferior al año (215,216) y no mostró superioridad respecto a otros esquemas clásicos (217,218).

Por otra parte, los inhibidores de la vía JAK/STAT han demostrado resultados prometedores. **Ruxolitinib** (inhibidor de JAK1/2) fue evaluado en un ensayo clínico fase 1/2 que incluyó 20 pacientes, en su mayoría LMMC-MP y un 50% de pacientes de bajo riesgo según el índice MDAPS. La TRG fue del 35% y se observó reducción del tamaño del bazo en el 43% de los pacientes (219–221). Además, se evidenció una reducción en las citocinas inflamatorias y de la fosforilación de STAT5 dependiente de GM-CSF con relativa poca toxicidad (anemia grado 3-4 en un 10% y trombocitopenia grado 3-4 en un 6% de los pacientes). Asimismo, en un estudio de combinación de ruxolitinib con azacitidina en pacientes con SMD/NMP se observó una TRG del 57% (222,223). Otros inhibidores de JAK, como momelotinib y pacritinib se están testando de forma preclínica y en ensayos clínicos fase 1 (224,225).

1.11.4 Tratamientos con intención curativa

1.11.4.1 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH)

El alo-TPH es el **único tratamiento con potencial curativo** demostrado. Éste se recomienda en pacientes elegibles (comorbilidad baja) con LMMC de alto riesgo (CPSS intermedio-2 o alto) y en algunos pacientes seleccionados con riesgo intermedio-1 si presentan otros factores de riesgo adicionales no contemplados en los índices (esplenomegalia, enfermedad extramedular, citopenias profundas), mientras que generalmente se desaconseja en el resto de pacientes de riesgo intermedio-1 y en los de riesgo bajo (12,144,226,227).

No obstante, los resultados del alo-TPH a largo plazo son peores que en los SMD, especialmente debido a una **tasa alta de recaídas;** aproximadamente un 40% a los 4 años (145,146,154,228–234). La mediana de SG tras el alo-TPH oscila entre los 27 y los 60 meses y la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) entre el 12% y el 52%, dependiendo de los estudios (todos ellos retrospectivos) (145,229,235–237). En una cohorte de la European Society for Blood and Marrow Transplant (EBMT) de 513 pacientes la SG y la incidencia de recaída a los 4 años fue del 33% y 27%, respectivamente. Los factores de riesgo de mortalidad relacionada con el alo-TPH y con la recaída fueron: edad avanzada, índice de comorbilidad elevado, peor *performance status*, puntuación CPSS elevada y citogenética de alto riesgo (6,226). En cambio, la aparición de enfermedad de injerto contra receptor y la RC en el

momento del alo-TPH se asociaron con mayor SG y menor tasa de recaídas (146,232). Otras variables que parecen tener influencia en los resultados del alo-TPH son: edad, citogenética, grado de anemia en el momento del TPH, cifra elevada de linfocitos y porcentaje de blastos antes del alo-TPH (144–146,154,228–230,232–243).

No obstante lo anterior, la EBMT sigue recomendando el alo-TPH *upfront* (sin tratamiento puente citorreductor), a no ser que aún no se disponga de un donante disponible o en enfermedades con alta carga tumoral y/o cinética rápida, con preferencia en estos casos por los agentes hipometilantes (AHM) respecto a la quimioterapia estándar (244,245). Sin embargo, esta recomendación es controvertida dados los resultados dispares de diferentes estudios y la aparición de nuevos esquemas bien tolerados como venetoclax-azacitidina (6,98,226,235,238). Del mismo modo, el esquema de acondicionamiento más adecuado tampoco está bien definido; los regímenes de intensidad reducida permiten realizar el alo-TPH a pacientes más añosos, pero la tasa de recaídas es mayor (144,243,245).

1.11.4.2 Agentes hipometilantes (AHM)

El desarrollo de los inhibidores de la metiltransferasa o AHM supuso un avance en el tratamiento de la LMMC. Su mecanismo de acción fundamental es la restauración de la hematopoyesis mediante su incorporación al ADN/ARN durante la fase S del ciclo celular, donde atrapan de forma covalente las metiltransferasas y promueven su degradación en el proteasoma (246–248).

Estos agentes (5-azacitidina, AZA, y decitabina, DEC) están aprobados para el tratamiento de la **LMMC-MD de alto riesgo no candidatos a alo-TPH**, aunque esta aprobación se basó en la inclusión de un pequeño número de pacientes con LMMC en los ensayos clínicos que testaban estos fármacos en los SMD: 14/191 en el estudio CALGB 9221 (7 en rama experimental y 7 en rama control) y 11/358 en el ensayo clínico AZA-001 (6 en rama experimental y 5 en rama control) (249,250).

Este tratamiento es **bien tolerado,** incluso en pacientes ancianos, con efectos adversos entre un 15-50% de los pacientes, predominando las citopenias, el estreñimiento, las náuseas y las infecciones (249,250).

Desde su aprobación, los datos de eficacia son de naturaleza predominantemente retrospectiva y utilizan los criterios de respuesta IWG 2006 desarrollados para los SMD, con una tasa de respuestas que oscila entre 25 y 70% y RC del 20-25% (202,251–265). Pero dado que este tratamiento no modifica significativamente la historia natural de esta enfermedad (incluso en pacientes en respuesta, prácticamente no se modifica la VAF de las alteraciones somáticas), estas respuestas no suelen ser duraderas y la mediana de duración se sitúa entre los 12 y 18 meses (181,182,204,262,266,267).

Los estudios que llevaron a la aprobación de los AHM sólo incluían a las LMMC-MD de alto riesgo, pero durante años se han utilizado los **AHM en pacientes con LMMC-MP** por ausencia de alternativas terapéuticas. En un estudio retrospectivo internacional con 949 pacientes se demostró que los AHM eran el tratamiento más utilizado en LMMC de alto riesgo (incluyendo las LMMC-MP): 43% recibió AHM, 41% HU y 9% quimioterapia intensiva. Además, se constató que con los AHM la mediana de SG era significativamente superior a la observada con HU (20,7 *vs.* 15,6 meses) y la quimioterapia intensiva (20,7 *vs.* 14 meses). Este beneficio también se ha observado en otros estudios que analizan específicamente la respuesta en pacientes con LMMC-MP (202,204). Sin embargo, otros describen una baja tasa de respuestas en la LMMC-MP, particularmente en aquellas con mutaciones en la vía RAS (252,254,255).

En este sentido, el ensayo clínico fase 3 DACOTA comparó la HU con DEC en pacientes con LMMC-MP de alto riesgo. Este estudio mostró una SG y SLL similares en ambas ramas (SG: 18,4 meses con DEC *vs.* 23,1 meses con HU; SLL: 12,1 meses con DEC *vs.* 10,3 con HU). A pesar de que el brazo con DEC logró una mayor tasa de respuestas y una reducción del riesgo de transformación a LAM, los resultados globales fueron similares debido a la mayor toxicidad asociada a la DEC. Así pues, el tratamiento de la LMMC-MP sigue siendo un problema no resuelto (268).

Los AHM también se han utilizado, fuera de indicación, para el **tratamiento de las citopenias en pacientes de bajo riesgo**. Un estudio realizado en pacientes con SMD y LMMC de bajo riesgo y anemia severa evidenció una TRG del 70% con DEC y del 49% con AZA, así como IT en el 32% y 16% de los casos, respectivamente (269).

Muchos estudios han tratado de identificar **marcadores clínicos y biológicos de respuesta a los AHM**, pero los resultados no han sido concluyentes (19,164,182,254,256,270–272). Por un lado, el estudio de Patel *et al.* (2017) no evidenció diferencias en la respuesta según el perfil mutacional (19), mientras que, en otro estudio, el genotipo *TET2mut*/*ASXL1wt* se asoció a mayor respuesta a AHM respecto a otros, aunque sin traducirse en un beneficio en SG. En cambio, los pacientes con mutaciones de *RUNX1* o *CBL* tuvieron peores resultados (164). Por otra parte, existe una clara evidencia de que **los pacientes que responden a AZA presentan mejor SG** que los pacientes refractarios, siendo la SG mediana tras el fracaso a AZA de entre 4 y 9 meses (182,204,255,270).

Ningún AHM (AZA *vs.* DEC) se ha demostrado superior ni tampoco se ha evidenciado que el cambio de uno por otro sea una estrategia eficaz a realizar ante la ausencia de eficacia (ésto sólo estaría indicado en caso de intolerancia) (180,181,273).

Actualmente hay varios ensayos clínicos en curso para evaluar la eficacia y la toxicidad de los AHM orales, AZA/cedazuridina y DEC/cedazuridina (en monoterapia o en combinación), en SMD y SMD/NMP (274–278).

1.11.5 Nuevos tratamientos

En general, la eficacia de los tratamientos en la LMMC es limitada y, dada la escasez de ensayos clínicos específicos para esta enfermedad, la evidencia disponible deriva fundamentalmente de **estudios de vida real** en los que se han utilizado fármacos sin indicación aprobada en LMMC (184,279).

Los estudios con los inhibidores de deacetilación de histonas, los inhibidores de la topoisomerasa o los agentes inmunomoduladores (lenalidomida y talidomida), han demostrado poca eficacia y/o elevada toxicidad (280–282).

Por otra parte, la LMMC ha sido tradicionalmente excluida de los estudios con **inhibidores de *FLT3*, *IDH1* e *IDH2*,** si bien estas mutaciones no son tan frecuentes como en SMD y LAM (161). No obstante, se han descrito algunos casos con respuestas favorables a estos fármacos y actualmente existen ensayos clínicos que están testando estos inhibidores específicamente en pacientes con LMMC (283–288).

Otro enfoque interesante es la administración de AHM en combinación: venetoclax-AZA, AZA-lenzilumab, sonrotoclax-AZA, DEC-ácido ascórbico, entre otras opciones (12). Aunque la combinación de **venetoclax con AZA** ha mejorado el pronóstico de los pacientes con LAM (289), en el contexto específico de los SMD y la LMMC no ha demostrado de forma concluyente una mejora en el pronóstico similar a la observada en LAM. El grupo del MD Anderson Cancer Center analizó la respuesta a venetoclax-AZA en 27 pacientes con LMMC, observando una TRG del 67% pero una duración mediana de respuesta de tan sólo 4 meses (185,290,291). Estos malos resultados podrían explicarse por la frecuente presencia de mutaciones en la vía RAS en la LMMC, que se asocian con resistencia a venetoclax. Así, hoy en día, sólo se recomienda tratamiento combinado con venetoclax-AZA en pacientes jóvenes con alto riesgo de transformación a LAM y candidatos a alo-TPH (11,185,292,293). También se recomienda esta combinación en pacientes no respondedores a AHM, teniendo en cuenta el riesgo añadido de mielotoxicidad.

Actualmente, existen varios ensayos clínicos fase 1 con fármacos con mecanismos de acción prometedores: inhibición de Mcl-1, inhibición de CCR2, anticuerpo monoclonal anti-GM-CSF (lenzilumab), inhibición de bromodominios BRD4/p300, toxinas dirigidas a CD123 (tagraxofusp), modulación del complejo SF3b o inhibición del spliceosoma (en LMMC con mutaciones de *splicing* como *SRSF2*) o tratamiento con inhibidores de la síntesis proteica junto con inhibidores de Bcl2 (en LMMC con mutación de *RUNX1*). Específicamente en pacientes con mutación en la vía RAS se están testando: inhibidores de la enzima farnesiltransferasa (tipifarnib), inhibidores de MEK (cobimetinib) e inhibidores de PLK1 (onvansertib) (294–302).

La comunidad científica recomienda la **inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos**, tanto para explorar la eficacia de nuevos tratamientos como para mejorar la comprensión de esta patología, que aún presenta un pronóstico desfavorable y opciones terapéuticas muy limitadas.

1.12 El papel de la inflamación

1.12.1 Desregulación inmune en LMMC y SMD

Existe evidencia clara del **importante papel que la inflamación juega en la génesis y la evolución de la LMMC:**

a) Evidencias biológicas**.** Los monocitos propios de la LMMC presentan un perfil inflamatorio, con un transcriptoma que sobreexpresa las **vías de señalización inflamatoria** (destacando la activación constitutiva del inflamasoma NLRP3) responsable de la resistencia a la apoptosis dependiente de Mcl-1. También se ha demostrado un **aumento en los niveles de citocinas inflamatorias** en suero, como TNF-α, IL-6 e IFN-ɣ predominantemente, pero también IL-8, IL-10, IL-1RA, IL-2RA, IL-17, IL-1β, MCP-1/CCL2, HGF, M-CSF, VEGF. Además, se ha demostrado *in vitro* una **hipersensibilidad de las HSPC** a las citocinas inflamatorias, que les otorga una ventaja selectiva y se han descrito **anomalías en los linfocitos T** con expansión de las células T citotóxicas autorreactivas y reducción de los linfocitos T reguladores. Por último, se han observado **mecanismos de evasión inmune** como la sobreexpresión de PD-L1 y regulación negativa de las vías de presentación de antígenos (303–305).
b) Evidencias epidemiológicas**.** Los pacientes con **inflamación sistémica** (por enfermedades infecciosas o trastornos autoinmunes) **tienen mayor riesgo de desarrollar LMMC, SMD y LAM**, lo que indica que la estimulación inmunológica crónica podría ser un desencadenante para el desarrollo de estas neoplasias mieloides (304,306).

Asimismo, la inflamación también ejerce un **papel importante en su evolución y en la transformación a LAM** (304,306–309):

1) La exposición crónica a mediadores inflamatorios (especias reactivas de oxígeno, citocinas, factores de crecimiento), impulsa la mutagénesis y activa las cascadas de señalización (NF-Kβ) que fomentan la selección clonal

2) Una vez que el clon maligno ha emergido, el microambiente medular inflamatorio rico en citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6, IL-8 e IL-1β), favorece su propia expansión y resiliencia.

3) Las citocinas proinflamatorias también estimulan a las células estromales y a la inmunidad adaptativa, las cuales promueven la supervivencia y la proliferación del clon maligno y suprimen la hematopoyesis normal, contribuyendo a la **retroalimentación positiva oncogénica**.

4) Asimismo, el clon maligno también segrega activamente citocinas proinflamatorias, por ejemplo, mediante la activación del inflamasoma NLRP3 en las LMMC con mutaciones de la vía RAS. Esta activación lleva a la muerte por piroptosis que favorece la propagación de la inflamación.

5) Por último, el nicho inflamatorio contribuye a la evasión inmunológica al expandir las células inmunosupresoras, lo que obstaculiza la vigilancia inmunológica antileucémica.

Por otra parte, el bucle inflamatorio crónico hace que la LMMC sea **vulnerable a un estrés sistémico agudo**, pudiendo ocasionar un cambio en el comportamiento de la LMMC (como, por ejemplo, una fase hiperproliferativa tras una LMMC previamente indolente). Un estudio prospectivo observacional evidenció que los eventos inflamatorios agudos (infecciones sistémicas, brotes autoinmunes o procedimientos quirúrgicos) triplicaban el riesgo de progresión (310). De hecho, existen casos publicados de pacientes con LMMC que presentan reacciones leucemoides tras un procedimiento quirúrgico o infección por SARS-CoV-2 (311).

Así, se está investigando la inhibición del inflamasoma y de las vías antiapópticas como tratamiento de la LMMC, con aparentes buenos resultados *in vitro,* con fármacos como ofirnoflast (un inhibidor de la proteína NEK7 que bloquea el inflamasoma NLRP3) o canakinumab (inhibidor de IL-1β) (312,313).

1.12.2 Asociación de la LMMC y los SMD con enfermedades autoinmunes

1.12.2.1. Patogénesis

Dada su frecuente asociación, existen diferentes teorías que tratan de relacionar la oncogénesis de las neoplasias mieloides y la autoinmunidad (28,29,42,51,197,305,306,314–319), que se encuentran resumidas en la Figura 6:

1) La enfermedad autoinmune (EAI) preexistente favorece un entorno inflamatorio en el nicho hematopoyético que deriva en la aparición de hematopoyesis clonal.
2) El tratamiento de la EAI, con tratamiento inmunodepresor sistémico (TID) o fármacos citotóxicos altera la vigilancia inmune y/o daña el ADN de las HSPC, favoreciendo la aparición de la neoplasia mieloide.
3) La hematopoyesis clonal contribuye a la inflamación y disfunción endotelial: los niveles elevados de citocinas inflamatorias alteran la tolerancia de los linfocitos T, lo que fomenta la autorreactividad y la aparición de EAI o fenómenos inmunológicos. Esta teoría se apoya en la respuesta de algunas EAI al tratamiento de la neoplasia mieloide.
4) Existe una predisposición personal del propio paciente por alteraciones en su sistema inmunológico, que favorecen tanto el desarrollo de la LMMC, como de las alteraciones autoinmunes o inflamatorias.

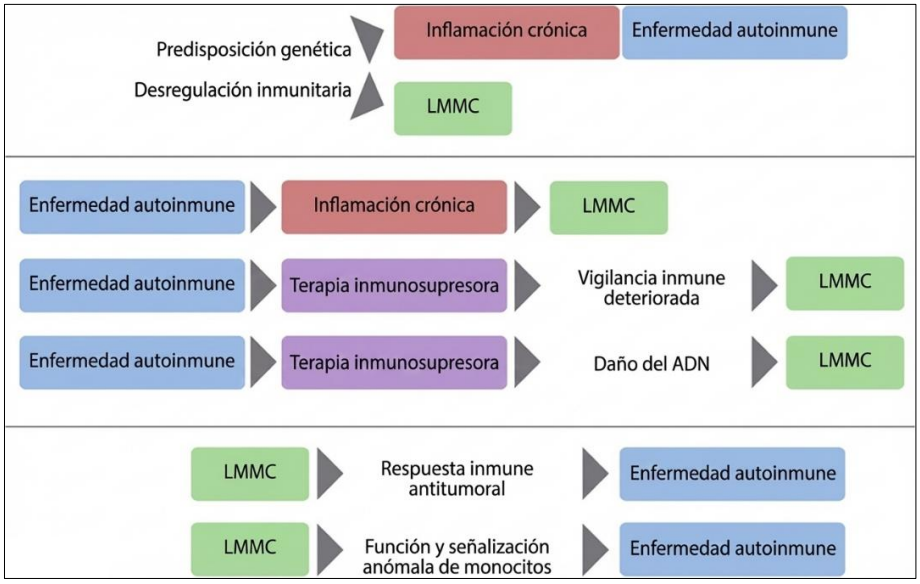


Figura 6. Teorías sobre la relación entre la leucemia mielomonocítica crónica y las enfermedades autoinmunes. Adaptado de Ambinder *et al.*, 2020 (306).

1.12.2.2 Incidencia y tipos de EAI

La asociación entre las LMMC y las EAI o los síndromes inflamatorios sistémicos (SIS) es relativamente frecuente, con una incidencia que varía entre el 10% y el 30%. Específicamente en pacientes con LMMC, la incidencia se sitúa en torno al 20%. Esta variación se debe a la heterogeneidad de las series publicadas en relación a la población incluida (sólo LMMC o LMMC y SMD) y los trastornos inflamatorios considerados (EAI, fenómenos paraneoplásicos o alteraciones serológicas autoinmunes) (28,42,50,51,197,316,320–329).

Estas manifestaciones pueden ocurrir antes (con mayor frecuencia), después o concomitantemente al diagnóstico de la LMMC y, dependiendo del momento de aparición, pueden dificultar el diagnóstico diferencial entre una LMMC y la monocitosis reactiva. El espectro de manifestaciones inmunes es amplio y heterogéneo debido, nuevamente, a los diferentes criterios de EAI utilizados en los estudios. Las EAI asociadas a SMD y LMMC más comúnmente descritas son las vasculitis sistémicas, las enfermedades del tejido conectivo, las artritis inflamatorias, el hipotiroidismo autoinmune y la PTI (42,50,51,316,320–324,327,329).

1.12.2.3 Características de la LMMC y los SMD asociados a EAI

Los **resultados** de estudios que comparan los pacientes con SMD y LMMC con y sin EAI son **muy heterogéneos**. En general, las características de los SMD y las LMMC con EAI asociada son: debut del SMD a edad más temprana, mayor frecuencia de cariotipos alterados, asociación de SMD con trisomía 8 y enfermedad de Behçet, asociación del SMD del(5q) con dermatosis neutrofílica y asociación con características más desfavorables, como citogenética de alto riesgo, grupo de alto riesgo según el índice IPSS o mayor frecuencia de LMMC-2 (42,51,270,314,325,326,329–332).

1.12.2.4 Perfil genómico de la LMMC y los SMD asociados a EAI

Dada la elevada frecuencia de esta asociación clínica, varios estudios se han centrado en determinar si mutaciones somáticas específicas inherentes al clon hematopoyético maligno, pueden predisponer o desencadenar la desregulación inmune, si bien la mayoría de estos estudios se han realizado en series de pacientes con SMD e incluyen un porcentaje muy bajo de pacientes con LMMC.

El estudio de Oh *et al.* (2020) analizó 73 pacientes con SMD y la mutación de ***TET2*** fue la única que se asoció significativamente a un mayor riesgo de desarrollo de EAI (31,3% en SMD *TET2mut vs.* 5,3% en SMD *TET2*wt) (333). Posteriormente, diversos estudios han corroborado este hallazgo (334,335). En este sentido, Boy *et al.* (2023) observaron que las mutaciones de *TET2* e *IDH* no solo estaban presentes en el compartimento mieloide, sino también en las células *natural killer* (NK) de los pacientes con SMD y LMMC, ocasionándoles hipermetilación del ADN y defectos fenotípicos, manifestados como una expresión reducida de receptores KIR, perforina y TNF-α (críticos para su correcto funcionamiento) (335). Por otra parte, Kannan *et al.* (2024) pudieron relacionar directamente las mutaciones de *TET2* y *ASXL1* con la activación del inflamasoma NLRP3 y la piroptosis (336).

Otros estudios también han observado una correlación entre EAI y mutaciones en los genes ***IDH1, IDH2 y SRSF2*** (334). Por otra parte, pese a que las mutaciones de *JAK2*, *DNMT3A*, *UA2F1* y *RUNX1* parecen tener un claro vínculo con mecanismos inflamatorios, como la activación del inflamasoma NLRP3, la modulación de la señalización del sistema inmune innato o la producción de citocinas inflamatorias; ningún estudio ha demostrado su asociación con las EAI (336).

Por contra, el estudio de Cristiano *et al.* (2023) que analizaba una serie de 81 pacientes con SMD no encontró una asociación estadísticamente significativa entre el perfil mutacional y la positividad para anticuerpos antinucleares a título alto (337). Tampoco el estudio de Kynning *et al*. (2025) evidenció diferencias en la incidencia de EAI en los pacientes con LMMC con mutación de *TET2* respecto a los pacientes con LMMC *TET2wt* (338).

1.12.2.5 Tratamiento de las manifestaciones autoinmunes

La mayoría de EAI presentan **una alta tasa de respuesta inicial al tratamiento** (70-85%), pero **es frecuente la dependencia a los GC** (41%), así como las recaídas, por lo que el 40-48% de los pacientes acaba precisando de una segunda línea de TID (42,51). Por otra parte, la evidencia sobre los resultados con fármacos biológicos es limitada y sólo el estudio francés de Mekinian *et al.* (2016) describe respuestas del 54%, siendo el rituximab más eficaz en las vasculitis y los antagonistas de TNF-α en las artritis (42,51).

Por otra parte, es relevante la **eficacia de los AHM en el control de los fenómenos autoinmunes o inflamatorios** que presentan los pacientes con SMD y LMMC. El estudio de Fraison *et al.* (2016) describe respuestas en el 86% de los casos (19/22) y un 73% de RC después de 3 ciclos de tratamiento, permitiendo la suspensión o reducción de los GC en el 73% de los pacientes (323). Es importante destacar que algunos pacientes mejoraron de la EAI, pero empeoraron del SMD concomitantemente (la tasa de concordancia fue del 59%), por lo que se postula que los efectos inmunomoduladores de los AHM podrían ser independientes de su actividad antineoplásica. Asimismo, Mekinian *et al.* (2016) objetivaron respuestas de la EAI en el 80% de los casos a los 3 meses del tratamiento con AZA (n =123) y Grignano *et al.* (2016) del 66% (n = 26) (42,51). Además, existen casos aislados en la literatura que confirman este beneficio de los AHM: respuesta completa de dermatosis neutrofílica y síndrome de Sweet, mejoría sintomática de poliartritis y vasculitis, resolución de enfermedad de Behçet, mejoría de policondritis recidivante y mejoría de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Es destacable que, en muchos de los casos descritos, los trastornos autoinmunes habían sido refractarios a varias líneas de tratamiento (197,322,323,339–347).

Estos estudios sugieren que la eficacia del tratamiento hipometilante en este contexto tiene un mecanismo dual: **efecto inmunomodulador directo** (AZA influye en las subpoblaciones T disminuyendo la síntesis de citocinas proinflamatorias y favoreciendo la producción de IFNɣ, inhibiendo la citotoxicidad inmunomediada), y un **efecto indirecto a través del control del clon mieloide y la desregulación inmune secundaria** que éste provoca (348). A favor de este papel inmunomodulador, Al Ustwani *et al.* (2011) describieron un caso de una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) tratado con AZA, cuya mejoría clínica se correlacionó con cambios en las células T reguladoras y Kono *et al.* (2018), un caso de EII en el que la mejoría con AZA se correlacionó con una disminución en la expresión de TNF-α, IL-12, IL-17 en biopsias de colon (341,342).

También se ha utilizado ruxolitinib, de manera experimental, para tratar manifestaciones autoinmunes en pacientes no candidatos a AHM con una TRG del 35-43% y sin efectos adversos graves (219,220).

1.12.2.6 Influencia pronóstica de la EAI

Diversas publicaciones han tratado de identificar la influencia que la EAI tiene en la SG y progresión a LAM, con datos dispares. La mayoría de estudios describen que **la SG en SMD y LMMC con EAI es la misma o peor que sin manifestaciones autoinmunes**, pero prácticamente ninguno demuestra un mejor pronóstico.

En seis estudios no se observaron diferencias en SG y/o transformación a LAM. Giannouli *et al.* (2004) es el único estudio prospectivo y con largo seguimiento (4 años), aunque con tamaño muestral limitado (13 SMD con EAI), que demostró una mediana de SG comparable y ésta dependía sobre todo del índice pronóstico IPSS (330). También, un estudio multicéntrico francés (123 pacientes con EAI *vs.* 665 sin EAI) no observó diferencias en la SG, a pesar de que el grupo con EAI tenía factores pronósticos basales más desfavorables (42) y el estudio de Grignano *et al.* (2016), focalizado en LMMC (26 con EAI), tampoco constató diferencias significativas a pesar de que los pacientes con LMMC y EAI tenían mayor porcentaje de blastos en MO y mayor incidencia de cariotipo desfavorable (51). Varios estudios posteriores, han confirmado estos hallazgos (50,314,349).

Existen seis estudios retrospectivos que sugieren que la asociación de SMD o LMMC con EAI confiere un peor pronóstico. En el estudio de Enright *et al.* (1995), la principal causa de fallecimiento de la serie fue la EAI mal controlada (328); en el estudio de Okamoto *et al.* (1997), la menor SG se debía a infección y progresión a LAM (350); y en el estudio de Zhao *et al.* (2021) realizado en una serie de 85 pacientes con SMD y EAI y 319 sin EAI, la SG fue inferior en los enfermos con SMD y EAI, pero con CIP a LAM similar (316). Por otro lado, Montoro *et al.* (2018) objetivaron una SG inferior en una serie de pacientes con SMD y LMMC, particularmente en pacientes con SMD de bajo riesgo (321). También, un estudio japonés focalizado en SMD concluyó que la presencia de EAI era un factor de riesgo independiente de mayor mortalidad (HR = 4,76), con una supervivencia comparable a la de los pacientes con SMD de alto riesgo según el índice pronóstico IPSS (325). Finalmente, otro estudio evidenció que las EAI preexistentes antes de un alo-TPH influenciaban negativamente en los resultados pos-trasplante (HR = 3,36) (331)(327).

Por otro lado, sólo dos estudios realizados en pacientes con SMD han demostrado que la asociación con EAI mejora el pronóstico. Un análisis poblacional de 15.277 pacientes de la base de datos *SEER-Medicare* objetivó que la EAI preexistente se asociaba con menor de riesgo de muerte (HR = 0,89). Paradójicamente, en pacientes con SMD de bajo riesgo, la EAI preexistente se asociaba con un riesgo 1,9 veces mayor de transformación a LAM (326). El otro estudio (Seguier *et al.*, 2019) realizado en 801 pacientes con SMD de los cuales el 11% presentaban EAI asociada (n = 89), evidenció una mejor SG en los pacientes con SMD y EAI, pero sólo en los SMD de riesgo bajo o intermedio-1 (según el IPSS) y cuando la EAI se diagnosticaba de forma concomitante o posterior a la LMMC. Paradójicamente, la dependencia de GC fue un factor predictivo independiente de mejor SG (351).

Es destacable que sólo tres estudios han demostrado la influencia directa de una EAI concreta en la SG: en Hollanda *et al.* (2011) la SG no fue diferente en la serie global, pero la presencia de vasculitis y de crioglobulinas fue un factor de mal pronóstico (349); también, en el estudio de Hamidou *et al.* (2001) de 8 casos de LMMC con poliarteritis nodosa confirmó el peor pronóstico de los pacientes con LMMC y vasculitis (352). Por último, en el estudio de Lee *et al.* (2016), la dermatosis neutrofílica fue un factor pronóstico independiente de mayor mortalidad (329).

Por último, la evidencia disponible sobre la respuesta de la neoplasia mieloide con EAI asociada a los AHM es muy limitada. De hecho, los pacientes con EAI activa son frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos, por lo que no existe evidencia prospectiva al respecto. Los resultados publicados son heterogéneos, con una TRG entre el 39 y el 80% (según criterios de respuesta IWG 2006): Fraison *et al.* (2016) objetivaron, en 22 pacientes con SMD/LMMC y EAI, una respuesta hematológica del 55% y un 41% de RC, a la vez que respuesta de la EAI a AZA en el 59% (323). En cambio, Komrokji *et al.* (2016) evidenciaron en 391 pacientes con SMD y EAI, una TRG de 37%, sin diferencias entre pacientes sin y con EAI (37% *vs.* 39%, respectivamente) (320). En cambio, el estudio de Mekinian *et al.* (2018) realizado en pacientes con SMD y LMMC (123 con EAI asociada) demostró un 80% de respuestas a AZA (42).

1.12.3 Relación de la PTI con la LMMC y los SMD

La trombocitopenia aislada como forma de presentación en los SMD y las LMMC se sitúa entre 1-9%. En el estudio de Fattizzo *et al.* (2022) que evaluaron los fenómenos autoinmunes en una serie de pacientes con SMD se diagnosticaron 3 PTI con anticuerpos antiplaquetarios positivos en los 79 pacientes analizados (incidencia del 4%) (353). En otro estudio de Komrokji *et al.* (2016) que analizaron 391 pacientes con SMD y EAI, la PTI representaba el 12% de las EAI (320). Específicamente en LMMC, Peker *et al.* (2015) evidenciaron 7 casos de PTI (29% de las EAI) y en el estudio de Zahid *et al.* (2016) la PTI representaba un 4% de las manifestaciones autoinmunes y precedía a la LMMC en todos los casos (28,197). Finalmente, el único estudio centrado únicamente en LMMC y PTI (Hadjadj *et al.*, 2014) describe una incidencia del 1% (8/565 pacientes) (29).

La trombocitopenia asociada a SMD o LMMC se atribuye en la mayoría de los casos a insuficiencia medular, pero **una pequeña proporción de casos presenta una trombopenia de origen inmune**. La posibilidad de un componente central y periférico supone un desafío clínico: primero, por las dificultades diagnósticas para diferenciar si la trombocitopenia es de origen inmune, de origen central o mixta (350,351); y segundo, por el dilema en la elección terapéutica: TID para tratar la trombocitopenia periférica, o tratamiento dirigido al SMD o la LMMC para restaurar la hematopoyesis normal, con riesgo de ocasionar mayor trombopenia (29,98,354).

La PTI asociada a SMD o LMMC difiere de la PTI primaria, principalmente en la gravedad de la hemorragia y la tasa de respuesta a los tratamientos (355). Aunque la cifra de plaquetas al diagnóstico suele ser similar, en la PTI asociada a SMD o LMMC se observa una **mayor incidencia de hemorragia grave** (26% v*s.* 4%) a pesar de puntuar de forma similar en la escala de hemorragia de Khellaf (356), probablemente por la dismegacariopoyesis y la disfunción plaquetaria asociada de causa central. En este estudio, la SLL fue significativamente mejor en pacientes con SMD o LMMC y PTI asociada, respecto al grupo de pacientes sin trombocitopenia inmune (355).

Existe poca evidencia sobre el tratamiento y el pronóstico de la PTI asociada a SMD o LMMC (29,355). Se han descrito casos de SMD con respuesta al tratamiento con GC: Saif *et al.* (2002) observaron mejoría de las citopenias durante el tratamiento con

prednisona de un paciente afecto de EAI y SMD, y Enright *et al.* (1995), respuesta de 6 pacientes con SMD y citopenias durante el TID para la EAI (41,328).

El estudio de Jachiet *et al.* (2021) es el único que se centra en la respuesta al TID de la trombocitopenia inmune asociada a SMD o LMMC (n = 41, 59% LMMC). La respuesta a los GC fue del 93% (similar a la observada en la PTI primaria) y a las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) del 61% (claramente menor al 90% descrito en PTI primaria). En comparación con la PTI primaria, **la tasa de recaídas también fue mayor** (69% *vs.* 43%) y un 10% de los pacientes presentaron multirrefractariedad. Las tasas de respuestas a ATPO, rituximab o dapsona (50%) fueron comparables a las observadas en la PTI primaria (355).

Es interesante el hecho que, en Jachiet et al. (2021) 4 pacientes fueron tratados **con AZA** y uno presentó una **respuesta hematológica completa** concomitantemente a la respuesta de la PTI (355). Esta es la única evidencia sobre respuesta a AHM en PTI asociada a SMD o LMMC, ya que los estudios de Fraison *et al.* (2016) y Mekinian *et al.* (2016), que evaluaban la respuesta de las EAI al tratamiento con AZA, no incluían ningún caso de PTI (42,323).

1.12.4 Marcadores inflamatorios en la LMMC y los SMD

La estratificación del riesgo en la LMMC es fundamental a la hora de tomar decisiones terapéuticas y, aunque los modelos pronósticos como el CPSS o CPSS-Mol son la herramienta fundamental, éstos tienen sus limitaciones. Por ello se continúan investigando **otros biomarcadores.** En este sentido, los valores del hemograma son variables muy atractivas de fácil acceso y bajo coste.

Paralelamente, en los últimos años ha aumentado el conocimiento sobre la importancia de la inflamación crónica como componente central en la patogénesis y evolución de los SMD y la LMMC (304,336) y el aumento de las citocinas proinflamatorias en el suero y el nicho medular se ha correlacionado con un peor pronóstico (319,357,358), pero su medición no se puede realizar de forma rutinaria en la práctica clínica.

En el contexto del enfermo crítico y de las neoplasias sólidas, se han estudiado diferentes índices como son el *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), *lymphocyte-to-*

monocyte ratio (LMR), *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR), *prognostic nutritional index* (PNI) y *hemoglobin, albumin, lymphocytes, platelets* (HALP), para **medir el estado proinflamatorio** de los pacientes (359–362). La aplicación de estos índices en las hemopatías malignas es más problemática porque las citopenias inherentes a éstas pueden dificultar su interpretación.

El **NLR** refleja la relación entre la inmunidad innata (neutrófilos) y la inmunidad adaptativa (linfocitos) (Figura 7) y fue descrito por primera vez en 2001 en el contexto de enfermedades graves que recibían atención en la unidad de cuidados intensivos (pancreatitis aguda, politraumatismo, shock séptico) (363). Posteriormente, se ha utilizado en diferentes contextos como marcador de la respuesta inmune ante determinadas enfermedades (infecciones, neoplasias) o situaciones de estrés (pos-cirugía, sepsis), demostrando tener una alta sensibilidad y baja especificidad (364). El cociente normal se encuentra entre 1 y 2 y valores mayores a 3 o menores a 0,7 se consideran valores patológicos, mientras que los valores intermedios se consideran valores “de alarma” (359,362). El NLR se utiliza como marcador fiable y barato de la inflamación relacionada con el cáncer y ha demostrado utilidad como marcador pronóstico en diferentes tumores sólidos y como monitorización durante el tratamiento oncológico. El valor superior a 3 se ha correlacionado con el tamaño tumoral, el estadiaje, la afectación linfática y la supervivencia libre de neoplasia en algunos subtipos de cáncer sólido (365,366). No obstante, este marcador también puede estar alterado en otros contextos como en la aterosclerosis, las infecciones y en otros estados proinflamatorios (359,367,368).

El **LMR** también mide la relación entre la inmunidad innata (monocitos) y la inmunidad adaptativa (linfocitos). Este índice se desarrolló inicialmente en el linfoma de Hodgkin, una neoplasia hematológica donde la inflamación intratumoral se correlaciona con la supervivencia y en la que la linfopenia es un factor pronóstico independiente en el *international prognostic score* (IPS) (369). El cociente normal se sitúa entre 5,3 y 14,3 y la mayoría de estudios coinciden en que el LMR <2,6 es un factor pronóstico adverso en neoplasias sólidas y hematológicas (362,370–374) y que los valores de LMR se correlacionan con la respuesta a los inhibidores de *checkpoint* y la SG en pacientes con neoplasias sólidas (368,375).

Por último, los primeros estudios que investigan el valor del **PLR** datan de 2008 y se centran en neoplasias sólidas intraabdominales (neoplasia de páncreas, neoplasia gástrica y neoplasia de ovario) (366,376–378). Se considera que el valor normal se sitúa por debajo de 150 y, dependiendo del estudio, se considera patológico por encima de 150-191 (362,367,377,379). El PLR se ha demostrado útil para predecir la respuesta a la inmunoterapia en cáncer de pulmón, complicaciones tras resección de adenocarcinoma pancreático, evolución de infecciones (SARS-CoV-2 o sepsis neonatal), evolución de oclusión arterial aguda o infarto agudo de miocardio y mortalidad intrahospitalaria tras politraumatismo (365,366,376–378,380–383).

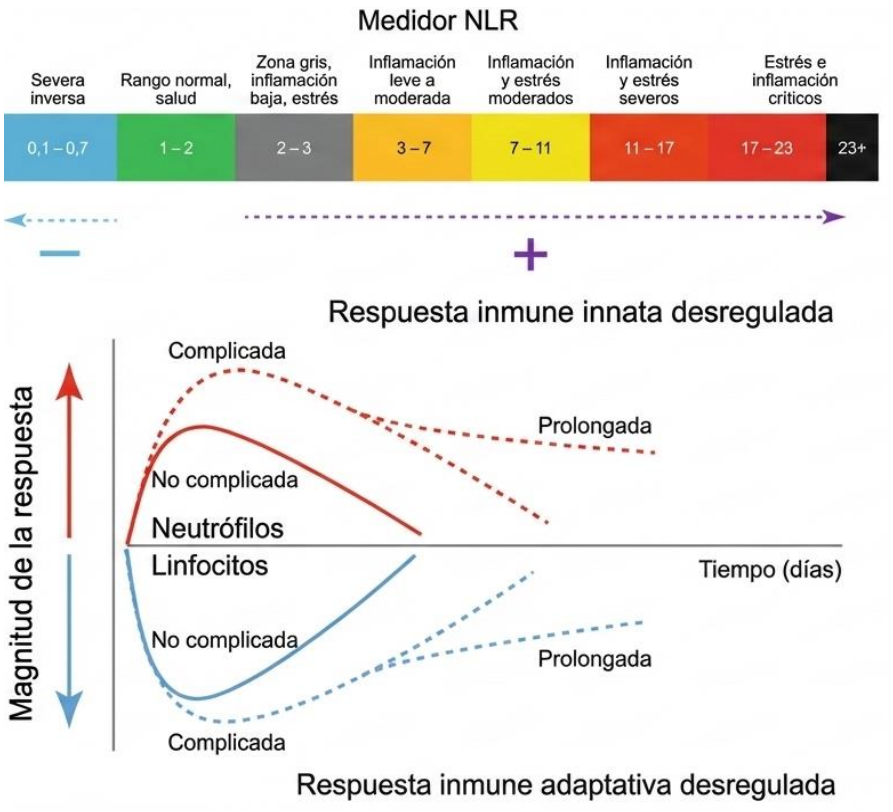


Figura 7. **Interacción entre el sistema inmune innato y adaptativo medida según el *neutrophile/lymphocyte ratio* (NLR).** Adaptado de Zahorec *et al.,* 2021 (357).

En cuanto a su aplicabilidad en neoplasias mieloides, **niveles elevados de PLR y NLR fueron factores pronósticos de peor SG** en dos estudios realizados en SMD (384,385). En el estudio de Hu *et al.* (2025), el NLR se correlacionaba con el número de células CD34+ y con la LDH sérica (386). Por su parte, el índice LMR presenta datos contradictorios: en un estudio, el LMR >5 se asociaba con mayor riesgo de transformación a LAM (387) pero, en el resto, el LMR bajo se asociaba a peor SG

(como han demostrado algunos estudios en neoplasias sólidas) (385,388). En el estudio de Gursoy *et al.* (2024) el índice HALP, que evalúa la inflamación y el estado nutricional, fue útil para predecir el pronóstico en SMD de nuevo diagnóstico: un índice HALP >67,5 se asociaba a mayor porcentaje de blastos en MO y leucocitosis, y se correlacionaba con peor SG (389). Sin embargo, algunos de estos índices inflamatorios pierden su valor pronóstico en el análisis multivariado (360,384,387,390,391).

Por último, **niveles elevados de PCR se han identificado como un factor pronóstico independiente y desfavorable** para la SG en SMD y se ha asociado con una menor SLL (384,392,393).

Hasta la fecha, no existen datos específicos sobre estos índices inflamatorios en LMMC ni en SMD/NMP.

2. Hipótesis

La LMMC es una hemopatía poco frecuente y de presentación clínica heterogénea. Dada su histórica clasificación como un subtipo de SMD, parte de la evidencia científica disponible sobre esta enfermedad deriva de la evaluación conjunta en estudios desarrollados principalmente para los SMD, lo cual dificulta la comprensión de su biología y limita notablemente el acceso a nuevos tratamientos.

Desde el punto de vista clínico, la LMMC se asocia con frecuencia a EAI, y, en esta situación, es controvertida la influencia que las EAI ejercen en el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Por otro lado, aunque los modelos pronósticos vigentes son fundamentales para las decisiones terapéuticas, tienen sus limitaciones, y aún es controvertido el papel que juegan algunas variables como el porcentaje de blastos en MO. Por último, la evidencia disponible sobre la eficacia de los AHM en la LMMC es mayoritariamente retrospectiva, no siempre bajo indicación aprobada, y con el uso de criterios de respuesta no siempre específicos de esta enfermedad.

Bajo esta premisa, la presente tesis doctoral se ha estructurado en tres secciones interrelacionadas que se detallan a continuación.

2.1 Validación del valor pronóstico del porcentaje de blastos en médula ósea en la LMMC según la clasificación de la OMS de 2016

De acuerdo con los criterios de la OMS de 2008, el porcentaje de blastos y promonocitos en SP y en MO (LMMC-1, <5% y <10% de blastos y LMMC-2, 5%-19% o 10%-19%, respectivamente) es un factor pronóstico independiente en el índice CPSS (3,104). No obstante, la categoría LMMC-1 representa la mayoría de las LMMC, pero su comportamiento clínico parece ser heterogéneo. Bajo esta premisa, un estudio propuso la división de la LMMC-1 en LMMC-0, con <5% de blastos en MO, y LMMC-1, con 5%–9% de blastos en MO (122), y evidenció que la LMMC-0 tenía mejor pronóstico comparado con la LMMC-1 y la LMMC-2. Posteriormente, una cohorte internacional de 1.832 pacientes con LMMC identificó que el punto de corte de 7,5%

de blastos en MO separaba a dos grupos de pacientes con diferente SG (123). Así, la revisión de la clasificación de la OMS de 2016 incorporó la categoría LMMC-0 (9).

Hipótesis 1: La separación de la LMMC-1 en LMMC-0 y LMMC-1 en base al porcentaje de blastos en MO (clasificación de la OMS de 2016) no discrimina a dos grupos de pacientes con diferente SG, por lo que esta distinción podría ser eliminada.

2.2 Caracterización clínica, molecular y del microambiente inflamatorio en la LMMC asociada a EAI

Es frecuente la presencia de LMMC y EAI de forma concomitante. Varios estudios han analizado la asociación entre los SMD/LMMC con y sin EAI desde el punto de vista clínico y pronóstico. Sin embargo, los resultados de estos estudios son dispares, debido a que la mayoría de las publicaciones analizan conjuntamente los SMD y las LMMC, y también por la heterogeneidad de las EAI incluidas: consideran alteraciones analíticas sin traducción clínica, EAI que no cumplen estrictamente criterios de ninguna entidad nosológica o síntomas/signos paraneoplásicos (28,42,50,51,197,320–323,326,328–330,330).

Asimismo, se han descrito casos con remisión de los fenómenos autoinmunes asociados a la LMMC o al SMD con tratamiento hipometilante, generalizando su uso en la práctica clínica, pero la evidencia disponible es limitada (322,323). Además, en contexto de PTI asociada a la neoplasia mieloide, es difícil la elección entre el tratamiento hipometilante o el dirigido al fenómeno autoinmune (6,29).

En este contexto, se sabe que la inflamación crónica es un componente central en el desarrollo y evolución de la LMMC, pero a diferencia de otras neoplasias, es poco conocida la influencia del microambiente inflamatorio en su pronóstico (304,306,336).

Hipótesis 2.1. La LMMC con EAI presenta unas características clínico-biológicas y un pronóstico diferente respecto a la LMMC sin EAI.

Hipótesis 2.2. Los pacientes con LMMC y citopenias de origen inmune presentan una respuesta heterogénea al TID y podrían beneficiarse del tratamiento hipometilante, logrando una mejoría tanto de la LMMC, como de la citopenia acompañante.

Hipótesis 2.3. La presencia de EAI en la LMMC le condiciona un perfil más inflamatorio, el cual podría ser medido con los índices NLR, PLR y LMR. Estos cocientes podrían mejorar el poder predictivo de los índices pronóstico clásicos como el CPSS.

2.3 Respuesta a azacitidina en la LMMC

Los objetivos terapéuticos en la LMMC varían según el riesgo: mejorar la SG en pacientes de alto riesgo y mejorar las citopenias y la calidad de vida en los de bajo riesgo. Los pacientes con LMMC-MD de alto riesgo se tratan con AZA (único supuesto donde está indicado este tratamiento) y este tratamiento puede reducir el porcentaje de blastos en la MO y las alteraciones citogenéticas y moleculares.

Diferentes estudios retrospectivos en pacientes con LMMC que utilizaron los criterios de respuesta IWG 2006 desarrollados para los SMD demostraron una TRG a los AHM del 40%-60% y una SG mediana de 12 a 37 meses (251–262,274). Sin embargo, la aplicación de estos criterios en la LMMC, una neoplasia que a menudo presenta características mieloproliferativas, podría estar subestimando el posible beneficio de este tratamiento en esta hemopatía. Además, los ensayos clínicos aleatorizados desarrollados para los SMD que comparaban AZA con el mejor tratamiento disponible incluyeron un número muy pequeño de pacientes con LMMC (249,323).

En 2015, un grupo de expertos en SMD/NMP de ámbito internacional propuso unos nuevos criterios de respuesta para las SMD/NMP que consideraban toda la heterogeneidad de estas hemopatías, combinando los parámetros de evaluación de los SMD y de las NMP y añadiendo otros objetivos considerados clínicamente relevantes (178).

Hipótesis 3.1: La aplicación de los criterios de respuesta IWG 2015 para SMD/NMP permitiría evaluar con mayor precisión el beneficio terapéutico de AZA, en general y en los diferentes subtipos de LMMC, incluyendo la LMMC-MP o la LMMC de bajo riesgo según el índice CPSS, no contemplados en la ficha técnica de AZA.

Hipótesis 3.2: El tratamiento con AZA presenta un perfil de toxicidad aceptable, tanto en pacientes con LMMC-MD como en pacientes con LMMC-MP.

3. Objetivos

El objetivo principal de la presente tesis doctoral es mejorar la caracterización clínica (presencia de EAI) y pronóstica (blastos en MO, microambiente inflamatorio) de la LMMC, así como incorporar criterios de respuesta específicos al tratamiento hipometilante para optimizar la identificación del beneficio de AZA en estos pacientes, mediante el análisis de varias cohortes de pacientes con LMMC incluidos en el RESMD.

Para la consecución de este objetivo general, se proponen los siguientes objetivos secundarios:

1) **Analizar el valor pronóstico de la distinción entre la LMMC-0 y la LMMC-1**, evaluando sus características basales, SG y CIP a LAM, así como identificar el umbral óptimo del porcentaje de blastos en MO con influencia pronóstica.
2) **Caracterizar clínica y biológicamente una cohorte de pacientes con LMMC con y sin EAI**, comparando su perfil clínico y biológico, la respuesta a los tratamientos (específicamente AHM y TID), la SG y la CIP a LAM.
3) **Evaluar los índices inflamatorios NLR, PLR y LMR** en una cohorte de pacientes con LMMC con y sin EAI, determinar el umbral que mejor discrimine la SG y evaluar su capacidad para mejorar el valor predictivo del CPSS en términos de SG y CIP a LAM.
4) **Evaluar la eficacia y toxicidad del tratamiento con AZA**, analizando la respuesta según los criterios IWG 2015 desarrollados para SMD/NMP, y evaluando la SG y CIP a LAM, teniendo en cuenta la clasificación OMS, la clasificación FAB y el índice pronóstico CPSS.

4. Validación del valor pronóstico del porcentaje de blastos en médula ósea en la LMMC según la clasificación de la OMS de 2016

4.1 Material y métodos

4.1.1 Selección de pacientes

Este estudio se realizó en el año 2018, tras la publicación de la revisión de la clasificación de la OMS 2016, y fue aprobado por el comité científico del GESMD.

Se analizaron 859 pacientes con LMMC incluidos en el RESMD y diagnosticados entre abril de 1975 y abril de 2014.

El diagnóstico de LMMC se realizó en las instituciones participantes de acuerdo con la clasificación de la OMS de 2016. Los pacientes con 20% blastos o más en MO o SP, fueron excluidos. Se incluyeron pacientes con y sin tratamiento activo para su LMMC.

Se clasificaron a los pacientes con LMMC en tres subgrupos según el porcentaje de blastos: LMMC-0 con <5% en MO y <2% en SP, LMMC-1 con 5%-9% blastos en MO o 2-9% en SP y LMMC-2 con ≥10% pero <20% blastos en MO o SP.

4.1.2 Variables estudiadas y análisis estadísticos

Se analizaron las características en el momento del diagnóstico (sexo, edad, clasificación FAB, cifra de LDH, dependencia transfusional, hemoglobina, categoría citogenética y grupo de riesgo según el índice CPSS), la SG y la CIP a LAM. Las características basales se describieron como mediana y el rango total (valor mínimo y máximo) para las variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje para las variables categóricas.

Debido a la naturaleza retrospectiva y multicéntrica del estudio y que se disponía de datos para el cálculo del índice CPSS en 666 pacientes (77% de la cohorte), niveles

de LDH en 659 (77%) y estado de dependencia transfusional en 401 (47%), se evaluó la validez externa y la representatividad de la muestra mediante un análisis de sensibilidad. Se compararon las características basales de los pacientes con y sin datos disponibles para estas variables, no hallándose diferencias significativas entre ambos grupos que sugirieran un sesgo de selección. Asimismo, se verificó la ausencia de un sesgo temporal en la distribución de los datos faltantes, confirmando que se comportaron como valores perdidos de manera aleatoria a lo largo del periodo de estudio y no se concentraron en las décadas de diagnóstico iniciales.

Se constataron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de algunas de las variables estudiadas, mediante el análisis Chi-cuadrado para las variables cualitativas y U de Mann-Whitney para las cuantitativas. El nivel de significación global se estableció en 0,05. En aquellas variables donde se detectaron diferencias significativas globales entre los tres subgrupos diagnósticos (LMMC-0, LMMC-1 y LMMC-2), se realizaron comparaciones múltiples por parejas (análisis *post hoc*). Para estas comparaciones, se aplicó la corrección de Bonferroni, ajustando el umbral de significación a un valor de p <0,0166 (resultante de dividir el nivel alfa de 0,05 entre las tres comparaciones posibles por parejas).

El tiempo de seguimiento se midió en meses desde el diagnóstico. La SG se definió como el tiempo entre el diagnóstico y la muerte o el último seguimiento, y se estimó con el método de Kaplan-Meier. Se compararon las curvas de SG entre grupos con la prueba de *log-rank*. Se realizó un análisis multivariado mediante la regresión de Cox, incluyendo las variables que alcanzaron significancia estadística en el análisis univariado (p <0,05), para determinar su valor pronóstico independiente en la supervivencia global.

El cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales para el modelo de Cox se verificó mediante el test de residuos de Schoenfeld y la inspección visual de las curvas log-log, confirmando que los *hazard ratio* se mantuvieron constantes durante el periodo de seguimiento (p >0,05).

Se analizó la CIP a LAM mediante el método de riesgos competitivos, considerando a los pacientes que progresaron a LAM como el evento principal, a los pacientes vivos sin progresión como censuras y a los pacientes fallecidos sin progresión a LAM como

eventos competitivos. El tiempo de evolución a LAM se definió como los meses transcurridos desde el diagnóstico hasta la progresión a LAM y se censuró a los pacientes vivos sin progresión en la fecha del último seguimiento. Para la comparación de grupos se utilizó la prueba de Fine-Gray.

Para la determinación del punto de corte óptimo del porcentaje de blastos, se aplicó el método de *Maximally Selected Rank Statistics (MaxStat)*. El umbral se identificó mediante la maximización del estadístico Chi-cuadrado derivado de la prueba de *log-rank* para la SG y de la prueba de Fine-Gray para la CIP a LAM.

Para asegurar la estabilidad del valor pronóstico del punto de corte identificado, se realizó una validación interna mediante técnica de re-muestreo (*bootstrapping*) con 1.000 muestras. Se utilizaron intervalos de confianza (IC) ajustados por sesgo y acelerados (BCa; en inglés, *Bias-Corrected and accelerated*) para obtener una estimación más precisa de los coeficientes de regresión, el error estándar y su significación estadística.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete SPSS 30.0 para Windows y el software R versión 3.4.0.

4.2 Resultados

Las características clínicas de los pacientes se resumen en la Tabla 10. Los pacientes con LMMC-2 eran más jóvenes y tenían más características de alto riesgo, respecto a las categorías LMMC-0 y 1: mayor porcentaje de LMMC-MP (46%, respecto a un 37% y 32% en la LMMC-0 y la LMMC-1, respectivamente), mayor cifra de LDH y mayor proporción de alteraciones citogenéticas de alto riesgo. También existían diferencias estadísticamente significativas en la dependencia transfusional: 55%, 61% y 73% en LMMC-0, LMMC-1 y LMMC-2, respectivamente. El subgrupo LMMC-1 no presentaba mayor frecuencia de características de alto riesgo respecto a LMMC-0.

Tabla 10. Características clínicas, SG y CIP a LAM según la clasificación de la OMS de 2016

		LMMC-0 (n = 445)	LMMC-1 (n = 290)	LMMC-2 (n = 124)	Valor *p**	Total (n = 859)
Sexo masculino, n (%)		284/445 (64)	198/290 (68)	90/124 (73)	0,142	572/859 (67)
Edad, mediana (rango)		75 (18, 98)	74 (36, 97)	73 (27, 91)	**0,033**	74 (18, 98)
Clasificación FAB, n (%)	**MD**	281/445 (63)	196/290 (68)	67/124 (54)	**0,032**	544/859 (63)
	MP	164/445 (37)	94/290 (32)	57/124 (46)		315/859 (37)
DT, n (%)		121/219 (55)	77/126 (61)	41/56 (73)	**0,046**	239/401 (60)
LDH, mediana (rango)		357 (40, 1685)	392 (120, 2976)	404 (4, 2542)	0,052	373 (4, 2976)
LDH > 240, n (%)		274/347 (79)	189/219 (86)	77/93 (83)	0,085	540/659 (82)
CG, n (%)	**Bajo riesgo**	293/338 (87)	193/230 (84)	58/98 (59)	**< 0,001**	544/666 (82)
	Riesgo intermedio	22/338 (6)	13/230 (6)	14/98 (14)		49/666 (7)
	Alto riesgo	23/338 (7)	24/230 (10)	26/98 (27)		73/666 (11)
CPSS, n (%)	**Bajo/Int-1**	253/338 (75)	167/230 (73)	18/98 (18)	**< 0,001**	438/666 (66)
	Int-2/Alto	85/338 (25)	63/230 (27)	80/98 (82)		228/666 (34)
SG a 5 años (IC 95%)		32% (27%-37%)	24% (18%-30%)	10% (3%-17%)	**< 0,001**	—
CIP a LAM a 5 años (IC 95%)		14% (11%-19%)	18% (13%-23%)	27% (18%-35%)	**< 0,001**	—

* Se destacan en negrita los valores estadísticamente significativos.

Abreviaturas: LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; **CG**: citogenética; **CIP**: incidencia acumulada de progresión; **CPSS:** *CMML-specific prognostic scoring system;* **DT**: dependencia transfusional; **FAB**: *French-American-British*; **IC 95%**: intervalo de confianza del 95%; **Int-1/2:** intermedio-1/2; **LAM:** leucemia aguda mieloide; **LDH**: lactato deshidrogenasa; **CG:** citogenética; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **MD:** mielodisplásica; **MP**: mieloproliferativa; **OMS**: Organización Mundial de la Salud; **SG**: supervivencia global.

Se pudo evaluar el índice CPSS en 666 pacientes (76%) y la proporción de pacientes con CPSS de riesgo intermedio-2/alto fue significativamente diferente entre la LMMC-0 y la LMMC-1 *vs.* LMMC-2: 85/338 (25%), 63/230 (27%) y 80/98 (82%), respectivamente (p <0,001).

Tras una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 18 meses (rango: 1-200), las probabilidades de SG a 5 años (IC 95%) fueron del 32% (27%-37%), 24% (18%-30%) y 10% (3%-17%) en la LMMC-0, LMMC-1 y LMMC-2, respectivamente.

En el análisis univariado, se observaron diferencias en la SG según la categoría de la OMS 2016 (p <0,001), con una mediana de SG (IC 95%) de los grupos LMMC-0, LMMC-1 y LMMC-2 de: 3,0 (2,6-3,3), 2,5 (2,0-2,9) y 0,9 (0,5-1,3) años, respectivamente. El análisis *post hoc* reveló que estas diferencias se debían principalmente a la LMMC-2, la cual presentó una SG significativamente inferior comparado con la LMMC-0 y LMMC-1 (p <0,001). Por el contrario, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos LMMC-0 y LMMC-1 (p = 0,09) (Figura 8).

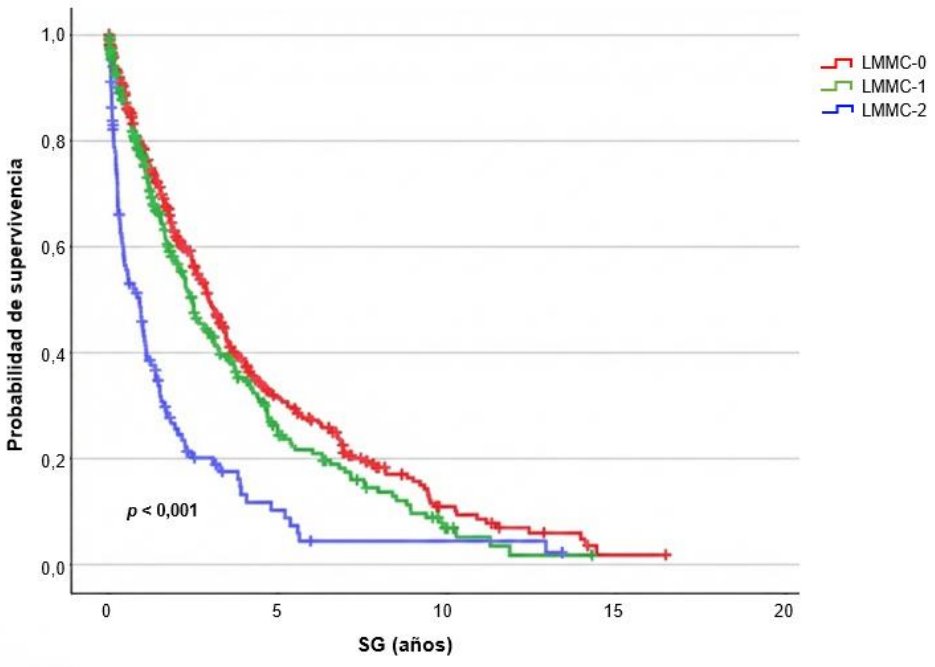


Figura 8. SG por subgrupos según la clasificación de la LMMC de la OMS de 2016. Comparación de curvas mediante el método de Kaplan-Meier y test de *log-rank*. Las marcas verticales indican los datos censurados.

Abreviaturas: LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **SG**: supervivencia global.

Por otra parte, la mediana de SG fue de 48 meses para el subtipo LMMC-0 mielodisplásico y de 17 meses para el mieloproliferativo, con diferencias estadísticamente significativas (p < 0,001).

Este valor pronóstico independiente de la clasificación de la OMS 2016 se confirmó en el análisis multivariado (Figura 9), donde el subtipo LMMC-2 presentaba una HR = 2,70 (IC 95%: 1,80-3,90; p <0,001). Por el contrario, el subtipo LMMC-1 no mostró diferencias significativas respecto a la categoría basal (LMMC-0) (HR = 1,10; IC 95%: 0,80-1,40; p = 0,742).

En este análisis se identificaron otros factores pronósticos independientes de la SG: la dependencia transfusional (HR = 1,70; IC 95%: 1,30-2,30; p <0,001), el riesgo citogenético elevado según CPSS (HR = 1,60; IC 95%: 1,10-2,30; p = 0,022) y la categoría LMMC-MP según la clasificación FAB (HR = 1,70; IC 95%: 1,30-2,20; p <0,001). En cambio, el riesgo citogenético intermedio no mostró una asociación estadísticamente significativa con la SG.

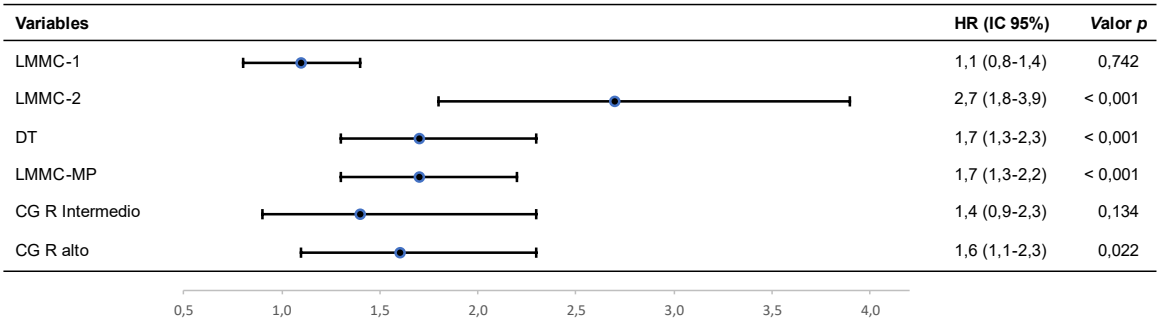


Figura 9. Análisis multivariado de los factores pronósticos independientes de la SG. Representación gráfica mediante *forest plot* del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los puntos representan el *hazard ratio* (HR) y las barras horizontales indican el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Un HR > 1 indica una asociación significativa con una menor SG en la cohorte analizada.

Abreviaturas: **CG R**: citogenética de riesgo (alto/intermedio); **DT:** dependencia transfusional; **HR**: *hazard ratio*; **IC 95%**: intervalo de confianza del 95%; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **LMMC-MP**: leucemia mielomonocítica crónica mieloproliferativa; **SG:** supervivencia global.

La CIP a LAM a los 5 años (IC 95%) fue del 14% (11%- 19%) en la LMMC-0, del 18% (13%- 23%) en la LMMC-1 y del 27% (18%- 35%) en la LMMC-2, con diferencias estadísticamente significativas (p <0,001). El análisis por parejas reveló que el riesgo de transformación fue significativamente superior en el grupo LMMC-2 comparado con los grupos LMMC-0 y LMMC-1 (p <0,001). Por contra, no se

observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar LMMC-1 frente a LMMC-0 (p = 0,095) (Figura 10).

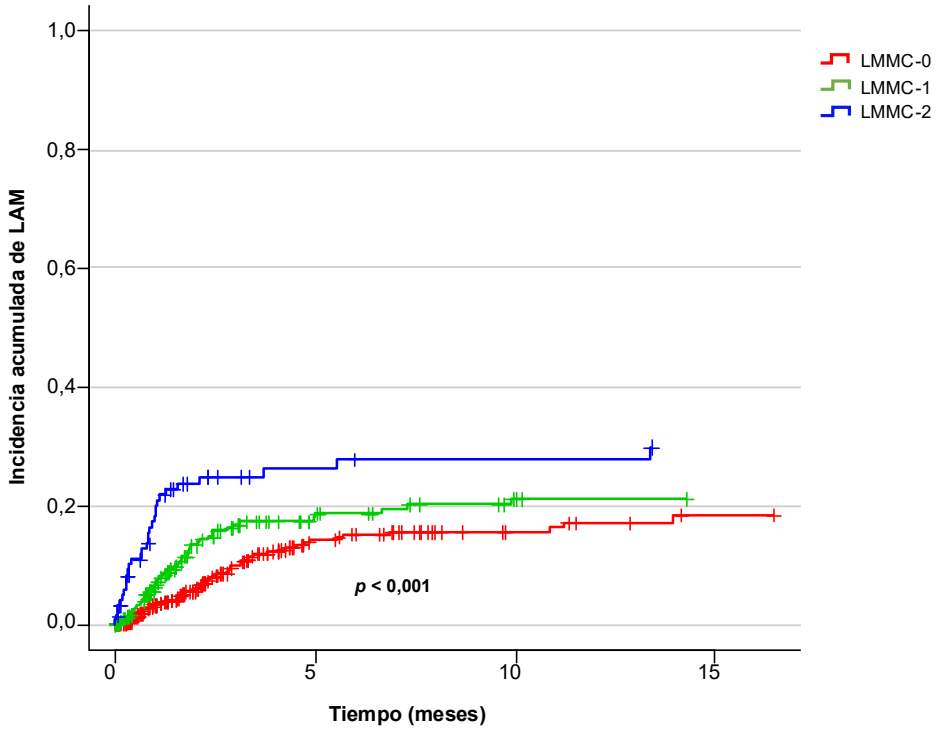


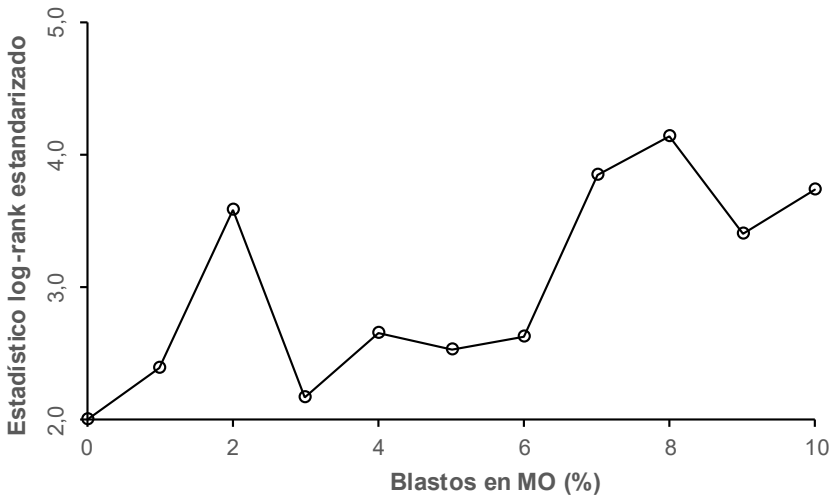
Figura 10. **CIP a LAM según los subgrupos de la clasificación de la OMS de 2016.** Estimación mediante análisis de riesgos competitivos y comparación con el test de Gray. Las marcas verticales indican los datos censurados.

Abreviaturas: CIP: *cumulative incidence proportion;* **LAM**: leucemia mieloide aguda; **OMS:** Organización Mundial de la Salud.

Por último, se estimó mediante el método de *MaxStat,* que el punto de corte que mejor discriminaba la SG fue la presencia de un 9% de blastos en MO. Éste también fue confirmado mediante la prueba de *log-rank,* considerando diferentes puntos de corte de porcentaje de blastos en la MO desde el 3% hasta el 13% con incrementos del 1%. Mediante los mismos métodos, el punto de corte óptimo de blastos en MO para CIP a LAM fue del 8% (Figuras 11 y 12).

La validación interna mediante *bootstrapping* ratificó la robustez de este hallazgo, con un coeficiente B de 0,695 (error estándar: 0,102) y una significación estadística con valor p <0,001. Este coeficiente se tradujo en un HR de 2,003 (IC 95% BCa: 0,483-0,908), confirmando que los pacientes con ≥9% de blastos presentaban el doble de riesgo de fallecimiento comparado con aquellos por debajo de dicho umbral.

A)



B)

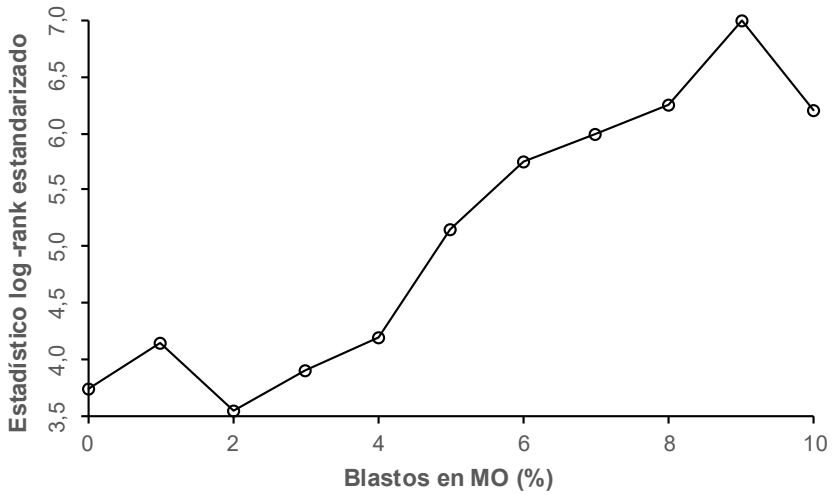


Figura 11. Determinación de los puntos de corte óptimos de blastos en MO. Representación del estadístico *log-rank* estandarizado para la SG (A) y la CIP a LAM (B). Hallazgos ratificados mediante técnica de re-muestreo (*bootstrapping*).

Abreviaturas: CIP: *cumulative incidence proportion*; **LAM:** leucemia mieloide aguda; **MO**: médula ósea; **SG**: supervivencia global.

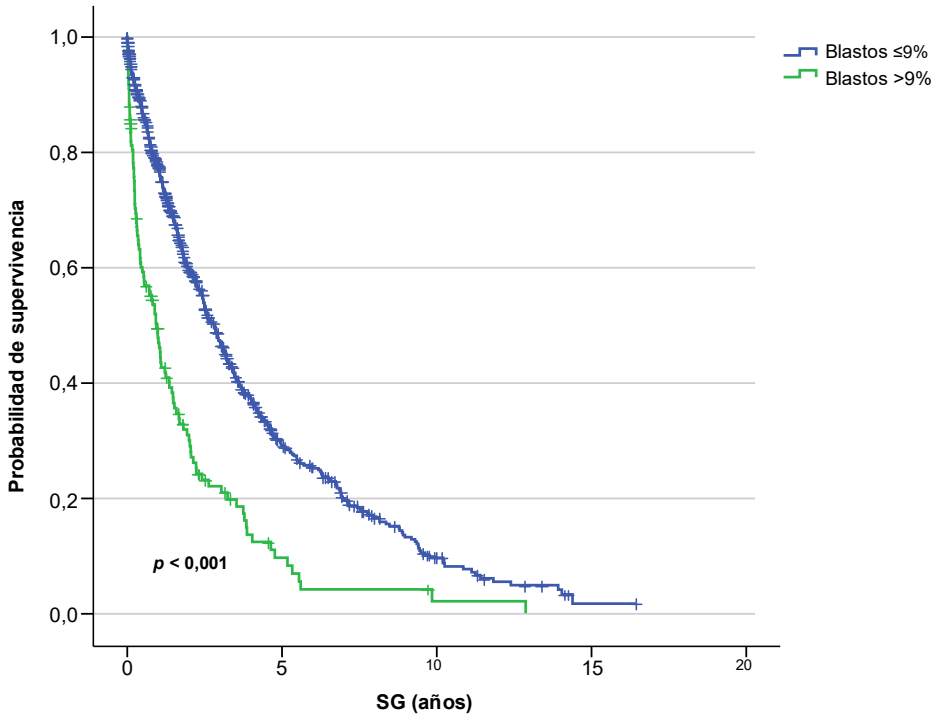


Figura 12. SG según el punto de corte óptimo de blastos del 9%. Comparación de curvas mediante el método de Kaplan-Meier y test de *log-rank*. Las marcas verticales indican datos censurados.

Abreviaturas: SG: supervivencia global.

4.3 Discusión

La clasificación de la OMS de 2008 estableció las categorías LMMC-1 y LMMC-2 según el porcentaje de blastos en MO por el valor pronóstico que tenía esta distinción. Pero en 2014, un artículo científico propuso incorporar la categoría LMMC-0 (<5% de blastos en MO) porque identificaba un grupo de pacientes con mejor supervivencia dentro de la LMMC-1 (122). Como consecuencia, la clasificación de la OMS de 2016 incorporó la categoría LMMC-0 (9).

Teniendo en cuenta la limitada evidencia al respecto, en esta primera parte de la tesis doctoral se explora el valor pronóstico del porcentaje de blastos en MO en una amplia cohorte de 859 pacientes con LMMC incluidos en el RESMD.

4.3.1 Características del subtipo LMMC-0

En nuestra cohorte, el subgrupo de pacientes con LMMC-0 se caracterizó por un predominio del fenotipo mielodisplásico frente al mieloproliferativo, así como una elevada prevalencia de citogenética de bajo riesgo. Sin embargo,

comparativamente con el estudio de Schuler *et al.* (2014) (122), las LMMC-0 de nuestro estudio presentaban un perfil biológico de mayor riesgo. Mientras que en dicho estudio la hemoglobina mediana se situó en 10,9 g/dL, en nuestra serie el 55% de los pacientes con LMMC-0 ya presentaba dependencia transfusional. Esta mayor agresividad de la enfermedad se reflejó también en los niveles de LDH, significativamente superiores en nuestra cohorte (357 U/L *vs.* 210 U/L). A pesar de no objetivarse diferencias en el riesgo citogenético, la integración de las variables mediante el CPSS estratificó al 25% de nuestros pacientes con LMMC-0 como de alto riesgo, en contraste con el 0% reportado por Schuler *et al.* (2014) (122).

El perfil de riesgo de la LMMC-0 del presente estudio coincide con los hallazgos de Loghavi *et al.* (2018) que estudiaron una cohorte de 629 pacientes del MD Anderson Cancer Center (130). En su estudio, una proporción significativa de los pacientes con LMMC-0 (36,4%) se clasificó en las categorías de riesgo alto o intermedio-2 mediante CPSS, y un 11,2% presentaba citogenética de alto riesgo. Estos datos refuerzan que un porcentaje muy bajo de blastos no garantiza que el riesgo de la LMMC sea favorable. Asimismo, este estudio identificó que la distribución de las mutaciones de alto riesgo (*ASXL1*, vía RAS, *TP53* y *RUNX1*) era similar entre LMMC-0 y LMMC-1.

Por lo tanto, **los pacientes con LMMC-0 de nuestro estudio presentaron un perfil de riesgo menos indolente** que los incluidos en el estudio de Schuler *et al.* (2014) (122) y fue similar a los de la serie del MD Anderson Cancer Center (130), cuyos resultados en SG y CIP a LAM también son concordantes con los de nuestra cohorte.

4.3.2 Comparación entre LMMC-0, LMMC-1 y LMMC-2

El subgrupo LMMC-2 presentaba más características de alto riesgo (LMMC-MP, dependencia transfusional, citogenética de alto riesgo según CPSS e índice CPSS de alto riesgo) respecto a la LMMC-0 y la LMMC-1. En cuanto a la comparación entre la LMMC-0 y la LMMC-1, no se encontraron diferencias en ninguna de estas variables.

En cambio, en el estudio de Schuler *et al.* (2014), los pacientes clasificados como LMMC-0 presentaban menor prevalencia del subtipo LMMC-MP y de citogenética

de alto riesgo, respecto a LMMC-1, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. En cambio, se evidenciaron diferencias relevantes en la cifra de hemoglobina y el riesgo según CPSS entre la LMMC-2 y los otros dos subgrupos (122).

Nuestro estudio evidenció **diferencias estadísticamente significativas en SG y CIP a LAM entre la LMMC-1 y LMMC-2,** pero **no así entre LMMC-0 y LMMC-1.** Este resultado concuerda de nuevo con lo descrito por Loghavi *et al.* (2018), con apenas diferencias en SG y SLL entre la LMMC-0 y la LMMC-1 (130).

Comparado con el estudio de Schuler *et al.* (2014), nuestra cohorte presentaba mayor SG en los grupos LMMC-0 y LMMC-1 (31 meses *vs.* 36 meses en LMMC-0, 19 meses *vs.* 30 meses en LMMC-1; en Schuler *et al.* (2014) y nuestro trabajo, respectivamente), siendo la SG de la LMMC-1 de nuestra serie especialmente elevada. También la CIP a LAM a los 2 años en los tres subgrupos fue menor en nuestro estudio: 7% *vs.* 5% en LMMC-0, 18% *vs.* 13% en LMMC-1 y 36% *vs.* 24% en LMMC-2; en Schuler *et al.* (2014) y nuestro trabajo, respectivamente. Estas diferencias en SG y CIP a LAM podrían explicarse por varios motivos: primero, el estudio de Schuler *et al.* (2014) excluyó los pacientes que recibían un alo-TPH; segundo, la citogenética y el riesgo según CPSS no estaban disponibles en algunos de los casos (datos completos en el 28% de los pacientes de la serie de Schuler *et al.* (2014) y en el 78% de nuestra serie); tercero, el perfil molecular (no disponible en ninguno de los 2 estudios) podría haber influenciado en la historia natural de estos pacientes (122).

Tanto la LMMC-MD como la LMMC-MP presentan menos características de insuficiencia medular si las comparamos con los SMD y, por otro lado, los rasgos mieloproliferativos de algunos pacientes con LMMC pueden influir en el pronóstico. Ello puede hacer que el porcentaje de blastos, cuando es bajo, pierda su valor pronóstico, a diferencia de lo que ocurre en los SMD (394–396). De hecho, en nuestro estudio la mediana de SG fue de 48 y 17 meses para los subtipos mielodisplásico y mieloproliferativo de LMMC-0, respectivamente, por lo que la influencia en el pronóstico de la clasificación FAB es superior a la del porcentaje de blastos, cuando éste es bajo. Loghavi *et al.* (2018) corroboraron estos datos (130).

En definitiva, nuestros resultados demuestran que, si bien la LMMC-2 tiene un comportamiento más agresivo (HR = 2,70; *p* <0,001), resulta injustificado subdividir la LMMC-1 en LMMC-0 y LMMC-1 desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico (*p* = 0,09).

En la Tabla 11 se detallan las principales variables pronósticas y la evolución según la clasificación de la OMS de 2016, de nuestra serie en comparación con las dos series internacionales de referencia.

Tabla 11. Comparación de las características clínicas, la SG y la CIP a LAM del presente estudio con las series de Schuler *et al.,* 2014 y Loghavi *et al.,* 2018

		Schuler *et al., 2014* (122)	**Loghavi *et al., 2018*** (130)	**Presente estudio[§]** (131)
Número de pacientes		386	629	859
Metodología		Exclusión de pacientes que reciben alo-TPH	SG y CIP a LAM sólo en pacientes no tratados	No hay criterios de exclusión
Mediana de seguimiento		No especificado	19,6	18,0 meses
LMMC-MP (%)	LMMC-0	40	43	37
	LMMC-1	49	53	32
	LMMC-2	53	59	46
Anemia (g/dl)	LMMC-0	10,9	10,7	11,0
	LMMC-1	10,7	10,6	11,0
	LMMC-2	9,9	9,9	9,0
CG alto riesgo (%)[#]	LMMC-0	10	11	7
	LMMC-1	14	13	10
	LMMC-2	14	28	27
CPSS alto riesgo (%)*	LMMC-0	0	36	25
	LMMC-1	5	38	27
	LMMC-2	90[†]	84	82
SG (meses)	LMMC-0	31	35	36
	LMMC-1	19	28	30
	LMMC-2	13	19	11
CIP a LAM a 2 años (%)	LMMC-0	7	8[‡]	5
	LMMC-1	18	14[‡]	13
	LMMC-2	36	20[‡]	24

* Sólo disponible en 107/386 (28%) pacientes en Schuler *et al.* (122) y en 666/859 (78%) en el presente estudio (131); † Ningún paciente con LMMC-2 era de bajo riesgo según el índice CPSS, el 10% restante tenía un riesgo intermedio-1; ‡ Estimación; § Los datos de esta serie fueron objeto de publicación previa (Xicoy *et al,* 2018); # Según Such *et al*, 2011 (159).

Abreviaturas: Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; **CG**: citogenética; **CIP:** *cumulative incidence proportion*; **CPSS**: *CMML-specific prognostic scoring system;* **LAM:** leucemia aguda mieloide; **LMMC-MP**: leucemia mielomonocítica crónica mieloproliferativa; **SG**: supervivencia global.

4.3.3 Cálculo del porcentaje de blastos óptimo

Adicionalmente, mediante dos métodos estadísticos diferentes (*MaxStat* y *log-rank*), se pudo identificar un punto de corte óptimo de porcentaje de blastos en MO predictor de SG (blastos del 9%) y de CIP a LAM (blastos del 8%). La robustez de estos dinteles fue validada internamente mediante la técnica de *bootstrapping* en el modelo de SG (p <0,001). Estos **dos puntos de corte respaldan la clasificación de la OMS de 2001 y 2008** (distinción entre LMMC-1 y LMMC-2 según el punto de corte del 10%) y no la OMS de 2016.

Además, el análisis multivariado confirmó el valor del porcentaje de blastos en la MO como factor pronóstico independiente para la SG, con un riesgo significativamente superior en el subtipo LMMC-2 (HR = 2,70). También confirmó el valor pronóstico independiente del resto de variables del CPSS (subtipo FAB, grupo de riesgo citogenético y dependencia transfusional).

Nuestros puntos de corte (8 y 9%) concuerdan con los descritos por Loghavi *et al.* (2018), quienes también identificaron un 8% de blastos medulares como dintel óptimo para predecir la SG y la SLL en su serie de 629 pacientes (130). No obstante, un estudio de ámbito internacional con una cohorte más amplia (1.832 casos) estableció un punto de corte ligeramente inferior (7,5%) mediante la prueba de razón de verosimilitud. Esta mínima discrepancia con los hallazgos de Padron *et al.* (2015) podría explicarse por diferencias en otras variables pronósticas no detalladas por subgrupos (LMMC-0, LMMC-1, LMMC-2) en su estudio, que podrían haber influenciado en el pronóstico (123).

En definitiva y de acuerdo con nuestros resultados, en términos de pronóstico no estaría justificada la separación entre LMMC-0 y LMMC-1. De hecho, este estudio realizado en una de las series más amplias, contribuyó claramente a la eliminación de la categoría LMMC-0 en las clasificaciones de la OMS e ICC de 2022.

5. Caracterización clínica, molecular y del microambiente inflamatorio en la LMMC asociada a enfermedades autoinmunes

5.1 Material y métodos

5.1.1 Selección de los pacientes

Tras la aprobación del protocolo por el comité científico del GESMD, se analizaron 672 pacientes con LMMC incluidos en el RESMD y diagnosticados entre abril de 1991 y abril de 2025. El diagnóstico de LMMC fue realizado en las instituciones participantes de acuerdo con la clasificación de la OMS vigente en el momento del diagnóstico.

Se excluyeron 4 LMMC con EAI que habían sido tratadas con azatioprina más allá de un año previo al diagnóstico de la LMMC por la posible relación de este fármaco con el desarrollo de la LMMC (LMMC-t), mientras que no se excluyeron otros TID (tal y como habían hecho otras publicaciones), al no existir una evidencia sólida que los relacione de forma directa con el desarrollo de la enfermedad, permitiendo así analizar el impacto del contexto inflamatorio crónico *per se* (4,138,139).

Por otro lado, dos pacientes con LMMC-1 y EAI sin marcador clonal ni estudio de subpoblaciones monocitarias fueron excluidos al no cumplir estrictamente con los criterios diagnósticos de LMMC y no poder descartar la presencia de una monocitosis reactiva asociada a EAI.

La cohorte de estudio se categorizó inicialmente en dos grupos en función de la presencia o ausencia de EAI: LMMC-EAI (pacientes con LMMC y diagnóstico definido de EAI) y LMMC-C (LMMC “clásica” o sin EAI). Dado que la exposición al TID era exclusiva de los pacientes con autoinmunidad y con el objetivo de evitar errores de colinealidad en los modelos de regresión de Cox, se diseñó una variable categórica de tres niveles para los análisis de supervivencia: LMMC-C (utilizada como grupo de referencia), LMMC-EAI-noTID (LMMC con EAI sin antecedente de exposición a TID) y LMMC-EAI-TID (LMMC con EAI expuestos a TID). Ello permitió

valorar por separado la influencia pronóstica de la comorbilidad autoinmune frente a la de la inmunodepresión farmacológica en la SG y en el riesgo de mortalidad infecciosa en este subgrupo de pacientes.

5.1.2 Definición de EAI

La presencia de EAI se identificó mediante la revisión de las historias clínicas de cada paciente. Se recogieron solamente EAI con diagnóstico confirmado tras la consulta a un especialista y se excluyeron algunos síntomas o signos de EAI que no cumplían criterios de EAI definida (por ejemplo, el fenómeno de *Raynaud* aislado o la presencia de autoanticuerpos sin clínica). Así, se excluyeron los fenómenos inflamatorios que podrían deberse a otras etiologías (por ejemplo, el pioderma gangrenoso o el eritema nodoso). También fue excluido el hipotiroidismo con ausencia de anticuerpos antitiroideos, así como, las artromialgias inespecíficas sin diagnóstico concluyente. Para el diagnóstico de PTI no se precisaba de la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, de acuerdo con las guías de diagnóstico de esta enfermedad.

Las EAI fueron clasificadas según el tipo de afectación (397,398). Se consideró que la EAI era previa, concomitante o posterior a la LMMC si la EAI había aparecido 3 meses antes, entre 3 meses antes o 3 meses después de la LMMC o más de 3 meses después del diagnóstico de la LMMC, respectivamente, tal y como se ha hecho en otras publicaciones (42,323).

5.1.3 Datos analizados y métodos estadísticos

Se analizaron las características clínicas al diagnóstico, la SG y la CIP a LAM. También se calcularon los índices pronósticos NLR, LMR y PLR en base a las cifras absolutas de los parámetros del hemograma en el momento del diagnóstico de la LMMC.

De las EAI se recogió: el momento del diagnóstico, los órganos afectados, el tratamiento recibido y el tipo de respuesta al tratamiento.

Las características basales se describieron como mediana y el rango total (valor mínimo y máximo) para las variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje para las variables categóricas.

La NGS se realizó con ensayos basados en amplicones o captura. Las librerías se prepararon empleando el panel Oncomine™ (diseño 2020), con la tecnología Ion AmpliSeq™ (Thermo Fisher Scientific, USA) y el panel Haematology OncoKitDx (Health in Code, España), siguiendo las recomendaciones del fabricante. La secuenciación se llevó a cabo en las plataformas Ion Torrent y NextSeq (Illumina), respectivamente. El análisis de los datos se realizó mediante *pipelines* bioinformáticos específicos de cada plataforma (Reporter Software y DataGenomics). Las mutaciones oncogénicas se identificaron tras eliminar errores de secuenciación y de alineamiento, y después de descartar variantes localizadas en regiones altamente variables, con baja cobertura o con una VAF <2%, para descartar la presencia de artefactos técnicos. Asimismo, se excluyeron los polimorfismos de un solo nucleótido (conocido en inglés como, Single Nucleotide Polymorphisms [SNP]) descritos en bases de datos de variación genética humana. La VAF se calculó como el cociente entre el número de lecturas que contenían la variante y el número total de lecturas en dicha posición. Las variantes identificadas se categorizaron según su valor clínico en: patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto, probablemente benignas o benignas, siguiendo criterios de interpretación clínica consensuados y adaptados al contexto onco-hematológico (399). Para los análisis de asociación posteriores sólo se consideraron aquellas variantes categorizadas como patogénicas o probablemente patogénicas.

La técnica NGS se realizó en cada uno de los centros de origen del paciente con el panel disponible en cada centro (arriba mencionados), en el momento del diagnóstico o de forma retrospectiva en aquellos con material genético archivado disponible. Para el análisis estadístico posterior se incluyeron sólo las variantes detectadas en los genes cubiertos por ambos paneles.

Las alteraciones moleculares identificadas mediante NGS se clasificaron según la función biológica del gen afectado en las siguientes categorías: factores de *splicing*, reguladores epigenéticos (incluyendo modificadores de histonas y reguladores de la metilación del ADN), complejo de cohesinas, vías de transducción de señales, factores de transcripción, genes implicados en la reparación del daño del ADN y otras categorías funcionales (90,400).

La respuesta a los AHM (DEC o AZA) se analizó mediante los criterios de respuesta IWG 2015 desarrollados para las SMD/NMP. Los pacientes que habían recibido tratamiento dentro de un ensayo clínico fueron excluidos de este análisis.

La mejoría de la LMMC con el tratamiento de la EAI y viceversa (respuesta de la EAI bajo el tratamiento de la LMMC) se valoró mediante criterios clínicos (mejoría de las citopenias, mejoría sintomática, mejoría de parámetros inflamatorios) detallados en la historia clínica.

Se evaluaron las diferencias en variables clínicas y estado mutacional mediante el análisis Chi-cuadrado para las variables cualitativas y mediante el análisis U de Mann-Whitney para las cuantitativas.

La SG se definió como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la LMMC hasta el fallecimiento por cualquier causa o el último seguimiento. Las funciones de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre las cohortes (LMMC-C frente a LMMC-EAI) y los diferentes subgrupos (según el *índice* CPSS y la exposición al TID) se realizaron mediante el test de *log-rank.*

Para la identificación de factores pronósticos con influencia en la SG se empleó un modelo de riesgos proporcionales de Cox (análisis multivariado). En este modelo se incluyeron variables con relevancia clínica y biológica contrastada: clasificación de la FAB, clasificación de la OMS, dependencia transfusional y el riesgo citogenético según el modelo CPSS.

La comparación de las causas de fallecimiento (infección, hemopatía y otras) entre los grupos se analizó mediante pruebas de asociación para variables cualitativas (test exacto de Fisher). Para evaluar la influencia de TID en la mortalidad de causa específica, se calculó el riesgo relativo (RR).

La CIP a LAM se analizó mediante el método de riesgos competitivos, considerando a los pacientes que progresaron a LAM como el evento principal, a los pacientes vivos sin progresión a LAM como censuras y a los pacientes fallecidos sin progresión a LAM como eventos competitivos. El tiempo hasta el diagnóstico de

LAM se definió como los meses desde el diagnóstico de la LMMC hasta la progresión a LAM. Se utilizó la prueba de Fine-Gray para comparar estas curvas.

Para evaluar la capacidad discriminatoria de cada índice en la predicción de LMMC con EAI asociada, se realizó un análisis de curvas *receiver operating characteristic* (ROC). Se calculó el área bajo la curva (AUC) con un IC del 95% (IC 95%) para determinar la precisión global del biomarcador.

La identificación del punto de corte óptimo predictor de SG para cada índice inflamatorio se realizó mediante un proceso de validación en dos etapas. Inicialmente, se consideró el cuartil 3 (Q3) como punto de corte. Posteriormente, con el fin de optimizar la capacidad discriminativa, se empleó el método de *MaxStat*. Para mitigar el sesgo derivado de la evaluación de múltiples umbrales (fenómeno del 'mínimo valor *p*'), el punto de corte definitivo se determinó maximizando el estadístico chi-cuadrado de la prueba de *log-rank* para la SG.

La evaluación comparativa del rendimiento pronóstico entre el modelo CPSS estándar y su versión modificada (con la adición del NLR) se realizó mediante un análisis multiparamétrico. En primer lugar, se estimó la capacidad discriminativa mediante el índice de concordancia de *Harrell* (C-index) y el AUC, derivada de la curva ROC basados en las puntuaciones de riesgo de la regresión de Cox. En segundo lugar, la selección del modelo óptimo y su bondad de ajuste se determinaron mediante el Criterio de Información de Akaike (AIC), derivado del log-verosimilitud y ajustado por la complejidad del modelo. Así, se identificó como superior aquel modelo que presentó el menor valor de AIC, al representar de manera más eficiente el equilibrio entre la capacidad informativa y el número de variables predictoras incluidas.

Se empleó el tiempo de supervivencia media restringida (RMST; en inglés, *restricted mean survival time*) para estimar la supervivencia media en los pacientes con CPSS intermedio-1, proporcionando una mejor cuantificación del beneficio en supervivencia media, independientemente del comportamiento de las tasas de riesgo (*hazard*) a lo largo del tiempo.

El nivel de significación se estableció en 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete SPSS 24 para Windows y el software R versión 4.5.2.

5.2 Resultados

5.2.1 Características de las EAI

La incidencia de EAI fue del 14,6% con una mediana de edad al diagnóstico de 67,5 (26-88) años. El número medio de EAI por paciente fue 1,2 (rango: 1,0-3,0) y el de afectaciones orgánicas de 1 (rango: 1-3). El total de EAI fue de 116: 87 (75%) previas, 14 (12%) concomitantes y 15 (13%) posteriores al diagnóstico de la LMMC. La mediana de tiempo entre la LMMC y la EAI fue de 22 meses (rango: 0-604). El 25% de las EAI se diagnosticaron en un intervalo de tiempo de ±1 año respecto al diagnóstico de la LMMC, mientras que el 50% de los casos se concentraron en un intervalo de ±4 años.

Las EAI más frecuentes fueron: PTI 26/116 (22%), polimialgia reumática 14/116 (12%), artritis reumatoide 9/116 (8%), poliartritis seronegativa 6/116 (5%), arteritis de Horton 6/116 (5%) y psoriasis 6/116 (5%). El grupo más frecuente según la afectación orgánica fueron las EAI musculoesqueléticas 36/116 (31%), seguido de los trastornos hematológicos inmunomediados 35/116 (30%). El resto de EAI y sus frecuencias se detallan en la Tabla 12.

La mediana de tratamientos recibidos fue de 1 (rango: 0-5). Setenta y una EAI recibieron TID (65%) y 38 tratamiento local o no recibieron ninguno. La proporción de pacientes que recibieron TID fue parecida en los 3 subgrupos: 71% en la EAI diagnosticada previamente a la LMMC, 67% en la concomitante y 60% en la posterior.

Sesenta y seis de las 71 EAI tratadas sistémicamente (93%) recibieron GC en algún momento de su evolución. Cuarenta de 54 pacientes (74%) respondieron a GC y 14/54 (26%) no lo hicieron (respuesta desconocida en 12). El 35% de las EAI recayeron tras respuesta inicial a GC (14/40). El 42% de las EAI precisaron de más de una línea de tratamiento, en su mayoría del grupo “musculoesqueléticas” y el grupo “trastornos hematológicos inmunomediados”.

Otros tratamientos recibidos fueron (número de casos): inmunoglobulinas intravenosas (10), metotrexato (9), rituximab (7), azatioprina (4), danazol (4), ATPO

(4), esplenectomía (4), recambios plasmáticos (2), hidroxicloroquina (1), salazopirina (1), colchicina (1), vedolizumab (1) y adalimumab (1).

Tabla 12. Tipos y frecuencia de las enfermedades autoinmunes de la cohorte actual

Clasificación de las EAI, n (%)	Número de casos por EAI
Musculoesqueléticas: 36 (31)	Polimialgia reumática: 14 Poliartritis seronegativa: 6 Artritis reumatoide: 9 Artritis psoriásica: 4 Espondilitis anquilopoyética: 3
Trastornos hematológicos inmunomediados: 35 (30)	Anemia hemolítica autoinmune: 4 Púrpura trombocitopénica inmune: 26 Púrpura trombocitopénica trombótica: 2 Síndrome antifosfolípido: 3
Enfermedades del tejido conectivo y sistémicas clásicas: 11 (9)	Lupus eritematoso sistémico: 3 Síndrome de Sjögren: 4 Esclerosis sistémica: 2 Dermatomiositis: 1 Síndrome antisintetasa: 1
Vasculitis: 10 (9)	Vasculitis de Horton: 6 Vasculitis leucocitoclástica: 2 Enfermedad de Behçet: 1 Vasculitis primaria de SNC: 1
Cutáneas: 9 (8)	Psoriasis: 6 Lupus discoide: 1 Liquen plano: 2
Gastrointestinales: 7 (6)	Colitis ulcerosa: 3 Celiaquía: 1 Hepatitis autoinmune: 1 Anemia perniciosa: 2
Endocrinas: 6 (5)	Hipotiroidismo autoinmune/ Tiroiditis de Hashimoto: 5 Enfermedad de Addison: 1
Neurológicas: 1 (1)	Síndrome de Guillain-Barré: 1
Renales: 1 (1)	Enfermedad de Berger: 1

Abreviaturas: EAI: enfermedad autoinmune. **SNC**: sistema nervioso central.

Las EAI que recibieron más líneas de tratamientos fueron: cinco PTI (3 líneas), una anemia hemolítica autoinmune (AHAI) que precisó 3 líneas y dos artritis psoriásicas que precisaron 3 TID.

Las vasculitis tenían unas características especiales: una mayor proporción de LMMC con índice CPSS de alto riesgo (55,6% en vasculitis *vs.* 18,0% en el resto de EAI [p = 0,032]) y una SG significativamente peor [mediana (IC 95%): 46 (25, 66) *vs.* 68 (50, 85) meses (p = 0,038)]. No se observaron diferencias en el resto de características basales estudiadas considerando los diferentes tipos de EAI.

5.2.2 PTI y LMMC

Se evidenciaron 26 LMMC con PTI asociada, con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años (rango: 26-88) y un tiempo mediano respecto al diagnóstico de la LMMC de 35,5 meses (rango: 1,0-185,0). Cinco fueron diagnosticadas concomitantemente a la LMMC, 17 previas a ésta y 4 posteriores. Diez de 26 casos (38%) presentaban otra EAI sobreañadida.

En relación al tratamiento, el 100% de los casos evaluables (23/23) fue tratado con GC. Otros tratamientos recibidos fueron: inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) (7), esplenectomía (4), danazol (4), ATPO (4), rituximab (3) y azatioprina (2). No se disponía de datos sobre el tratamiento en 3 pacientes.

El 59% (13/22) respondieron a GC (no se disponía de datos de respuesta de un paciente). Ocho de los 13 pacientes (63%) recayeron tras la respuesta inicial a los GC. El 83% (16/22) precisaron de una segunda línea de tratamiento y 5/21 (24%) una tercera. Dos de los pacientes que no respondieron a GC no recibieron más tratamientos por presentar una trombocitopenia moderada.

Dos de 3 pacientes respondieron a rituximab y el tercero presentó respuesta inicial, pero recayó varios meses después de finalizar el tratamiento. La tasa de respuesta a los ATPO fue del 50% (2/4) y a la esplenectomía del 100% (4/4). No se disponía de datos de respuesta a inmunoglobulinas y no hubo ningún paciente multirrefractario.

Las PTI que se diagnosticaron previamente a LMMC presentaban menor tasa de refractariedad a GC respecto al resto: 4/13 (31%), 3/5 (60%) y 2/4 (50%), respectivamente. En el subgrupo de pacientes en los que la PTI se diagnosticó desde un año antes hasta 67 meses después de la LMMC, la tasa de respuesta a GC fue del 40% (4/10) (periodo representado con flecha azul claro en la Figura 13).

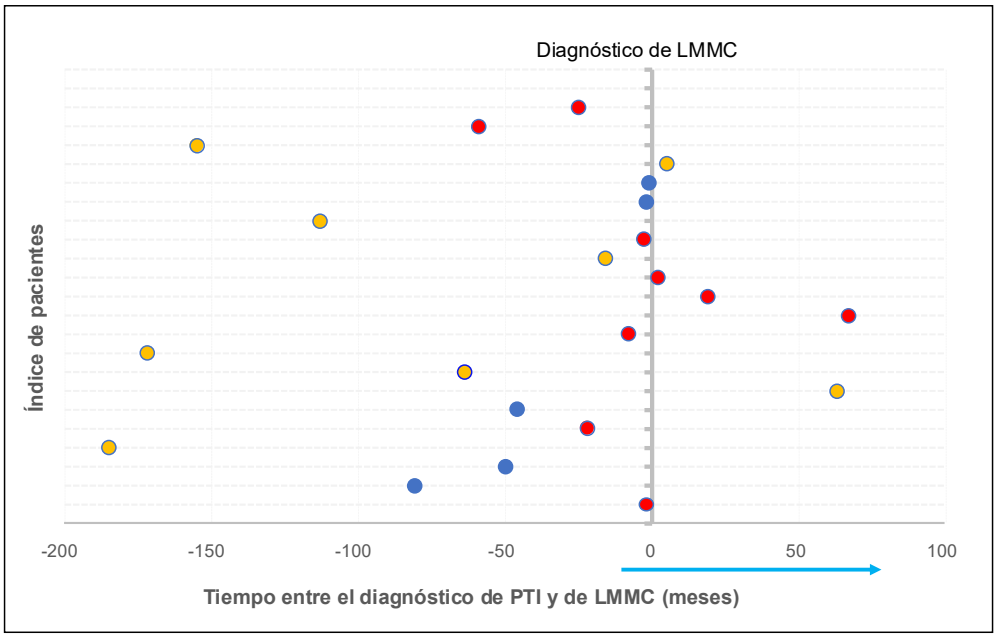


Figura 13. Respuesta a GC en la PTI según su presentación temporal respecto al diagnóstico de la LMMC. El eje X representa el intervalo cronológico (meses) entre el diagnóstico de la PTI y el diagnóstico de la LMMC (punto 0). Los puntos azules indican respuesta mantenida; los amarillos, respuesta inicial seguida de recaída; y los rojos, ausencia de respuesta a GC.

Abreviaturas: GC: glucocorticoides; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **PTI:** púrpura trombocitopènica inmune.

Dos pacientes con PTI recibieron AZA como tratamiento de la trombocitopenia: uno tras fracaso a GC e IGIV y otro tras fracaso a GC y a ATPO. Las dos trombocitopenias presentaron respuesta completa. Uno de los pacientes mantenía la respuesta en el momento de este análisis y se encontraba bajo el 35º ciclo de AZA y el otro paciente mantuvo la RC, pero progresó a LAM tras 35 ciclos.

Las características propias de la LMMC asociada a PTI se detallan en la Tabla 13. La mediana de edad de diagnóstico de la LMMC fue de 70 años, sin un predominio en el sexo. El 50% de los casos se clasificaron como LMMC-MD. La mayoría de las LMMC con PTI presentaban un predominio de características de bajo riesgo: LMMC-1 24/26 (92%), CPSS de bajo riesgo 19/26 (73%), CPSS-Mol de bajo riesgo 7/7 (100%), BLAST de bajo riesgo 12/25 (50%), BLAST-Mol de bajo riesgo 7/8 (88%) y BLAST-BT de bajo riesgo 4/8 (50%). Ningún caso presentaba alteraciones citogenéticas de alto riesgo y 3/26 (12%) presentaban dependencia transfusional.

Tabla 13. Características basales, tratamiento y evolución de la cohorte de pacientes con LMMC y PTI asociada

Sexo masculino, n (%)	14/26 (54)
Edad, mediana (rango)	70 (40, 88)
Clasificación OMS, n (%)	
LMMC-1	24/26 (92)
LMMC-2	2/26 (8)
Clasificación FAB, n (%)	
LMMC-MD	13/26 (50)
LMMC-MP	13/26 (50)
Blastos en MO, mediana (rango)	3 (0, 12)
Blastos en SP, mediana (rango)	0 (0, 2)
CPSS, n (%)	
Bajo riesgo	19/21 (90)
Alto riesgo	2/21 (10)
CPSS-Mol, n (%)	
Bajo riesgo	7/7 (100)
Alto riesgo	0/7 (0)
Cariotipo, n (%)	
Normal	17/23 (74)
Anormal	6/23 (26)
Alto riesgo	0/23 (0)
BLAST, n (%)	
Bajo riesgo	12/25 (48)
Intermedio	9/25 (36)
Alto riesgo	4/25 (16)
BLAST-Mol, n (%)	
Bajo riesgo	7/8 (88)
Alto riesgo	1/8 (13)
BLAST-BT, n (%)	
Bajo riesgo	4/8 (50)
Intermedio	3/8 (38)
Alto riesgo	1/8 (13)
Cifras hemoperiféricas, mediana (rango)	
Hemoglobina (g/dL)	12,2 (7,6-15,7)
Plaquetas (× 10^9/L)	92 (13-477)
Leucocitos (× 10^9/L)	12,0 (3,5-62,5)
Neutrófilos (× 10^9/L)	5,4 (0,7-18,0)
Linfocitos (× 10^9/L)	2,2 (0,3-5,3)
Monocitos (× 10^9/L)	2,1 (1,3-20,0)
LMMC-OM, n (%)	0 (0)
DT, n (%)	
Hematíes	3/26 (12)
Plaquetas	2/26 (8)
Tratamientos, mediana (rango)	1 (0-2)
Mutaciones por NGS, mediana (rango)	2 (1-4)
Estado *TET2*, n (%)	
Wild-type	3/8 (38)
Unihit	3/8 (50)
Multihit	2/8 (13)
Exposición a AHM	3/26 (12)
Transformación a LAM, n (%)	5/25 (20)

Causa de fallecimiento, n (%)	
Hemopatía	2/11 (18)
Infecciones	5/11 (45)
Cardiovascular	0/11 (0)
Hemorragia	2/11 (18)
Otras	2/11 (18)
Desconocida	4/11 (36)

Abreviaturas: AHM: agentes hipometilantes; **BLAST**: *blast leukocytes anemia stratification tool;* **BLAST-BT**: *blast leukocytes anemia stratification tool, blast transformation*; **BLAST-Mol**: *molecular blast leukocytes anemia stratification tool;* **CPSS:** *CMML-specific prognostic scoring system;* **CPSS-Mol:** *molecular CMML-specific prognostic scoring system;* **DT**: dependencia transfusional; **FAB**: *French-American-British;* **LAM**: leucemia aguda mieloide; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **LMMC-MD**: leucemia mielomonocítica crónica mielodisplásica, **LMMC-MP:** leucemia mielomonocítica crónica mieloproliferativa; **LMMC-OM**: leucemia mielomonocítica crónica oligomonocítica; **MO**: médula ósea; **NGS**: *next-generation sequencing*; **OMS**: Organización Mundial de la Salud; **PTI:** púrpura trombocitopénica inmune; **SP**: sangre periférica.

En el estudio de NGS, la mediana de mutaciones fue de 2 (rango: 1-4). Cinco de 8 pacientes presentaban mutaciones de *TET2* (63%). Uno de ocho (13%) presentaba *TET2 multihit*. Merece la pena mencionar que 4/8 PTI presentaban mutación en *KRAS*, y en 3 de ellas, ésta se presentó como la única alteración molecular. El cuarto paciente presentaba la mutación de *KRAS* en un subclon con VAF 9,76% y presentaba mutación en *NRAS* con VAF 32,06% (clon mayoritario). Ninguno de los 3 pacientes con únicamente mutación en *KRAS* consiguió una respuesta sostenida con GC. Sus características se encuentran detalladas en la Tabla 14.

Tabla 14. **Características clínicas de los pacientes con LMMC y PTI asociada con mutación de *KRAS* única**

	CASO 1	**CASO 2**	**CASO 3**
Edad PTI (años)	26	62	65
Respuesta al tratamiento PTI	Respuesta inicial a GC, pero recaída posterior	No respuesta ni a GC ni a ATPO	No respuesta ni a GC ni a ATPO
Tratamiento definitivo PTI	Esplenectomía	Esplenectomía	Azacitidina
Edad LMMC (años)	40	64	67
Subtipo LMMC	LMMC-1 MD	LMMC-1 MP	LMMC-1 MD
Riesgo según CPSS y CPSS-Mol	Bajo	Bajo	Bajo
Mutación *KRAS*	p.Lys117Asn (44,02%)	p.Gly12Asp (39%)	ND (35,03%)
Citogenética	Normal	Normal	Normal
Trombocitopenia al diagnóstico LMMC	No	No	Sí
Tratamiento LMMC	No precisó tratamiento	Hidroxiurea con respuesta	Azacitidina con respuesta

Abreviaturas: ATPO: análogos de la trombopoyetina; **CPSS**: *CMML-specific prognostic scoring system;* **CPSS-Mol**: *molecular CMML-specific prognostic scoring system;* **GC:** glucocorticoides; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **MD**: mielodisplásica; **MP**: mieloproliferativa; **ND**: no disponible; **PTI:** púrpura trombocitopénica inmune.

Los 3 pacientes tratados con AZA alcanzaron la RC de la LMMC. La indicación del fármaco fue la trombocitopenia refractaria en dos casos y otros síntomas sistémicos en el tercero. Uno de ellos corresponde al "Caso 3" (Tabla 14) con *KRAS* mutado que continúa en tratamiento en el momento actual, cuya evolución está representada en la Figura 14. El segundo paciente (sin datos moleculares disponibles) perdió la respuesta tras 13 ciclos de tratamiento, progresó a LAM y falleció a los 3 meses del fin de la AZA. La tercera paciente, que presentaba mutaciones de *TET2* (VAF 39%) y *CBL* (VAF 38%), perdió la respuesta tras 46 ciclos de tratamiento y progresó a LAM.

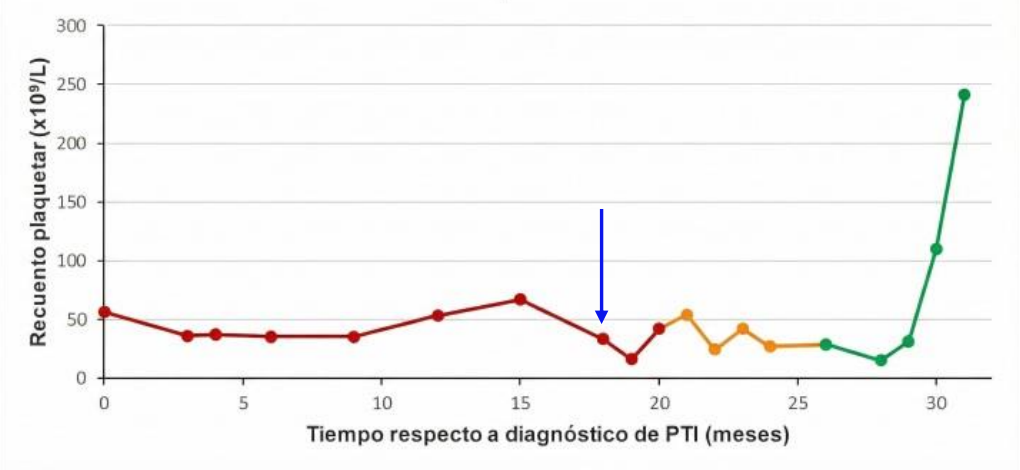


Figura 14. **Cinética de la cifra plaquetar y la respuesta terapéutica secuencial en un paciente con PTI y LMMC (Caso 3).** El eje X representa el tiempo (meses) respecto al diagnóstico de la PTI. Los colores de la línea indican los diferentes esquemas terapéuticos: GC (rojo), eltrombopag (naranja) y AZA (verde). La flecha azul señala el momento del diagnóstico de la LMMC.

Abreviaturas: AZA: azacitidina; **GC:** glucocorticoides; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **PTI:** púrpura trombocitopènica inmune.

En el subgrupo de LMMC con PTI asociada, la mediana de SG a los 5 años (IC 95%) fue del 32% (30%-34%). Cinco de 25 (20%) se transformaron a LAM. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la progresión a LAM fue de 21,5 meses (rango: 11,1-57,3). La causa de fallecimiento predominante fue la infección 5/11 (45%) y sólo 2/11 pacientes (18%) fallecieron por hemorragia, uno con trombocitopenia grave secundaria a progresión a LAM y el otro por un ictus hemorrágico con cifra de plaquetas normales, dado que la PTI estaba resuelta en ese momento.

5.2.3 Comparación entre LMMC-C y LMMC-EAI

5.2.3.1 Características clínicas

En la Tabla 15 se comparan las principales características de los pacientes con LMMC-C y LMMC-EAI. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables clínicas al diagnóstico: edad, sexo, clasificación de la OMS y de la FAB, CPSS, CPSS-Mol, BLAST, BLAST-Mol, cariotipo o cifras hemoperiféricas. Ochenta y uno de 466 (17%) LMMC-C y 14/51 (27%) LMMC-EAI recibieron tratamiento hipometilante. En su mayoría recibieron AZA (84/89 en LMMC-C y 13/14 en LMMC-EAI). La mediana (rango) de ciclos de AHM recibidos fue de 9 (1-48) en LMMC-C *vs.* 15 (1-46) en LMMC-EAI.

Tabla 15. Comparación de características basales, tratamiento y evolución de la serie global, LMMC-C y LMMC-EAI

	Serie global (n = 672)	LMMC-C (n = 574)	LMMC-EAI (n = 98)	Valor *p*
Sexo masculino, n (%)	420/672 (63)	360/574 (63)	60/98 (61)	0,778
Edad, mediana (rango)	75 (29-98)	75 (29-98)	74 (40-90)	0,279
Subtipo OMS, n (%)				
LMMC-1	570/672 (85)	485/574 (85)	85/98 (87)	0,592
LMMC-2	101/672 (15)	88/574 (15)	13/98 (13)	
Subtipo FAB, n (%)				
LMMC-MD	443/672 (66)	383/574 (67)	60/98 (61)	0,288
LMMC-MP	229/672 (34)	191/574 (33)	38/98 (39)	
CPSS, n (%)				
Bajo/Int-1	440/584 (75)	373/495 (75)	67/89 (75)	0,875
Int-2/Alto	144/584 (25)	122/495 (25)	22/89 (25)	
CPSS-Mol, n (%)				
Bajo/Int-1	100/179 (56)	78/144 (54)	22/35 (63)	0,353
Int-2/Alto	79/179 (44)	66/144 (46)	13/35 (37)	
BLAST, n (%)				
Bajo	280/661 (42)	239/465 (42)	41/96 (43)	0,883
Intermedio	210/661 (32)	178/465 (31)	32/96 (33)	
Alto	171/661 (26)	148/465 (26)	23/96 (24)	
BLAST-Mol, n (%)				
Bajo	82/182 (45)	62/147 (43)	19/35 (54)	0,442
Intermedio	77/182 (42)	65/147 (45)	12/35 (34)	
Alto	23/182 (13)	19/147 (13)	4/35 (11)	
BLAST-BT, n (%)				
Muy bajo	5/186 (3)	4/151 (3)	1/35 (3)	0,923
Bajo	78/186 (42)	62/151 (41)	16/35 (46)	
Intermedio	50/186 (27)	40/151 (26)	10/35 (29)	
Alto	22/186 (12)	18/151 (12)	4/35 (11)	
Muy alto	31/186 (17)	27/151 (18)	4/35 (11)	
Blastos en MO, mediana (rango)	3 (0, 19)	3 (0, 19)	3 (0, 17)	0,784

	Serie global (n = 672)	LMMC-C (n = 574)	LMMC-EAI (n = 98)	Valor *p*
Blastos en SP, mediana (rango)	0 (0, 19)	0 (0, 19)	0 (0, 2)	0,429
Cariotipo, n (%)				
Normal	446/576 (77)	384/490 (78)	62/86 (72)	0,199
Anormal	130/576 (23)	106/490 (22)	24/86 (28)	
Citogenética de alto riesgo, n (%)	55/576 (10)	48/490 (10)	7/86 (8)	0,620
Cifras hemoperiféricas, mediana (rango)				
Hemoglobina (g/dL)	11,3 (4,9-7,5)	11,3 (4,9-17,5)	11,7 (6,3-15,7)	0,104
Plaquetas (× 10^9/L)	117 (6-1037)	117 (6-1037)	120 (13-982)	0,935
Leucocitos (× 10^9/L)	9,4 (2,4-156,0)	9,3 (2,4-156,0)	10,6 (2,6-72,8)	0,620
Neutrófilos (× 10^9/L)	4,5 (0,2-118,0)	4,5 (0,2-118,0)	4,8 (0,5-49,5)	0,814
Linfocitos (× 10^9/L)	2,1 (0,3-24,6)	2,1 (0,5-24,6)	2,1 (0,3-7,8)	0,416
Monocitos (× 10^9/L)	2,1 (0,5-50,0)	2 (0,5-50,0)	2,1 (0,5-39,0)	0,531
LMMC-OM, n (%)	24/670 (4)	23/574 (4)	2/96 (2)	0,356
DT, n (%)				
Hematíes	74/592 (13)	66/494 (13)	8/98 (8)	0,295
Plaquetas	39/649 (6)	33/554 (6)	6/95 (6)	0,892
Nº ttos LMMC, mediana (rango)	1 (0, 4)	1 (0, 4)	1 (0, 3)	0,108
Exposición a HMA, n (%)	95/517 (18)	81/466 (17)	14/51 (27)	0,075
Respuesta AHM, n (%)				
TRG	37/64 (56)	28/52 (54)	9/12 (75)	
RC	14/64 (22)	9/52 (17)	5/12 (42)	
RP	7/64 (11)	6/52 (12)	1/12 (8)	
RMP	4/64 (6)	4/52 (8)	0/12 (0)	0,181
BC	10/64 (26)	8/52 (15)	2/12 (17)	
Desconocida	2/64 (3)	1/52 (2)	1/12 (8)	
No respuesta	27/64 (42)	24/52 (46)	3/12 (25)	
No evaluable	31/95 (33)	29/81 (36)	2/14 (14)	
Duración respuesta a AHM, mediana (rango)	18 (2, 96)	16 (2, 96)	22 (12, 52)	0,651
Alo-TPH, n (%)	35/517 (7)	29/466 (6)	6/51 (12)	0,131
Causa de éxitus, n (%)				
Hemopatía	118/432 (20)	104/376 (28)	14/56 (25)	
Infección	96/432 (21)	79/376 (21)	17/56 (30)	
Cardiovascular	2/432 (0,4)	2/376 (1)	0/56 (0)	0,419
Hemorragia	31/432 (5)	27/376 (7)	4/56 (7)	
Otras	106/432 (23)	94/376 (25)	12/56 (21)	
Desconocida/ND	79/432 (16)	70/376 (19)	9/56 (16)	
Transformación, n (%)	107/531 (20)	89/433 (21)	18/98 (18)	
LAM	105/531 (20)	103/433 (18)	17/98 (18)	0,897
MF	2/531 (0,4)	1/433 (0.2)	1/98 (1)	

Abreviaturas: AHM: agentes hipometilantes; **Alo-TPH:** trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; **BC**: beneficio clínico; **BLAST**: *blast leukocytes anemia stratification tool;* **BLAST-BT**: *blast leukocytes anemia stratification tool, blast transformation;* **CPSS**: CMML-specific prognostic scoring system; **DT**: dependencia transfusional; **EAI:** enfermedad autoinmune; **FAB**: *French-American-British*; **Int-1/2:** intermedio-1/2; **LAM:** leucemia aguda mieloide; **LMMC-C:** leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI:** leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune; **LMMC-MD**: leucemia mielomonocítica crónica mielodisplásica; **LMMC-MP:** leucemia mielomonocítica crónica mieloproliferativa; **LMMC-OM:** leucemia mielomonocítica crónica oligomonocítica; **MF**: mielofibrosis; **MO:** médula ósea; **Nº ttos**: números de tratamientos; **ND:** no disponible; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **RC:** respuesta completa; **RMP**: respuesta medular parcial; **RP**: respuesta parcial; **SP**: sangre periférica; **TRG**: tasa de respuesta global.

La respuesta a los AHM fue mejor en los pacientes con LMMC-EAI respecto a aquellos con LMMC-C, 9/12 (75%) y 28/52 (54%), con RC en 5/12 (42%) y 9/52 (17%), respectivamente, aunque sin diferencias estadísticamente significativas *(p* = 0,181). Tampoco las hubo en términos de respuesta entre la LMMC-MD y la LMMC-MP, en ninguno de los dos grupos, ni en la duración de la respuesta a los AHM entre la LMMC-C y LMMC-EAI. Treinta y cinco pacientes recibieron un alo-TPH (7%), 29 en el grupo de LMMC-C (6%) y 6 (12%) en el de LMMC-EAI.

De los pacientes con LMMC activa durante la administración de TID para la EAI, ninguno (0/22) mejoró de los síntomas o signos de su LMMC mientras recibía tratamiento inmunosupresor para la EAI.

5.2.3.2 Perfil molecular

Se disponía de datos moleculares de 184/672 pacientes (27% de la serie): 148 con LMMC-C y 36 con LMMC-EAI, con un total de 572 mutaciones en 32 genes.

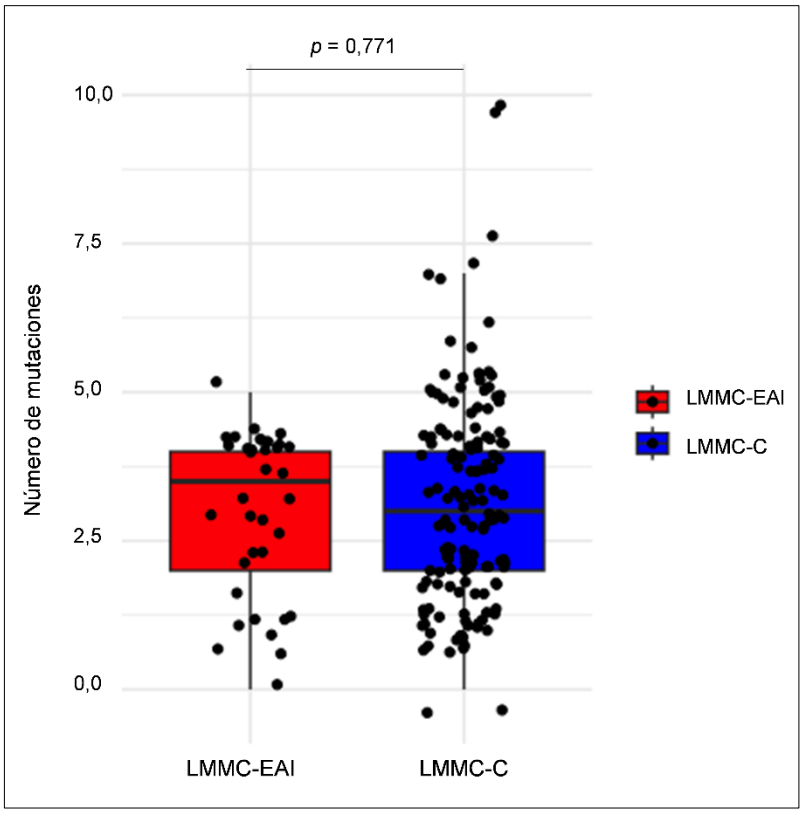


Figura 15. Comparación entre pacientes con LMMC-C y LMMC-EAI según el número de mutaciones. Diagrama de caja (*box plot*) y dispersión de puntos que representa el número total de mutaciones detectadas por NGS en ambas cohortes. Las diferencias se analizaron mediante el test de U de Mann-Whitney. LMMC-C representada en azul y LMMC-EAI en rojo.

Abreviaturas: LMMC-C: leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI:** leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune; **NGS**: *next-generation sequencing.*

No se identificaron diferencias en el número de mutaciones entre los grupos LMMC-C y LMMC-EAI: 3 (rango: 0-10) y 3 (rango: 0-5), respectivamente (Figura 15). Tampoco los pacientes con LMMC-EAI que habían recibido TID presentaban mayor número de mutaciones: 3 (rango: 1-4).

No se evidenciaron diferencias entre la LMMC-EAI y la LMMC-C en la distribución de mutaciones somáticas concretas (Figura 16), salvo una tendencia a mayor frecuencia de *KRAS* (p = 0,06) en LMMC-EAI, por las 4 PTI descritas previamente.

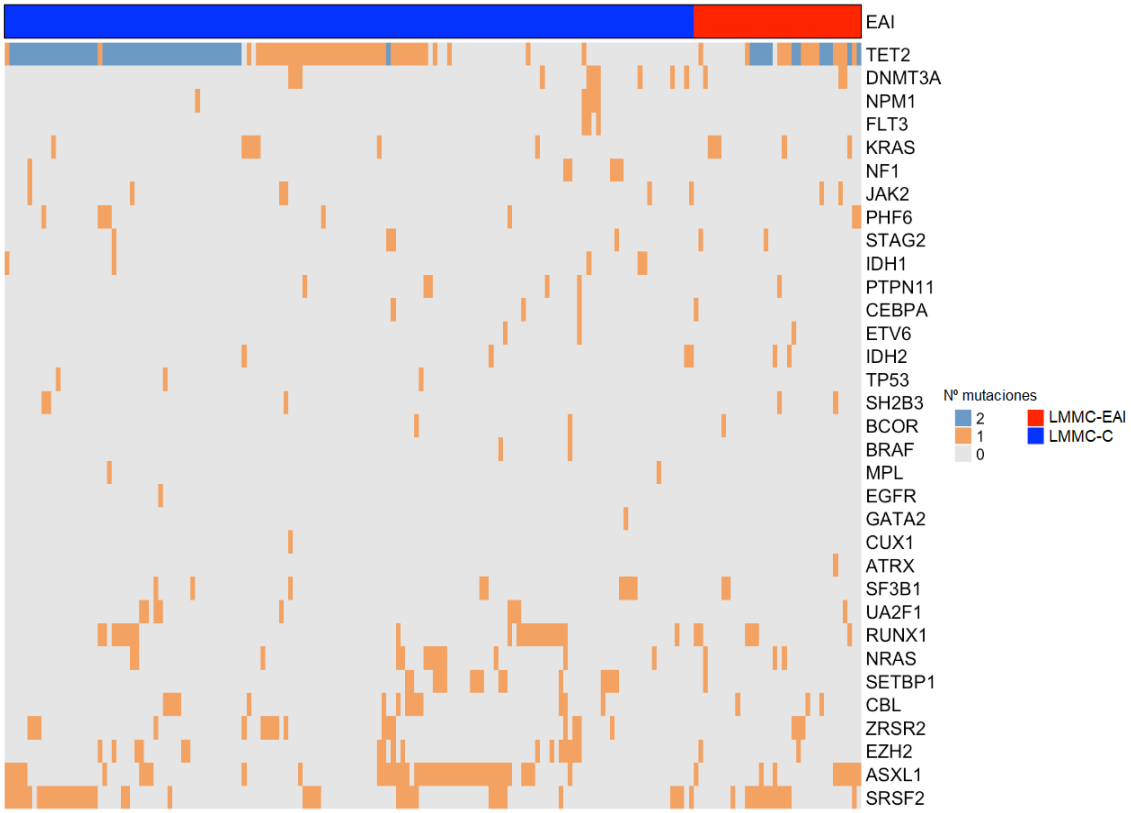


Figura 16. Mapa de calor (*heatmap)* de la distribución de las mutaciones somáticas en la LMMC-C y la LMMC-EAI. Cada columna representa un paciente individual y cada fila un gen analizado mediante NGS. La barra superior identifica la cohorte de pertenencia: LMMC-C (azul) y LMMC-EAI (rojo). El color naranja indica mutación única y el azul claro indica más de una mutación en el mismo gen.

Abreviaturas: EAI: enfermedad autoinmune; **LMMC-C:** leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI:** leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune; **NGS:** *next-generation sequencing.*

La Figura 17 muestra la distribución de las diferentes mutaciones somáticas. Las más frecuentes fueron: *TET2* (117/184), *SRSF2* (53/184), *ASXL1* (52/184), *RUNX1* (28/184), sin diferencias entre los grupos; en LMMC-C: *TET2* (93/148, 63%), *ASXL1* (43/148, 29%), *SRSF2* (41/148, 28%), *RUNX1* (22/148, 15%); en LMMC-EAI: *TET2* (24/36, 67%), *SRSF2* (12/36, 33%), *ASXL1* (9/36, 25%), *RUNX1* (6/36, 17%).

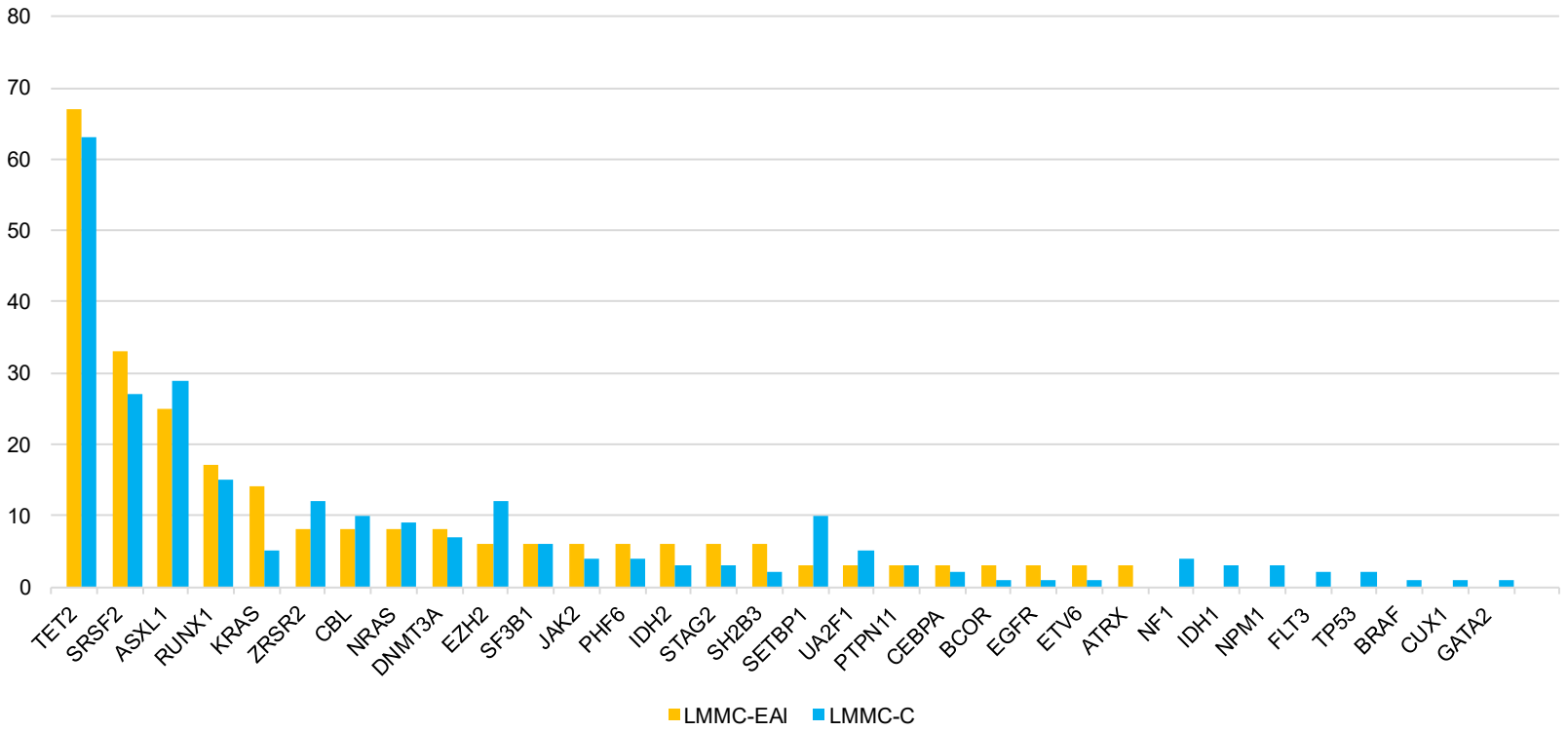


Figura 17. Distribución de las mutaciones somáticas entre la LMMC-C y la LMMC-EAI. Diagrama de barras que representa la frecuencia de variantes detectadas mediante NGS. Las barras amarillas corresponden a la cohorte LMMC-EAI y las azules a la cohorte LMMC-C.

Abreviaturas: LMMC-C: leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI:** leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune; **NGS**: *next-generation sequencing.*

En la cohorte global, los pacientes con mutaciones en la vía RAS (*NRAS*, *KRAS* y *CBL*) presentaban una cifra de plaquetas al diagnóstico significativamente menor respecto a las LMMC sin mutaciones en la vía RAS (mediana, rango): 95 $\times 10^9$/L (7, 298) en el subgrupo con estas mutaciones *vs.* 126 $\times$ 10^9/L (18, 982) en el grupo sin mutaciones en la vía RAS (p <0,001) (Figura 18).

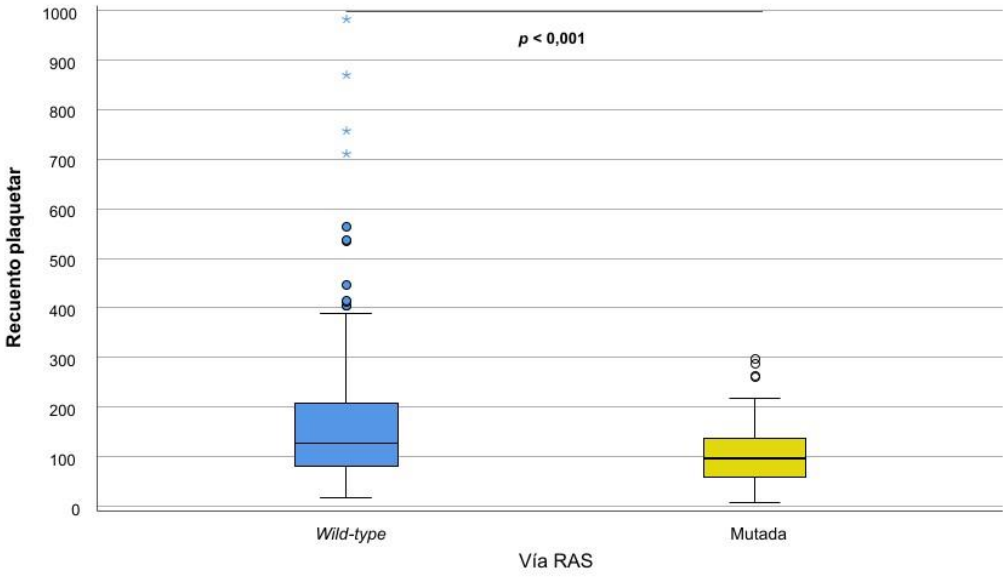


Figura 18. Relación entre presencia de mutaciones en la vía RAS y la cifra plaquetar al diagnóstico de la LMMC. Diagrama de caja (*box plot*) que compara la cifra de plaquetas según el estado mutacional de la vía RAS (*NRAS, KRAS* y *CBL*). Las diferencias se evaluaron mediante el test de U de Mann-Whitney. Vía RAS mutada se representa en amarillo y *wild-type* en azul.

Abreviaturas: LMMC-C: leucemia mielomonocítica crónica

No se identificaron diferencias en la VAF de ninguna de las mutaciones entre los grupos LMMC-C y LMMC-EAI. Solamente se observó una tendencia a mayor VAF de *ASXL1* en la LMMC-C (VAF 39%) respecto a la LMMC-EAI (VAF 25%) (p = 0,0599) (Figura 19).

Según su clasificación funcional, predominaban las mutaciones en la metilación del ADN y en factores de *splicing* en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos (Tabla 16 y Figura 20).

De acuerdo con la clasificación genómica de Lanino *et al.* (2023) (68), tampoco se observaron diferencias entre los diferentes grupos funcionales, y sólo una tendencia en la proporción de pacientes con mutaciones de alto riesgo (tipo LAM, *TP53* o

cariotipo complejo) en el grupo LMMC-C (Figura 21). La presencia de mutaciones tipo CHIP (DTA: *DNMT3A, TET2, ASXL1*) fue también similar en ambos grupos.

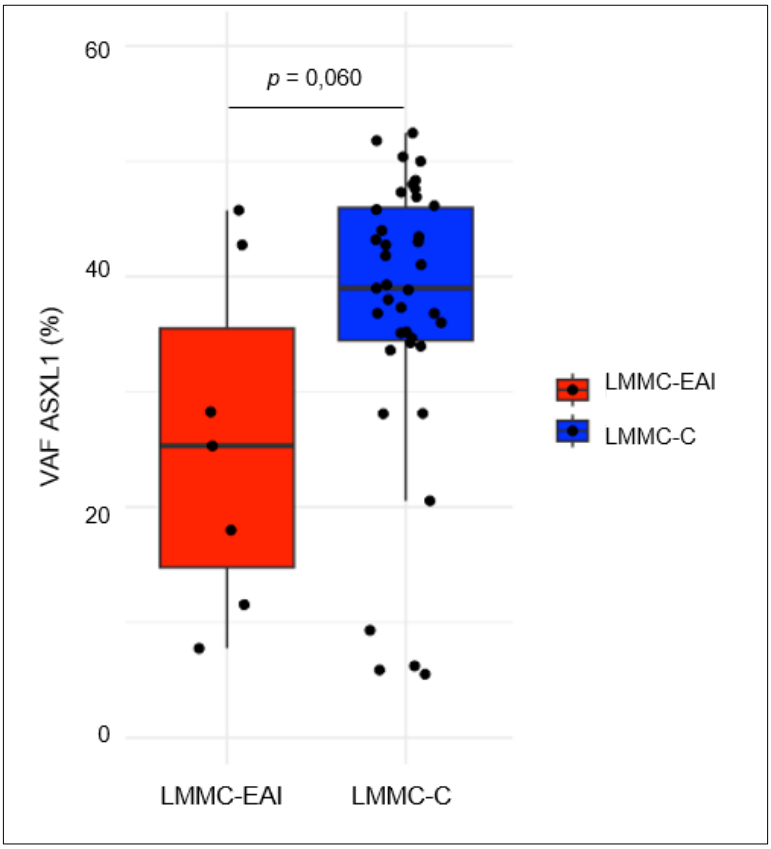


Figura 19. Comparación de la VAF de *ASXL1* entre la LMMC-C y la LMMC-EAI. Diagrama de caja (*box plot*) y dispersión de puntos que representa la VAF del gen ASXL1 detectada mediante NGS. Las diferencias se evaluaron mediante el test de U de Mann-Whitney. LMMC-C representada en azul y LMMC-EAI en rojo.

Abreviaturas: LMMC-C: leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI**: leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune; **NGS**: *next-generation sequencing;* **VAF:** *variant allele frequency.*

Tabla 16. Clasificación funcional de las 572 mutaciones somáticas de la serie

Clasificación funcional		Genes	n (%)
Reguladores epigenéticos	**Metilación del ADN**	*TET2, IDH2, IDH1, DNMT3A, ATRX*	235 (41)
	Modificadores de histonas	*ASXL1, EZH2*	76 (13)
Factores de *splicing*		*SF3B1, SRSF2, ZRSR2, UA2F1*	91 (16)
Complejo de cohesinas		*STAG2*	6 (1)
Vía de transducción de señales		*KRAS, NRAS, PTPN11, JAK2, CBL, FLT3, NF1, SH2B3, EGFR, BRAF*	84 (15)
Factores de transcripción		*RUNX1, SETBP1, CEBPA, ETV6, CUX1, GATA2, BCOR*	65 (11)
Reparadores del daño celular		*TP53, PHF6*	11 (2)
Otros		*NPM1*	4 (1)

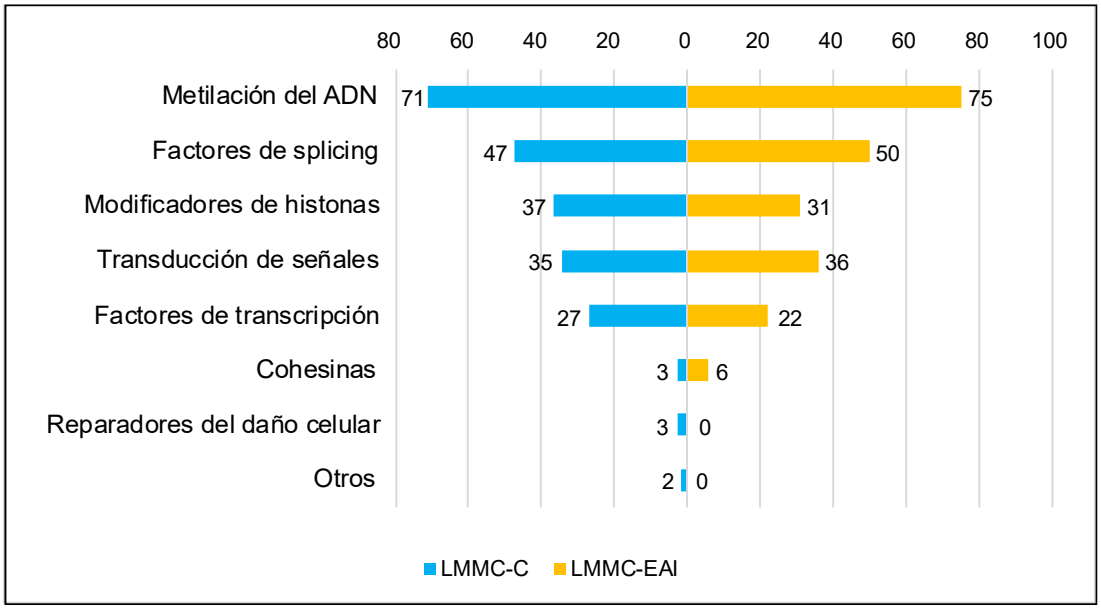


Figura 20. Distribución de las mutaciones somáticas según su clasificación funcional en LMMC-C y LMMC-EAI. Gráfico de barras divergentes que representa la frecuencia de variantes detectadas en las cohortes LMMC-C (azul) y LMMC-EAI (amarillo), agrupadas en *clusters* según función biológica.

Abreviaturas: LMMC-C: leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI:** leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune.

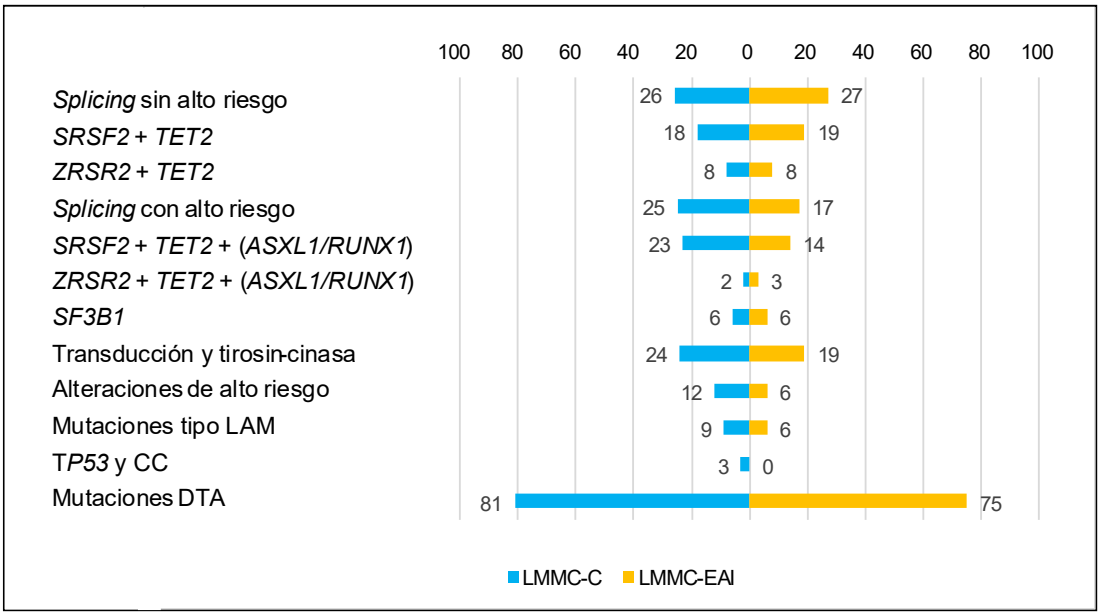


Figura 21. Distribución de las mutaciones somáticas según *clusters* genómicos en la LMMC-C y la LMMC-EAI. Gráfica de barras divergentes que representa la frecuencia de las mutaciones detectadas en las cohortes LMMC-C (azul) y LMMC-EAI (amarillo), categorizadas según: grupos genómicos propuestos por Lanino *et al.,* 2023 (68), mutaciones DTA (*DNMT3A, TET2* y *ASXL1*) y mutaciones tipo LAM (*NPM1, IDH1, IDH2, CEBPA* y *FLT3*).

Abreviaturas: CC: cariotipo complejo; **DTA:** *DNMT3A, TET2* y *ASXL1*; **LAM:** leucemia aguda mieloide; **LMMC-C**: leucemia mielomonocítica crónica clásica. **LMMC-EAI**: leucemia mielomonocítica crónica con EAI.

5.2.3.3 SG y CIP a LAM

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las causas de fallecimiento entre los dos grupos. Sin embargo, en la LMMC-EAI predominó el fallecimiento por infección: 30% en LMMC-EAI y del 21% en LMMC-C. Por otra parte, el fallecimiento por hemopatía fue la causa principal en la LMMC-C (28%) y la segunda en la LMMC-EAI (25%).

Tras una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 31,0 meses (rango: 0,5-234,0), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de SG (IC 95%) entre la LMMC-C y la LMMC-EAI: 45 meses (39-52) en la LMMC-C y 40 meses (31-50) en la LMMC-EAI (p = 0,290) (Figura 22). La SG fue similar en el análisis por subgrupos según CPSS.

En el subanálisis según exposición o no a TID, se constató que los pacientes con LMMC-EAI que habían recibido TID (LMMC-EAI-TID) presentaban una tendencia a peor SG respecto a los pacientes con LMMC-C y con LMMC-EAI-noTID, con una SG mediana (IC 95%) de: 31 meses (20-42) en LMMC-EAI-TID, 47 meses (44-50) LMMC-EAI-noTID y 45 meses (39-52) en LMMC-C (p = 0,193); con tendencia a la significación estadística cuando se comparaba la LMMC-C y la LMMC-EAI-TID (p = 0,089) (Figura 23). No se pudo demostrar una influencia del tiempo de exposición a tratamiento inmunodepresor sistémico en la SG.

Respecto a las causas de mortalidad, los pacientes con LMMC-EAI que recibieron TID presentaban una tendencia a mayor mortalidad por infección comparado con la LMMC-C (p = 0,058), con un riesgo específico de mortalidad infecciosa (RR, IC 95%) de 1,71 (0,99-2,95).

El 18% de los pacientes se transformó a LAM, 78/433 en la LMMC-C (18%) y 17/98 en la LMMC-EAI (17%). La mediana (IC 95%) de CIP a LAM a los 4 años no fue significativamente diferente: 23% (19%-28%) en la LMMC-C y de 18% (7%-28%) en la LMMC-EAI (p = 0,270) (Figura 24).

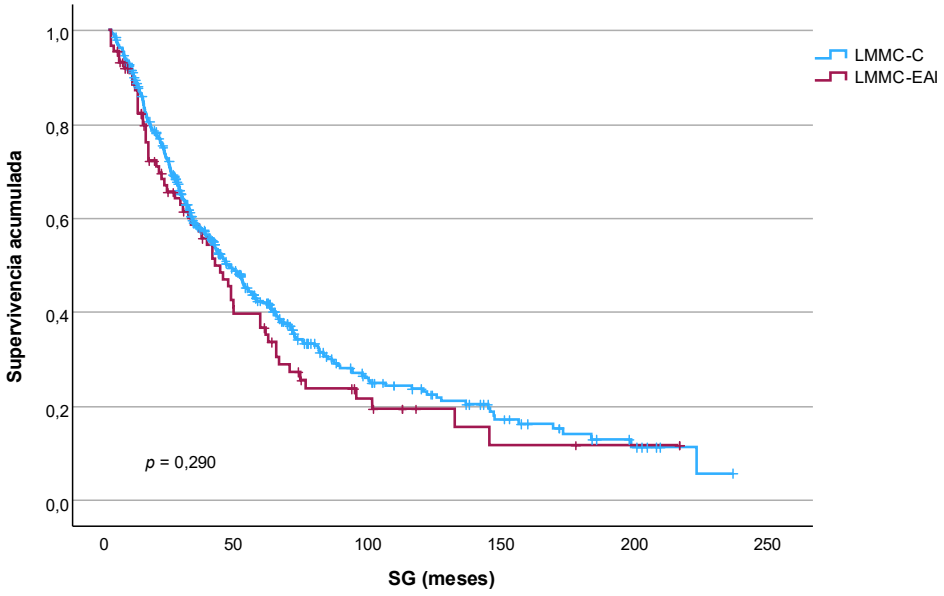


Figura 22. Comparación de la SG entre LMMC-C y LMMC-EAI. Curvas de Kaplan-Meier que representan la probabilidad acumulada de supervivencia en las cohortes: leucemia mielomonocítica crónica clásica (LMMC-C, representada en azul) y leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune (LMMC-EAI, representada en rojo). Análisis comparativo realizado mediante test de *log-rank*. Las marcas verticales indican datos censurados.

Abreviaturas: LMMC-C: leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI**: leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune; **SG**: supervivencia global.

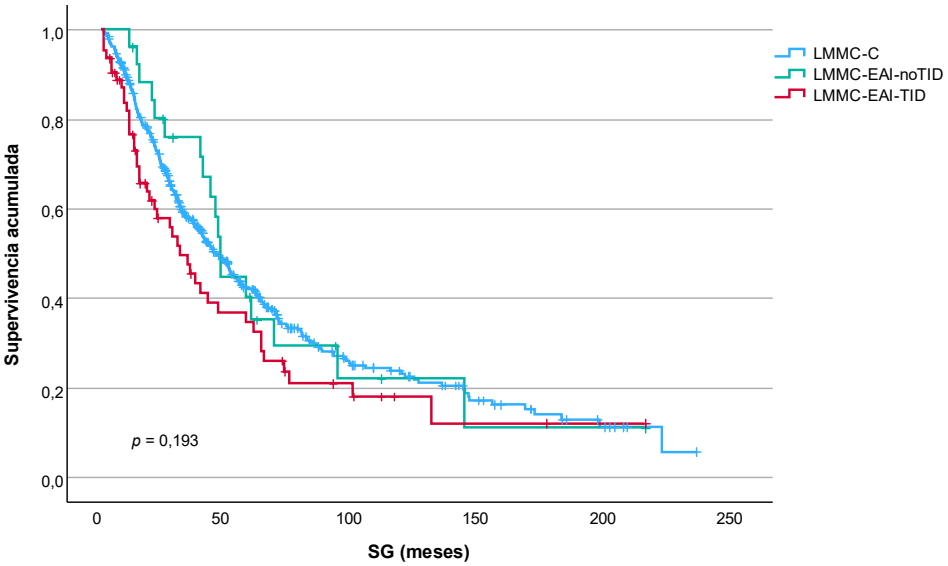


Figura 23. Comparación de la SG en pacientes con LMMC según la presencia de EAI y la exposición a TID. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la probabilidad acumulada de SG entre las cohortes LMMC-C (azul), LMMC-EAI-noTID (turquesa) y LMMC-EAI-TID (rojo). Análisis estadístico mediante el test de *log-rank*. Las marcas verticales indican datos censurados.

Abreviaturas: EAI: enfermedad autoinmune; **LMMC-C**: leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI-noTID**: leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune sin exposición a tratamiento inmunodepresor sistémico; **LMMC-EAI-TID:** leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune con exposición a tratamiento inmunodepresor sistémico; **SG**: supervivencia global; **TID**: tratamiento inmunodepresor sistémico.

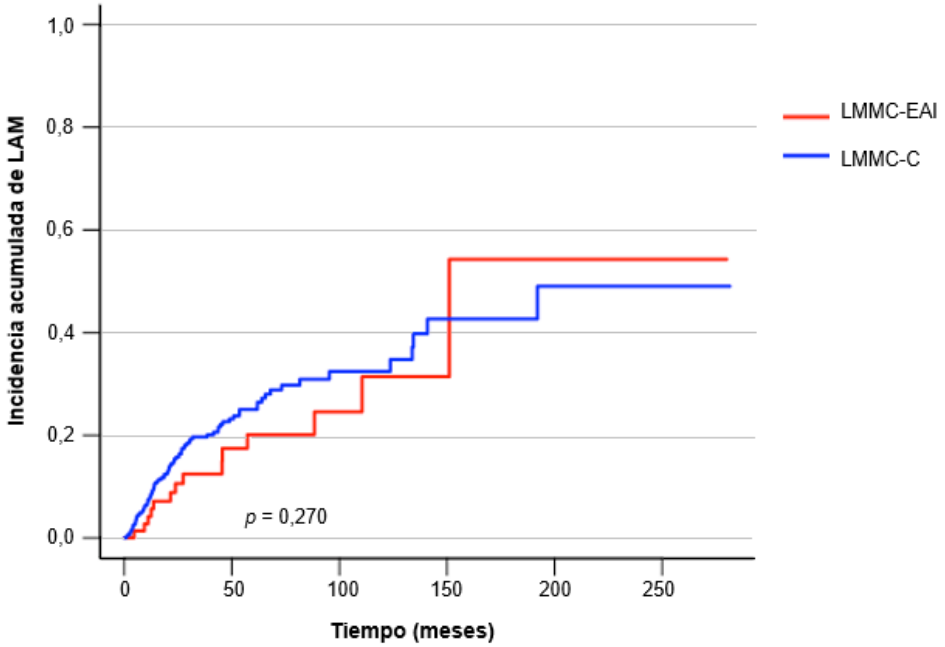


Figura 24. Comparación de la CIP a LAM entre LMMC-C y LMMC-EAI. Análisis de riesgos competitivos que compara la probabilidad de transformación a LAM entre las cohortes LMMC-C (azul) y LMMC-EAI (rojo). Comparación de las funciones de incidencia acumulada realizada mediante el test de Gray.

Abreviaturas: CIP: *cumulative incidence proportion*; **LAM**: leucemia mieloide aguda; **LMMC-C**: leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI:** leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune.

5.2.4 Valor pronóstico de los índices inflamatorios

Se pudieron calcular los índices inflamatorios NLR, PLR, LMR en 247 pacientes de la cohorte (37 LMMC-EAI y 210 LMMC-C) y no se evidenciaron diferencias significativas en los valores entre LMMC-C y LMMC-EAI, ni tampoco teniendo en cuenta la exposición a TID (Tabla 17).

Tabla 17. Distribución de los cocientes inflamatorios NLR, PLR y LMR en la LMMC-C, LMMC-EAI-noTID y LMMC-EAI-TID

Cocientes inflamatorios, mediana (rango)	**LMMC-C** (n = 210)	**LMMC-EAI-noTID** (n = 7)	**LMMC-EAI-TID** (n = 30)	**Valor *p***
NLR	2,4 (0,2, 54)	2,7 (0,3, 15)	3,1 (0,48, 15)	0,331
PLR	69 (1, 494)	61 (5, 871)	51 (5, 411)	0,069
LMR	1,1 (0,1, 8,0)	1,2 (0,2, 5,6)	1 (0,27, 2,23)	0,477

Abreviaturas: EAI: enfermedad autoinmune; **LMMC-C**: leucemia mielomonocítica crónica clásica; **LMMC-EAI-noTID:** leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune sin exposición a tratamiento inmunodepresor sistémico; **LMMC-EAI-TID**: leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune con exposición a tratamiento inmunodepresor sistémico; **LMR**: *lymphocyte-to-monocyte ratio*; **NLR**: *neutrophil-to-lymphocyte ratio*; **PLR:** *platelet-to-lymphocyte ratio*; **TID**: tratamiento inmunodepresor sistémico.

No se pudo identificar un punto de corte óptimo de ninguno de los índices que discriminara la LMMC-EAI respecto a la LMMC-C (AUC de: 0,50; 0,54 y 0,49; en NLR, PLR y LMR, respectivamente). Tampoco hubo un punto de corte discriminatorio respecto a la temporalidad de la EAI (previa *vs.* concomitante *vs.* posterior).

En la cohorte global, los puntos de corte de los cocientes inflamatorios que demostraron diferencias estadísticamente significativas en SG en el análisis univariado se representan en la Figura 25 y fueron: NLR superior a 4 (HR = 2,12 [1,80-2,44]; *p* <0,001) y LMR inferior a 1,6 (HR = 1,76 [1,43-2,09]; *p* = 0,009). No se encontraron diferencias mediante ningún punto de corte cuando se consideró el cociente PLR.

El análisis de la CIP a LAM mostró que solo el NLR >4 era el único índice asociado de forma independiente a una mayor tasa de progresión a LAM (*sub-distribution hazard ratio*, sHR) = 1,98; IC 95%: 1,45-2,49; *p* = 0,011).

Como se resume en la Tabla 18, los pacientes con NLR >4 eran mayoritariamente del subtipo LMMC-MP (37/62, 60%) (*p* <0,001) y tenían mayor frecuencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo (22% *vs.* 8% en NLR >4 y NLR ≤4, respectivamente, *p* = 0,009). También presentaban mayor proporción de categorías CPSS intermedio-2 o alto: 24/46 (52%) (*p* <0,001) y la mediana (rango) de monocitos era más alta cuando el NLR era superior a 4 (*vs.* NLR ≤4): 2,4 (0,6-10,2) frente a 1,5 (0,5-33,7) (*p* <0,001).

En el grupo de LMR <1,6, los pacientes presentaban mayor edad [mediana 73 años (rango: 40-95)] (*p* = 0,016) y mayor proporción del subtipo LMMC-MP (66/182, 36%) (*p* <0,001). También se evidenciaron diferencias significativas en la cifra de hemoglobina: 11,4 (4,9-15,9) si el LMR era inferior a 1,6 frente a 11,9 (7,0-15,6) si el LMR era ≥1,6 (*p* = 0,031). Sin embargo, la distribución según las categorías del CPSS fue similar. El resto de características se detallan en la Tabla 18.

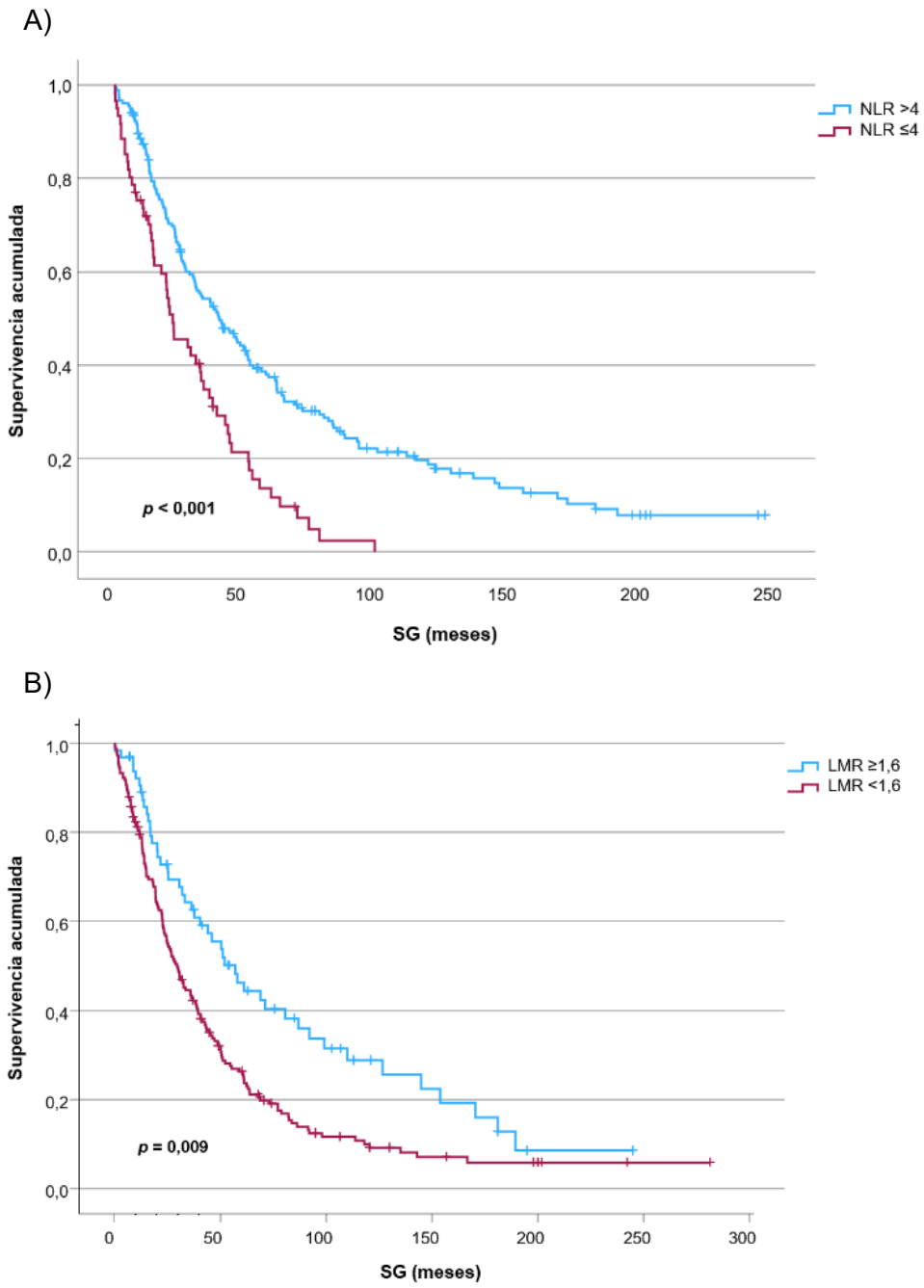


Figura 25. Comparación de la SG de los pacientes con LMMC estratificados según los índices NLR y LMR. Análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier estratificadas por: (A) *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) con un punto de corte de 4 y (B) *lymphocyte-to-monocyte ratio* (LMR) con un punto de corte de 1,6. En ambos paneles, la línea azul representa el grupo de bajo riesgo (NLR ≤4 y LMR ≥1,6, respectivamente) y la línea roja el grupo de alto riesgo (NLR > 4 y LMR < 1,6). Las diferencias estadísticas se evaluaron mediante el test de *log-rank.* Las marcas verticales indican datos censurados.

Abreviaturas: LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; **LMR:** *lymphocyte-to-monocyte ratio;* **NLR**: *neutrophil-to-lymphocyte ratio;* **SG**: supervivencia global.

Tabla 18. Análisis comparativo de las características clínicas, respuesta al tratamiento con AHM y SG de la LMMC frente a los distintos puntos de corte de NLR y LMR

	NLR ≤4 (n = 185)	NLR >4 (n = 62)	Valor *p**	LMR ≥1,6 (n = 65)	LMR <1,6 (n= 182)	Valor *p**
Varón, n (%)	111/185 (60)	34/62 (55)	0,475	34/65 (52)	111/182 (61)	0,222
Edad mediana (rango)	71 (39-95)	71 (47-91)	0,773	70 (39-88)	73 (40-95)	**0,016**
OMS, n (%)						
LMMC-1	165/185 (89)	50/61 (82)	0,141	55/65 (85)	160/181 (88)	0,431
LMMC-2	20/185 (11)	11/61 (18)		10/65 (15)	21/181 (12)	
FAB, n (%)						
LMMC-MD	148/185 (80)	25/62 (40)	**<0,001**	57/65 (88)	16/182 (64)	**<0,001**
LMMC-MP	37/185 (20)	37/62 (60)		8/65 (12)	66/182 (36)	
CPSS, n (%)						
Bajo	81/153 (53)	11/46 (24)		31/56 (55)	61/143 (43)	
Intermedio-1	43/153 (28)	11/46 (24)	**<0,001**	13/56 (23)	41/143 (29)	0,292
Intermedio-2	26/153 (17)	23/46 (50)		12/56 (21)	27/143 (19)	
Alto	3/153 (2)	1/46 (2)		0/56 (0)	4/143 (3)	
CPSS-Mol, n (%)						
Bajo	26/94 (28)	3/23 (13)		12/40 (30)	17/77 (22)	
Intermedio-1	27/94 (29)	5/23 (22)	0,293	8/40 (20)	24/77 (31)	0,553
Intermedio-2	30/94 (32)	11/23 (48)		14/40 (35)	27/77 (35)	
Alto	11/94 (12)	4/23 (17)		6/40 (15)	9/77 (12)	
Blastos MO, mediana (rango)	3 (0-19)	7 (0-18)	0,221	3 (0-19)	4 (0-18)	0,861
Blastos SP, mediana (rango)	0 (0-7)	0 (0-4)	0,639	0 (0-7)	0 (0-5)	0,866
Cifras hemoperiféricas, mediana (rango)						
Hb (g/dL)	11,4 (6,5-15,9)	11,7 (4,9-15,1)	0,692	11,9 (7-15,6)	11,4 (4,9-15,9)	**0,031**
Plaquetas (× 10^9/L)	113 (7-982)	116 (24-757)	0,411	112 (13-982)	113 (7-757)	0,608
Leucocitos (× 10^9/L)	7,3 (2,4-93,7)	17,7 (4-60,6)	**<0,001**	7,3 (2,4-44,7)	8,6 (2,4-93,7)	**<0,001**
Neutrófilos (× 10^9/L)	3,0 (0,5-24,9)	9,9 (3,16-45,1)	**<0,001**	3,0 (0,5-22,9)	4,2 (0,7-45,1)	**<0,001**
Linfocitos (× 10^9/L)	2,1 (0,3-10,7)	1,5 (0,7-4,2)	**0,002**	2,6 (1,0-7,8)	1,7 (0,3-10,7)	**<0,001**
Monocitos (× 10^9/L)	1,5 (0,5-33,7)	2,4 (0,6-10,2)	**<0,001**	1,3 (0,5-3,7)	2,1 (0,6-33,7)	**<0,001**
CG de alto riesgo, n (%)	12/151 (8)	10/46 (22)	**0,009**	4/56 (7)	18/141 (13)	0,258
DT, n (%)	14/183 (8)	8/62 (13)	0,211	4/65 (6)	18/180 (10)	0,353
Nº mut., mediana (rango)	4 (0-10)	3 (0-10)	0,739	3,5 (1-10)	4 (0-10)	0,962
EAI, n (%)	30 (16)	8 (13)	0,556	12 (18)	25 (14)	0,402
Respuesta AHM, n (%)	18 (55)	3 (43)	0,319	21/40 (53)	0 (0)	NE
SG, mediana (IC 95%)	40,4 (30,1-50,6)	22,1 (17,9- 26,2)	**<0,001**	57,0 (39,7- 74,3)	29,6 (23,5- 35,7)	**0,001**

* Se destacan en negrita los valores estadísticamente significativos. **Abreviaturas**: **AHM:** agentes hipometilantes; **CG**: citogenética; **CPSS:** *CMML-specific prognostic scoring system;* **CPSS-Mol:** *molecular CMML-specific prognostic scoring system;* **DT:** dependencia transfusional; **EAI:** enfermedad autoinmune; **FAB**: *French-American-British;* **Hb:** hemoglobina; **IC 95%:** intervalo de confianza del 95%; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **LMR**: *lymphocyte-to-monocyte ratio;* **MO**: médula ósea; **Nº mut**.: número de mutaciones somáticas. **NE:** no evaluable; **NLR:** *neutrophil-to-lymphocyte ratio;* **OMS**: Organización Mundial de la Salud; **PLR:** *platelet-to-lymphocyte ratio*: supervivencia global; **SP**: sangre periférica.

Sin embargo, en el análisis multivariado, el único cociente con valor pronóstico independiente fue el NLR >4 (HR = 1,66). Al incorporar el valor NLR >4 al CPSS ("CPSS 4.0") y evaluar su capacidad predictiva, se observó un C-index de 0,672, cifra discretamente inferior al 0,687 del modelo CPSS estándar. Por otra parte, el análisis de la bondad de ajuste mediante AIC, no mostró diferencias significativas entre ambos modelos con ΔAIC <2 (CPSS 4.0 obtuvo un valor de 1358,7 *vs.* 1359,4 con el CPSS estándar), lo que indica un valor predictivo equivalente. En la Figura 26 se representa la estratificación de la SG según el CPSS 4.0.

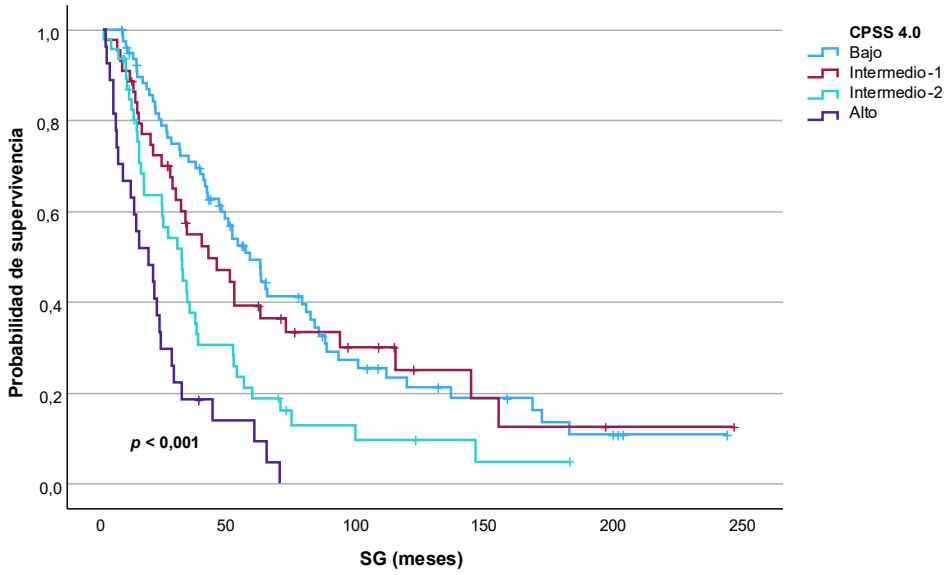


Figura 26. Estratificación de la SG mediante el índice CPSS 4.0. Análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier según las categorías de riesgo definidas por el modelo CPSS 4.0 (integración del CPSS estándar y el *neutrophil-to-lymphocyte ratio,* NLR >4). Las curvas representan los estratos de riesgo: Bajo (azul), Intermedio-1 (rojo), Intermedio-2 (turquesa) y Alto (lila). Las diferencias estadísticas entre los cuatro grupos se evaluaron mediante el test de *log-rank.* Las marcas verticales indican datos censurados.

Abreviaturas: CPSS: *CMML-specific prognostic scoring system;* **NLR**: *neutrophil-to-lymphocyte ratio;* **SG**: supervivencia global.

No obstante, el CPSS 4.0 demostró una elevada utilidad clínica en la reclasificación del riesgo. De los 199 pacientes con datos para el cálculo del NLR y del CPSS, 32 (16%) se reclasificaron con el CPSS 4.0 (Figura 27): 11 pasaron de bajo a intermedio-1, 13 de intermedio-1 a intermedio-2 (y por lo tanto cambiaban de bajo a alto riesgo) y 8 de intermedio-2 a alto riesgo. Así, de los 54 pacientes con riesgo intermedio-1, el 24% se recategorizaron a LMMC de alto riesgo añadiendo el cociente NLR >4 (13/54).

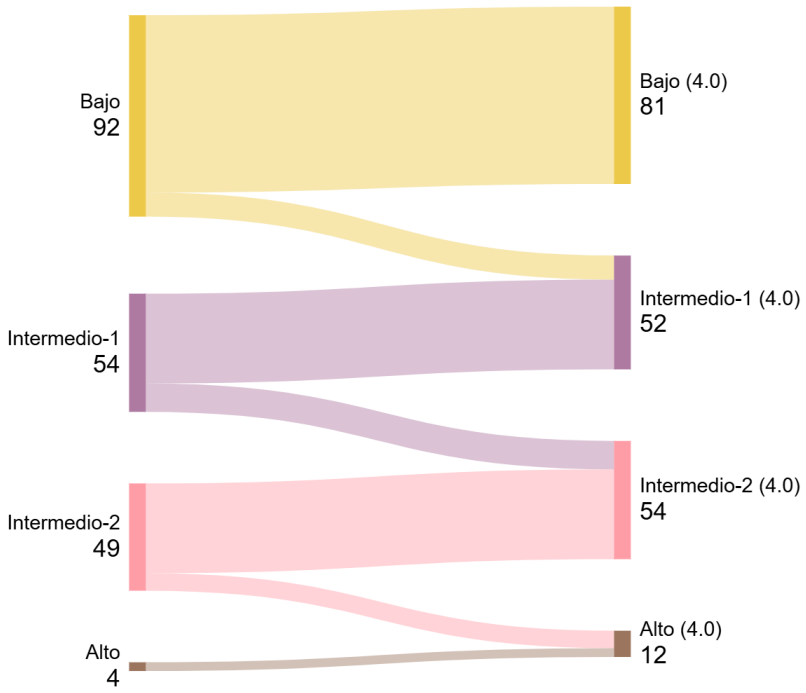


Figura 27. Reclasificación del riesgo pronóstico de los pacientes con LMMC mediante el índice CPSS 4.0. Diagrama de Sankey que representa el flujo de pacientes entre los estratos de riesgo del modelo CPSS estándar (columna izquierda) y el nuevo modelo CPSS 4.0 (columna derecha, que integra el NLR >4). El grosor de las líneas es proporcional al número de sujetos.

Abreviaturas: **CPSS**: *CMML-specific prognostic scoring syste*m; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **NLR:** *neutrophil-to-lymphocyte ratio.*

Se comparó la SG de los pacientes con riesgo intermedio-1 que permanecieron en esta categoría (n =41) frente a los 13 que se recategorizaban a intermedio-2 mediante el CPSS 4.0. Aunque la comparación global mediante el test de *log-rank* no mostró diferencias (p = 0,272), el análisis de la RMST demostró que los pacientes categorizados como intermedio-1 presentaban una SG (IC 95%) de 76,9 meses (49,9-103,8), lo que representaba una ganancia media de supervivencia de 32,7 meses respecto al grupo intermedio-2, cuya media restringida (IC 95%) fue de 44,2 meses (31,0-57,3) (Figura 28).

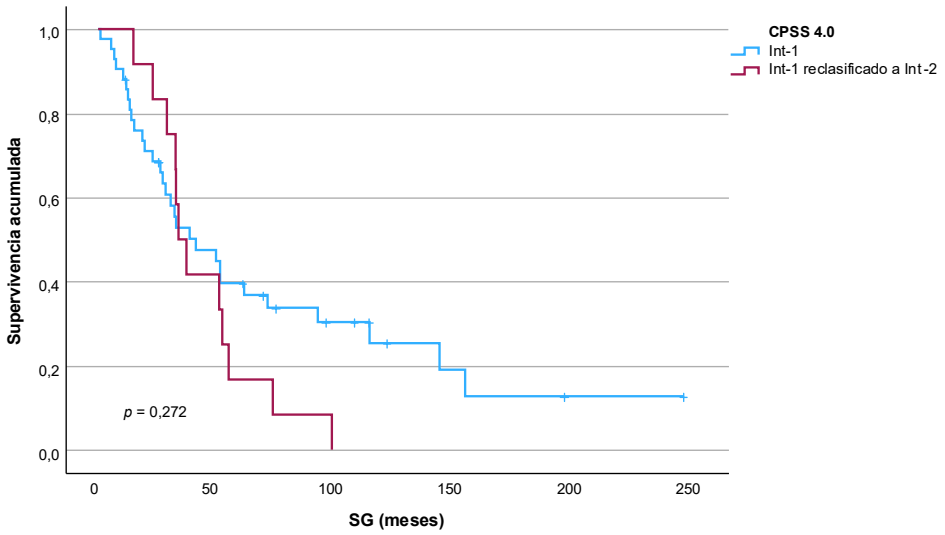


Figura 28. SG de los pacientes con riesgo Intermedio-1 (CPSS estándar) según su reclasificación mediante el modelo CPSS 4.0. Análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier centrado exclusivamente en la subcohorte de pacientes categorizados inicialmente como Intermedio-1 (INT-1) por el modelo CPSS clásico. Se compara el grupo que mantiene su categoría de riesgo (azul) frente a aquellos reclasificados a Intermedio-2 (rojo) tras integrar el parámetro NLR >4 (modelo CPSS 4.0). Las diferencias estadísticas se evaluaron mediante el test de *log-rank.* Las marcas verticales indican datos censurados.

Abreviaturas: **CPSS:** *CMML-specific prognostic scoring system;* **INT-1/2**: riesgo intermedio-1/2; **NLR**: *neutrophil-to-lymphocyte ratio;* **SG**: supervivencia global.

5.3 Discusión

La asociación entre la LMMC y las EAI e inflamatorias sistémicas se da en aproximadamente el 10-30% de los pacientes. La elevada frecuencia de esta asociación sugiere que el mecanismo fisiopatológico podría ser común. Esta coexistencia podría influir en el pronóstico y ello podría modificar el enfoque terapéutico respecto al que se aplicaría cuando ambas entidades se presentan de forma aislada. No obstante, la influencia que la EAI tiene en el pronóstico de la LMMC es controvertida, probablemente por la metodología empleada en los diferentes estudios realizados, los cuales analizan conjuntamente los SMD y las LMMC o incluyen en el grupo de EAI, fenómenos inflamatorios o signos y síntomas aislados que no cumplen criterios de ninguna entidad nosológica definida.

Para profundizar en la comprensión de esta asociación y determinar su influencia en el pronóstico, la segunda parte de esta tesis doctoral analiza una cohorte homogénea de 672 pacientes con LMMC incluidos en el RESMD, 98 de los cuales presentaban un diagnóstico establecido de EAI.

5.3.1 Incidencia de enfermedades autoinmunes en la LMMC

Nuestro estudio evidenció **una incidencia de EAI superior a la de la población general** (14,6% respecto al 3-10%), si bien este porcentaje es algo menor al descrito en la mayoría de series focalizadas en la LMMC (19,5% (28) y 19,4% (327)) y se sitúa en el límite inferior al descrito en las series que agrupan SMD y LMMC (entre el 11% y el 28%) (42,51,323,324). Esta menor incidencia en nuestra serie podría atribuirse a la aplicación de unos criterios de inclusión de EAI más estrictos, ya que excluimos síntomas aislados, fenómenos paraneoplásicos que no cumplían criterios de ninguna EAI y alteraciones analíticas aisladas sin expresividad clínica (sólo se incluyeron EAI definidas). Merece la pena mencionar que las formas atípicas o con diagnóstico de EAI no concluyente constituían hasta un 19% de los casos en algunas de las series publicadas (42). De hecho, en los estudios con criterios algo más estrictos se describe una incidencia de EAI entorno al 11-16% (326,351), similar a la obtenida en nuestro estudio (Anexos, Tabla A1).

Comparado con los estudios focalizados específicamente en LMMC, la menor incidencia de EAI observada en nuestra serie podría atribuirse a la exclusión de casos en los que no era posible descartar una monocitosis reactiva secundaria a la EAI, por falta de estudios moleculares o citogenéticos que pudieran confirmar clonalidad, o de estudios de citometría (subpoblaciones monocitarias). Ello podría haber infraestimado la incidencia real de esta asociación, pero aporta homogeneidad a nuestra serie. No obstante, aun siendo estrictos en los criterios de selección, la asociación entre LMMC y EAI en nuestro estudio fue frecuente.

5.3.2 Tipos de EAI asociadas a la LMMC

En este trabajo, las EAI más frecuentes fueron: PTI (22%), polimialgia reumática (12%), artritis reumatoide (8%), poliartritis seronegativa (5%), arteritis de Horton (5%) y psoriasis (5%). El grupo más frecuente según la afectación orgánica fueron las **enfermedades musculoesqueléticas** (31%), seguida de los **trastornos hematológicos inmunomediados** (30%). Dentro de las enfermedades musculoesqueléticas predominaban las artropatías típicas de la edad avanzada, como la polimialgia reumática y la poliartritis seronegativa, pero también fue frecuente la artritis reumatoide y se documentaron varios casos de artritis psoriásica. Este elevado porcentaje de artropatías inflamatorias ha sido también

descrito en varios estudios, siendo las predominantes en Zahid *et al.* (2016) y Seguier *et al.* (2019), y representando el 23% de la serie de Mekinian *et al.* (2016) (42,197,351). La elevada frecuencia de polimialgia reumática observada en nuestra cohorte sugiere un posible infradiagnóstico de ésta en los otros estudios, debido a que sus manifestaciones (dolor osteomuscular, rigidez y debilidad proximal) confluyen con el espectro clínico de otras dolencias propias de la edad avanzada, como la artrosis.

La frecuencia de vasculitis de nuestro estudio fue claramente inferior (7%) a la descrita por Grignano *et al.* (2016), también focalizado en LMMC (54%) (51). Mientras que la arteritis de Horton, frecuente en edades avanzadas, era la vasculitis más frecuente en nuestra serie, en otros estudios las vasculitis más frecuentes fueron la poliarteritis nodosa y la vasculitis leucocitoclástica. Además, en el estudio de Mekinian *et al.* (2016), la LMMC mostraba una especial asociación con la vasculitis sistémica, relación que nosotros no pudimos corroborar (42). Estos estudios en los que predominaban las vasculitis, incluían las EAI con diagnóstico confirmado o no y también las EAI de manifestación atípica. Además, mayoritariamente se presentaban simultáneamente o posteriormente al diagnóstico de LMMC o el SMD. Esta discrepancia podría atribuirse a la exclusión en nuestro estudio de los fenómenos paraneoplásicos y manifestaciones inmunes que no cumplían criterios de una EAI definida.

Otra de las diferencias de nuestra serie respecto a otras fue el **menor porcentaje de enfermedades del tejido conectivo**. Mientras que la incidencia descrita previamente era del 25% del total de EAI, en nuestra serie fue solo del 9% (42). Esta diferencia se debe principalmente a la **ausencia de casos de policondritis recidivante** en nuestra cohorte. En estudios realizados en SMD y LMMC, ésta representa el 7% de las manifestaciones autoinmunes y el 50% de las enfermedades del tejido conectivo, mientras que en series específicas de LMMC sólo están descritos 3 casos (51,197,401). En este sentido, no se documentó ningún síndrome de Vexas en nuestra serie, entidad conocida por su asociación con los SMD y en la que una manifestación característica es la policondritis recidivante.

Otro aspecto que merece la pena recalcar es la **menor proporción de hipotiroidismo autoinmune** (4%), dado que el hipotiroidismo fue la EAI más común en la cohorte de Montoro *et al.* (2018) (8%) y de Komrokji *et al.* (2016) (12%) y era la EAI más relacionada con los SMD en Linabery *et al.* (2022). Esta discrepancia puede deberse a que, los estudios de Komrokji *et al.* (2016) y Linabery *et al.* (2022) contemplaron la totalidad de los cuadros de hipotiroidismo independientemente de su etiología (314,320,321). En la presente trabajo, se excluyeron aquellos casos que carecían de confirmación serológica (anticuerpos anti-tiroideos) para obviar casos correspondientes a falsos positivos en el grupo LMMC-EAI, dada la alta frecuencia del hipotiroidismo no autoinmune en la población general.

En cambio, en nuestra cohorte destacaba una **elevada proporción de trastornos hematológicos inmunomediados**, como la PTI, la AHAI, la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome antifosfolípido (SAF), que representaron hasta un 30% de las EAI, con predominio de las PTI (22% de todas las EAI y 4% de incidencia en la cohorte total). Esta última observación coincidió con lo descrito por Peker *et al.* (2015) (5,7% de la cohorte y 29% de las EAI) (28). En el resto de estudios publicados el porcentaje era muy variable, entre el 3 y el 20% (41,51,320,328,341,353), e incluso alguno no observó ningún caso de PTI (321,325,402,403). Estas diferencias podrían deberse al **difícil diagnóstico diferencial entre la trombocitopenia inmune y la trombocitopenia secundaria a una hemopatía subyacente.**

Asimismo, sólo existen 6 casos publicados de SAF secundario a LMMC/SMD (404) y 3 casos de PTT secundarias a SMD (405–407). En cambio, en nuestra serie identificamos dos pacientes con SAF diagnosticados simultáneamente con la hemopatía, y las dos PTT debutaron un año antes del diagnóstico de la LMMC. Estos datos ponen de manifiesto una **posible infraestimación de la incidencia real de los trastornos hematológicos inmunomediados** en la LMMC y sugieren que es necesario realizar un cribado de SMD y LMMC en el debut de estas enfermedades.

Por último, a nivel molecular y citogenético, varios estudios han identificado asociaciones específicas con las EAI, como la trisomía 8 con la enfermedad de

Behçet y la deleción 5q con la dermatosis neutrofílica (42,321,325,402). Sin embargo, nuestro estudio **no evidenció ninguna asociación entre una EAI específica y alteraciones citogenéticas o moleculares concretas**, probablemente, por la baja incidencia de algunas de las EAI (sólo hubo un paciente con enfermedad de Behçet en nuestra cohorte) y la baja incidencia de cariotipo alterado: 24/98 pacientes). Los 6 pacientes de nuestra serie con trisomía 8 estaban afectos de EAI diferentes.

En definitiva, el perfil de las EAI en la LMMC de nuestra serie se correspondía mayoritariamente con el observado en el paciente anciano, con una menor incidencia de vasculitis respecto a lo previamente descrito y una elevada frecuencia de trastornos hematológicos inmunomediados, destacando la PTI como una manifestación especialmente prevalente en este contexto.

5.3.3 Características de las EAI asociadas a la LMMC

La mediana de edad al diagnóstico de esta comorbilidad fue de 67,5 años, tal y como está descrito, y **predominaba el sexo masculino** (28,42,50,326), aspecto controvertido en los diferentes estudios publicados. En este sentido, aunque las EAI son característicamente más frecuentes en mujeres, la LMMC predomina en varones y en el paciente anciano y, por otro lado, se ha descrito que con la edad la frecuencia de EAI tiende a igualarse en hombres y mujeres.

El total de EAI documentadas en nuestra cohorte fue de 116, con 1,2 EAI por paciente; de manera que el 16% de los sujetos con LMMC-EAI tenía más de una EAI. Ello concuerda con lo observado en la población general, pues no es infrecuente que un individuo presente autoanticuerpos de diferentes especificidades y varias EAI.

Con respecto a la cronología, **predominó el diagnóstico de EAI previo al de la LMMC**: 75% fueron previas a la LMMC, 12% concomitantes y 13% posteriores. Esto concuerda con lo descrito en la mayoría de estudios. La mayor frecuencia de EAI previas al diagnóstico de la LMMC se puede explicar porque existen dos picos de incidencia de las EAI, en la juventud y en la edad adulta, mientras que la LMMC se diagnostica en edades avanzadas. En este sentido, el periodo de tiempo “pre-LMMC” es mucho mayor respecto al tiempo “concomitante” o “posterior”. Por otro

lado, en los estudios que incluyen los fenómenos autoinmunes atípicos o los signos y síntomas aislados, su aparición simultánea a la neoplasia es más frecuente, probablemente porque estos fenómenos tienen un origen más estrechamente relacionado con la neoplasia mieloide.

Realmente no existe un consenso sobre lo que se considera como fenómeno simultáneo a la hemopatía: Mekinian *et al.* (2016) y Grignano *et al.* (2016) consideraron un margen de 3 meses, Arinobu *et al.* (2021) lo definieron como dentro del mes anterior o posterior y, por último, Seguier *et al.* (2019) y Adrianzen-Herrera *et al.* (2023), como aquellos casos que aparecían en el último año previo a la hemopatía (42,51,325,326,351). En este sentido, Zahid *et al.* (2016), consideraron que las EAI que aparecían más allá de 24 meses desde el diagnóstico de la LMMC probablemente no estaban biológicamente relacionadas (197). En este contexto, la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11) tampoco define un periodo concreto (408). En el presente estudio se optó por adoptar el criterio temporal de las series francesas publicadas (intervalo de ±3 meses) por dos motivos fundamentales: por un lado, porque el diagnóstico definitivo en las neoplasias mieloides puede demorarse más de un mes y, por otro lado, porque con la disponibilidad actual de métodos diagnósticos rápidos y precisos, difícilmente se justificaría un intervalo superior a los tres meses para establecer el diagnóstico de estas entidades.

En nuestra cohorte, las EAI diagnosticadas concomitantemente a la LMMC eran mayoritariamente trastornos hematológicos inmunomediados (PTI, AHAI y SAF). Esto se explicaría por una pérdida de la tolerancia del sistema inmune contra epítopos de las células sanguíneas a la vez que se desarrolla la LMMC. Conocer este fenómeno es importante a la hora de tomar decisiones terapéuticas, dado que algunos de los signos y síntomas del paciente con LMMC (esplenomegalia, citopenias, etc.) podrían estar relacionados con la EAI y no con la propia LMMC. Además, **una enfermedad hematológica inmunomediada podría ser el primer indicio de la aparición de una LMMC**.

En definitiva, **el fenotipo de los pacientes con LMMC-EAI está influenciado por la propia epidemiología de la LMMC**: más frecuente en varones y por encima de

los 65 años. Asimismo, **la clínica autoinmune suele anteceder al diagnóstico de la LMMC** en la mayoría de los casos.

5.3.4 Respuesta al TID de las EAI asociadas a la LMMC

Con respecto al tratamiento, **los GC fueron administrados en primera línea** en el 61% de los casos. Si bien la respuesta inicial fue elevada (74%), un 35% de los pacientes presentaron una recidiva. Consecuentemente, el 42% de los casos precisó de una segunda línea de tratamiento, en su mayoría PTI, AHAI y artritis, empleándose fármacos como rituximab o metotrexato. Estos resultados del uso de GC concuerdan con los de otros estudios realizados en SMD y LMMC, donde se describen tasas de respuesta inicial entre un 50 y 90%, aunque **con frecuente recurrencia y corticodependencia** (42,51,197,328,349) (Anexos, Tabla A1).

El frecuente uso de GC y que uno de cada 4 pacientes precisara de más de un TID para controlar la EAI ponen de manifiesto que **un subgrupo de pacientes con LMMC-EAI de nuestra serie presentaba una importante inmunodepresión.**

5.3.5 PTI asociada a LMMC

5.3.5.1 Datos epidemiológicos

La PTI **fue la EAI más prevalente** en nuestra serie: 22% de las EAI y el 3% de la serie global. Esto concuerda con la frecuencia descrita en neoplasias mieloides (0,1% y el 6% del total de pacientes con LMMC y SMD) (Tabla 19). Este porcentaje es diez veces superior a la incidencia observada en la población general (409).

En nuestra serie **la mayoría de PTI fueron diagnosticadas previamente a la LMMC** (65%), tal y como está descrito en la literatura. Ello se puede explicar porque la PTI tiene un pico de incidencia en la juventud y porque es un diagnóstico de exclusión, por lo que resulta más difícil emitir este diagnóstico cuando se presenta concomitantemente o tras el diagnóstico de una LMMC.

Tabla 19. Análisis comparativo de la incidencia y cronología de la PTI en neoplasias mieloides (LMMC/SMD) frente a las principales series publicadas

Referencia	N	Incidencia en LMMC/SMD	Momento de aparición
Enright *et al.,* 1995 (328)	30 SMD	0,5%	Previo o simultáneo
Saif *et al.,* 2002 (41)	5 SMD/LMMC	—	Simultáneo
Giannouli *et al.,* 2004 (330)	70 SMD	1 caso (1%)	Simultáneo
Al Ustwani *et al.,* 2013 (341)	44 SMD	—	Simultáneo
Hadjadj *et al.,* 2014 (29) †	565 LMMC	1%	Mixto
Peker *et al.,* 2015 (28)	123 LMMC	6%	Previa
Komrokji *et al.,* 2016 (320)	1408 SMD	3%	Previa
Grignano *et al.,* 2016 (51)	26 LMMC	—	Simultáneo
Mekinian *et al.,* 2016 (42)	788 SMD y LMMC	1 caso (0,1%)	Simultáneo
Zahid *et al.,* 2016 (197)	377 LMMC	1%	Previa
Seguier *et al.,* 2019 (351)	801 SMD	17%*	Mixto
Jachiet *et al.,* 2021 (355)	SMD y LMMC	49 pacientes	Previo o simultáneo
Linabery *et al.,* 2022 (314)	395 SMD	2%	Previa
Adrianzen-Herrera *et al.,* 2023 (326)	15277 SMD	2%	Previa
Fattizzo *et al.,* 2023 (353)	79 SMD	4%	Mixto
Presente estudio	672 LMMC	4%	Predominio de previa

* Incluye PTI y AHAI. † Único trabajo centrado en estudiar únicamente PTI asociada a LMMC.
Abreviaturas: AHAI: anemia hemolítica autoinmune; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **N**: número de pacientes; **PTI:** púrpura trombocitopénica inmune; **SMD**: síndrome mielodisplásico.

5.3.5.2 Características clínicas

Dos estudios, además de nuestra serie, han abordado específicamente la PTI en el contexto de la LMMC o los SMD (29,355). En nuestro trabajo, merece la pena destacar que **la LMMC con PTI concomitante tenía características de bajo riesgo**: ninguna presentaba alto riesgo citogenético, 73% presentaban CPSS de bajo riesgo y el 100% de pacientes tenía CPSS-Mol de bajo riesgo (aunque sólo se disponía de datos moleculares de 7 de estos pacientes). Esto coincide con lo descrito por Hadjadj *et al.* (2014) y Jachiet *et al.* (2021) (IPSS/CPSS de bajo riesgo en 73% y 100% de los casos, respectivamente) (29,355). Estos estudios también describieron que la presencia de deleción del cromosoma 20q era significativamente más frecuente en el grupo con PTI comparado con aquellos sin PTI. En nuestro análisis el cariotipo alterado fue poco frecuente, por lo que no pudimos corroborar este hallazgo.

No obstante, debe tenerse en cuenta que este análisis del riesgo de la LMMC con PTI puede estar sesgado, dado que resulta difícil diagnosticar una PTI en el contexto de una LMMC de alto riesgo, ya que la trombocitopenia suele atribuirse a causa central, lo cual puede enmascarar el mecanismo inmune asociado. Además, es interesante el hecho que la trombocitopenia fue un factor pronóstico adverso independiente del índice CPSS en un estudio (149) en el que los pacientes eran categorizados a una categoría más alta cuando se consideraba esta citopenia.

Un hallazgo de relevancia en los pacientes con LMMC y PTI fue la presencia de la mutación de *KRAS* única en 3 pacientes. Dos de los 3 pacientes compartían características similares: aparición de la PTI en los 2 años previos al diagnóstico de la LMMC y ausencia de respuesta a GC. En este contexto, resulta de interés el estudio de Weissenbacher *et al.* (2024) centrado específicamente en la LMMC con mutaciones de *KRAS*, donde se documentó una mayor frecuencia de trombocitopenia (<100 × 10^9/L) en la LMMC con esta mutación (*vs.* LMMC *KRAS wild-type*) (410). En esta línea, nuestra serie también demostró que **los pacientes con LMMC** (con y sin PTI asociada) **y mutaciones en la vía RAS al diagnóstico (*KRAS*, *NRAS* y *CBL*) presentaban mayor frecuencia de trombocitopenia moderada,** respecto a los pacientes con LMMC sin mutaciones en la vía RAS.

Por otro lado, Jachiet *et al.* (2021) observaron que la media de la cifra de plaquetas al diagnóstico de la PTI era de 15 × 10^9/L, una cifra muy similar a la observada en pacientes con PTI primaria, pero las hemorragias graves fueron significativamente mayores (probablemente por mayor disfunción plaquetaria) aunque no detalló la incidencia de fallecimiento por hemorragia (355). En nuestro estudio no se disponía de la cifra de plaquetas de algunos de los pacientes en el momento del diagnóstico de la PTI, por lo que no se pudieron corroborar estos resultados.

Finalmente, los pacientes con PTI de nuestro estudio presentaban una base autoinmune notable: 10 de las 26 PTI (38%) presentaban más de una EAI, aunque sin asociación con ninguna entidad concreta. De la misma manera, Jachiet *et al.* (2021) confirmaron la frecuente presencia de alteraciones autoinmunes asociadas: el 44% presentaba autoanticuerpos antiplaquetarios, el 55% una prueba de antiglobulina directa positiva y una mayor frecuencia de hipergammaglobulinemia policlonal (35% *vs.* 18% en PTI primaria) (355). Dicha información es de gran

utilidad clínica dado que, en la evaluación de la trombocitopenia en la LMMC, una **anamnesis exhaustiva orientada a identificar los antecedentes autoinmunes** puede ser de utilidad en el complejo diagnóstico diferencial entre la destrucción periférica de origen inmune y la trombocitopenia central secundaria a la propia LMMC.

5.3.5.3 Respuesta al tratamiento

El 100% de los pacientes evaluables (23) fue tratado con GC y la tasa de respuesta fue del 59%, significativamente más baja comparado con el estudio de Jachiet *et al.* (2021) (93%) y a la descrita propiamente en la PTI primaria (60-90%), pero superior a los resultados de Fatizzo *et al.* (40%) (353,355,409). Ello sugiere una **etiopatogenia multifactorial de la trombocitopenia** (mecanismo central y periférico) y, por ello, en ciertos casos, el beneficio de los GC podría ser más limitado, favoreciendo estrategias terapéuticas dirigidas al control de la propia neoplasia mieloide.

Dado que algunos de los pacientes de nuestra serie recibieron IGIV durante el tratamiento de primera línea, no pudimos corroborar el resultado del estudio de Jachiet *et al.* (2021), en el que sólo un 61% respondía a éstas (respuestas inferiores a las de la PTI primaria) (353,355,411).

La tasa de recaída tras el tratamiento de primera línea con GC fue muy similar a la descrita en otros estudios (63% en el nuestro; 69% en Jachiet *et al.* (2021) y 60-90% en PTI primaria). El 48% de nuestros casos precisó de segunda línea y el 24% de una tercera, pero no se observó ningún paciente multirrefractario; a diferencia del estudio de Jachiet *et al.* (2021), con 4/41 casos (10%) (29,353,355,411).

Según el momento del diagnóstico de la PTI, los casos diagnosticados previamente a la LMMC respondieron claramente mejor a los glucocorticoides (69% en casos previos *vs.* 40% en simultáneas *vs.* 50% en posteriores). Esta observación sugiere que **la PTI previa a la LMMC se comporta de una forma muy similar a la PTI primaria y que la PTI simultánea o posterior es más compleja** porque se añaden factores como la hematopoyesis ineficaz, el hiperesplenismo, etc.

A diferencia del tratamiento de primera línea, **la tasa de respuesta a los tratamientos de rescate parece ser mejor a la descrita en la literatura previa**

(Tabla 20)**,** aunque debe tenerse en cuenta que el número de pacientes evaluables fue limitado: respuesta a rituximab en dos de los 3 pacientes y a esplenectomía en 4 de los 4 casos. Comparado con otros estudios, nuestra tasa de éxito con la esplenectomía fue mayor: 50% (2/4) en Zahid *et al.* (2016) y 50-70% en la PTI primaria (197,409,411).

Respecto a los **ATPO**, sólo un 50% de pacientes de nuestra cohorte presentó respuesta (2 de 4 pacientes). Todos eran LMMC-1 con blastos en MO <5% y CPSS de bajo riesgo. Dos de los pacientes tenían LMMC-MP, pero ninguno presentó un empeoramiento de las características mieloproliferativas ni un aumento de los blastos durante el tratamiento con ATPO, como se ha sugerido en algunos estudios. Este porcentaje de respuesta a ATPO fue significativamente menor al descrito en la PTI primaria (respuestas superiores al 80%) y a los resultados de los ensayos clínicos con eltrombopag en LMMC de bajo riesgo (72% en Ramadan *et al.* (2016) y 63% en Itzykson *et al.* (2017)) (199,212,409). Sin embargo, el reducido número de pacientes que recibieron este tratamiento en nuestra serie impide llegar a conclusiones robustas.

Tabla 20. Comparación de la respuesta al tratamiento de la PTI asociada a neoplasias mieloides (SMD/LMMC) frente a series previas de la literatura

	Hadjadj *et al.*, 2014 (29)		**Jachiet *et al.*, 2021** (355)		**Fatizzo *et al.*, 2022** (353)		**Presente estudio**	
	N	**Respuesta (%)**	**N**	**Respuesta (%)**	**N**	**Respuesta (%)**	**N**	**Respuesta (%)**
GC	4	100	40	93	8	40	23	55
IGIV	2	50	23	60	—	—	—	—
ATPO	3	100	17	94	3	33	4	50
Rituximab	1	0	10	55	—	—	3	67
Dapsona	1	100	5	100	—	—	0	—
Danazol	1	100	11	54	—	—	4	—
Esplenect.	1	100	4	50	—	—	4	100

Abreviaturas: ATPO: análogos de la trombopoyetina; **Esplenect.:** esplenectomía; **GC**: glucocorticoides; **IGIV**: inmunoglobulinas intravenosas; **N:** número de pacientes.

En nuestra serie, dos pacientes refractarios a los tratamientos estándar para la PTI (9% de los casos) recibieron tratamiento de rescate con AZA. Un paciente había recibido GC e inmunoglobulinas, y el otro GC y ATPO. Ambos pacientes respondieron al tratamiento con AZA sin presentar complicaciones hemorrágicas durante el mismo.

Existen series de casos y varios estudios que han demostrado la eficacia del **tratamiento hipometilante** en EAI asociadas a SMD o LMMC con una alta tasa de respuestas (80-86%) (42,197,322,323,339,340). No obstante, el número de pacientes incluido en estos estudios es pequeño (máximo de 22 pacientes en Fraison *et al.*, 2016) (323) y sólo un caso en Grignano *et al.* (2016) (51)). El estudio de Fraison *et al.* (2016) analizó retrospectivamente la eficacia de AZA en el tratamiento de diversos trastornos autoinmunes, incluyendo citopenias inmunomediadas, y describió una TRG del 80%, pero sin especificar el porcentaje específicamente en los casos de PTI (323). Por otra parte, en la serie de 41 pacientes con LMMC de Jachiet *et al.* (2021), sólo cuatro pacientes recibieron tratamiento con AZA y únicamente uno (25%) alcanzó una respuesta hematológica completa concomitante a la remisión completa de la PTI (355).

La presente tesis doctoral **describe por primera vez la eficacia del tratamiento hipometilante en dos casos de PTI asociada a LMMC** (respuesta plaquetaria sostenida en dos pacientes de la serie). Esto sugiere que el tratamiento con AZA podría ser una alternativa terapéutica eficaz en casos de trombocitopenia inmune refractaria al TID estándar. Además, es interesante el hecho de que ambos pacientes también presentaron **respuesta completa de la LMMC, simultáneamente a la respuesta de la PTI**, según los criterios IWG 2015. Además, esta respuesta fue de larga duración: en uno de ellos se mantuvo hasta el último seguimiento (con un total de 35 ciclos recibidos) y en el otro paciente se mantuvo durante 4 años, momento en el que progresó a LAM.

De este modo, el beneficio observado con el tratamiento hipometilante en dos de nuestros casos con PTI, refuerza la incorporación de la trombocitopenia en la estratificación del riesgo de la enfermedad y apoya el uso de AZA en pacientes con LMMC de bajo riesgo con trombocitopenia inmune grave.

5.3.5.4 SG y transformación a LAM

En el subgrupo de LMMC con PTI asociada, la SG fue la esperable en la LMMC de bajo riesgo por CPSS y la principal causa de fallecimiento fueron las complicaciones infecciosas. El 20% de las LMMC con PTI y el 18% de las LMMC sin PTI se transformaron a LAM con una mediana de 21,5 meses respecto al diagnóstico y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en CIP a LAM entre

ambos subgrupos. En cambio, en el estudio de Jachiet *et al.* (2021), la SLL fue significativamente mayor en pacientes con PTI comparado con el grupo de SMD y LMMC sin PTI (p = 0,05), ajustado por edad, sexo, hemopatía y riesgo por IPSS o CPSS (355). No obstante, dado el pequeño tamaño muestral (26 pacientes en nuestro estudio y 41 en el de Jachiet *et al.,* 2021) y las dificultades en el diagnóstico diferencial entre la trombocitopenia inmune y la central, no se pueden extraer conclusiones sólidas sobre una diferente evolución de este subgrupo de pacientes.

5.3.6 Comparación de las características clínicas entre LMMC-C y LMMC-EAI

En nuestro estudio **no se detectaron diferencias significativas entre los grupos LMMC-C y LMMC-EAI en ninguna de las variables clínicas ni biológicas** basales (edad, sexo, clasificación de la OMS, clasificación de la FAB, cariotipo o cifras hemoperiféricas). Tampoco se evidenció mayor proporción de LMMC de alto riesgo mediante ninguno de los sistemas de estratificación habituales (CPSS, CPSS-Mol, BLAST, BLAST-Mol, BLAST-BT).

Estos resultados contrastan claramente con la **heterogeneidad reportada en estudios previos**, donde la asociación entre SMD/LMMC y autoinmunidad se ha asociado de forma inconsistente a algunas características: edad al diagnóstico más temprana (42,326,330), predominio de sexo femenino (50,326), predominio de sexo masculino (28,42), mayor frecuencia de cariotipo alterado (325,331), mayor frecuencia de cariotipo normal (28), mayor proporción de citogenética de alto riesgo (42,51,197,321), mayor proporción de LMMC-2 (51) o mayor proporción de alto riesgo según el índice IPSS (321). Si bien, estos estudios difieren en la población estudiada (LMMC *vs.* SMD y EAI con diagnóstico confirmado *vs.* EAI no bien definidas), como se ha expuesto previamente, por lo que la falta de consenso en los estudios publicados podría deberse a las diferencias en las características de los pacientes incluidos en estas series. Debe además tenerse en cuenta que, algunas asociaciones descritas en estudios como el de Grignano *et al.* (2016), podrían ser debidas a un tamaño muestral limitado (51). En este sentido, el tamaño y homogeneidad de nuestra cohorte **apoya el concepto de que los pacientes con LMMC con y sin EAI tienen las mismas características biológicas y comportamiento clínico.**

5.3.7 Comparación del perfil molecular entre LMMC-C y LMMC-EAI

Dada la frecuente asociación entre la LMMC y los SMD y las EAI, diversos estudios han tratado de determinar un perfil mutacional específico que predisponga o desencadene la desregulación inmune y sea el nexo común entre ambas entidades.

En nuestra serie, el perfil mutacional fue el habitualmente observado en la LMMC, con **predominio en las mutaciones en *TET2*, *SRSF2* y *ASXL1***. Entre los pacientes con LMMC con y sin EAI no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de mutaciones ni en los diferentes *clusters* moleculares analizados (según funcionalidad, según mutaciones tipo LAM, según mutaciones tipo CHIP o según los grupos genómicos de Lanino *et al.,* 2023 (69). En cambio, en los estudios que analizan pacientes con SMD, las mutaciones en *TET2* se han asociado con un incremento del riesgo de desarrollar EAI (42,316,333) y también las mutaciones en *ASXL1*, *JAK2*, *IDH1*, *IDH2* y *SRSF2* (316,336). Esta discrepancia puede atribuirse a varios factores que limitan la comparación entre grupos: primero, la mayor frecuencia de mutaciones en *TET2* (45-60%) y *SRSF2* (40-50%) en la LMMC, respecto a los SMD (10-40%); segundo, la baja frecuencia de las mutaciones de *IDH1*, *IDH2* y *JAK2* en la LMMC, como se demuestra en nuestra serie (3% *IDH1*, 3% *IDH2* y 4% *JAK2*); y tercero, aunque se disponía de los datos moleculares de 220 pacientes con LMMC, solo 36 presentaban una EAI.

Así, los resultados de nuestro estudio sugieren que **la LMMC-EAI no presenta un perfil mutacional característico,** diferente de la LMMC sin EAI. Por lo tanto, esta asociación podría deberse a **otros factores biológicos**. Estos hallazgos concuerdan con un estudio reciente que analizaba comparativamente la incidencia de diversas comorbilidades en pacientes con LMMC *TET2wt vs. TET2mut,* que demostró una incidencia similar de EAI en ambos subgrupos (338).

5.3.8 Comparación de la respuesta al tratamiento entre LMMC-C y LMMC-EAI

En nuestra serie, el 18% de los pacientes recibió tratamiento hipometilante, predominantemente AZA. El subgrupo **LMMC-EAI mostró una tendencia a una mayor tasa de respuesta** comparado con el grupo LMMC-C (75% en LMMC-EAI y 54% en LMMC-C, según los criterios IWG 2015).

Mientras que la TRG en la LMMC-C coincidió con la descrita en otros estudios (entre 55 y 71%), la tasa de respuesta observada en la LMMC-EAI fue mayor que la observada en los estudios de Fraison *et al.* (2016) (55% de respuestas según IWG 2006 en 22 pacientes con SMD/LMMC y EAI) (323) y de Komrokji *et al.* (2016) (37% de respuestas con los criterios IWG 2006 en 206 pacientes con SMD/LMMC) (320). Asimismo, este último estudio demostró una tasa de respuesta similar en SMD y LMMC con y sin EAI (39% y 37%, respectivamente). De hecho, la ausencia de diferencias en las características basales y en el perfil molecular entre la LMMC-C y la LMMC-EAI no hace suponer que la respuesta deba ser diferente. No obstante, dado el reducido número de pacientes tratados con AHM en nuestra cohorte (sólo 12 evaluables para la respuesta), esta elevada tasa de respuestas en la LMMC-EAI debe ser interpretada con cautela.

Fraison *et al.* (2016), observaron respuestas de la EAI en el 86% de los pacientes con SMD y LMMC tratados con AZA (323), Mekinian *et al.* (2016) en el 80% de los casos a los 3 meses del tratamiento (42) y Grignano *et al.* (2016) del 66% en pacientes con LMMC (51). Estos resultados sugieren que los AHM tienen un efecto inmunomodulador y podrían ser útiles en el tratamiento de la EAI.

No obstante, en nuestro estudio **no se observó ninguna remisión concomitante de la EAI durante el tratamiento con AHM**. Esta discrepancia puede deberse a dos factores: primero, a que en una gran parte de los pacientes que recibieron HMA, la EAI estaba controlada en el momento de iniciar este tratamiento; y segundo, a la exclusión sistemática de fenómenos paraneoplásicos y síntomas aislados de EAI en nuestra serie. De hecho, sólo 5 pacientes fueron evaluables para la respuesta y sólo dos pacientes con PTI respondieron al tratamiento hipometilante. Por tanto, se podría hipotetizar que los fenómenos paraneoplásicos (dermatosis neutrofílica, síndrome de Behçet-like, síndrome *lupus-like*), tendrían una vinculación patogénica más estrecha con el clon mieloide y, por ello, se beneficien más del tratamiento con AHM, mientras que las EAI plenamente establecidas podrían tener una etiología más compleja y, en ellas, el tratamiento hipometilante resultaría menos eficaz.

En relación al alo-TPH, ninguno de los seis pacientes de nuestra serie con LMMC-EAI que recibió un trasplante alogénico falleció por una complicación temprana del mismo. Esta observación difiere de la descrita por Tazoe *et al.* (2024), quienes

asociaron la EAI no controlada con un incremento de la mortalidad relacionada con el alo-TPH, por disfunción endotelial (331). Sin embargo, en nuestra cohorte, la práctica totalidad de los pacientes tenía la EAI controlada en el momento del trasplante. Además, el bajo número de eventos en este subgrupo impide extraer conclusiones sobre la influencia del alo-TPH en los resultados.

5.3.9 Comparación de la SG y la transformación a LAM entre la LMMC-C y la LMMC-EAI

La influencia de la coexistencia de la EAI sobre la supervivencia y la evolución a LAM en pacientes con SMD y LMMC es uno de los aspectos más debatidos.

En nuestro estudio **no se hallaron diferencias en SG ni en CIP a LAM entre la LMMC-C y la LMMC-EAI** y gran parte de los estudios respaldan estos resultados. El estudio prospectivo de Giannouli *et al.* (2016) confirmó que la presencia de EAI no alteraba la supervivencia de los pacientes con SMD (mediana de supervivencia de 39 *vs.* 26 meses en SMD con y sin EAI, p = 0,76) y que el factor pronóstico fundamental era el índice IPSS (330). Asimismo, un estudio multicéntrico francés realizado en SMD y LMMC (123 pacientes con EAI *vs.* 665 sin EAI) no observó diferencias en la SG, a pesar de que el grupo con EAI presentaba características basales más desfavorables (42). Otras series publicadas corroboran que la autoinmunidad por sí misma no modifica la historia natural de la neoplasia mieloide (50,314,349).

Por el contrario, algunos autores sugieren que la EAI ejerce un papel protector. Un estudio publicado en 2016 que analizó 1.408 pacientes con SMD objetivó que la EAI mejoraba la SG, especialmente en SMD de bajo riesgo (316). Paralelamente, el análisis de la base de datos *SEER-Medicare* (n = 15.277) observó una reducción del 11% en el riesgo de muerte, aunque paradójicamente detectó un incremento en la tasa de transformación a LAM en pacientes con SMD de bajo riesgo (326). Merece la pena destacar que estos dos estudios incluyeron predominantemente EAI de perfil más indolente (artritis reumatoide, anemia perniciosa, trombocitopenia inmune primaria, hipotiroidismo y psoriasis).

Por último, estudios como los de Enright *et al.* (1995) (328) y el análisis retrospectivo de Arinobu *et al.* (2021) (325) en población japonesa identificaron que los trastornos

autoinmunes eran un factor de riesgo independiente de mayor mortalidad, con una supervivencia comparable a la de un SMD de alto riesgo . Estos estudios incluían pacientes con EAI sistémicas (vasculitis, neumopatías) y fenómenos inflamatorios paraneoplásicos de perfil más agresivo.

Una limitación existente en todos estos estudios es la **falta de consideración de la actividad de la EAI y la necesidad de TID**. La inclusión de entidades con poca relevancia clínica (como el hipotiroidismo bajo tratamiento sustitutivo o el síndrome de Sjögren en tratamiento sintomático) junto con enfermedades sistémicas graves que requieren TID, introduce un sesgo de selección y ello puede explicar las discrepancias observadas en la literatura, de manera que, lo que modularía el pronóstico de la LMMC-EAI sería la actividad o agresividad de la EAI y su tratamiento.

Así, dada la notable proporción de pacientes que recibieron TID en nuestra cohorte, se procedió a analizar de forma independiente la influencia de esta exposición en el subgrupo LMMC-EAI. Los resultados demostraron una **clara tendencia hacia la reducción de la SG en los pacientes expuestos a TID.**

Mediante el análisis de riesgos competitivos, se evidenció que este deterioro en la supervivencia no obedecía a una mayor agresividad de la LMMC (además la LMMC-EAI era comparable clínica y biológicamente a la LMMC-C), sino a un exceso de mortalidad por complicaciones infecciosas. Si bien, es probable que la ausencia de significación estadística más robusta en este subanálisis se deba a la influencia de otras variables, como la neutropenia, la exposición a AHM, y el aloTPH, entre otras.

Este hecho resulta muy relevante y no había sido previamente descrito; sólo Adrianzen-Herrera *et al.* (2023) observaron que la exposición a TID previa al diagnóstico de los SMD se asociaba con un incremento del 10% en el riesgo de muerte, aunque sin especificar la causa (infecciosa, hemopatía o la propia EAI) (326).

El uso de TID en otras series es elevado (entre el 77 y el 100%), y son aquellas con un uso más limitado de éste (Komrokji *et al.* (2016), 23%, y Adrianzen-Herrera *et al. (2023)*, 6,9%) (320,326) o las que excluyen los pacientes inmunodeprimidos

(Seguier *et al.*, 2019) las que precisamente evidencian una ventaja en supervivencia del grupo LMMC-EAI (351); el resto de estudios observan una SG similar o inferior al grupo sin EAI. Estos datos refuerzan la hipótesis que **la coexistencia de la EAI no condiciona una SG diferente respecto al grupo LMMC-C y el factor determinante es la exposición al TID.**

Es importante precisar que los resultados desfavorables en el grupo con LMMC-EAI y TID en nuestro estudio no eran atribuibles a tratamientos citotóxicos previos porque se excluyeron las 'neoplasias mieloides pos-tratamiento citotóxico' según la clasificación de la OMS de 2022 (en el que, además, el metotrexato era excluido como agente causal) (4).

Respecto al análisis de las causas de mortalidad, las complicaciones infecciosas fueron el motivo predominante de fallecimiento en nuestra serie, seguidas de la progresión de la hemopatía. No se observaron diferencias significativas en la distribución de las causas de mortalidad entre la LMMC-C y la LMMC-EAI, pero **la mortalidad infecciosa fue la predominante en los pacientes con LMMC-EAI**, mientras que la mortalidad por la LMMC fue la principal en el subgrupo LMMC-C. Merece la pena mencionar que únicamente se constató un fallecimiento (1,5%) directamente atribuible a la EAI, concretamente debido a una vasculitis de rápida evolución. Este hallazgo difiere de lo observado por Enright *et al.* (1995), que describieron que la EAI fue la causa primaria de fallecimiento en prácticamente la mitad de su serie (328). No obstante, este estudio se focalizó en los SMD con EAI concomitantes de especial agresividad (vasculitis, neumopatías y neuropatías).

Del mismo modo, el estudio de Hamidou *et al.* (2001) describió dos de ocho fallecimientos por infección y tres por la propia vasculitis (37,5%) en una serie de pacientes con vasculitis asociadas a SMD y LMMC (352). Aunque nuestro estudio sólo evidenció un fallecimiento directamente causado por la vasculitis, se identificó una tendencia a peor SG en el subgrupo de vasculitis respecto al resto de EAI de la serie, así como un perfil de mayor riesgo de la LMMC asociada. Ello sugiere que **la vasculitis conlleva un peor pronóstico comparado con el resto de EAI.**

En definitiva, todos estos hallazgos permiten asesorar el tratamiento de los pacientes con LMMC-EAI: **aquellos sin necesidad de TID podrían ser**

manejados según los algoritmos terapéuticos convencionales, mientras que el subgrupo que sí se expone a TID requerirían de una evaluación clínica y monitorización más estrecha, debido a su peor pronóstico.

5.3.10 Valor pronóstico de los índices inflamatorios en la LMMC asociada a EAI

Con el objetivo de evaluar nuevos marcadores pronósticos de la LMMC, se analizaron 247 pacientes con LMMC incluidos en el RESMD con datos completos del hemograma, calculando los cocientes NLR, PLR y LMR, parámetros que podrían reflejar un mayor estado inflamatorio en la LMMC-EAI comparada con la LMMC-C. No obstante, **no se observaron diferencias en estos cocientes inflamatorios entre LMMC-C y LMMC-EAI,** tampoco al evaluar específicamente a los pacientes con LMMC-EAI que habían estado expuestos a inmunodepresión ni a los pacientes con una EAI previa de larga evolución**.** Así, estos cocientes medidos en SP pueden no reflejar en qué estado se encuentra el microambiente medular y, además, la propia hemopatía puede alterar los parámetros del hemograma, dificultando su interpretación. Además, concretamente el PLR podría encontrarse sesgado en los pacientes con LMMC-EAI debido a un elevado número de pacientes con PTI en el subgrupo de LMMC-EAI expuesta a inmunodepresión.

Con estos resultados, se prosiguió al estudio de la cohorte general donde los valores NLR >4 y LMR <1,6 fueron predictivos de menor SG. En cambio, no se encontró ninguna asociación cuando se consideró el índice PLR, probablemente por la elevada variabilidad de la cifra plaquetaria, secundaria a hematopoyesis ineficaz, esplenomegalia o mecanismo inmune.

Al evaluar las características basales de los pacientes de nuestra serie con cada uno de los puntos de corte descritos, se **evidenció que los pacientes con NLR >4 tenían más características de alto riesgo**: mayor proporción de LMMC-MP, citogenética de alto riesgo y, por lo tanto, mayor CPSS. También fue mayor la mediana de la cifra de monocitos. Además, se realizó un análisis multivariado de factores predictores de SG y CIP a LAM y el NLR >4 mantuvo su valor predictivo. Esto resulta relevante dado que no había sido demostrado antes en pacientes con SMD ni LMMC (Tabla 21). En el estudio de Shi *et al.* (2022) realizado en 213

pacientes con SMD, un NLR >3,75 se asoció con una menor SG, pero solo en el análisis univariado (384). También, Cai *et al.* (2025) observaron que los pacientes con SMD y NLR >2,25 presentaban una tendencia a menor SG y un mayor porcentaje de blastos en MO (385). Las discrepancias en los puntos de corte del NLR podrían atribuirse a la mayor prevalencia de neutropenia debido a hematopoyesis ineficaz en los SMD, lo cual modificaría el cociente NLR de forma independiente al estado inflamatorio. Asimismo, la LMMC parece presentar un perfil inflamatorio más acentuado, lo que se traduce en umbrales de NLR superiores a los observados tanto en SMD como en las neoplasias sólidas.

En relación al índice LMR, los pacientes con **LMR <1,6 también presentaron un perfil de LMMC con características clínicas más desfavorables**: edad más avanzada, predominio de LMMC-MP, mayor grado de anemia y CPSS de alto riesgo. Aunque un menor LMR se asoció significativamente con una SG inferior en el análisis univariado, tal y como describieron Saeed *et al.* (2017) en una cohorte de 889 pacientes con SMD, este índice no retuvo su valor pronóstico independiente tras ajustar el modelo con los índices pronósticos IPSS o CPSS (390). Por otra parte, Penichoux *et al.* (2021), aportó datos contradictorios, al asociar un LMR >5 (teóricamente menos inflamatorio) con una mayor CIP a LAM (387). Cabe destacar, que los puntos de corte empleados en SMD (3-8) eran notablemente superiores respecto a los identificados en nuestro estudio en LMMC, discrepancia esperable, dada la monocitosis absoluta propia de esta hemopatía, que condiciona un denominador más elevado en el cociente LMR.

Finalmente, dado el peso pronóstico demostrado del punto de corte NLR >4, se evaluó su aportación al índice CPSS, añadiendo un punto a la puntuación final si el NLR era mayor a 4. El modelo resultante, denominado **CPSS 4.0, no supuso una mejora sustancial respecto al estándar** en cuanto a capacidad discriminativa (C-index) ni en la eficiencia informativa en términos de discriminación (ΔAIC <2). Sin embargo, el modelo CPSS 4.0 reclasificó como alto riesgo al 24% de los pacientes inicialmente de riesgo intermedio-1 (globalmente, 10% de los pacientes de bajo riesgo). Este hallazgo se validó mediante la estimación del RMST (*restricted mean survival time*), mostrando que la reclasificación a riesgo alto se asociaba a una pérdida media de supervivencia de 32,7 meses respecto a los pacientes que

permanecieron en la categoría intermedio-1. Estos resultados sugieren que, si bien ambos modelos son estadísticamente equivalentes en la cohorte global, **el CPSS 4.0 aporta un valor añadido para optimizar la estrategia terapéutica en subgrupos específicos.**

Hasta la fecha, este es el único estudio que ha analizado los cocientes inflamatorios en pacientes con LMMC. Este estudio permitió establecer **el cociente NLR como el índice inflamatorio más fiable y relevante en la LMMC**, destacando por encima del PLR y el LMR, y constató que el NLR >4 presentaba un valor predictivo independiente de SG y CIP a LAM. Pese a que la incorporación a las escalas pronósticas no añadió un valor predictivo adicional, su fácil cálculo podría ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes de riesgo intermedio-1 según el CPSS.

Tabla 21. Revisión de la evidencia bibliográfica sobre el impacto pronóstico de los índices inflamatorios (NLR, LMR y PLR) en los SMD y la LMMC frente a la serie actual

Referencia	N	Índice inflamatorio	Punto de corte	Pronóstico	Relevancia
Saeed *et al.,* 2017 (390)	889	**LMR**	≤5 *	LMR bajo asociado con menor SG	Muy significativo en análisis univariado. Menor en multivariado (ajustado por IPSS-R)
Pénichoux *et al*., 2021 (387)	201	**LMR**	>5	LMR alto asociado a mayor riesgo de LAM y menor SLL	No independiente de IPSS-R en el multivariado. Más influencia en pacientes con bajo IPSS
Lu *et al.,* 2023 (388)	91	**LMR**	<3,2 *	LMR bajo asociado a peor SG	Predictor independiente de peor SG en el análisis multivariado (HR = 1,872; *p* = 0,024)
Cai *et a*l., 2025 (385)	110	**MLR** (1/LMR)	>0,125 (LMR <8)	LMR bajo asociado con peor SG	Predictor independiente de peor SG en el análisis multivariado (HR = 1,949; *p* = 0,011)
Presente estudio †	247	**LMR**	<1,6	LMR bajo asociado peor SG	Significativo en análisis univariado. No se mantuvo en multivariado
Shi *et al.,* 2022 (384)	213	**NLR**	>3,75	Alto NLR asociado a menor SG	Significativo en análisis univariado. No se mantuvo en multivariado
Cai *et al*., 2025 (385)	183	**NLR**	>2,25	Alto NLR asociado a mayor % de blastos en MO	No fue un predictor independiente de SG en el modelo multivariado

Referencia	N	Índice inflamatorio	Punto de corte	Pronóstico	Relevancia
Presente estudio†	247	**NLR**	>4 *	Alto NLR asociado a alto riesgo y peor SG y CIP a LAM	Predictor independiente de menor SG y mayor CIP a LAM en análisis multivariado
Shi *et a*l., 2022 (384)	213	**PLR**	>22,14 *	Alto PLR asociado con peor SG	Predictor independiente de menor SG en análisis multivariado (HR = 1,898; *p* = 0,031)
Yikilmaz *et al*., 2020 (391)	62	**PLR**	≤46	Bajo PLR asociado con SMD con displasia multilínea	El PLR >46 no predictivo de SG
Cai *et al*., 2025 (385)	183	**PLR**	>71,4	Alto PLR asociado a menor SG (*p* = 0,044)	No fue un factor pronóstico independiente en el análisis multivariado
Hu *et al.,* 2025 (412)	70	**PLR**	>109,6	Alto PLR asociado a peor SG (*p* <0,001)	No disponible

* Índices inflamatorios con valor pronóstico independiente en el análisis multivariado; † Único estudio específicamente en LMMC. **Abreviaturas: CIP:** *cumulative incidence proportion;* **HR**: hazard ratio; **IPSS**: *international prognostic scoring system;* **IPSS-R:** revised international prognostic scoring system; **LAM**: leucemia aguda mieloide; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **LMR**: *lymphocyte-to-monocyte ratio*; **MLR**: *monocyte-to-lymphocyte ratio*; **MO:** médula ósea; **N**: número de pacientes; **NLR**: *neutrophil-to-lymphocyte ratio*; **PLR**: *platelet-to-lymphocyte ratio*; **SG**: supervivencia global; **SLL**: supervivencia libre de leucemia; **SMD**: síndromes mielodisplásicos.

6. Respuesta a azacitidina en la LMMC

6.1 Material y métodos

6.1.1 Selección de pacientes

Tras la aprobación por el comité científico del GESMD, se incluyeron 95 pacientes con LMMC procedentes del RESMD y tratados con al menos un ciclo de AZA, diagnosticados desde abril de 2001 hasta agosto de 2016.

El diagnóstico de LMMC se realizó en las instituciones participantes de acuerdo con la clasificación de la OMS de 2022. Los pacientes con el subtipo LMMC-MP o con características de bajo riesgo recibieron AZA dentro de un programa de uso compasivo. El pronóstico se estableció de acuerdo con el índice CPSS.

La indicación y el esquema de AZA se decidió en cada centro respectivo, y se administró hasta la progresión, toxicidad grave o indicación de alo-TPH. No se incluyeron pacientes que recibían el tratamiento dentro de un ensayo clínico.

6.1.2 Variables estudiadas y análisis estadísticos

La TRG a AZA se analizó entre los ciclos 4 y 6, de acuerdo con los criterios IWG 2015 desarrollados para las SMD/NMP en la población por intención de tratamiento (ITT). Los pacientes que interrumpieron AZA por toxicidad o muerte antes del ciclo 4, se consideraron no respondedores. Se excluyeron tres pacientes que recibieron otros fármacos concomitantes que pudieron favorecer la respuesta (AEE e HU) y también se excluyó a un paciente que sólo recibió un ciclo de AZA como puente al alo-TPH.

Los síntomas relacionados con la LMMC se evaluaron retrospectivamente revisando el historial clínico de cada paciente. La toxicidad de grado 3-4 se registró de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) 4.0 (413).

Las características basales se describieron como mediana y el rango total (valor mínimo y máximo) para las variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje para

las variables categóricas. Las comparaciones de variables categóricas entre grupos se realizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera en función del cumplimiento de los supuestos de aplicación.

La SG se definió como el tiempo en años entre el inicio de AZA y la muerte o el último seguimiento. Las curvas de supervivencia se estimaron con el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de *log-rank*. La CIP a LAM se analizó mediante el método de riesgos competitivos, considerando a los pacientes que progresaron a LAM como el evento principal, a los pacientes vivos sin progresión a LAM como censuras y a los fallecidos sin progresión a LAM como eventos competitivos. El tiempo asociado a esta variable se definió como los años desde el inicio de AZA hasta la progresión a LAM. Para la comparación se utilizó la prueba de Fine-Gray.

Los factores predictivos de TRG a AZA se determinaron mediante regresión logística binaria.

El nivel de significación se estableció en 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete SPSS 24 para Windows y el software R versión 3.4.0.

6.2 Resultados

Se analizaron un total de 91 pacientes. Las características clínicas se resumen en la Tabla 22. Cincuenta y ocho (64%) pacientes eran varones. La mediana de edad al inicio del tratamiento con AZA fue de 70 años (rango: 45-84). Según la clasificación FAB, 50/91 (55%) pacientes se categorizaron como LMMC-MD. Considerando la clasificación OMS 2022, 47/91 (52%) pacientes correspondían a LMMC-1 y 44/91 (48%) a LMMC-2. Treinta y seis de 91 pacientes (40%) presentaban un cariotipo anormal y la estratificación del riesgo citogenético según el CPSS fue: bajo en 59/91 (65%) pacientes, intermedio en 14/91 (15%) y alto en 18/91 (20%). Según la puntuación mediante el CPSS, 36/91 (40%) pacientes eran de riesgo bajo/intermedio-1. Cuarenta y cinco (50%) pacientes tenían dependencia transfusional al inicio de AZA. En relación al subtipo LMMC-MP, 20/40 (50%) pacientes tenían esplenomegalia palpable y 14/35 (40%) síntomas constitucionales.

Tabla 22. Perfil clínico-biológico y estratificación pronóstica de la cohorte de pacientes con LMMC tratados con azacitidina

Sexo masculino, n (%)	58/91 (64)
Edad, mediana (rango)	70 (45-84)
Dependencia transfusional, n (%)	45/91 (50)
Esplenomegalia, n (%)	20/40 (50)
Síntomas constitucionales, n (%)	14/35 (40)
Clasificación FAB, n (%)	
LMMC-MD	50/91 (55)
LMMC-MP	41/91 (45)
Clasificación OMS, n (%)	
LMMC-1	47/91 (52)
LMMC-2	4/91 (48)
CPSS, n (%)	
Bajo/Int-1	36/91 (40)
Int-2/Alto	55/91 (60)
Riesgo citogenético, n (%)	
Bajo	59/91 (65)
Intermedio	14/91 (15)
Alto	18/91 (20)

Abreviaturas: CPSS: C*MML-specific prognostic scoring system;* **FAB**: *French-American-British;* **Int-1/2:** intermedio-1/2; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **LMMC-MD:** leucemia mielomonocítica crónica mielodisplásica; **LMMC-MP**: leucemia mielomonocítica crónica mieloproliferativa; **OMS**: Organización Mundial de la Salud.

El número mediano de ciclos de AZA fue de 8 (rango: 1-70). El esquema más usado fue 75 mg/m^2/día por 7 días. El 75% recibieron el esquema 5-2-2 excepto 3 pacientes (3%) que se trataron con el esquema 6-0-1. Veinte pacientes (22%) recibieron AZA a dosis de 100 mg/m^2/día durante 5 días. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de AZA fue de 7 meses (rango: 0-134).

La TRG en el ciclo 4-6 fue del 58% (53/91). Veintidós de 45 (49%) pacientes y 20/91 (22%) lograron la IT y un BC, respectivamente. Doce de 91 pacientes presentaron una RC (13% de la serie global). El resto de categorías de respuesta se detallan en la Tabla 23.

En el análisis multivariado, ninguna de las variables estudiadas (CPSS, ECOG, dependencia transfusional, esplenomegalia, síntomas constitucionales, clasificación FAB, clasificación OMS o edad) fue predictora de la TRG.

Merece la pena mencionar que la TRG en los subtipos de LMMC fuera de indicación (LMMC-MP y pacientes con LMMC de bajo riesgo) fue del 56% y 61%, respectivamente, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la

tasa de respuesta entre: LMMC-MD *vs.* LMMC-MP; LMMC-1 *vs.* LMMC-2 y CPSS bajo riesgo *vs.* CPSS alto riesgo.

Tabla 23. Evaluación de la respuesta según criterios IWG 2015 para SMD/NMP y perfil de seguridad del tratamiento con azacitidina

Respuesta, n (%)		**Toxicidad grado 3-4, n (%)**	
Respuesta global	53/91 (58)	**Global**	35/83 (42)
Independencia transfusional	22/45 (49)	LMMC-MD	23/45 (51)
Respuesta completa	12/91 (13)	LMMC-MP	12/38 (32)
Respuesta completa CG	3/91 (3)	**Tipo toxicidad**	
Respuesta medular óptima	3/91 (3)	**Mielotoxicidad**	11 (13)
Respuesta medular parcial	11/91 (12)	LMMC-MD	8 (73)
Respuesta parcial	4/91 (4)	LMMC-MP	3 (27)
Beneficio clínico	20/91 (22)	**Infección**	9 (36)
No respuesta	19/91 (22)	**Reacción local**	3 (12)
Progresión	12/91 (13)	**Estreñimiento**	1 (4)
Muerte precoz	7/91 (10)	**Otras**	1 (4)

Abreviaturas: CG: citogenética; **IWG:** *International Working Group;* **LMMC-MD**: leucemia mielomonocítica crónica mielodisplásica; **LMMC-MP:** leucemia mielomonocítica crónica mieloproliferativa; **SMD/NMP:** neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

Treinta y cinco de 83 (42%) pacientes desarrollaron toxicidad grado 3-4 relacionada con el tratamiento con AZA, predominando la mielotoxicidad y las infecciones. La mielotoxicidad grado 3-4 fue el evento adverso específico más frecuente, y se observó en 11 pacientes de 83 evaluables (13%). Se observó una mayor incidencia en el grupo LMMC-MD (8/45; 18%) comparado con el grupo LMMC-MP (3/38; 8%). Debido al bajo número de eventos, esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

La mediana de duración de la respuesta fue de 13,0 meses (rango: 0,6-84,0) y a los 24 meses sólo el 25% mantenían la respuesta (Figura 29). Se constataron diferencias en la duración de la respuesta entre los subtipos LMMC-MD y LMMC-MP (mediana, IC 95%): 13,3 (8,9-17,7) y 9,7 (5,0-14,4) meses, respectivamente (p = 0,031) (Figura 30).

La mediana de seguimiento de la serie fue de 1,7 años (rango: 0,2-7,0). La SG mediana (IC 95%) fue de 2,0 años (0,9-3,0), siendo mayor en el subtipo LMMC-MD con mediana (IC 95%) de 3,1 años (1,7, 4,5), y en los pacientes con CPSS de bajo riesgo respecto a los de alto riesgo (mediana [IC 95%]): 2,6 años [1,2-4,1] *vs.* 1,8 años [0,5-3,0] (p = 0,599).

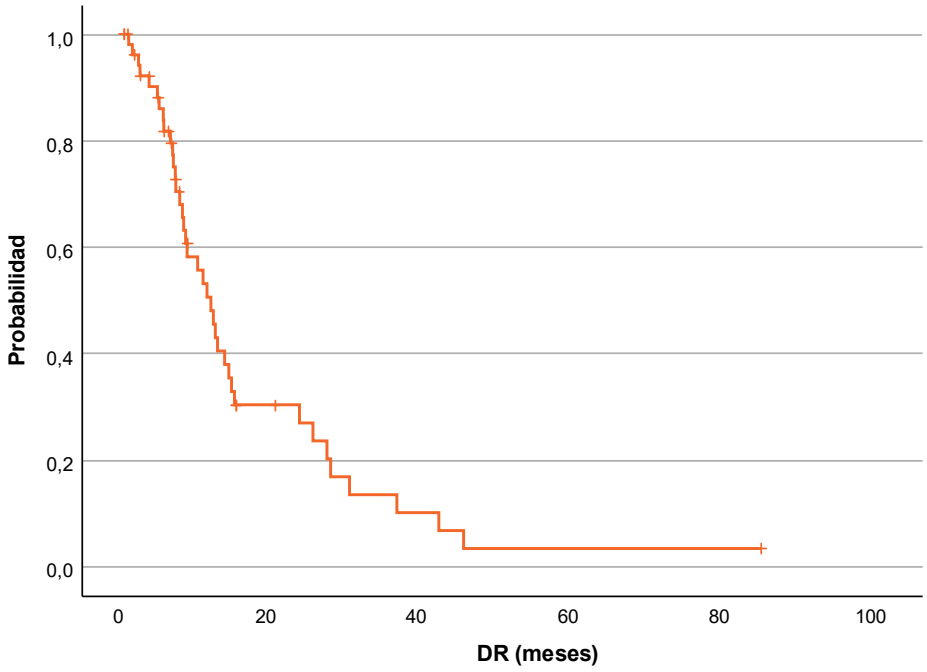


Figura 29. Duración de la respuesta a azacitidina en la serie global. Curva de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan-Meier que representa el tiempo transcurrido desde la obtención de la respuesta inicial a AZA hasta la pérdida de la misma. Las marcas verticales indican datos censurados.

Abreviaturas: AZA: azacitidina; **DR:** duración de respuesta.

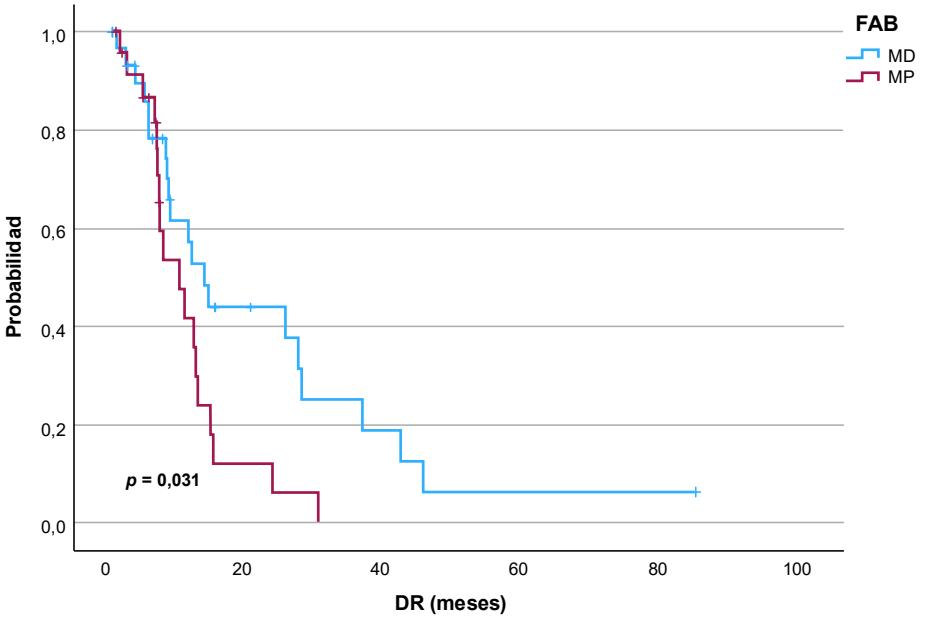


Figura 30. Duración de la respuesta a azacitidina según la clasificación FAB. Curvas de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan-Meier que comparan la duración de la respuesta entre las variantes mielodisplásica (MD, azul) y mieloproliferativa (MP, roja) de la LMMC. Las diferencias estadísticas se evaluaron mediante el test de *log-rank*. Las marcas verticales indican datos censurados.

Abreviaturas: DR: duración de la respuesta; **FAB:** *French-American-British*; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **MD:** mielodisplásica; **MP:** mieloproliferativa.

Veintiocho (31%) pacientes progresaron a LAM. La CIP a LAM a los 5 años (IC del 95%) fue del 38% (27%-50%), y fue significativamente mayor en pacientes de alto riesgo (47% [32%-61%] *vs.* 23% [9%-41%], *p* = 0,034). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos FAB (LMMC-MD 35% [19%-51%] *vs*. LMMC-MP 42% [25%-58%], *p* = 0,367).

En la Tabla 24 se resume el análisis de la respuesta al tratamiento con azacitidina y la evolución de los pacientes en función de la clasificación de la FAB y de la OMS y del índice CPSS.

Tabla 24. Análisis de la eficacia, duración de la respuesta y pronóstico (SG y CIP a LAM) del tratamiento con azacitidina según la clasificación de la FAB, de la OMS y el CPSS

		Respuesta en C4-C6, n (%)	Valor *p**	DR mediana (IC 95%) (meses)	Valor *p**	SG mediana (IC 95%) (años)	Valor *p**	CIP a LAM a 5 años (IC 95%)	*Valor p**
Clasificación FAB	LMMC-MD	30/50 (60)	0,707	13,3 (8,9-17,7)	**0,031**	3,1 (1,7-4,5)	0,177	35% (19%-51%)	0,367
	LMMC-MP	23/41 (56)		9,7 (5,0-14,4)		1,6 (1,1- 2,0)		42% (25%-58%)	
Clasificación OMS	LMMC-1	24/47 (51)	0,151	10,4 (6,7-14,2)	0,117	1,7 (1,1-2,2)	0,185	37% (21%-52%)	0,929
	LMMC-2	29/44 (66)		12,4 (10,7-4,0)		2,8 (1,0-4,6)		40% (23%-56%)	
Clasificación CPSS	Bajo riesgo	22/36 (61)	0,653	11,0 (6,6-15,3)	0,937	2,6 (1,2-4,1)	0,599	23% (9%-41%)	**0,034**
	Alto riesgo	31/55 (56)		12,0 (9,1-15,0)		1,8 (0,5-3,0)		47% (32%-61%)	

* Se destacan en negrita los valores estadísticamente significativos.

Abreviaturas: C4-C6: ciclo 4 o 6; **CIP**: *cumulative incidence proportion*; **CPSS**: *CMML-specific prognostic scoring system;* **DR**: duración de respuesta; **FAB**: *French-American-British*; **IC 95%**: intervalo de confianza del 95%; **LAM**: leucemia aguda mieloide; **LMMC-MD:** leucemia mielomonocítica crónica mielodisplásica; **LMMC-MP:** leucemia mielomonocítica crónica mieloproliferativa; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **SG:** supervivencia global.

6.3 Discusión

Dado que la mayoría de pacientes con LMMC de alto riesgo no son candidatos a alo-TPH por su edad o por la presencia de comorbilidades importantes, la mayoría recibe tratamiento hipometilante, aunque la indicación formal se limita a la LMMC-MD de alto riesgo según el índice pronóstico CPSS. Sin embargo, esta aprobación se basa en los resultados de los ensayos clínicos pivotales en los que se incluyeron mayoritariamente pacientes con SMD (249,250). Además, estos estudios evaluaron la respuesta al tratamiento con los criterios IWG 2006 (177), que no tenían en cuenta el componente mieloproliferativo de esta hemopatía.

En 2015 se propusieron unos criterios específicos de valoración de la respuesta para las SMD/NMP (criterios de Savona *et al.,* 2015), lo que permitió una evaluación más precisa de esta hemopatía, especialmente en el subtipo LMMC-MP (178).

Con todo ello, se evaluó retrospectivamente la eficacia del tratamiento con AZA en una serie de 91 pacientes con LMMC incluidos en el RESMD, aplicando los criterios de respuesta IWG 2015 desarrollados para SMD/NMP y se compararon los resultados entre los diferentes subtipos de LMMC según las clasificaciones de la OMS de 2022 y de la FAB, y el riesgo según CPSS.

6.3.1 Tasa de respuesta global y remisión completa

Nuestro análisis ratificó que una proporción sustancial de los pacientes presentaba una **respuesta favorable al tratamiento con AZA**.

La tasa de RC se encontraba en el límite inferior de los resultados de las publicaciones que utilizaban los criterios IWG 2006 (13% en nuestra cohorte *vs.* 8-45%) (Anexos, Tabla A2). Este resultado parece razonable dada la definición más estricta de RC en los criterios IWG 2015, que requieren una resolución completa de las alteraciones mieloproliferativas junto con respuesta medular y mejoría de las cifras hemoperiféricas. Así, lo que por criterios IWG 2006 se clasificaría como RC, bajo los criterios de SMD/NMP podría ser categorizado como “Respuesta medular óptima”.

A este respecto, el estudio de Duchmann *et al.* (2017), que validaba estos criterios en pacientes con LMMC tratados con AZA o DEC y los comparó con los criterios IWG 2006 (180), también observó una TRG mayor con los criterios IWG 2015 respecto a los criterios IWG 2006 (71% *vs.* 57%, respectivamente) y una concordancia del 86% entre ambos. Asimismo, **la tasa de RC también fue menor con los criterios IWG 2015**. Todo ello, concuerda con lo evidenciado en nuestro trabajo.

6.3.2 Beneficio clínico e independencia transfusional

Una de las aportaciones más relevantes de nuestro estudio fue el análisis de la categoría **BC** de los criterios de respuesta IWG 2015. En esta categoría se encontraban el 22% del total de pacientes de la serie y fue la **categoría de respuesta más frecuente**. El BC no sólo incluye la categoría "Mejoría Hematológica" de los criterios de IWG 2006 sino que incorpora otros criterios, como la mejoría de la sintomatología mieloproliferativa o la respuesta de la esplenomegalia. En este sentido, nuestro estudio demuestra que, aproximadamente uno de cada 5 pacientes con LMMC tratados con AZA podría no alcanzar la respuesta medular, pero presentar una mejoría en la sintomatología mieloproliferativa, reducción de la esplenomegalia o mejoría de las cifras hemoperiféricas. Por ello, **es importante evaluar todo el espectro de síntomas relacionados con la LMMC (mielodisplásicos y mieloproliferativos)** durante el tratamiento con AHM, para no infraestimar el éxito del tratamiento.

Este porcentaje de pacientes con BC fue muy similar al evidenciado por el estudio realizado por Duchmann *et al.* (2017), en el que un 24% de los pacientes presentaban BC según los criterios IWG 2015 frente a un 14% de MH mediante los criterios IWG 2006 (en los cuales el 10% restante se categorizó como enfermedad estable o en progresión) (180).

Por otra parte, según nuestros datos **prácticamente la mitad de los pacientes lograban la IT**. Esta cifra concuerda con los resultados de otros estudios dado que su definición no ha sido modificada en los criterios IWG 2015 (respecto a IWG 2006). La IT supone un beneficio clínico claro para el paciente, por la morbilidad

que supone la politransfusión (sobrecarga férrica, insuficiencia cardíaca, etc.) y por la mejoría sustancial en la calidad de vida que conlleva la mejoría de la anemia.

6.3.3 Progresión de la enfermedad

Otra diferencia clave entre los criterios de respuesta para SMD 2006 y los criterios para SMD/NMP 2015 es la diferente definición de enfermedad progresiva (EP), que resulta más exigente en los criterios IWG 2015.

De forma coherente, en nuestro estudio se evidenció EP en un 13% de los pacientes con los criterios IWG 2015. En cambio, con los criterios IWG 2006 se ha descrito EP hasta en un 32% de los casos. Asimismo, la definición más estricta de EP mediante los criterios IWG 2015 también se tradujo en una **mediana de duración de la respuesta a AZA mayor** respecto a la observada en los estudios que empleaban los criterios IWG 2006 (13 meses en nuestra serie y entre 5 y 12 meses en la literatura que emplea los criterios de respuesta de SMD). Este aspecto también fue constatado por Duchmann *et al.* (2017) que evidenciaron un menor número de pacientes con EP (5% *vs.* 19%) y una duración de la respuesta significativamente mayor (9 meses más) aplicando los criterios IWG 2015 *vs*. IWG 2006) (180).

Por consiguiente, nuestro análisis ratificó que **la aplicación de los criterios IWG 2015 permite maximizar el beneficio de este tratamiento** y al elevar el umbral que define el fracaso terapéutico, de este modo, se evita la suspensión prematura del fármaco en pacientes que aún pueden obtener un beneficio (mientras no presente una toxicidad inaceptable). De hecho, el estudio de Pleyer *et al.* (2014), observó que en el 19% de los respondedores, el nivel de respuesta se profundizaba con el tiempo (transitaban de “mejoría hematológica” a “respuesta medular”), lo que se tradujo en una supervivencia significativamente más larga (202). Este dato es de especial importancia en esta enfermedad, dada la ausencia de alternativas terapéuticas eficaces.

6.3.4 Comparación de la tasa de respuesta con la literatura

Hasta la fecha de la publicación de nuestro estudio, éste era el único que aplicaba los criterios de respuesta IWG 2015 en una serie homogénea tratada únicamente

con AZA. El resto de estudios que utilizaron estos criterios incluyeron pacientes tratados con AZA, DEC o AHM en combinación. Las características de los pacientes eran similares a estos estudios, salvo que nuestra cohorte contaba con un porcentaje menor de pacientes con LMMC-MP.

La **TRG en nuestro estudio coincide con la descrita en series previas que utilizaban los mismos criterios** (IWG 2015 para SMD/NMP), siendo discretamente inferior a las cifras de Alfonso *et al.* (2017) (181) y Duchmann *et al.* (2017) (180), pero similar a los hallazgos de Coston *et al.* (2019) (182). Esta diferencia en respuesta entre los diferentes estudios podría atribuirse a un diferente perfil mutacional (por ejemplo, mutaciones de *RUNX1* o en la vía RAS, conocidas por conferir resistencia a este tratamiento) o al diferente perfil de metilación del ADN, no evaluados en ninguno de los estudios (248,254,266,414–418). Por otra parte, nuestros resultados en SG eran únicamente similares a los de Alfonso *et al.* (2017) (181), un estudio de "vida real" con un seguimiento similar. En cambio, la publicación de Duchmann *et al.* (2017) describe la mayor TRG y la mayor duración de respuesta a AHM, lo que justificaría la mayor SG observada (180).

Por otro lado, las discrepancias observadas en términos de CIP a LAM en los diferentes estudios podrían explicarse por el diferente tiempo de seguimiento de las series y la diferente proporción de pacientes que recibieron un alo-TPH: Duchmann *et al.* (2017) presenta un largo seguimiento y mayor CIP a LAM que el resto de estudios (180), Coston *et al.* (2019) tiene también un seguimiento prolongado, pero un 20% de los pacientes recibieron un alo-TPH (por lo que la CIP a LAM es menor) (182), y solo un 9% de pacientes recibieron un alo-TPH en el estudio de Alfonso *et al.* (2017) (181), con una CIP a LAM más elevada (182).

Paralelamente, **nuestro análisis no logró identificar ninguna variable predictora de respuesta al tratamiento hipometilante** y no se confirmó la asociación de menor LDH con mejor respuesta, descrita por el estudio de Coston *et al.* (2019) (182). En ese mismo estudio, la ausencia de blastos circulantes, el cariotipo normal, la leucopenia y la neutropenia también se asociaron con mayor probabilidad de conseguir la RC, pero esto no se constató en nuestra serie, probablemente porque sólo 12 pacientes alcanzaron esta profundidad de respuesta. De hecho, el ensayo clínico DACOTA en LMMC-MP tampoco encontró

una correlación de la respuesta con el porcentaje de blastos, la cifra de plaquetas, la anemia, el riesgo según el índice CPSS, el GFM *score* o el CPSS-Mol (268). Esto sugiere que la sensibilidad a los AHM podría depender de otros mecanismos, más allá de las variables clínicas convencionales.

Para facilitar la comparativa con la evidencia previa, se presenta en la Tabla A2 de los Anexos las características de los pacientes, su evolución y respuesta a AHM según los criterios IWG 2006 (SMD); por otro lado, en la Tabla 25 se confrontan nuestros resultados con la literatura que ya incorpora los criterios IWG 2015 para SMD/NMP.

Tabla 25. Estudio comparativo del perfil clínico-biológico y la respuesta al tratamiento con AHM mediante los criterios para SMD/NMP IWG 2015 entre la cohorte actual y las principales series publicadas

	Duchmann *et al.*, 2017 (180)	**Alfonso *et al.*, 2017** (181)	**Coston *et al*., 2019** (182)	**Presente estudio** (419)†
Número de pacientes	79	151	121	91
Edad, mediana (rango)	72 (65-77)	69 (50-88)	68 (18-85)	70 (45-84)
Sexo masculino, n (%)	56 (71)	107 (71)	77 (64)	58 (64)
Clasificación FAB, n (%)				
LMMC-MD	—	65 (43)	49 (40)	50 (55)
LMMC-MP	—	86 (57)	72 (60)	41 (45)
Clasificación OMS, n (%)				
LMMC-1	45 (57)	98 (65)	85 (71)	50 (55)
LMMC-2	34 (43)	52 (35)	35 (29)	41 (45)
DT, n (%)	32 (48)	101 (67)	—	45 (50)
Esplenomegalia, n (%)	30 (40)	—	—	20/40 (50)
Sx constitucionales, n (%)	—	—	—	14/35 (40)
Riesgo CPSS, n (%)				
Bajo	9 (12)	17 (15)	—	9 (10)
Intermedio-1	15 (20)	45 (39)	—	27 (30)
Intermedio-2	38 (51)	42 (36)	—	46 (50)
Alto	13 (17)	12 (10)	—	9 (10)
Hipometilante, n (%)				
Azacitidina	48 (61)	35 (23)	56 (46)	95 (100)
Decitabina	31 (39)	73 (48)	65 (54)	—
Combinaciones con AZA	—	30 (20)	—	—
Combinaciones con DEC	—	13 (9)	—	—
Tiempo desde Dx al tto (meses), mediana (rango)	5 (1,1-26,3)	1,8 (0-71)	—	7 (0-134)
Ciclos AHM, mediana (rango)	9 (5-17)	8 (1-71)	5 (1-48)	8 (1-70)
Ciclos AHM en evaluación de la respuesta (mediana)	4	3	4	6
IT, n (%)	NE	22/64 (34)*	—	22/45 (49)

	Duchmann *et al.*, 2017 (180)	Alfonso *et al.*, 2017 (181)	Coston *et al.*, 2019 (182)	Presente estudio (419)†
Tipo de respuesta, n (%)				
TRG	56/79 (71)	48/72 (65)*	31/56 (56)*	53/91 (58)
RC	10/79 (13)	16/72 (21)*	9/56 (16)*	12/91 (13)
BC	19/79 (24)	5/151 (3)	6/56 (11)*	20/91 (22)
RP	—	—	1/56 (2)*	4/91 (4)
RMO	26/79 (33)	42/151 (29)	5/56 (9)*	3/91 (3)
RMP	1/79 (1)	2/151 (1)	10/56 (18)*	11/91 (12)
EP	4/79 (5)	15/151 (10)	6/56 (11)*	12/91 (13)
Duración de la respuesta (meses), mediana (rango)	22 (11-36)*	9 (0-68)*	6 (1-57)	13 (1-84)
Mediana de seguimiento (meses), mediana (rango)	59 (31-68)	18 (1-108)	55,5 (0.3-122)	20 (1-86)
SG (meses), mediana (IC 95%)	39,8 (—)*	20 (—)*	31	24 (11-36)
Transformación a LAM, n (%)	33 (42)	32 (49)	39 (32)	28 (31)
Alo-TPH, n (%)	11 (14)	13 (9)	24 (20)	10 (11)

* En pacientes tratados con AZA en monoterapia; † Los datos de esta serie fueron objeto de publicación previa (Triguero *et al,* 2022). **Abreviaturas: AHM**: agentes hipometilantes; **Alo-TPH:** trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; **AZA:** azacitidina; **BC**: beneficio clínico; **CPSS**: C*MML-specific prognostic scoring system;* **DEC:** decitabina; **Dx:** diagnóstico-; **EP:** enfermedad progresiva; **FAB**: *French-American-British;* **IC 95%**: intervalo de confianza del 95%; **IT:** independencia transfusional; **LAM:** leucemia aguda mieloide; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **LMMC-MD**: leucemia mielomonocítica crónica mielodisplásica; **LMMC-MP**: leucemia mielomonocítica crónica mieloproliferativa; **RC**: respuesta completa; **RMO**: respuesta medular óptima; **RMP:** respuesta medular parcial; **RP:** respuesta parcial; **SG**: supervivencia global; **SMD/NMP:** neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas; **Sx**: síntomas; **TRG**: tasa de respuesta global; **Tto:** tratamiento.

6.3.5 Análisis de la respuesta según las clasificaciones FAB, OMS y CPSS

En nuestra serie, **tanto los pacientes con LMMC-MD como los pacientes con LMMC-MP presentaron una elevada tasa de respuesta a AZA:** 60% y 56%, respectivamente. En la literatura previa, se ha descrito una TRG muy variable según la clasificación de la FAB, que oscila entre el 35% y el 75% en la variante LMMC-MD, y entre el 25% y el 68% en la LMMC-MP (Anexos, Tabla A2) (202,204,251,255,257,259,260). Sin embargo, estas respuestas fueron evaluadas según los criterios de respuesta IWG 2006 desarrollados para los SMD. Ello limita su comparación directa con nuestro estudio, ya que los criterios IWG 2006 podrían subestimar la respuesta en la LMMC-MP.

Un hallazgo relevante de nuestra serie fue la **notable homogeneidad observada en la TRG entre los diferentes subgrupos** (LMMC-MD *vs.* LMMC-MP; LMMC-1 *vs.* LMMC-2; CPSS bajo riesgo *vs.* alto riesgo) que osciló entre el 51% y el 66%. Esta uniformidad sugiere que la eficacia de la AZA podría ser independiente de los factores pronósticos clásicos en la LMMC, pero también que hubiera un sesgo de

selección intrínseco: inclusión de pacientes de bajo riesgo con alta carga sintomática frente a pacientes de alto riesgo con un buen estado funcional; lo que podría haber homogeneizado la probabilidad de respuesta entre subgrupos.

En este sentido, nuestro análisis demostró una **alta tasa de respuestas en los subtipos sin indicación aprobada** para el uso de AHM: en LMMC-MP fue del 56% y en LMMC de bajo riesgo del 61%. Estos resultados corroboran la poca evidencia disponible al respecto, pues sólo dos estudios han analizado la respuesta a AZA en estos subgrupos fuera de indicación. El trabajo de Pleyer *et al.* (2021) constató una mejoría de la SG en la LMMC-MP tratada con AHM respecto a la HU y a la quimioterapia (270). Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, no se evidenció un beneficio en los subtipos LMMC de bajo riesgo (LMMC-1 y CPSS de bajo riesgo). En cambio, datos preliminares del grupo del MD Anderson Cancer Center, sugerían una tasa de respuesta similar independientemente de la clasificación de la FAB y también del riesgo según el índice CPSS (204).

A pesar de que nuestro estudio confirmó el beneficio terapéutico de AZA en la **LMMC-MP, la duración de la respuesta en este subgrupo fue menor** a la observada en el fenotipo LMMC-MD, probablemente por mecanismos de resistencia que emergen más rápidamente en la LMMC-MP. Estos datos concuerdan con los resultados de estudios que observan respuestas más pobres en pacientes con LMMC-MP, particularmente en aquellos con mutaciones en la vía RAS (115,294) y con el estudio de Venugopal *et al.,* (2021) previamente mencionado (204), en el que la mediana de duración de la respuesta a AHM fue significativamente menor en los pacientes con LMMC-MP respecto a LMMC-MD.

También, dos ensayos clínicos recientes confirman la corta duración de respuesta en LMMC-MP: Savona *et al.* (2025) demostraron una menor duración de la respuesta en la LMMC tratada con DEC oral (10,1 meses en LMMC-MD *vs.* 6,5 meses en LMMC-MP) (420) y el ensayo clínico aleatorizado DACOTA demostró una elevada tasa de respuestas específicamente en LMMC-MP (63%), pero una mediana de duración de tan sólo 16 meses (268).

Por lo tanto, nuestro análisis ha permitido identificar un **beneficio terapéutico con AZA que abarca todo el espectro de la LMMC** (LMMC-1 y LMMC-2; LMMC-MD

y LMMC-MP; CPSS de bajo y alto riesgo). Esto respalda el uso de los AHM en situaciones sin indicación por parte de las agencias reguladoras.

6.3.6 Perfil de seguridad del tratamiento con azacitidina en LMMC

La toxicidad del tratamiento con AZA descrita en los diferentes estudios es muy variable (Anexos, Tabla A2). En nuestra serie, **los efectos adversos grado 3-4 fueron del 42% con un perfil superponible a lo publicado**: mielotoxicidad, infecciones, reacción local en la zona de inyección y estreñimiento (421,422). Sin embargo, nuestro estudio es el único que ha comparado la toxicidad al tratamiento en los diferentes subtipos de LMMC: **la LMMC-MP presentó una menor mielotoxicidad grado 3-4** (27%) respecto a la LMMC-MD (73%). Este hecho estaría justificado por la presencia de una mayor insuficiencia medular y hematopoyesis ineficaz en la LMMC-MD (asemejándose a los SMD), mientras que en la LMMC-MP la reserva medular sería mayor. El estudio de Venugopal *et al.* (2021) parece corroborar esta hipótesis porque evidenció una mayor tasa de MH en los pacientes con LMMC-MP respecto a los pacientes con LMMC-MD (204).

En nuestro estudio no se pudo evaluar la mortalidad por toxicidad y por ello, no es posible compararlo con el ensayo clínico DACOTA, en el que se observó mejor tasa de respuesta con DEC, pero no mejor SG debido a toxicidad (268).

7. Limitaciones y fortalezas

7.1 Limitaciones del estudio

La interpretación de nuestros hallazgos debe contemplar las limitaciones inherentes a su diseño. La principal limitación de los estudios de esta tesis doctoral es su naturaleza retrospectiva y multicéntrica, que conlleva un riesgo intrínseco de sesgo de selección, confusión e información.

Desde una perspectiva biológica, la falta de datos moleculares en una proporción de pacientes limitó la capacidad para detectar mutaciones de baja incidencia, especialmente al comparar los subgrupos LMMC-C y LMMC-EAI. Respecto al análisis por NGS, la variabilidad entre los diferentes centros en la profundidad de lectura o la sensibilidad y la imposibilidad de caracterizar el efecto en el marco de lectura de las variantes encontradas supone una debilidad técnica a tener en cuenta.

Tampoco puede obviarse la heterogeneidad clínica intrínseca de la LMMC, así como la edad avanzada de los pacientes, por lo que la presencia de ciertas comorbilidades puede haber influido en la mortalidad de los pacientes. Asimismo, la variabilidad en los tratamientos recibidos para la LMMC también pudo condicionar los resultados obtenidos.

Por último, en el análisis específico de la PTI, la ausencia de ciertos parámetros basales como el volumen plaquetar medio o de valoración de la displasia en la serie megacariocítica no permitió profundizar en la determinación del origen de la trombocitopenia (inmune, central o mixta).

7.2 Fortalezas y rigor metodológico

A pesar de estas limitaciones, la presente tesis doctoral posee fortalezas que merece la pena recalcar:

Primero, la procedencia de los datos del RESMD, lo cual permite, por un lado, tener la garantía de que el conjunto mínimo de los datos ha sido previamente auditado y,

por otro lado, disponer de un tamaño muestral elevado con suficiente potencia estadística para detectar diferencias entre subgrupos. En este sentido, la cohorte de pacientes con LMMC y EAI es la serie más extensa estudiada si se compara con los estudios publicados al respecto y la única que analiza específicamente la influencia del TID en el pronóstico de los pacientes. Además, es el único estudio que ha analizado los cocientes inflamatorios en pacientes con LMMC.

Segundo, en el estudio de LMMC y EAI, se aplicaron criterios de exclusión estrictos sobre los fenómenos paraneoplásicos o inflamatorios que podrían ser secundarios a otras etiologías, así como casos de LMMC secundaria al tratamiento (LMMC-t), obteniéndose así una cohorte homogénea.

Por otro lado, en el análisis de respuesta a AZA se excluyeron pacientes con tratamientos concomitantes que pudieran influir en los resultados y también pacientes incluidos en ensayos clínicos. Además, se realizó un análisis ITT que, aunque subestima el efecto del tratamiento, ofrece datos de efectividad más cercanos a la realidad clínica con alta validez externa.

Una posible limitación de nuestro estudio sobre LMMC y EAI era el amplio periodo temporal analizado, que podría conducir a un posible sesgo histórico, derivado de la evolución de los métodos diagnósticos y de los tratamientos de la LMMC. No obstante, se realizó un subanálisis comparativo entre las eras "pre-AZA" y "pos-AZA", con el año 2009 como punto de corte, sin que se evidenciaran diferencias estadísticamente significativas en la SG ni en la progresión a LAM entre dichos periodos.

En definitiva, el gran tamaño muestral que permite la realización de estudios dentro del GESMD y una revisión rigurosa de los pacientes incluidos en las cohortes de los tres estudios, han permitido llegar a conclusiones sólidas, contribuyendo significativamente a profundizar en el conocimiento de la LMMC.

8. Conclusiones

- La subdivisión de la LMMC-1 en LMMC-0 y LMMC-1 en base al porcentaje de blastos en MO no está justificada, dado que las características clínicas con relevancia pronóstica según el CPSS son similares, así como la SG y la CIP a LAM. Estos resultados han contribuido a eliminar la LMMC-0 en la clasificación de la OMS de 2022.
- La LMMC presenta una alta incidencia de EAI, pero la LMMC asociada a estas enfermedades no presenta un perfil clínico ni biológico distintivo. En estos pacientes, el pronóstico vendría determinado por la exposición al TID, más que a la propia EAI.
- La PTI asociada a la LMMC presenta una respuesta subóptima a los GC. En esta situación, los AHM podrían ser una alternativa eficaz en algunos casos refractarios al tratamiento estándar.
- El NLR >4 identifica a un subgrupo de LMMC con características biológicas de alto riesgo, SG más corta y mayor transformación a LAM, pero sin correlación con la presencia de EAI. Este índice podría ser útil, asociado al CPSS, en el subgrupo de LMMC de riesgo intermedio-1, para identificar a pacientes de mayor riesgo y optimizar su tratamiento.
- La LMMC presenta una alta tasa de respuesta a AZA, especialmente BC, considerando los criterios de respuesta IWG 2015 desarrollados para las SMD/NMP. El beneficio del tratamiento con AZA se extendería a subgrupos para los que este tratamiento no tiene indicación aprobada, como la LMMC-MP o la LMMC con CPSS de bajo riesgo. La SG y la CIP a LAM en pacientes con LMMC tratados con AZA resulta equiparable a la reportada en los SMD. El perfil de seguridad de AZA es aceptable, si bien el subtipo LMMC-MD presenta una mayor incidencia de mielotoxicidad.

9. Perspectivas futuras

La LMMC es una enfermedad de espectro clínico amplio, con muchos aspectos controvertidos en el proceso diagnóstico, la estratificación pronóstica y el tratamiento. Esta tesis doctoral ha abordado tres de estos aspectos y sus resultados serán, sin duda, de ayuda en el día a día del diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, sería deseable continuar la investigación en este campo, para comprender mejor la enfermedad y validar nuestras observaciones.

En primer lugar, este trabajo ha permitido esclarecer el papel del porcentaje de blastos en MO en el pronóstico de los pacientes. No obstante, en el proceso diagnóstico, el estudio morfológico de la MO sigue resultando difícil y alberga diversas particularidades, como la inclusión de promonocitos en el porcentaje de blastos, y el hecho de que la monocitosis en la MO no sea un criterio diagnóstico de la enfermedad en ninguna de las clasificaciones actuales. Así, podría ser de interés realizar un estudio sobre las características de la LMMC con o sin monocitosis en la MO.

En segundo lugar, en la LMMC con trombocitopenia, las guías clínicas recomiendan la administración de GC, pero la evidencia disponible al respecto es muy limitada. Además, el mecanismo subyacente a la trombocitopenia no está del todo aclarado. En base a los datos preliminares de esta tesis doctoral, consideramos de interés realizar un estudio más amplio de los pacientes con LMMC y trombocitopenia, para evaluar sus características clínicas, el perfil molecular (siendo de especial relevancia la presencia de mutaciones en la vía RAS) y la respuesta a los diferentes tratamientos (GC, AHM), para así refinar el algoritmo terapéutico de este subgrupo de pacientes.

Por otra parte, en el estudio de las EAI se han excluido los pacientes con fenómenos inflamatorios y paraneoplásicos (por ejemplo, la dermatosis neutrofílica, la neuropatía periférica o el pioderma gangrenoso). Así, también sería de interés la caracterización de estos fenómenos inflamatorios que se asocian a la LMMC, así como su respuesta al TID y al tratamiento hipometilante.

Este estudio se ha centrado también en el análisis de parámetros inflamatorios, su influencia en la evolución de la LMMC y en la respuesta al tratamiento hipometilante. Sería interesante profundizar en este aspecto y evaluar el perfil de citocinas, las subpoblaciones linfocitarias o el transcriptoma inflamatorio. A su vez, convendría validar la correlación entre el índice inflamatorio NLR y la SG y CIP a LAM en una cohorte más amplia.

También, nuestros hallazgos han corroborado el beneficio claro del tratamiento hipometilante en diferentes subgrupos de LMMC. No obstante, la heterogeneidad y la brevedad de estas respuestas subrayan la necesidad de identificar biomarcadores predictivos de respuesta sostenida. En este sentido, el análisis del patrón de metilación del ADN en los distintos subtipos de LMMC, incluyendo aquellos con EAI asociada, podría ayudar a caracterizar a los pacientes con mayor beneficio de los AHM. En paralelo, se debería profundizar en el conocimiento de los mecanismos de resistencia en algunos subtipos de LMMC, en especial cuando presentan mutaciones en la vía RAS.

Todos los estudios de esta tesis doctoral se han realizado dentro del GESMD, lo cual pone en valor la realización de proyectos de investigación dentro de grupos cooperativos. Dada la poca frecuencia de esta enfermedad, los proyectos que se proponen en este apartado deberían realizarse en el seno del GESMD, y a ser posible, con la colaboración de otros grupos de ámbito internacional.

Por último, es muy necesario fomentar el desarrollo de ensayos clínicos específicos para la LMMC, así como el reclutamiento de pacientes, para que los resultados de estos estudios generen una evidencia científica sólida que nos ayude a decidir el tratamiento a aplicar a nuestros pacientes.

10. Referencias bibliográficas

1. Valent P, Orazi A, Savona MR, Patnaik MM, Onida F, van de Loosdrecht AA, et al. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions. Haematologica. 2019;104(10):1935-49.

2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 19 de mayo de 2016;127(20):2391-405.

3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Publications; 2008.

4. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. julio de 2022;36(7):1703-19.

5. Hasserjian RP, Orazi A, Orfao A, Rozman M, Wang SA. The International Consensus Classification of myelodysplastic syndromes and related entities. Virchows Arch. 2023;482(1):39-51.

6. Patnaik MM. How I diagnose and treat chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2022;107(7):1503.

7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982:1-11.

8. Jaffe ES, Harris N, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 3rd ed. Lyon: IARC Publications; 2001.

9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Publications; 2017.

10. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(1):97-115.

11. Nachtkamp K, Schulz F, Gattermann N, Germing U. Clinical management of CMML —State of the art. Br J Haematol. agosto de 2025;207(2):350-64.

12. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Guías españolas de SMD y LMMC. Edición 2020. Bonanad S, Vicente AI, editores. Barcelona: GESMD; 2020. ISBN: 978-84-09-21835-6.

13. Valent P. Oligo-monocytic CMML and other pre-CMML states: Clinical impact, prognostication and management. Best Pract Res Clin Haematol. 2020;33(2):101137.

14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-28.

15. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. Haematologica. 1998;83(1):71-86.

16. Singh ZN, Huo D, Anastasi J, Smith SM, Karrison T, Le Beau MM, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. Am J Clin Pathol. 2007;127(2):197-205.

17. Iwanaga M, Hsu W-L, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, et al. Risk of Myelodysplastic Syndromes in People Exposed to Ionizing Radiation: A Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(4):428-34.

18. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Morabito M, Preudhomme C, Berthon C, et al. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. Blood. 2013;121(12):2186-98.

19. Patel BJ, Przychodzen B, Thota S, Radivoyevitch T, Visconte V, Kuzmanovic T, et al. Genomic determinants of chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2017;31(12):2815-23.

20. Itzykson R, Solary E. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2013;27(7):1441-50.

21. Patnaik MM, Parikh SA, Hanson CA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. Br J Haematol. 2014;165(3):273-86.

22. Gurney M, Greipp PT, Gliem T, Knudson R, Al-Kali A, Gangat N, et al. TET2 somatic copy number alterations and allelic imbalances in chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Res. 2023;134:107391.

23. Mason CC, Khorashad JS, Tantravahi SK, Kelley TW, Zabriskie MS, Yan D, et al. Age-related mutations and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2016;30(4):906-13.

24. Geissler K, Jager E, Barna A, Gurbisz M, Marschon R, Graf T, et al. Multistep pathogenesis of chronic myelomonocytic leukemia in patients. Eur J Haematol. 2022 Jul;109(1):50-57.

25. Wudhikarn K, Loghavi S, Mangaonkar AA, Al-Kali A, Binder M, Carr R, et al. SF3B1-mutant CMML defines a predominantly dysplastic CMML subtype with a superior acute leukemia-free survival. Blood Adv. 2020;4(22):5716-21.

26. Castaño-Díez S, López-Guerra M, Bosch-Castañeda C, Bataller A, Charry P, Esteban D, et al. Real-World Data on Chronic Myelomonocytic Leukemia: Clinical and Molecular Characteristics, Treatment, Emerging Drugs, and Patient Outcomes. Cancers. 25 de agosto de 2022;14(17):4107.

27. 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. enero de 2018;93(1):65-73.

28. Peker D, Padron E, Bennett JM, Zhang X, Horna P, Epling-Burnette PK, et al. A Close Association of Autoimmune-Mediated Processes and Autoimmune Disorders with Chronic Myelomonocytic Leukemia: Observation from a Single Institution. Acta Haematol. 2015;133(2):249-56.

29. Hadjadj J, Michel M, Chauveheid M, Godeau B, Papo T, Sacre K. Immune thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia. Eur J Haematol. diciembre de 2014;93(6):521-6.

30. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. Science. 2019;366(6465).

31. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;377(2):111-21.

32. Yamazaki J, Taby R, Vasanthakumar A, Macrae T, Ostler KR, Shen L, et al. Effects of TET2 mutations on DNA methylation in chronic myelomonocytic leukemia. Epigenetics. 2012;7(2):201-7.

33. Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S, Twardziok S, Ademà V, Fuhrmann I, et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood. 2020 Oct 15;136(16):1851-1862. doi: 10.1182/blood.2019004229.

34. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. American Journal of Hematology. 2024;99(6):1142-65.

35. Michaux JL, Martiat P. Chronic myelomonocytic leukaemia (CMML)--a myelodysplastic or myeloproliferative syndrome? Leuk Lymphoma. 1993;9(1-2):35-41.

36. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H, Sultan C, Cox C. 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; 87:746-54.

37. Mathew RA, Bennett JM, Liu JJ, Komrokji RS, Lancet JE, Naghashpour M, et al. Cutaneous manifestations in CMML: Indication of disease acceleration or transformation to AML and review of the literature. Leuk Res. 2012;36(1):72-80.

38. Hoversten K, Vallapureddy R, Lasho T, Finke C, Ketterling R, Hanson C, et al. Nonhepatosplenic extramedullary manifestations of chronic myelomonocytic leukemia: clinical, molecular and prognostic correlates. Leuk Lymphoma. 2018;59(12):2998-3001.

39. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica. 2013;98(2):239-46.

40. Patnaik MM, Rangit V, Lasho TL, Hoversten KP, Finke CM, Ketterling RP, et al. A comparison of clinical and molecular characteristics of patients with systemic mastocytosis with chronic myelomonocytic leukemia to CMML alone. Leukemia. 2018;32(8):1850-6.

41. Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune Phenomena in Patients with Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Leuk Lymphoma. enero de 2002;43(11):2083-92.

42. 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. febrero de 2016;55(2):291-300.

43. Avivi I, Rosenbaum H, Levy Y, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. Leuk Res 1999;23:323-30.

44. Saffie M, Sun D, Hsia C. Sweet's syndrome in chronic myelomonocytic leukemia. Am J Hematol. julio de 2013;88(7):630-630.

45. Castillo B, Aguilar R, Perusini M, Arbelbide J, Shutz N, Cristaldo N. Inflammatory and Immune Manifestations in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. septiembre de 2019;19:S300-1.

46. Stammler R, Chen P, Debeaupuis O, Zhao L, Ruyer-Thompson M, Zakine E, et al. Inflammatory disorders in IDH-mutated myeloid neoplasms: Characteristics and response to IDH inhibitors. HemaSphere. noviembre de 2025;9(11):e70256.

47. Kunnumpurath A, Desikan SP, McClain C, Desikan R. Chronic Myelomonocytic Leukemia Presenting With Polyserositis and Seropositivity for Rheumatoid Arthritis. J Investig Med High Impact Case Rep. enero de 2020;8:2324709620966863.

48. Chauffier J, Jachiet V, Battistella M, Romero P, Fenaux P, Zakine E, et al. Lupuslike Manifestations in Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. JAMA Dermatol. Published online November 19, 2025. doi:10.1001/jamadermatol.2025.4586.

49. Chan O, Renneville A, Padron E. Chronic myelomonocytic leukemia diagnosis and management. Leukemia. 2021 Jun;35(6):1552-1562. doi: 10.1038/s41375-021-01207-3. Epub 2021 Mar 13.

50. Marisavljevic D, Kraguljac N, Rolovic Z. Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes. 2006;23.

51. Grignano E, Mekinian A, Braun T, Liozon E, Hamidou M, Decaux O, et al. Autoimmune and inflammatory diseases associated with chronic myelomonocytic leukemia: A series of 26 cases and literature review. Leuk Res. agosto de 2016;47:136-41.

52. Guastafierro, V., Ubezio, M., Manes, N., Milanesi, C., Della Porta, M., & Bonometti, A. (2023). CSF3R-mutant chronic myelomonocytic leukemia is a distinct clinically subset with abysmal prognosis: a case report and systematic review of the literature. Leukemia & Lymphoma, 64(9), 1566–1573. https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2227750.

53. Lucas N, Duchmann M, Rameau P, Noël F, Michea P, Saada V, et al. Biology and prognostic impact of clonal plasmacytoid dendritic cells in chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2019;33(10):2466-80.

54. Grupo Español de Citología Hematológica (GECH). Atlas de Citología Hematológica [Internet]. Madrid: GECH; [citado 17 ene 2026]. Disponible en: https://atlas.gechem.org/.

55. Xu Y, McKenna RW, Karandikar NJ, Pildain AJ, Kroft SH. Flow cytometric analysis of monocytes as a tool for distinguishing chronic myelomonocytic leukemia from reactive monocytosis. Am J Clin Pathol. 2005 Nov;124(5):799-806. doi: 10.1309/HRJ1-XKTD-77J1-UTFM.

56. Sojitra P, Gandhi P, Fitting P, Kini AR, Alkan S, Velankar MM, et al. Chronic Myelomonocytic Leukemia Monocytes Uniformly Display a Population of Monocytes With CD11c Underexpression. Am J Clin Pathol. 1 de noviembre de 2013;140(5):686-92.

57. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. Blood. 2010;116(16):e74-e80.

58. Matarraz S, Almeida J, Flores-Montero J, Lécrevisse Q, Guerri V, López A, et al. Introduction to the diagnosis and classification of monocytic-lineage leukemias by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. mayo de 2017;92(3):218-27.

59. Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, Bardet V, Itzykson R, Bencheikh L, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2015;125(23):3618-26.

60. Talati C, Zhang L, Shaheen G, Kuykendall A, Ball M, Zhang Q, et al. Monocyte subset analysis accurately distinguishes CMML from MDS and is associated with a favorable MDS prognosis. Blood. 2017;129(13):1881-3.

61. Tarfi S, Badaoui B, Freynet N, Morabito M, Lafosse J, Toma A, et al. Disappearance of slan-positive non-classical monocytes for diagnosis of chronic

myelomonocytic leukemia with an associated inflammatory state. Haematologica. 2020;105(4):e147-e52.

62. Patnaik MM, Timm MM, Vallapureddy R, Lasho TL, Ketterling RP, Gangat N, et al. Flow cytometry based monocyte subset analysis accurately distinguishes chronic myelomonocytic leukemia from myeloproliferative neoplasms with associated monocytosis. Blood Cancer J. 2017;7(7):e584.

63. Itzykson R, Duchmann M, Lucas N, Solary E. CMML: Clinical and molecular aspects. Int J Hematol. junio de 2017;105(6):711-9.

64. Picot T, Aanei CM, Flandrin Gresta P, Noyel P, Tondeur S, Tavernier Tardy E, et al. Evaluation by Flow Cytometry of Mature Monocyte Subpopulations for the Diagnosis and Follow-Up of Chronic Myelomonocytic Leukemia. Front Oncol. 12 de abril de 2018;8:109.

65. Hofer TP, Van De Loosdrecht AA, Stahl-Hennig C, Cassatella MA, Ziegler-Heitbrock L. 6-Sulfo LacNAc (Slan) as a Marker for Non-classical Monocytes. Front Immunol. 13 de septiembre de 2019;10:2052.

66. Pophali PA, Timm MM, Mangaonkar AA, Shi M, Reichard K, Tefferi A, et al. Practical limitations of monocyte subset repartitioning by multiparametric flow cytometry in chronic myelomonocytic leukemia. Blood Cancer Journal. 2019;9(9):65.

67. Lacronique-Gazaille C, Chaury MP, Le Guyader A, Faucher JL, Bordessoule D, Feuillard J. A simple method for detection of major phenotypic abnormalities in myelodysplastic syndromes: expression of CD56 in CMML. Haematologica. 1 de junio de 2007;92(6):859-60.

68. Subirá D, Font P, Villalón L, Serrano C, Askari E, Góngora E, et al. Immunophenotype in chronic myelomonocytic leukemia: is it closer to myelodysplastic syndromes or to myeloproliferative disorders? Transl Res. mayo de 2008;151(5):240-5.

69. Lanino L, Hunter AM, Sala C, Dall'Olio D, Dall'Olio L, Pleyer L, et al. Molecular Classification of Chronic Myelomonocytic Leukemia: Results of the Analysis of an International Cohort of 2,471 Patients. Blood. 2 de noviembre de 2023;142(Supplement 1):3244-3244.

70. Tyner JW, Erickson H, Deininger MWN, Willis SG, Eide CA, Levine RL, et al. High-throughput sequencing screen reveals novel, transforming RAS mutations in myeloid leukemia patients. Blood. 19 de febrero de 2009;113(8):1749-55.

71. Kohlmann A, Grossmann V, Klein HU, Schindela S, Weiss T, Kazak B, et al. Next-generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8% of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1. J Clin Oncol. 2010;28(24):3858-65.

72. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential

thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005;7(4):387-97.

73. Elena C, Gallì 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. 8 de septiembre de 2016;128(10):1408-17.

74. Ernst T, Chase A, Zoi K, Waghorn K, Hidalgo-Curtis C, Score J, et al. Transcription factor mutations in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Haematologica. 2010;95(9):1473-80.

75. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Roquain J, Adelaide J, Carbuccia N, Esterni B, et al. ASXL1 mutation is associated with poor prognosis and acute transformation in chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol. 2010;151(4):365-75.

76. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adélaïde J, Aceto N, Remy V, Pinson S, et al. Genome profiling of chronic myelomonocytic leukemia: frequent alterations of RAS and RUNX1 genes. BMC Cancer. 2008;8:299.

77. Tefferi A, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, Patnaik MM, et al. Detection of mutant TET2 in myeloid malignancies other than myeloproliferative neoplasms: CMML, MDS, MDS/MPN and AML. Leukemia. 2009;23(7):1343-5.

78. Daver N, Strati P, Jabbour E, Kadia T, Luthra R, Wang S, et al. FLT3 mutations in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Am J Hematol. 2013;88(1):56-9.

79. Laborde RR, Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, Knudson RA, et al. SETBP1 mutations in 415 patients with primary myelofibrosis or chronic myelomonocytic leukemia: independent prognostic impact in CMML. Leukemia. 2013;27(10):2100-2.

80. Damm F, Itzykson R, Kosmider O, Droin N, Renneville A, Chesnais V, et al. SETBP1 mutations in 658 patients with myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia and secondary acute myeloid leukemias. Leukemia. 2013;27(6):1401-3.

81. Kuo MC, Liang DC, Huang CF, Shih YS, Wu JH, Lin TL, et al. RUNX1 mutations are frequent in chronic myelomonocytic leukemia and mutations at the C-terminal region might predict acute myeloid leukemia transformation. Leukemia. 2009;23(8):1426-31.

82. Schnittger S, Reiter A, Ulke M, Spiel A, Dicker F, Kern W, et al. CBL Mutations Are Correlated with CMML, Frequently Associated with RUNX1 but Mutually Exclusive of JAK2V617F Mutations. Blood. 20 de noviembre de 2009;114(22):962-962.

83. Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, Loh ML, Beran M, Stoffregen E, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic

lymphocytic leukemia. Blood. 2005 Nov 15;106(10):3377-9. doi: 10.1182/blood-2005-05-1898. Epub 2005 Aug 4.

84. Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, Szpurka H, Huang Y, Traina F, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. Blood. 2011 Oct 6;118(14):3932-41. doi: 10.1182/blood-2010-10-311019. Epub 2011 Aug 9.

85. 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. 11 de octubre de 2012;120(15):3080-8.

86. Abdel-Wahab O, Pardanani A, Patel J, Wadleigh M, Lasho T, Heguy A, et al. Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2011;25(7):1200-2.

87. Issa JP. Epigenetic changes in the myelodysplastic syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2010;24(2):317-30.

88. Yang L, Rau R, Goodell MA. DNMT3A in haematological malignancies. Nat Rev Cancer. 2015;15(3):152-65.

89. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, Hodnefield JM, Knudson RA, et al. Spliceosome mutations involving SRSF2, SF3B1, and U2AF35 in chronic myelomonocytic leukemia: prevalence, clinical correlates, and prognostic relevance. Am J Hematol. 2013;88(3):201-6.

90. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Guía de aplicación clínica de la secuenciación masiva en síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica. Such E, Solé F, coordinadores. Barcelona: GESMD; 2017. ISBN: 978-84-697-6291-2.

91. Grossmann V, Kohlmann A, Eder C, Haferlach C, Kern W, Cross NC, et al. Molecular profiling of chronic myelomonocytic leukemia reveals diverse mutations in >80% of patients with TET2 and EZH2 being of high prognostic relevance. Leukemia. 2011;25(5):877-9.

92. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2016 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. junio de 2016;91(6):631-42.

93. Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Elena C, Gallì A, Della Porta MG, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. Blood. 2014 Aug 28;124(9):1513-21. doi: 10.1182/blood-2014-03-560227. Epub 2014 Jun 26.

94. Marando L, Csizmar CM, Patnaik MM. Chronic myelomonocytic leukemia: molecular pathogenesis and therapeutic innovations. Haematologica . 2025 Jan 1;110(1):22-36. doi: 10.3324/haematol.2024.286061.

95. Lanino L, Hunter AM, Gagelmann N, Robin M, Sala C, Dall'Olio D, et al. A Molecular-Based Ecosystem to Improve Personalized Medicine in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). Blood. 2024;144(Supplement 1):1003-.

96. Fontana D, Elli EM, Pagni F, Piazza R. Myelodysplastic Syndromes/Myeloproliferative Overlap Neoplasms and Differential Diagnosis in the WHO and ICC 2022 Era: A Focused Review. Cancers. 13 de junio de 2023;15(12):3175.

97. Tefferi A, Fathima S, Abdelmagid M, Alsugair AKA, Aperna F, Rezasoltani M, et al. BLAST: a globally applicable and molecularly versatile survival model for chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 14 de agosto de 2025;146(7):874-86.

98. 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. diciembre de 2018;2(6):e150.

99. Taube F, Georgi JA, Kramer M, Stasik S, Middeke JM, Röllig C, et al. CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. Blood. 2022;139(1):87-103.

100. Peng J, Zuo Z, Fu B, Oki Y, Tang G, Goswami M, et al. Chronic myelomonocytic leukemia with nucleophosmin (NPM1) mutation. Eur J Haematol. 2016;96(1):65-71.

101. Forghieri F, Paolini A, Morselli M, Bigliardi S, Bonacorsi G, Leonardi G, et al. NPM1 mutations may reveal acute myeloid leukemia in cases otherwise morphologically diagnosed as myelodysplastic syndromes or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Leuk Lymphoma. 2015;56(11):3222-6.

102. Oki Y, Jelinek J, Beran M, Verstovsek S, Kantarjian HM, Issa JP. Mutations and promoter methylation status of NPM1 in myeloproliferative disorders. Haematologica. 2006;91(8):1147-8.

103. Gurney M, Mangaonkar AA, Lasho T, Finke C, Al-Kali A, Gangat N, et al. Somatic TP53 single nucleotide variants, indels and copy number alterations in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leukemia. 2023;37(8):1753-6.

104. 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. 11 de abril de 2013;121(15):3005-15.

105. Wassie EA, Itzykson R, Lasho TL, Kosmider O, Finke CM, Hanson CA, et al. Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: a Mayo Clinic-French Consortium Study. Am J Hematol. 2014;89(12):1111-5.

106. Tang G, Zhang L, Fu B, Hu J, Lu X, Hu S, et al. Cytogenetic risk stratification of 417 patients with chronic myelomonocytic leukemia from a single institution. Am J Hematol. 2014;89(8):813-8.

107. Fenaux P, Beuscart R, Lai JL, Jouet JP, Bauters F. Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukemia: an analysis of 107 cases. J Clin Oncol. 1988;6(9):1417-24.

108. Solé F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luño E, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica. Br J Haematol. 2000 Feb;108(2):346-56. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01868.x.

109. Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Kreipe H, Kröger N. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol. 2011 Apr;153(2):149-67. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08631.x. Epub 2011 Mar 9.

110. Germing U, Gattermann N, Minning H, Heyll A, Aul C. Problems in the classification of CMML--dysplastic versus proliferative type. Leuk Res. 1998;22(10):871-8.

111. Breccia M, Latagliata R, Mengarelli A, Biondo F, Mandelli F, Alimena G. Prognostic factors in myelodysplastic and myeloproliferative types of chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 83 patients from a single institution. Haematologica. 2004;89(7):866-8.

112. Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, Ball G, Keating MJ, Estey EH, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. Blood. 2002;99(3):840-9.

113. Hamdy N, Bokhary H, Elsayed A, Hozayn W, Soliman S, Salem S, et al. RAS Pathway Mutation Patterns in Patients With Juvenile Myelomonocytic Leukemia: A Developing Country Single-center Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. julio de 2020;20(7):e368-74.

114. Montalban-Bravo G, Chien KS, Loghavi S, Kanagal-Shamanna R, Natu AA, Gurney M, et al. Landscape and Clinicopathologic Features of RAS Pathway Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia. Blood. 5 de noviembre de 2024;144(Supplement 1):3204-3204.

115. Loghavi S, Zang C, Li Z, Hammond D, Chien K, Bataller A, et al. Multimodal assessment of chronic myelomonocytic leukemia with extramedullary involvement reveals RAS pathway activation, adverse outcomes and epithelial-mesenchymal transition. Blood. 3 de noviembre de 2025;146(Supplement 1):3848-3848.

116. Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, Patnaik MM, Wolanskyj AP, Elliott MA, et al. FIP1L1-PDGFRA in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. Leuk Res. 2006;30(8):965-70.

117. Tefferi A, Pardanani A. Imatinib therapy in clonal eosinophilic disorders, including systemic mastocytosis. Int J Hematol. 2004 Jun;79(5):441-7. doi: 10.1532/ijh97.04046.

118. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, Russell-Jones R, Bain BJ, Baxter EJ, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. N Engl J Med. 2002;347(7):481-7.

119. Onida F, Barosi G, Leone G, Malcovati L, Morra E, Santini V, et al. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. Haematologica. 1 de septiembre de 2013;98(9):1344-52.

120. Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, Huguet F, Pitini V, Gardembas M, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. Blood. 2014 Jun 5;123(23):3574-7. doi: 10.1182/blood-2014-02-555607. Epub 2014 Mar 31.

121. Tefferi A, Shah S, Mudireddy M, Lasho TL, Barraco D, Hanson CA, et al. Monocytosis is a powerful and independent predictor of inferior survival in primary myelofibrosis. Br J Haematol. 2018;183(5):835-8.

122. Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J, Strupp C, Xicoy B, Kündgen A, et al. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. Leuk Res. diciembre de 2014;38(12):1413-9.

123. Padron E, Garcia-Manero G, Patnaik MM, Itzykson R, Lasho T, Nazha A, et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. Blood Cancer J. 31 de julio de 2015;5(7):e333-e333.

124. Calvo X, Garcia-Gisbert N, Parraga I, Gibert J, Florensa L, Andrade-Campos M, et al. Oligomonocytic and overt chronic myelomonocytic leukemia show similar clinical, genomic, and immunophenotypic features. Blood Adv. 27 de octubre de 2020;4(20):5285-96.

125. Schuler E, Frank F, Hildebrandt B, Betz B, Strupp C, Rudelius M, et al. Myelodysplastic syndromes without peripheral monocytosis but with evidence of marrow monocytosis share clinical and molecular characteristics with CMML. Leuk Res. 2018;65:1-4.

126. Geyer JT, Tam W, Liu YC, Chen Z, Wang SA, Bueso-Ramos C, et al. Oligomonocytic chronic myelomonocytic leukemia (chronic myelomonocytic leukemia without absolute monocytosis) displays a similar clinicopathologic and mutational profile to classical chronic myelomonocytic leukemia. Mod Pathol. 2017;30(9):1213-22.

127. Calvo X, Roman-Bravo D, Garcia-Gisbert N, Rodriguez-Sevilla JJ, Garcia-Avila S, Florensa L, et al. Outcomes and molecular profile of oligomonocytic CMML support its consideration as the first stage in the CMML continuum. Blood Adv. 12 de julio de 2022;6(13):3921-31.

128. Castaño-Díez S, Pomares H, Esteban D, Guijarro F, Jiménez-Vicente C, Zugasti I, et al. Characteristics and long-term outcome in a large series of chronic myelomonocytic leukaemia patients including 104 formerly referred to as oligomonocytic. Br J Haematol. marzo de 2024;204(3):892-7.

129. Zhao HG. Should oligomonocytic CMML be classified as an independent disease entity? Br J Haematol. marzo de 2024;204(3):749-50.

130. Loghavi S, Sui D, Wei P, Garcia-Manero G, Pierce S, Routbort MJ, et al. Validation of the 2017 revision of the WHO chronic myelomonocytic leukemia categories. Blood Adv. 14 de agosto de 2018;2(15):1807-16.

131. Xicoy B, Triguero A, Such E, García O, Jiménez MJ, Arnán M, et al. The division of chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-1 into CMML-0 and CMML-1 according to 2016 World Health Organization (WHO) classification has no impact in outcome in a large series of patients from the Spanish group of MDS. Leuk Res. julio de 2018;70:34-6.

132. 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.

133. Kuendgen A, Nomdedeu M, Tuechler H, Garcia-Manero G, Komrokji RS, Sekeres MA, et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification-an approach to classification of patients with t-MDS. Leukemia. 2021;35(3):835-49.

134. 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.

135. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. Haematologica. 1 de octubre de 2007;92(10):1389-98.

136. Soliman DS, Fareed S, Chandra P, Akiki S, El-Omri H, Ibrahim F, et al. Post-cytotoxic myeloid neoplasms: a comprehensive analysis of clinicopathologic, genetic profile, latency determinants, and potential prognostic predictors- a single centre study. Ann Hematol. 23 de octubre de 2025;104(10):5095-110.

137. Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, Kelemen K, Dueck A, Castro J, et al. Association of Therapy for Autoimmune Disease With Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. JAMA Oncol. 2017 Jul 1;3(7):936-943. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6435.

138. Moreno Berggren D, Garelius H, Willner Hjelm P, Nilsson L, Rasmussen B, Weibull CE, et al. Therapy-related MDS dissected based on primary disease and treatment—a nationwide perspective. Leukemia. mayo de 2023;37(5):1103-12.

139. Bataller A, Gener-Ricos G, Almanza-Huante E, Chien KS, Urrutia S, Bazinet A, et al. Therapy-related chronic myelomonocytic leukemia does not have the

high-risk features of a therapy-related neoplasm. Blood Adv. 11 de junio de 2024;8(11):2695-706.

140. Nösslinger T, Reisner R, Grüner H, Tüchler H, Nowotny H, Pittermann E, et al. Dysplastic versus proliferative CMML--a retrospective analysis of 91 patients from a single institution. Leuk Res. 2001;25(9):741-7.

141. Storniolo AM, Moloney WC, Rosenthal DS, Cox C, Bennett JM. Chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 1990;4(11):766-70.

142. Tefferi A, Hoagland HC, Therneau TM, Pierre RV. Chronic myelomonocytic leukemia: natural history and prognostic determinants. Mayo Clin Proc. 1989;64(10):1246-54.

143. Worsley A, Oscier DG, Stevens J, Darlow S, Figes A, Mufti GJ, et al. Prognostic features of chronic myelomonocytic leukaemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival. Br J Haematol. 1988;68(1):17-21.

144. Robin M, de Wreede LC, Padron E, Bakunina K, Fenaux P, Koster L, et al. Role of allogeneic transplantation in chronic myelomonocytic leukemia: an international collaborative analysis. Blood. 2022;140(12):1408-18.

145. Ocheni S, Kroger N, Zabelina T, Zander AR, Bacher U. Outcome of allo-SCT for chronic myelomonocytic leukemia. Bone Marrow Transplant. 2009;43(8):659-61.

146. Kröger N ZT, Guardiola P, Runde V, Sierra J, Van Biezen A, Niederwieser D, et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol. 2002.

147. Germing U, Strupp C, Aivado M, Gattermann N. New prognostic parameters for chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2002;100(2):731-2; author reply 2-3.

148. 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.

149. Calvo X, Nomdedeu M, Santacruz R, Martínez N, Costa D, Pereira A, et al. Comparison of three prognostic scoring systems in a series of 146 cases of chronic myelomonocytic leukemia (CMML): MD Anderson prognostic score (MDAPS), CMML-specific prognostic scoring system (CPSS) and Mayo prognostic model. A detailed review of prognostic factors in CMML. Leuk Res. noviembre de 2015;39(11):1146-53.

150. Ball M, List AF, Padron E. When clinical heterogeneity exceeds genetic heterogeneity: thinking outside the genomic box in chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2016;128(20):2381-7.

151. C. Aul, N. Gattermann, A. Heyll, U. Germing, G. Derigs, W. Schneider, Primarymyelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patientsand proposals for an improved scoring system, Leukemia 6 (1992) 52–59.

152. M. Beran, S. Wen, Y. Shen, F. Onida, J. Jelinek, J. Cortes, et al., Prognostic factorsand risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia: validation study ofthe M.D. Anderson prognostic scoring system, Leuk. Lymphoma 48 (2007)1150–1160.

153. Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. Leukemia. 2013;27(7):1504-10.

154. Eissa H, Gooley TA, Sorror ML, Nguyen F, Scott BL, Doney K, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(6):908-15.

155. Germing U, Kündgen A, Gattermann N. Risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leuk Lymphoma. 2004;45(7):1311-8.

156. Patnaik MM, Wassie EA, Padron E, Onida F, Itzykson R, Lasho TL, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in younger patients: molecular and cytogenetic predictors of survival and treatment outcome. Blood Cancer J. 2 de enero de 2015;5(1):e270-e270.

157. Sharma P, Shinde SS, Damlaj M, Hefazi Rorghabeh M, Hashmi SK, Litzow MR, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in adult patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm (MDS/MPN) overlap syndromes. Leuk Lymphoma. 2017 Apr;58(4):872-881. doi: 10.1080/10428194.2016.1217529. Epub 2016 Aug 11.

158. Gur HD, Loghavi S, Garcia-Manero G, Routbort M, Kanagal-Shamanna R, Quesada A, et al. Chronic Myelomonocytic Leukemia With Fibrosis Is a Distinct Disease Subset With Myeloproliferative Features and Frequent JAK2 p.V617F Mutations. The American Journal of Surgical Pathology 42(6):p 799-806, June 2018. | DOI: 10.1097/PAS.0000000000001058.

159. Such E, Cervera J, Costa D, Sole F, Vallespi T, Luno E, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2011;96(3):375-83.

160. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Slama L, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Quesnel B, et al. Mutations of IDH1 and IDH2 genes in early and accelerated phases of myelodysplastic syndromes and MDS/myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2010;24(5):1094-6.

161. Walsh CM, Hunter A, Lasho T, Finke C, Komrokji RS, Shah MV, et al. Differential Prognostic Impact of IDH1 and IDH2 Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia. Blood. 2021;138(Supplement 1):3684-.

162. Han W, Zhou F, Wang Z, Hua H, Qin W, Jia Z, et al. Mutational landscape of chronic myelomonocytic leukemia and its potential clinical significance. Int J Hematol. 2022;115(1):21-32.

163. Carr RM, Vorobyev D, Lasho T, Marks DL, Tolosa EJ, Vedder A, et al. RAS mutations drive proliferative chronic myelomonocytic leukemia via a KMT2A-PLK1 axis. Nat Commun. 2021;12(1):2901.

164. Duchmann M, Yalniz FF, Sanna A, Sallman D, Coombs CC, Renneville A, et al. Prognostic Role of Gene Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Hypomethylating Agents. EBioMedicine. mayo de 2018;31:174-81.

165. Patnaik MM, Barraco D, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, Ketterling RP, et al. DNMT3A mutations are associated with inferior overall and leukemia-free survival in chronic myelomonocytic leukemia. Am J Hematol. 2017;92(1):56-61.

166. Fernandez J, Pradeep P, Patnaik MM. Impact of Epigenetic Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2025 Oct 3;20(1):12. doi: 10.1007/s11899-025-00759-w.

167. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature. 2011;478(7367):64-9.

168. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012 Sep 20;120(12):2454-65. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489. Epub 2012 Jun 27.

169. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997 Mar 15;89(6):2079-88. Erratum in: Blood 1998 Feb 1;91(3):1100.

170. Mosquera Orgueira A, Perez Encinas MM, Diaz Varela N, Wang Y, Mora E, Diaz-Beya M, et al. Validation of the Artificial Intelligence Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes in chronic myelomonocytic leukaemia: A novel approach for improved risk stratification. Br J Haematol. abril de 2024;204(4):1529-35.

171. Fathima S, Alsugair A, Yousuf M, Faldu P, Csizmar C, Nakhleh M, et al. Validation of BLAST and BLAST -Mol Risk Models in Chronic Myelomonocytic Leukemia: Mayo–Humanitas Collaborative Project Involving 1101 Patients. Am J Hematol. diciembre de 2025;100(12):2426-30.

172. Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, Kosmider O, Finke CM, Hanson CA, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. Leukemia. 2014;28(11):2206-12.

173. Tefferi A, Fathima S, Alsugair AK, Csizmar CM, Gurney M, Lasho TL, et al. Revised Mayo Molecular Risk Model for Chronic Myelomonocytic Leukemia (MMM version 2.0): A Combined Clinical, Cytogenetic, and Mutational Platform. Blood. 5 de noviembre de 2024;144(Supplement 1):1827-1827.

174. Aguirre LE, Al Ali N, Ball S, Jain AG, Sallman DA, Kuykendall AT, et al. A comparative assessment of molecular-based prognostic models in CMML. Blood Neoplasia. noviembre de 2025;2(4):100116.

175. Jian JL, Qiao YH, Zhang SL, Ma HZ, Liu B. Comparison of existing prognostic models in chronic myelomonocytic leukemia. Chin Med J (Engl). 20 de febrero de 2020;133(4):496-8.

176. Mellado A, Pomares H, Castaño-Díez S, Palomo L, Vila Bou J, Restrepo J, et al. Better discriminative capacity of blast and blast-mol scores in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Blood. 3 de noviembre de 2025;146(Supplement 1):2083-2083.

177. Cheson BD. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 15 de julio de 2006;108(2):419-25.

178. 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. 19 de marzo de 2015;125(12):1857-65.

179. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol. 2012;30(33):4098-103.

180. Duchmann M, Braun T, Micol JB, Platzbecker U, Park S, Pilorge S, et al. Validation of response assessment according to international consortium for MDS/MPN criteria in chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents. Blood Cancer J. 12 de mayo de 2017;7(5):e562-e562.

181. Alfonso A, Montalban-Bravo G, Takahashi K, Jabbour EJ, Kadia T, Ravandi F, et al. Natural history of chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents. Am J Hematol. julio de 2017;92(7):599-606.

182. Coston T, Pophali P, Vallapureddy R, Lasho TL, Finke CM, Ketterling RP, et al. Suboptimal response rates to hypomethylating agent therapy in chronic myelomonocytic leukemia; a single institutional study of 121 patients. Am J Hematol. julio de 2019;94(7):767-79.

183. Hunter AM, Zhang L, Padron E. Current Management and Recent Advances in the Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemia. Current Treatment Options in Oncology. 2018;19(12):67.

184. Renneville A, Patnaik MM, Chan O, Padron E, Solary E. Increasing recognition and emerging therapies argue for dedicated clinical trials in chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2021;35(10):2739-51.

185. Montalban-Bravo G, Hammond D, DiNardo CD, Konopleva M, Borthakur G, Short NJ, et al. Activity of venetoclax-based therapy in chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2021;35(5):1494-9.

186. Machherndl-Spandl S, Jäger E, Barna A, Gurbisz M, Marschon R, Graf T, et al. Impact of age on the cumulative risk of transformation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. Eur J Haematol. agosto de 2021;107(2):265-74.

187. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020;172(8):513-22.

188. Schulz F, Hauch U, Ketzler-Henkel S, von der Heyde E, Koenigsmann M, Lauseker M, et al. Iron Chelation in Patients with Myelodysplastic Syndromes and Myeloproliferative Neoplasms-Real-World Data from the German Noninterventional Study EXCALIBUR. J Clin Med. 2023;12(20).

189. Xicoy B, Germing U, Jimenez M-J, Garcia O, Garcia R, Schemenau J, et al. Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia. European Journal of Haematology. 2016;97(1):33-8.

190. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-α in anemic patients with low-risk MDS. Leukemia. 2018;32(12):2648-58.

191. Santini V. Anemia as the Main Manifestation of Myelodysplastic Syndromes. Semin Hematol. 2015;52(4):348-56.

192. Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira Brandao C, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. Br J Haematol. 2019;184(2):134-60.

193. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020;382(2):140-51.

194. Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. Lancet Oncol. 2017;18(10):1338-47.

195. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-

stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023;402(10399):373-85.

196. Pophali P, Horna P, Lasho TL, Finke CM, Ketterling RP, Gangat N, et al. Splenectomy in patients with chronic myelomonocytic leukemia: Indications, histopathological findings and clinical outcomes in a single institutional series of thirty-nine patients. Am J Hematol. 2018;93(11):1347-57.

197. Zahid MF, Barraco D, Lasho TL, Finke C, Ketterling RP, Gangat N, et al. Spectrum of autoimmune diseases and systemic inflammatory syndromes in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 3 de junio de 2017;58(6):1488-93.

198. Gao Y, Gong M, Zhang C, Kong X, Ma Y. Successful eltrombopag treatment of severe refractory thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia: Two cases reports A CARE-compliant article. Medicine (Baltimore). octubre de 2017;96(43):e8337.

199. Ramadan H, Duong VH, Al Ali N, Padron E, Zhang L, Lancet JE, et al. Eltrombopag Use in Patients With Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): A Cautionary Tale. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16 Suppl:S64-6.

200. Rabian F, Chevret S, Gruson B, Thépot S, Walter-Petrich A, Braun T, et al. Eltrombopag in chronic myelomonocytic leukemia with severe thrombocytopenia. A Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) study. Leukemia. 2024.

201. Rabian F, Lambert J, Barbieri D, Gruson B, Thepot S, Braun T, et al. Eltrombopag in Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) with Severe Thrombocytopenia: Final Results of a Multicenter Phase II Study. Blood. 2020;136(Supplement 1):15-6.

202. Pleyer L, Germing U, Sperr WR, Linkesch W, Burgstaller S, Stauder R, et al. Azacitidine in CMML: Matched-pair analyses of daily-life patients reveal modest effects on clinical course and survival. Leuk Res. abril de 2014;38(4):475-83.

203. Liapis K, Kotsianidis I. Approaching First-Line Treatment in Patients With Advanced CMML: Hypomethylating Agents or Cytotoxic Treatment? Front Oncol. 13 de diciembre de 2021;11:801524.

204. Venugopal S, Chien KS, Hammond D, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, Kadia TM, et al. Outcomes of Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) Treated with Hypomethylating Agents. Blood. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):2613-2613.

205. Santoriello D, Andal LM, Cox R, D'Agati VD, Markowitz GS. Lysozyme-Induced Nephropathy. Kidney Int Rep. 2017;2(1):84-8.

206. Attieh RM, Begum F, Chitty D, Izzedine H, Jhaveri KD. Kidney and Urinary Tract Involvement in Chronic Myelomonocytic Leukemia. Kidney Medicine. 2024;6(2).

207. Lafargue M-C, Bobot M, Rennke HG, Essig M, Carre M, Mercadal L, et al. Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients With Lysozyme Nephropathy and Renal Infiltration Display Markers of Severe Disease. Kidney International Reports. 2023;8(12):2733-41.

208. Fenaux P, Jouet JP, Zandecki M, Lai JL, Simon M, Pollet JP, Bauters F. Chronic and subacute myelomonocytic leukaemia in the adult: a report of 60 cases with special reference to prognostic factors. Br J Haematol. 1987 Jan;65(1):101-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.1987.tb06142.x.

209. Sato K, Ushijima T, Ohbayashi Y, Sato H, Urabe A. [Low-dose etoposide in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia]. Rinsho Ketsueki. 1990 Apr;31(4):521-2.

210. Doll DC, Kasper LM, Taetle R, List AF. Treatment with low-dose oral etoposide in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res. enero de 1998;22(1):7-12.

211. Wattel E, Guerci 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.

212. Solary E, Itzykson R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 13 de julio de 2017;130(2):126-36.

213. Wolff-Kormann PG, Hasenfratz BC, Heinrich B, Kormann B. Successful treatment with hydroxyurea of ocular involvement in chronic myelomonocytic leukemia. N Engl J Med. 1991;325(3):209-10.

214. Montalban-Bravo G, Jabbour E, Borthakur G, Kadia T, Ravandi F, Chien K, et al. Phase 1/2 study of CPX-351 for patients with Int-2 or high risk International Prognostic Scoring System myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia after failure to hypomethylating agents. Br J Haematol. 2024 Mar;204(3):898-909. doi: 10.1111/bjh.19193. Epub 2023 Nov 10.

215. Beran M, Estey E, O'Brien SM, Giles FJ, Koller CA, Kornblau S, et al. Results of topotecan single-agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 1998;31(5-6):521-31.

216. Beran M, Estey E, O'Brien S, Cortes J, Koller CA, Giles FJ, et al. Topotecan and cytarabine is an active combination regimen in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Oncol. 1999;17(9):2819-30.

217. Gerhartz HH, Marcus R, Delmer A, Zwierzina H, Suciu S, Dardenne M, et al. A randomized phase II study of low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) in myelodysplastic syndromes (MDS) with a high risk of developing leukemia. EORTC Leukemia Cooperative Group. Leukemia. 1994;8(1):16-23.

218. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Giles F, Ravandi F, et al. Activity of 9-nitro-camptothecin, an oral topoisomerase I inhibitor, in

myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Cancer. 2006;107(7):1525-9.

219. Padron E, Dezern A, Andrade-Campos M, Vaddi K, Scherle P, Zhang Q, et al. A Multi-Institution Phase I Trial of Ruxolitinib in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). Clin Cancer Res. 2016;22(15):3746-54.

220. Hunter AM, Newman H, Dezern AE, Steensma DP, Niyongere S, Roboz GJ, et al. Integrated Human and Murine Clinical Study Establishes Clinical Efficacy of Ruxolitinib in Chronic Myelomonocytic Leukemia. Clin Cancer Res. 2021;27(22):6095-105.

221. Padron E, Tinsley-Vance SM, DeZern AE, Carraway HE, Luskin MR, Roboz GJ, et al. Efficacy and Safety of Ruxolitinib for Treatment of Symptomatic Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): Results of a Multicenter Phase II Clinical Trial. Blood. 15 de noviembre de 2022;140(Supplement 1):1101-3.

222. Arora S, Senapati J, Pemmaraju N, Bose P, Masarova L, Montalban-Bravo G, et al. Five-Year Follow up Results of Phase II Clinical Trial Evaluating Ruxolitinib (RUX) and Azacitidine (AZA) Combination Therapy in Patients (pts) with Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasms (MDS/MPNs). Blood. 2 de noviembre de 2023;142(Supplement 1):1861-1861.

223. Assi R, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Cortes JE, Pemmaraju N, Wang X, et al. A phase II trial of ruxolitinib in combination with azacytidine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms. American journal of hematology. 2018;93(2):277-85.

224. Xie Z, Mo Q, Buckley S, Sallman D, Lancet J, Savona M, et al. Prospera (ABNL-MARRO 002): A randomized phase 2 study of pacritinib vs. hydroxyurea in patients with advanced proliferative chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Blood. 3 de noviembre de 2025;146(Supplement 1):3873-3873.

225. Tremblay D, Shih A, Feld J, Moshier E, Mascarenhas J. Phase 1/2 Study of Pacritinib in Combination with Azacitidine in Chronic Myelomonocytic Leukemia. Blood. 2 de noviembre de 2023;142(Supplement 1):3248-3248.

226. Greco R, Ruggeri A, McLornan DP, Snowden JA, Alexander T, Angelucci E, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. Bone Marrow Transplant. noviembre de 2025;60(11):1499-525.

227. Robin M, Itzykson R. Contemporary treatment approaches to CMML – Is allogeneic HCT the only cure? Best Pract Res Clin Haematol. junio de 2020;33(2):101138.

228. Mittal P, Saliba RM, Giralt SA, Shahjahan M, Cohen AI, Karandish S, et al. Allogeneic transplantation: a therapeutic option for myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and Philadelphia-negative/BCR-ABL-negative chronic myelogenous leukemia. Bone Marrow Transplant. 2004;33(10):1005-9.

229. Krishnamurthy P, Lim ZY, Nagi W, Kenyon M, Mijovic A, Ireland R, et al. Allogeneic haematopoietic SCT for chronic myelomonocytic leukaemia: a single-centre experience. Bone Marrow Transplant. 2010;45(10):1502-7.

230. Park S, Labopin M, Yakoub-Agha I, Delaunay J, Dhedin N, Deconinck E, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. Eur J Haematol. 2013;90(5):355-64.

231. Gagelmann N, Badbaran A, Beelen DW, Salit RB, Stolzel F, Rautenberg C, et al. A prognostic score including mutation profile and clinical features for patients with CMML undergoing stem cell transplantation. Blood Adv. 2021;5(6):1760-9.

232. Symeonidis A, Chondropoulos S, Verigou E, Lazaris V, Kourakli A, Tsirigotis P. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mixed or Overlap Myelodysplastic/Myeloproliferative Disorders. Front Oncol. 2022;12:884723.

233. Elliott MA, Tefferi A, Hogan WJ, Letendre L, Gastineau DA, Ansell SM, et al. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia. Bone Marrow Transplant. 2006;37(11):1003-8.

234. Rovó A, Gras L, Piepenbroek B, Kröger N, Reinhardt HC, Radujkovic A, et al. Outcomes of CMML patients undergoing allo-HCT are significantly worse compared to MDS-a study of the CMWP of the EBMT. Am J Hematol. 2024;99(2):203-15.

235. Pophali P, Matin A, Mangaonkar AA, Carr R, Binder M, Al-Kali A, et al. Prognostic impact and timing considerations for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myelomonocytic leukemia. Blood Cancer J. 2020;10(11):121.

236. Mei M, Pillai R, Kim S, Estrada-Merly N, Afkhami M, Yang L, et al. The mutational landscape in chronic myelomonocytic leukemia and its impact on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a Center for Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR) analysis. Haematologica. 2023;108(1):150-60.

237. Liu HD, Ahn KW, Hu ZH, Hamadani M, Nishihori T, Wirk B, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Chronic Myelomonocytic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(5):767-75.

238. Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, Piciocchi A, Finke J, Beelen D, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol. 2015;171(2):239-46.

239. Zhou JY, Wang S, Yuan HL, Xu YJ, Huang XB, Gao SJ, et al. Impact of a novel prognostic model on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes in patients with CMML. Am J Hematol. 2023;98(9):1394-406.

240. Itonaga H, Iwanaga M, Aoki K, Aoki J, Ishiyama K, Kobayashi T, et al. Influence Of Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease On Outcome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Chronic Myelomonocytic Leukemia. Blood. 2013;122(21):2102-.

241. Kurosawa S, Shimomura Y, Ishiyama K, Fuse K, Shimazu Y, Doki N, et al. Updated comparable efficacy of cord blood transplantation for chronic myelomonocytic leukaemia: a nationwide study. Bone Marrow Transplant. 2024;59(6):742-50.

242. 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.

243. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hübel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). J Clin Oncol. 2017;35(19):2157-64.

244. Kongtim P, Popat U, Jimenez A, Gaballa S, El Fakih R, Rondon G, et al. Treatment with Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplant Improves Progression-Free Survival for Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):47-53.

245. Damaj G, Duhamel A, Robin M, Beguin Y, Michallet M, Mohty M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. J Clin Oncol. 2012;30(36):4533-40.

246. Hunter AM, Patnaik MM, Itzykson R, Mesa R, Karanes C, Li Y, et al. Perspectives on drug development in chronic myelomonocytic leukemia: changing the paradigm. Blood. 7 de noviembre de 2024;144(19):1987-92.

247. Sato T, Issa JPJ, Kropf P. DNA Hypomethylating Drugs in Cancer Therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. mayo de 2017;7(5):a026948.

248. Bond DR, Burnard SM, Uddipto K, Hunt KV, Harvey BM, Steffens Reinhardt L, et al. Hypomethylating agents induce epigenetic and transcriptional heterogeneity with implications for acute myeloid leukemia cell self-renewal. Leukemia. septiembre de 2025;39(9):2275-80.

249. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. 2002;20(10):2429-40.

250. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens

in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. The Lancet Oncology. 2009;10(3):223-32.

251. Wong E, Seymour JF, Kenealy M, Westerman D, Herbert K, Dickinson M. Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with azacitidine. Leuk Lymphoma. abril de 2013;54(4):878-80.

252. Aribi A, Borthakur G, Ravandi F, Shan J, Davisson J, Cortes J, et al. Activity of decitabine, a hypomethylating agent, in chronic myelomonocytic leukemia. Cancer. 2007;109(4):713-7.

253. Wijermans PW, Rüter B, Baer MR, Slack JL, Saba HI, Lübbert M. Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leuk Res. 2008;32(4):587-91.

254. Braun T, Itzykson R, Renneville A, De Renzis B, Dreyfus F, Laribi K, et al. Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase 2 trial. Blood. 6 de octubre de 2011;118(14):3824-31.

255. Costa R, Abdulhaq H, Haq B, Shadduck RK, Latsko J, Zenati M, et al. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. Cancer. 15 de junio de 2011;117(12):2690-6.

256. Adès L, Sekeres MA, Wolfromm A, Teichman ML, Tiu RV, Itzykson R, et al. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. Leuk Res. junio de 2013;37(6):609-13.

257. Thorpe M, Montalvão A, Pierdomenico F, Moita F, Almeida A. Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with 5-Azacitidine: A case series and literature review. Leuk Res. agosto de 2012;36(8):1071-3.

258. Fianchi L, Criscuolo M, Breccia M, Maurillo L, Salvi F, Musto P, et al. High rate of remissions in chronic myelomonocytic leukemia treated with 5-azacytidine: results of an Italian retrospective study. Leuk Lymphoma. marzo de 2013;54(3):658-61.

259. Santini V, Allione B, Zini G, Gioia D, Lunghi M, Poloni A, et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2018;32(2):413-8.

260. Ozbalak M, Cetiner M, Bekoz H, Atesoglu EB, Ar C, Salihoglu A, et al. Azacitidine has limited activity in 'real life' patients with MDS and AML: a single centre experience. Hematol Oncol. junio de 2012;30(2):76-81.

261. Diamantopoulos PT, Kotsianidis I, Symeonidis A, Pappa V, Galanopoulos A, Gogos D, et al. Chronic myelomonocytic leukemia treated with 5-azacytidine – results from the Hellenic 5-Azacytidine Registry: proposal of a new risk stratification system. Leuk Lymphoma. 7 de junio de 2019;60(7):1721-30.

262. Tantravahi SK, Szankasi P, Khorashad JS, Dao KH, Kovacsovics T, Kelley TW, et al. A phase II study of the efficacy, safety, and determinants of response

to 5-azacitidine (Vidaza®) in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2 de octubre de 2016;57(10):2441-4.

263. Sekeres MA, Othus M, List AF, Odenike O, Stone RM, Gore SD, et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. J Clin Oncol. 2017;35(24):2745-53.

264. Xu Y, Guo R, Miao M, Zhang G, Lan J, Jin J. Real-world data on efficacy and safety of azacitidine therapy in chronic myelomonocytic leukemia in China: results from a multicenter, retrospective study. Invest New Drugs. octubre de 2022;40(5):1117-24.

265. Drummond MW, Pocock C, Boissinot M, Mills J, Brown J, Cauchy P, Cross NC, Hartley S, Kell J, Szubert A, Cockerill PN, Bowen DT. A multi-centre phase 2 study of azacitidine in chronic myelomonocytic leukaemia. Leukemia. 2014 Jul;28(7):1570-2. doi: 10.1038/leu.2014.85. Epub 2014 Feb 26.

266. 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. Nature Communications. 2016;7(1):10767.

267. Iastrebner M, Jang JH, Nucifora E, Kim K, Sackmann F, Kim DH, et al. Decitabine in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: Argentinian/South Korean multi-institutional clinical experience. Leuk Lymphoma. diciembre de 2010;51(12):2250-7.

268. Itzykson R, Santini V, Thepot S, Ades L, Chaffaut C, Giagounidis A, et al. Decitabine Versus Hydroxyurea for Advanced Proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia: Results of a Randomized Phase III Trial Within the EMSCO Network. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(10):1888-97.

269. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. Blood. 2017;130(13):1514-22.

270. 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. The Lancet Haematology. 2021;8(2):e135-e48.

271. Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarroki A, Jankowska AM, Hasrouni E, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. Leukemia. 2014 Jan;28(1):78-87. doi: 10.1038/leu.2013.269. Epub 2013 Sep 18.

272. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Pérez-Ladaga A, Zaneveld J, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. Blood. 2014 Oct 23;124(17):2705-12. doi: 10.1182/blood-2014-06-582809. Epub 2014 Sep 15.

273. Harel S, Cherait A, Berthon C, Willekens C, Park S, Rigal M, et al. Outcome of patients with high risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) and advanced Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) treated with decitabine after azacitidine failure. Leuk Res. 2015;39(5):501-4.

274. Savona MR, McCloskey JK, Griffiths EA, Yee K, Zeidan AM, Al-Kali A, et al. Efficacy of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) in the CMML Subgroup from the Ascertain Phase 3 Study. Blood. 2021;138:3682.

275. Garcia-Manero G, Gore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, Macbeth KJ, et al. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(18):2521-7.

276. Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, Yee KWL, Zeidan AM, Al-Kali A, et al. Oral decitabine-cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study. Lancet Haematol. 2024;11(1):e15-e26.

277. Garcia-Manero G, McCloskey J, Scott BL, Griffiths EA, Kiner-Strachan B, Brunner AM, et al. Results from a Phase 1 Open-Label Dose Escalation and Expansion Trial of Oral Azacitidine + Cedazuridine (ASTX030) in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) and MDS/Myeloproliferative Neoplasms (MPN). Blood. 2024;144(Supplement 1):662.

278. Shallis RM, Blaha O, Halene S, Mendez L, Podoltsev NA, Caldwell A, et al. Trial in Progress: Venetoclax in Combination with ASTX727, an All-Oral Therapy for Chronic Myelomonocytic Leukemia and Other MDS/MPN with Excess Blasts (VICTORY MDS/MPN): A Randomized, Phase 2 Trial. Blood. 2023;142(Supplement 1):3252-.

279. Ramos Perez J, Montalban-Bravo G. Emerging drugs for the treatment of chronic myelomonocytic leukemia. Expert Opin Emerg Drugs. 2020;25(4):515-29.

280. Venditti A, Tamburini A, Buccisano F, Scimò MT, Del Poeta G, Maurillo L, et al. A phase-II trial of all trans retinoic acid and low-dose cytosine arabinoside for the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. Ann Hematol. 2000;79(3):138-42.

281. Burgstaller S, Stauder R, Kuehr T, Lang A, Machherndl-Spandl S, Mayrbaeurl B, et al. A phase I study of lenalidomide in patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) - AGMT_CMML-1. Leuk Lymphoma. 2018;59(5):1121-6.

282. Feldman EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, Holyoake T, Simonsson B, O'Brien SG, et al. On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2008;22(9):1707-11.

283. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med. 2019;381(18):1728-40.

284. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454-64.

285. Kosmider O, Chapuis N, Kaltenbach S, Coriat R, boudou-Rouquette P, Willems L, et al. Targeted Therapy in CMML: Complete Molecular Response to Sorafenib in a Patient with a FLT3-ITD Malignant Hematopoiesis. Blood. 2012;120(21):4786-.

286. Gu J, Wang Z, Xiao M, Mao X, Zhu L, Wang Y, et al. Chronic myelomonocytic leukemia with double-mutations in DNMT3A and FLT3-ITD treated with decitabine and sorafenib. Cancer Biol Ther. 2017;18(11):843-9.

287. Norsworthy KJ, Luo L, Hsu V, Gudi R, Dorff SE, Przepiorka D, et al. FDA Approval Summary: Ivosidenib for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia with an Isocitrate Dehydrogenase-1 Mutation. Clin Cancer Res. 2019;25(11):3205-9.

288. DiNardo CD, Venugopal S, Lachowiez C, Takahashi K, Loghavi S, Montalban-Bravo G, et al. Targeted therapy with the mutant IDH2 inhibitor enasidenib for high-risk IDH2-mutant myelodysplastic syndrome. Blood Advances. 2023;7(11):2378-87.

289. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617-29.

290. Ball S, Jain AG, Aguirre LE, Al Ali N, Zhang Y, Chan O, et al. Outcome with Hypomethylating Agent and Venetoclax Combination in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia. Blood. 2021;138:4138.

291. Ball S, Jain AG, Aguirre LE, Al Ali N, Zhang Y, Chan O, et al. Hypomethylating agent and venetoclax in patients with chronic myelomonocytic leukemia: Is the combination indeed better? American Journal of Hematology. 2022;97(5):E185-E8.

292. Tremblay D, Csizmar CM, DiNardo CD, Ball S, Rippel N, Hammond DE, et al. Venetoclax (VEN) Improves Response Rates but Not Survival in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) Treated with Hypomethylating Agents (HMA): A Multicenter, Propensity Score Analysis. Blood. 2023;142(Supplement 1):321-.

293. Saliba AN, Litzow MR, Gangat N, Al-Kali A, Foran JM, Hogan WJ, et al. Outcomes of venetoclax-based therapy in chronic phase and blast transformed chronic myelomonocytic leukemia. Am J Hematol. 2021;96(11):E433-E6.

294. Montalban-Bravo G, Thongon N, Rodriguez-Sevilla JJ, Ma F, Ganan-Gomez I, Yang H, et al. Targeting MCL1-driven anti-apoptotic pathways overcomes blast

progression after hypomethylating agent failure in chronic myelomonocytic leukemia. Cell Rep Med. 2024;5(6):101585.

295. Sevin M, Debeurme F, Laplane L, Badel S, Morabito M, Newman HL, et al. Cytokine-like protein 1-induced survival of monocytes suggests a combined strategy targeting MCL1 and MAPK in CMML. Blood. 2021;137(24):3390-402.

296. McCullough K, Mangaonkar A, Burgess AR, Al-Kali A, Alkhateeb HB, Begna K, et al. Phase 1 study to determine the safety and efficacy of onvansertib, a novel, oral, PLK1 inhibitor in patients with proliferative chronic myelomonocytic leukemia relapsed/refractory or intolerant to available therapies. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):TPS7089-TPS.

297. Patel AB, Osman A, Pomicter TD, Tantravahi SK, Deininger MW. Concerto (NCT04409639): A Phase 2 Trial of Cobimetinib in Newly Diagnosed and HMA-Treated CMML Patients with RAS Pathway Mutations. Blood. 2022;140(Supplement 1):4060-1.

298. Patnaik MM, Sekeres MA, DeZern A, Luger S, Sproat L, Bejar R, et al. 854P Final results of a phase II study of tipifarnib in chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and other myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN). Annals of Oncology. 2021;32:S783-S4.

299. Patnaik MM, Sallman DA, Mangaonkar AA, Heuer R, Hirvela J, Zblewski D, et al. Phase 1 study of lenzilumab, a recombinant anti-human GM-CSF antibody, for chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2020;136(7):909-13.

300. Ross D, Hiwase D, Lane S, Sharplin K, Yong A, David Y, et al. P737: Lenzilumab and azacitidine improve hematologic alterations of chronic myelomonocytic leukemia in the PREACH-M trial. Hemasphere. 2023;7(Suppl).

301. Patnaik MM, Ali H, Wang ES, Yacoub A, Gupta V, Lee S, et al. Tagraxofusp (SL-401) in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): Updated Results of an Ongoing Phase 1/2 Trial. Blood. 2021;138(Supplement 1):538.

302. Steinauer N, Patnaik MM. Splicing Factor Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia: Biological Consequences and Therapeutic Implications. Curr Hematol Malig Rep. 2025 Oct 25;20(1):16. doi: 10.1007/s11899-025-00763-0.

303. Franzini A, Pomicter AD, Yan D, Khorashad JS, Tantravahi SK, Than H, et al. The transcriptome of CMML monocytes is highly inflammatory and reflects leukemia-specific and age-related alterations. Blood Adv. 2019;3(20):2949-61.

304. Neupane N, Padron E. The Role of Inflammation in CMML Pathobiology and Progression. Curr Hematol Malig Rep. diciembre de 2025;20(1):14.

305. Dhawan A, Padron E. Abnormal monocyte differentiation and function in chronic myelomonocytic leukemia. Current Opinion in Hematology. 2022;29(1):20-6.

306. Ambinder AJ, Miller J, DeZern AE. Autoimmune disease in CMML-the chicken or the egg? Best Pract Res Clin Haematol. junio de 2020;33(2):101136.

307. Saluja S, Bansal I, Bhardwaj R, Beg MS, Palanichamy JK. Inflammation as a driver of hematological malignancies. Front Oncol. 20 de marzo de 2024;14:1347402.

308. Rodriguez-Sevilla JJ, Colla S. Inflammation in myelodysplastic syndrome pathogenesis. Semin Hematol. 2024 Dec;61(6):385-396. doi: 10.1053/j.seminhematol.2024.09.005. Epub 2024 Sep 21.

309. Hurtado-Navarro L, Cuenca-Zamora EJ, Zamora L, Bellosillo B, Such E, Soler-Espejo E, et al. NLRP3 inflammasome activation and symptom burden in KRAS-mutated CMML patients is reverted by IL-1 blocking therapy. Cell Rep Med. 2023 Dec 19;4(12):101329. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101329.

310. Xie Z, James C, Neupane N, Turk E, Braish J, Qasim H, et al. Interim Results of the CMML intercept study: A prospective observational study to evaluate the role of acute inflammation in CMML disease progression. Blood. 3 de noviembre de 2025;146(Supplement 1):788-788.

311. Jain A, Jain A, Prasad P, Chaudhry S, Sharma M, Khunger JM, Gupta DK, Saluja S. COVID-19 in a patient with chronic myelomonocytic leukemia: a twisting tale. Blood Res. 2020 Dec 31;55(4):278-281. doi: 10.5045/br.2020.2020230.

312. Bafna V, Shah S, Nag A, Nath ProfUK, Nair C, Uppada R, et al. The novel allosteric NEK7 inhibitor ofirnoflast (HT-6184) demonstrates robust and sustained hematologic response in subjects with IPSS-R very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndrome (MDS) and symptomatic anemia. Blood. 3 de noviembre de 2025;146(Supplement 1):5622-5622.

313. Rodriguez-Sevilla JJ, Adema V, Chien KS, Loghavi S, Ma F, Yang H, et al. The IL-1β inhibitor canakinumab in previously treated lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase 2 clinical trial. Nat Commun. 13 de noviembre de 2024;15(1):9840.

314. Linabery AM, Roesler MA, Richardson M, Warlick ED, Nguyen PL, Cioc AM, et al. Personal history of autoimmune disease and other medical conditions and risk of myelodysplastic syndromes. Cancer Epidemiol. febrero de 2022;76:102090.

315. Dussiau C, Dupuy H, Bidet A, Sauvezie M, De-Grande AC, Boureau L, et al. Impact of Mutational Status and Prognostic Factors on Survival in Chronic Myelomonocytic Leukemia With Systemic Inflammation and Autoimmune Disorders. Hemasphere. 2023;7(3):e847.

316. Zhao L-P, Boy M, Azoulay C, Clappier E, Sébert M, Amable L, et al. MDS/CMML with TET2 or IDH mutation Are Associated with Systemic Inflammatory and Autoimmune Diseases (SIAD) and T Cell Dysregulation. Blood. 2020;136(Supplement 1):31-2.

317. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. Br J Cancer. marzo de 2009;100(5):822-8.

318. Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR. Chronic Immune Stimulation Might Act As a Trigger for the Development of Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 20 de julio de 2011;29(21):2897-903.

319. Niyongere S, Lucas N, Zhou JM, Sansil S, Pomicter AD, Balasis ME, et al. Heterogeneous expression of cytokines accounts for clinical diversity and refines prognostication in CMML. Leukemia. 2019;33(1):205-16.

320. Komrokji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, Kordasti S, Bart-Smith E, Craig BM, et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 2016;91(5).

321. Montoro J, Gallur L, Merchán B, Molero A, Roldán E, Martínez-Valle F, et al. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. Ann Hematol. agosto de 2018;97(8):1349-56.

322. Fozza C, Murtas A, Caocci G, La Nasa G. Autoimmune disorders associated with myelodysplastic syndromes: clinical, prognostic and therapeutic implications. Leuk Res. junio de 2022;117:106856.

323. Fraison JB, Mekinian A, Grignano E, Kahn JE, Arlet JB, Decaux O, et al. Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Res. abril de 2016;43:13-7.

324. Cheffai A, Kechida M. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. Rheumatology. 2024;62(1):52-57. doi: 10.5114/reum/184157.

325. Arinobu Y, Kashiwado Y, Miyawaki K, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome predict a poor prognosis. Medicine (Baltimore). 2 de abril de 2021;100(13):e25406.

326. Adrianzen-Herrera D, Sparks AD, Singh R, Alejos-Castillo D, Batra A, Glushakow-Smith S, et al. Impact of preexisting autoimmune disease on myelodysplastic syndromes outcomes: a population analysis. Blood Adv. 28 de noviembre de 2023;7(22):6913-22.

327. Ponvilawan B, Tunsing P, Sukpanichnant S, Owattanapanich W. Incidence of Autoimmune Diseases, Molecular Characteristics and Clinical Outcomes of Chronic Myelomonocytic Leukemia in an Asian Population: A Single-Center Experience. Blood. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):4653-4653.

328. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. Br J Haematol. 1995 Oct;91(2):403-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05310.x.

329. Lee SJ, Park JK, Lee EY, Joo SH, Jung KC, Lee EB, et al. Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. Medicine (Baltimore). marzo de 2016;95(13):e3091.

330. Giannouli S. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. Rheumatology. 27 de enero de 2004;43(5):626-32.

331. Tazoe K, Harada N, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, Okamura H, et al. Systemic inflammatory autoimmune disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a risk factor for death in patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. Ann Hematol. junio de 2024;103(6):2059-72.

332. Oka S, Ono K, Nohgawa M. The acquisition of trisomy 8 associated with Behçet's-like disease in myelodysplastic syndrome. Leuk Res Rep. 2020;13:100196.

333. Oh YJ, Shin DY, Hwang SM, Kim SM, Im K, Park HS, et al. Mutation of ten-eleven translocation-2 is associated with increased risk of autoimmune disease in patients with myelodysplastic syndrome. Korean J Intern Med. 1 de marzo de 2020;35(2):457-64.

334. Zhao J, Ghimire A, Liesveld J. Marrow failure and aging: The role of "Inflammaging". Best Pract Res Clin Haematol. junio de 2021;34(2):101283.

335. Boy M, Bisio V, Zhao LP, Guidez F, Schell B, Lereclus E, et al. Myelodysplastic Syndrome associated TET2 mutations affect NK cell function and genome methylation. Nat Commun. 3 de febrero de 2023;14(1):588.

336. Kannan S, Vedia RA, Molldrem JJ. The immunobiology of myelodysplastic neoplasms: a mini-review. Front Immunol. 16 de septiembre de 2024;15:1419807.

337. Cristiano A, Belardi R, Hajrullaj H, Fabiani E, Falconi G, Galossi E, et al. Correlation analysis between auto-immunological and mutational profiles in myelodysplastic syndromes. Inflamm Res. agosto de 2023;72(8):1695-707.

338. Kynning MK, Westerberg E, Forsell L, Creignou M, Berggren DM, Tesi B, et al. Comorbidities and mutations including single- and multihit TET2 mutations in relation to outcome in chronic myelomonocytic leukaemia-A population-based study. Br J Haematol. 2025 Nov 25. doi: 10.1111/bjh.70264. Epub ahead of print.

339. Wu DY, Wang J, Zhang R, Yan XJ, Gao R. Response of autoimmune and inflammatory disorders in myelodysplastic syndromes to 5-azacytidine: report of two cases and literature review. Ann Palliat Med. agosto de 2021;10(8):9276-80.

340. Pilorge S, Doleris LM, Dreyfus F, Park S. The autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome respond to 5-azacytidine: a report on three cases. Br J Haematol. junio de 2011;153(5):664-5.

341. Ustwani OA, Ford LA, Sait SJN, Block AMW, Barcos M, Vigil CE, et al. Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases—Case series and review of literature. Leuk Res. agosto de 2013;37(8):894-9.

342. Kono M, Komeda Y, Sakurai T, Okamoto A, Minaga K, Kamata K, et al. Induction of Complete Remission by Azacitidine in a Patient with Myelodysplastic Syndrome-Associated Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018 Mar 28;12(4):499-502. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx170.

343. Frietsch JJ, Dornaus S, Neumann T, Scholl S, Schmidt V, Kunert C, et al. Paraneoplastic inflammation in myelodysplastic syndrome or bone marrow failure: case series with focus on 5-azacytidine and literature review. Eur J Haematol. 2014 Sep;93(3):247-59. doi: 10.1111/ejh.12311. Epub 2014 Apr 9.

344. Tanaka H, Shimizu N, Tougasaki E, Kawajiri C, Hashimoto S, Takeda Y, et al. Successful treatment by azacitidine therapy of intestinal Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome. Int J Hematol. 2013 Apr;97(4):520-4. doi: 10.1007/s12185-013-1316-x. Epub 2013 Mar 22.

345. Endo M, Sekikawa A, Tsumura T, Maruo T, Osaki Y. A Case of Myelodysplastic Syndrome with Intestinal Behçet's Disease-Like Symptoms Treated by Prednisolone and Azacitidine. Am J Case Rep. 2015 Nov 21;16:827-31. doi: 10.12659/ajcr.895431.

346. Kudo D, Shimizu M, Kuroda A, Suyama T, Shinagawa A, Ito S. [Myelodysplastic syndrome with neutrophilic dermatosis successfully treated with azacitidine]. Rinsho Ketsueki. 2017;58(6):607-612. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.58.607.

347. Erden A, Bilgin E, Kılıç L, Sarı A, Armağan B, Büyükaşık Y, Kalyoncu U. Remission of relapsing polychondritis after successful treatment of myelodysplastic syndrome with azacitidine: a case and review of the literature. Drug Metab Pers Ther. 2018 Jun 27;33(2):105-108. doi: 10.1515/dmpt-2018-0002.

348. Poplutz MK, Wessels I, Rink L, Uciechowski P. Regulation of the Interleukin-6 gene expression during monocytic differentiation of HL-60 cells by chromatin remodeling and methylation. Immunobiology. 2014 Aug;219(8):619-26. doi: 10.1016/j.imbio.2014.03.016. Epub 2014 Apr 1.

349. De Hollanda A, Beucher A, Henrion D, Ghali A, Lavigne C, Lévesque H, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: A multicenter retrospective study. Arthritis Care Res. agosto de 2011;63(8):1188-94.

350. Okamoto T, Okada M, Mori A, Saheki K, Takatsuka H, Wada H, et al. Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients. Int J Hematol. 1997 Oct;66(3):345-51. doi: 10.1016/s0925-5710(97)00042-x.

351. Seguier J, Gelsi-Boyer V, Ebbo M, Hamidou Z, Charbonnier A, Bernit E, et al. Autoimmune diseases in myelodysplastic syndrome favors patients survival: A

case control study and literature review. Autoimmun Rev. enero de 2019;18(1):36-42.

352. Hamidou MA, Boumalassa A, Larroche C, El Kouri D, Blétry O, Grolleau JY. Systemic medium-sized vessel vasculitis associated with chronic myelomonocytic leukemia. Semin Arthritis Rheum. 2001 Oct;31(2):119-26. doi: 10.1053/sarh.2001.27717.

353. Fattizzo B, Serpenti F, Versino F, Cassanello G, Cro LM, Barbieri M, et al. Use of steroids in the management of low-risk myelodysplastic syndromes with autoimmune features: Autoimmunity and steroids in MDS. Blood Transfus. 22 de diciembre de 2022;21(5):452-60.

354. Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, Terriou L, Audia S, Guenin S, et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2016 Sep 22;128(12):1625-30. doi: 10.1182/blood-2016-03-704734. Epub 2016 Jun 27.

355. Jachiet V, Moulis G, Hadjadj J, Seguier J, Laribi K, Schleinitz N, et al. Clinical spectrum, outcome and management of immune thrombocytopenia associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 25 de febrero de 2021;106(5):1414-22.

356. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. Haematologica. 2005 Jun;90(6):829-32.

357. Camacho V, Kuznetsova V, Welner RS. Inflammatory Cytokines Shape an Altered Immune Response During Myeloid Malignancies. Front Immunol. 3 de noviembre de 2021;12:772408.

358. Shi X, Zheng Y, Xu L, Cao C, Dong B, Chen X. The inflammatory cytokine profile of myelodysplastic syndromes: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). mayo de 2019;98(22):e15844.

359. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Med J. 2021;122(07):474-88.

360. Ersal T, Özkocaman V, Çubukçu S, Güllü Koca T, Hunutlu FÇ, Yavuz Ş, et al. Prognostic Value of Inflammation and Nutrition-Based Scores in Low-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. J Clin Med. 4 de julio de 2025;14(13):4751.

361. Kubota K, Ito R, Narita N, Tanaka Y, Furudate K, Akiyama N, et al. Utility of prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index in oral cancer treatment. BMC Cancer. diciembre de 2022;22(1):368.

362. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. Medicine (Baltimore). 2018 Jun;97(26):e11138. doi: 10.1097/MD.0000000000011138.

363. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5-14. English, Slovak.

364. Can E, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. 2017;00(00).

365. Zhang LX, Wei ZJ, Xu AM, Zang JH. Can the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio be beneficial in predicting lymph node metastasis and promising prognostic markers of gastric cancer patients? Tumor maker retrospective study. Int J Surg. 2018 Aug;56:320-327. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.06.037. Epub 2018 Jun 30.

366. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. Am J Surg. 2010 Aug;200(2):197-203. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.041. Epub 2010 Feb 1.

367. Tamaki S, Nagai Y, Shutta R, Masuda D, Yamashita S, Seo M, et al. Combination of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as a Novel Predictor of Cardiac Death in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Multicenter Study. J Am Heart Assoc. 2023 Jan 3;12(1):e026326. doi: 10.1161/JAHA.122.026326. Epub 2022 Dec 24.

368. Patel DM, Patel DK, Patel MM, Patel LB, Shaikh RT, Shaikh NT, Patel MV. S1386 Neutrophil-Lymphocyte, Lymphocyte-Monocyte, and Platelet-Lymphocyte Ratios: Non-Invasive Biomarkers for Assessing Inflammatory Bowel Disease Activity. The American Journal of Gastroenterology 119(10S):p S991-S992, October 2024. | DOI: 10.14309/01.ajg.0001034912.66958.90.

369. Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, Habermann TM, Witzig TE, Inwards DJ, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2012 Feb;97(2):262-9. doi: 10.3324/haematol.2011.050138. Epub 2011 Oct 11.

370. Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Hogan WJ, et al. Infused autograft lymphocyte to monocyte ratio and survival in diffuse large B cell lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Nov;20(11):1804-12. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.012. Epub 2014 Jul 17.

371. Winiarek M, Rybski S, Spalek M, Krynski J, Zajac L, Kosakowska E, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) is prognostic factor for selection of neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer patients: Sub-set analysis of Polish-2 study. Ann Oncol. junio de 2017;28:iii124-5.

372. Guo Y, Zhao H, Lu J, Xu H, Hu T, Wu D. Preoperative Lymphocyte to Monocyte Ratio as a Predictive Biomarker for Disease Severity and Spinal Fusion Failure in Lumbar Degenerative Diseases Patients Undergoing Lumbar Fusion. J Pain Res. 2022 Sep 13;15:2879-2891. doi: 10.2147/JPR.S379453.

373. Hutterer GC, Stoeckigt C, Stojakovic T, Jesche J, Eberhard K, Pummer K, et al. Low preoperative lymphocyte-monocyte ratio (LMR) represents a potentially poor prognostic factor in nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2014 Oct;32(7):1041-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.04.001. Epub 2014 Jul 11.

374. Hu P, Shen H, Wang G, Zhang P, Liu Q, Du J. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte- monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. PLoS One. 2014 Oct 2;9(9):e108062. doi: 10.1371/journal.pone.0108062.

375. Wan L, Wu C, Luo S, Xie X. Prognostic Value of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR) in Cancer Patients Undergoing Immune Checkpoint Inhibitors. Dis Markers. 2022 Dec 23;2022:3610038. doi: 10.1155/2022/3610038.

376. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. J Gastrointest Surg. 2008 Aug;12(8):1422-8. doi: 10.1007/s11605-008-0554-3. Epub 2008 Jun 10.

377. Wang C, Jiang X, Wu D, Ge M, Deng L. GNRI, PLR and Stroke-Associated Pneumonia: From Association to Development of a Web-Based Dynamic Nomogram. Clin Interv Aging. 2023 Nov 17;18:1893-1904. doi: 10.2147/CIA.S433388.

378. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. Clin Transl Oncol. 2011 Jul;13(7):499-503. doi: 10.1007/s12094-011-0687-9.

379. Kurtul A, Ornek E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. Angiology. 2019 Oct;70(9):802-818. doi: 10.1177/0003319719845186. Epub 2019 Apr 28.

380. Zhai G, Wang J, Liu Y, Zhou Y. Platelet-lymphocyte ratio as a new predictor of in-hospital mortality in cardiac intensive care unit patients. Sci Rep. 2021 Dec 8;11(1):23578. doi: 10.1038/s41598-021-02686-1.

381. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2012 Oct;34(3):326-34. doi: 10.1007/s11239-012-0718-6.

382. Yüksel M, Yıldız A, Oylumlu M, Akyüz A, Aydın M, Kaya H, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. Anatol J Cardiol. 2015 Aug;15(8):640-7. doi: 10.5152/akd.2014.5565. Epub 2014 Jul 11.

383. Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, Yüksel M, Polat N, Bilik MZ, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. Anatol J Cardiol. 2015 Apr;15(4):277-83. doi: 10.5152/akd.2014.5366. Epub 2014 Apr 8.

384. Shi C, Gong S, Niu T, Li T, Wu A, Zheng X, et al. The Prognostic Value of Pretherapy Peripheral Blood Inflammatory Indices in Myelodysplastic Syndromes. Front Oncol. 26 de abril de 2022;12:877981.

385. Cai H kai, Jiang L, Gong J bin, Luo W da, Zhu XY. Association between lymphocyte-associated ratios, C-reactive protein and prognostic value in myelodysplastic syndromes. Hematology. 31 de diciembre de 2025;30(1):2538950.

386. Hu Z, Pei L, Hu Z, Yang Y, Wang Y, Hua M, et al. Analysis of the Correlation Between MDS Inflammatory Indicators and Clinical Characteristics: A Comprehensive Analysis. Arora (Rss) J, editor. Mediators Inflamm. enero de 2025;2025(1):8812329.

387. Pénichoux J, Dubois S, Krzisch D, Menard AL, Lanic H, Camus V, et al. Prognostic relevance of lymphocyte-to-monocyte ratio in primary myelodysplastic syndromes: a single center experience. Leuk Lymphoma. 29 de julio de 2021;62(9):2272-5.

388. Lu C, Chen Q, Li J, Wang C, Yu L. The prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio (LMR) in patients with Myelodysplastic Neoplasms. Hematology. 2023 Dec;28(1):2210929. doi: 10.1080/16078454.2023.2210929.

389. Gursoy V, Sadri S, Kucukelyas HD, Hunutlu FC, Pinar IE, Yegen ZS, et al. HALP score as a novel prognostic factor for patients with myelodysplastic syndromes. Sci Rep. 15 de junio de 2024;14(1):13843.

390. Saeed L, Patnaik MM, Begna KH, Al-Kali A, Litzow MR, Hanson CA, et al. Prognostic relevance of lymphocytopenia, monocytopenia and lymphocyte-to-monocyte ratio in primary myelodysplastic syndromes: a single center experience in 889 patients. Blood Cancer J. 31 de marzo de 2017;7(3):e550-e550.

391. Yikilmaz AS, Akinci S, Bakanay SM, Dilek I. Does the platelet-to-lymphocyte ratio have a prognostic effect in patients with myelodysplastic syndrome? Bratisl Med J. 2020;121(06):422-7.

392. Liang-Fonseca J, Geissler K. Significance of C-reactive protein in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Wien Med Wochenschr. 2023 Feb;173(1-2):15-20. doi: 10.1007/s10354-022-00981-8. Epub 2022 Nov 28.

393. Chen D, Hu J, Zhu M, Xie Y, Yao H, An H, et al. C-reactive protein is a broad-spectrum capsule-binding receptor for hepatic capture of blood-borne bacteria. EMBO J. 2025 Dec;44(24):7364-7394. doi: 10.1038/s44318-025-00623-w. Epub 2025 Nov 10.

394. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. Leuk Res. diciembre de 2000;24(12):983-92.

395. Navarro I, Ruiz MA, Cabello A, Collado R, Ferrer R, Hueso J, et al. Classification and scoring systems in myelodysplastic syndromes: A retrospective analysis of 311 patients. Leuk Res. agosto de 2006;30(8):971-7.

396. Müller-Berndorff H, Haas PS, Kunzmann R, Schulte-Mönting J, Lübbert M. Comparison of five prognostic scoring systems, the French–American–British (FAB) and World Health Organization (WHO) classifications in patients with myelodysplastic syndromes: results of a single-center analysis. Ann Hematol. agosto de 2006;85(8):502-13.

397. Cervera R, Espinosa G, Ramos M, Hernández-Rodríguez J, Prieto S, Espígol-Frigolé G, et al. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Diagnóstico y tratamiento. 6a ed. Editorial Médica Panamericana S.A; 2021. 752 p.

398. Harrison. Principios de Medicina Interna, 22ª ed. McGraw-Hill; 2025. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/.

399. Palomo L, Ibáñez M, Abáigar M, Vázquez I, Álvarez S, Cabezón M, et al. Spanish Guidelines for the use of targeted deep sequencing in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol. marzo de 2020;188(5):605-22.

400. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. J Clin Oncol. 20 de marzo de 2017;35(9):968-74.

401. Croitoru DO, Huang RS, McMullen EP, Maazi M, Piguet V. Investigating historic cases of pyoderma gangrenosum in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia for possible VEXAS syndrome: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2024 Oct;91(4):712-714. doi: 10.1016/j.jaad.2024.05.086. Epub 2024 Jun 19.

402. Lee SJ, Park JK, Lee EY, Joo SH, Jung KC, Lee EB, et al. Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(13):e3091. doi: 10.1097/MD.0000000000003091.

403. Billström R, Johansson H, Johansson B, Mitelman F. Immune-mediated complications in patients with myelodysplastic syndromes--clinical and cytogenetic features. Eur J Haematol. 1995 Jul;55(1):42-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.1995.tb00231.x.

404. Meng J, Chen L, Hou J, Chi H, Wang Z, Yang C, et al. Probable catastrophic antiphospholipid syndrome secondary to chronic myelomonocytic leukaemia in an adult patient and a mini review. Lupus. 2020 Sep;29(10):1287-1291. doi: 10.1177/0961203320937349. Epub 2020 Jun 30.

405. Leone G, Sica S, De Stefano V, Teofili L, Larocca LM, D'Onofrio G, et al. Acute onset of juvenile myelodysplastic syndrome mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura and rapidly evolving in overt myeloid leukemia. Am J Hematol. 1992 Sep;41(1):64-5. doi: 10.1002/ajh.2830410114.

406. Sasaki N, Kuroda J, Kawata E, Akaogi T, Kiyota M, Kobayashi Y, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with myelodysplastic syndrome. Int J Hematol. noviembre de 2008;88(4):457-9.

407. Cai Y, Teng R, Lin Z, Zhang Y, Liu H. Chronic myelomonocytic leukemia presenting as relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Aging Clin Exp Res. junio de 2013;25(3):349-50.

408. Organización Mundial de la Salud. (2024). Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (11.ª ed.). https://icd.who.int/es.

409. Grupo Español de PTI (GEPTI). Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Pascual C, Canaro M, Sánchez B, Mingot ME. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2023.

410. Weissenbacher M, Geissler K. Features of KRAS-mutated patients with chronic myelomonocytic leukemia with and without blast transformation in a national (ABCMML) and international cohort (BIOPORTAL). Wien Med Wochenschr. septiembre de 2025;175(11-12):274-81.

411. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 26 de noviembre de 2019;3(22):3780-817.

412. Hu Z, Pei L, Hu Z, Yang Y, Wang Y, Hua M, Zhao P. Analysis of the Correlation Between MDS Inflammatory Indicators and Clinical Characteristics: A Comprehensive Analysis. Mediators Inflamm. 2025 Jun 19;2025:8812329. doi: 10.1155/mi/8812329.

413. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009;

414. Meldi K, Qin T, Buchi F, Droin N, Sotzen J, Micol JB, et al. Specific molecular signatures predict decitabine response in chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Invest. 2015 May;125(5):1857-72. doi: 10.1172/JCI78752. Epub 2015 Mar 30.

415. Palomo L, Malinverni R, Cabezón M, Xicoy B, Arnan M, Coll R, et al. DNA methylation profile in chronic myelomonocytic leukemia associates with distinct clinical, biological and genetic features. Epigenetics. 2 de enero de 2018;13(1):8-18.

416. Noguera-Castells A, Campillo-Marcos I, Davalos V, García-Prieto CA, Valcárcel D, Molero A, et al. DNA methylation profiling of myelodysplastic syndromes and clinical response to azacitidine: A multicentre retrospective study. Br J Haematol. 2024 May;204(5):1838-1843. doi: 10.1111/bjh.19392. Epub 2024 Mar 12.

417. Thoms JAI, Yan F, Hampton HR, Davidson S, Joshi S, Saw J, et al. Clinical response to azacitidine in MDS is associated with distinct DNA methylation

changes in HSPCs. Nat Commun. 2025 May 13;16(1):4451. doi: 10.1038/s41467-025-59796-x.

418. Cheng J, O'Connell C. Novel approaches to the use of hypomethylating agents in myeloid malignancies. Epigenomics. 2025 Nov;17(16):1201-1212. doi: 10.1080/17501911.2025.2557179. Epub 2025 Sep 25.

419. Triguero A, Xicoy B, Zamora L, Jiménez Mj, García O, Calabuig M, et al. Response to azacitidine in patients with chronic myelomonocytic leukemia according to overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms criteria. Leuk Res. mayo de 2022;116:106836.

420. Savona MR, Odenike O, Roboz GJ, Amin H, DeZern AE, Griffiths EA, et al. Efficacy and safety of oral decitabine/cedazuridine in the chronic myelomonocytic leukaemia subpopulations from phase 2 and 3 studies. Br J Haematol. agosto de 2025;207(2):432-44.

421. Zheng X, Lv L, Li X, Jiang E. Efficacy and Safety of Hypomethylating Agents in Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Single-Arm Meta-analysis. Glob Med Genet. junio de 2022;09(02):141-51.

422. Xu R, Li M, Wu P, Deng C, Geng S, Huang X, et al. Hypomethylating agents in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia: a meta-analysis and systematic review. Hematology. 2021 Dec;26(1):312-320. doi: 10.1080/16078454.2021.1875600.

11. Anexos

11.1 Publicaciones derivadas de la presente tesis doctoral

11.1.1 Publicación 1

Xicoy B, Triguero A, Such E, García O, Jiménez MJ, Arnán M, *et al.* The division of chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-1 into CMML-0 and CMML-1 according to 2016 World Health Organization (WHO) classification has no impact in outcome in a large series of patients from the Spanish group MDS. Leuk Res. 2018;70:34-36

Leukemia Research 70 (2018) 34–36

Contents lists available at ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/leukres

Letter to the Editor

The division of chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-1 into CMML-0 and CMML-1 according to 2016 World Health Organization (WHO) classification has no impact in outcome in a large series of patients from the Spanish group of MDS

ARTICLE INFO

Keywords:
Chronic myelomonocytic leukemia
CMML-0
Prognosis

Dear Editor,

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a heterogeneous clonal disease in terms of phenotype and prognosis. According to the World Health Organization (WHO) 2008 criteria, the percentage of blasts and promonocytes in peripheral blood (PB) and in bone marrow (BM) (CMML-1, < 5% and < 10% blasts and CMML-2, 5%–19% or 10%–19%, respectively) is an independent prognostic factor in the CMML-Prognostic Scoring System (CPSS) [1–5].

A new category dividing CMML-1 into CMML-0 with < 5% blasts and CMML-1 with 5%–9% blasts has been described in two recent studies, CMML-0 having a better prognosis compared to CMML-1 and CMML-2 [6,7]. Accordingly, the 2016 revision of the WHO classification has recently proposed the incorporation of the CMML-0 category into the new classification [8,9]. This new WHO subtype of CMML was also included in the molecular CPSS (CPSS-Mol) which adopted a clinically applicable threshold of 5% BM blasts given that the percentage of blasts in BM with the lowest Akaike Information Criterion was 7%.

With the aim of trying to reproduce the different prognostic value of CMML-0 we analysed 859 patients with CMML diagnosed between April 1975 and April 2014 included in the Spanish Registry of MDS. We classified CMML patients into three subgroups according to the percentage of blasts in BM: CMML-0 (< 5%), CMML-1 (5%–9%) and CMML-2 (10%–19%). Clinical features, CPSS, cumulative risk of progression (CIP) and overall survival (OS) were analysed. The study was approved by the Scientific Committee of the Spanish Group of MDS.

The clinical features of CMML patients are summarized in Table 1. Among 666 (76%) patients in whom the CPSS score could be evaluated,

Table 1
Clinical features and prognosis of chronic myelomonocytic leukemia patients from the series.

		CMML-0 (n = 445)	CMML-1 (n = 290)	CMML-2 (n = 124)	p- value	Total (n = 859)
Male, n (%)		284/445 (64)	198/290 (68)	90/124 (73)	0.142	572/859 (67)
Age, median (min, max)		75 (18, 98)	74 (36, 97)	73 (27, 91)	**0.033**	74(18, 98)
FAB classification n (%)	MD	281/445 (63)	196/290 (68)	67/124 (54)	**0.032**	544/859 (63)
	MP	164/445 (37)	94/290 (32)	57/124 (46)		315/859 (37)
Transfusion dependency, n (%)		121/219 (55)	77/126 (61)	41/56 (73)	**0.046**	239/401 (60)
Hemoglobin (g/dl), n (%)	> 10	261/444 (59)	151/290 (52)	45/124 (36)	< **0.001**	457/858 (53)
	≤10	183/444 (41)	139/290 (48)	79/124 (64)		401/858 (47)
LDH (U/L), median (min, max)		357 (0, 1685)	392 (120, 2976)	404 (4, 2542)	0.052	373 (0, 2976)
LDH > 240 U/L, n (%)		274/347 (79)	189/219 (86)	77/93 (83)	0.085	540/659 (82)
Cytogenetics, n (%)	Low risk	293/338 (87)	193/230 (84)	58/98 (59)	< **0.001**	544/666 (82)
	Intermediate risk	22/338 (6)	13/230 (6)	14/98 (14)		49/666 (7)
	High-risk	23/338 (7)	24/230 (10)	26/98 (27)		73/666 (11)
CPSS score n (%)	< 2	253/338 (75)	167/230 (73)	18/98 (18)	< **0.001**	438/666 (66)
	≥2	85/338 (25)	63/230 (27)	80/98 (82)		228/666 (34)
5-yr. OS (95%CI)		32% (27%, 37%)	24% (18%, 30%)	10% (3%, 17%)	< **0.001**	–
5-yr. CIP (95%CI)		14% (11%, 19%)	18% (13%, 23%)	27% (18%, 35%)	< **0.001**	–

CMML: chronic myelomonocytic leukemia; FAB: French-American-British; MD: myelodysplastic; MP: myeloproliferative; LDH: lactate dehydrogenase; CPSS: CMML-Prognostic Scoring System; OS: overall survival; CIP: cumulative incidence of progression; In bold are highlighted the statistically significant values.

☆ This study was presented in part at the 13th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Washington, April 29–May 2, 2015.

https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.05.003
Received 17 March 2018
Available online 09 May 2018
0145-2126/ © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

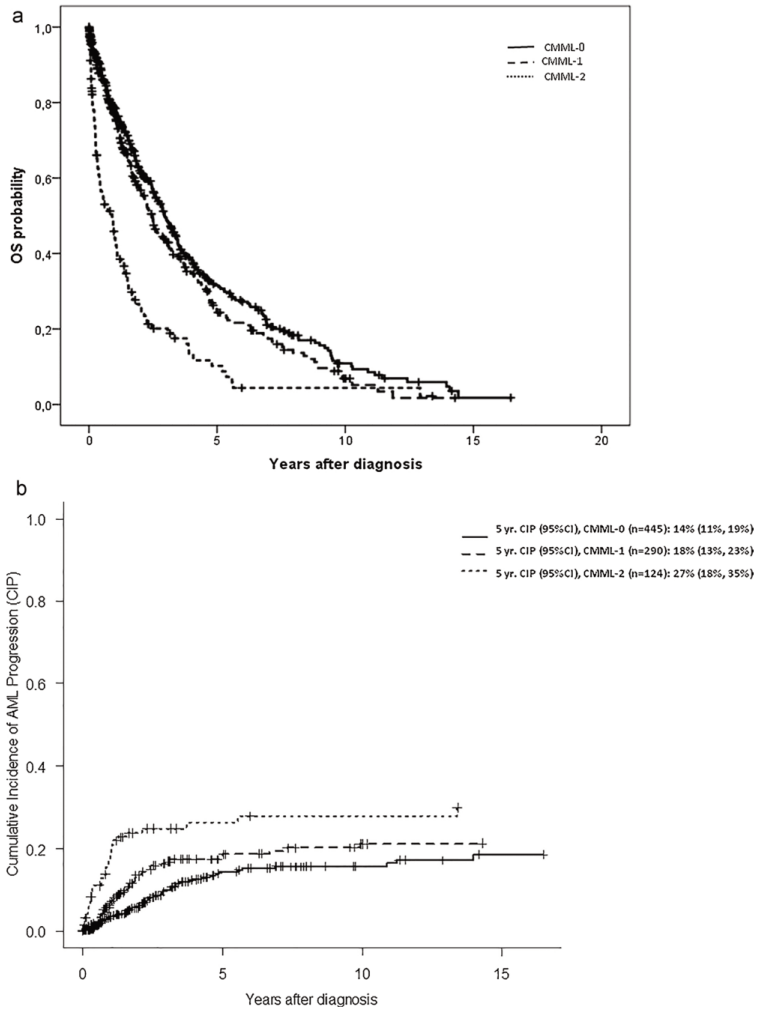


Fig. 1. a. Overall survival of chronic myelomonocytic leukemia patients by percentage of blasts. b. Cumulative incidence of progression of chronic myelomonocytic leukemia patients by percentage of blasts.

the proportion of intermediate-2/high risk subgroups in CMML-0, CMML-1 and CMML-2 was 85/338 (25%), 63/230 (27%) and 80/98 (82%), respectively. After a median follow-up for living patients of 18 (range 1–200) months, 5-year OS (95% CI) probabilities were 32% (27%–37%), 24% (18%–30%) and 10% (3%–17%) for CMML-0, CMML-1 and CMML-2, respectively (Fig. 1a). Five-year CIP (95% CI) in CMML-0, CMML-1 and CMML-2 patients was 14% (11%–19%), 18% (13%–23%) and 27% (18%–35%) (Fig. 1b).

Most patients (281/445, 63%) classified as CMML-0 had a dysplastic subtype under the French-American-British (FAB) classification. Regarding clinical characteristics, CMML-0 and CMML-1 only differed in lactate dehydrogenase (LDH) value (79% vs. 86%, p = .028) (elevated vs. normal range). The percentage of intermediate-2/high risk CPSS was similar in the CMML-1 and CMML-0 subgroups (63/230, 27% and 85/338, 25%, respectively). In multivariate analysis, transfusion dependency, cytogenetics, FAB classification and the new WHO 2016 classification that includes CMML-0 were independent prognostic factors for OS, although differences between CMML-0 and CMML-1 were not statistically significant (data not shown). We also estimated by the maximally selected rank statistics method, that the optimal cut-off for OS was 9% (≤ 9 vs. > 9%) matching with the 10% previous threshold described in the previous WHO classifications. This optimal cut-off was also confirmed by log-rank test, considering different cut-points defined by the number of blasts in the BM from 3% to 13% by steps of 1%.

The subdivision of CMML-0, CMML-1 and CMML-2 in the German study [6] resembled the myelodysplastic syndrome sub-classification of refractory cytopenia with multilineage dysplasia, refractory anaemia with excess of blasts-1 (RAEB) and RAEB-2. However, the proliferative

and also dysplastic CMML categories showed fewer features of medullar insufficiency compared to those of the myelodysplastic subtypes, which supports the allocation of CMML into the group myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the WHO classification of 2001 and 2008. Clinical characteristics of CMML-0 and CMML-1 in our series were not significantly different (data not shown). The median OS of CMML-0, CMML-1 and CMML-2 was 31, 19 and 13 months, respectively, being 48 months the median OS of CMML-0 dysplastic subtype and 17 months for the CMML-0 proliferative subtype, according to previously reported data.

We were able to compare the clinical characteristics of our series with those from the German study [6] and the differences in OS and CIP between both series might be explained by three reasons: First, there were statistically significant differences in LDH value and cytogenetic risk group in CMML-0 subtype, as well as in LDH value, cytogenetic risk group, FAB subtype and hemogobin level in CMML-1 subtype; second, the lack of cytogenetic risk group in a proportion of CMML-0 and CMML-1 subtypes from both series (31% in CMML-0 and 41% in CMML-1) may have contributed to the different results in outcomes; third, molecular data, not available in the setting of retrospective registries, might have an additional influence in the evolution of the patients. Other limitations of both studies are their retrospective and multicentre nature, lacking centralized morphological assessment on BM and PB blasts.

Another study [7] described in a series of 1832 patients that CMML-0 group had better prognosis than the other two subtypes. The optimal estimated cut-off based on a likehood ratio test criteria was 7.5%. In our series, the CMML-0 subtype did not show a relevant difference in prognosis compared to CMML-1, supporting the classic cut-off of 10% blasts in the BM as an appropriate prognostic stratification tool. The estimated value of 9% blasts in the BM as the optimal cut-off to differentiate prognosis between CMML-1 and CMML-2 by two statistical methods agrees with the separation of these two subtypes of CMML in the WHO 2001 and 2008 classifications and also with the independent prognostic value of blasts in the BM by CPSS score. The influence of different clinical and biological factors on the prognosis of the patients from the three mentioned studies might explain the different outcomes.

In conclusion, according to our results, in terms of prognosis it is not justified to separate CMML with less than 5% of BM blasts from CMML-1. The prognostic impact of dividing CMML-1 into CMML-0 and CMML-1 according to percentage of blasts remains unclear.

Author contributions

BX designed the study, analysed data and wrote the paper, OG analysed data, AT, MJJ, ES, MA, TB, MDB, DV, CP, FR, MLA, RC, LP, MTA, MTC, JG, LZ collected data and revised the paper, GS analysed data and revised the paper.

Conflict of interests

BX has received grants from Novartis, GS has received grants from Amgen, FR has received grants from Jansen-Cilag, Amgen.

Acknowledgments

This work was supported in part by a grant from Generalitat de Catalunya 2017 SGR288 (GRC); economical support from CERCA programme/Generalitat de Catalunya, and from Fundació Internacional Josep Carreras. The search leading to his invention has received funding from “La Caixa” ó Foundation; Spanish PETHEMA Group.

References

[1] World health organization classification of tumours, in: E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (Eds.), Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2001.
[2] A. Orazi, J.M. Bennett, U. Germing, et al., Chronic myelomonocytic leukemia, in: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris (Eds.), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2008.
[3] E. Such, J. Cervera, D. Costa, F. Solé, T. Vallespí, E. Luño, R. Collado, M.J. Calasanz, J.M. Hernández-Rivas, J.C. Cigudosa, B. Nomdedeu, M. Mallo, F. Carbonell, J. Bueno, M.T. Ardanaz, F. Ramos, M. Tormo, R. Sancho-Tello, C. del Cañizo, V. Gómez, V. Marco, B. Xicoy, S. Bonanad, C. Pedro, T. Bernal, G.F. Sanz, Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia, Haematologica 96 (2011) 375–383.
[4] E. Such, U. Germing, L. Malcovati, J. Cervera, A. Kuendgen, M.G. Della Porta, B. Nomdedeu, L. Arenillas, E. Luño, B. Xicoy, M.L. Amigo, D. Valcarcel, K. Nachtkamp, I. Ambaglio, B. Hildebrandt, I. Lorenzo, M. Cazzola, G. Sanz, Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia, Blood 121 (2013) 3005–3015.
[5] C. Elena, A. Gallì, E. Such, M. Meggendorfer, U. Germing, E. Rizzo, J. Cervera, E. Molteni, A. Fasan, E. Schuler, I. Ambaglio, M. Lopez-Pavia, S. Zibellini, A. Kuendgen, E. Travaglino, R. Sancho-Tello, S. Catricalà, A.I. Vicente, T. Haferlach, C. Haferlach, G.F. Sanz, L. Malcovati, M. Cazzola, Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia, Blood Cancer J. 128 (2016) 1408–1417.
[6] E. Schuler, M. Schroeder, J. Neukirchen, C. Strupp, B. Xicoy, A. Kündgen, B. Hildebrandt, R. Haas, N. Gattermann, U. Germing, Refined medullary blast and white blood cell count based classification on chronic myelomonocytic leukemias, Leuk. Res. 38 (2014) 1413–1419.
[7] E. Padron, G. Garcia-Manero, M.M. Patnaik, R. Itzykson, T. Lasho, A. Nazha, R.K. Rampal, M.E. Sanchez, E. Jabbour, N.H. Al Ali, Z. Thompson, S. Colla, P. Fenaux, H.M. Kantarjian, S. Killick, M.A. Sekeres, A.F. List, F. Onida, R.S. Komrokji, A. Tefferi, E. Solary, An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies, Blood Cancer J. 5 (2015) e333.
[8] D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M.J. Borowitz, M.M. Le Beau, C.D. Bloomfield, M. Cazzola, J.W. Vardiman, The 2016 revision to the World Health Organization Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, Blood 127 (2016) 2391–2405.
[9] A. Orazi, J.M. Bennet, U. Germing, R.D. Brunning, Chronic myelomnocytic leukemia, in: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele (Eds.), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2017.

Blanca Xicoy*, Ana Triguero, Esperanza Such, Olga García, María-José Jiménez, Montserrat Arnán, Teresa Bernal, Marina Diaz-Beya, David Valcárcel, Carme Pedro, Fernando Ramos, María-Luz Amigo, Rosa Collado, Laura Palomo, María-Teresa Ardanaz, María-Teresa Cedena, Javier Grau, Lurdes Zamora, Guillermo Sanz
Institut Català d'Oncologia, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain[1]
E-mail address: bxicoy@iconcologia.net

* Corresponding author at: Hematology Department, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, C/Canyet s/n, 08916 Badalona, Spain.
[1] Spanish Registry of MDS.

11.1.2 Publicación 2

Triguero A, Xicoy B, Zamora L, Jiménez MJ, García 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.

Leukemia Research 116 (2022) 106836

Contents lists available at ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/leukres

Response to azacitidine in patients with chronic myelomonocytic leukemia according to overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms criteria☆

A. Triguero [a,b,d,*], B. Xicoy [b,c,d], L. Zamora [b,c], MJ. Jiménez [b,c,d], O. García [c], M. Calabuig [b], M. Díaz-Beyá [a,b], J. Arzuaga [b], F. Ramos [b], A. Medina [b], T. Bernal [b], C. Talarn [b], R. Coll [b], R. Collado [b], T.Hua Chen [b], J. Borrás [b], S. Brunet [b], I. Marchante [b], V. Marco [b], F. López-Cadenas [b], M. Calbacho [b], A. Simiele [b], M. Cortés [b], MT. Cedena [b], M. Pedreño [b], C. Aguilar [b], C. Pedró [b], M. Fernández [b], C. Stoica [b], JM. Ribera [c,d], G. Sanz [b]

[a] Hematology Department, Hospital Clinic of Barcelona
[b] Spanish Group of MDS
[c] Hematology Department, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Badalona
[d] Universitat Autònoma de Barcelona

ARTICLE INFO

Keywords:
Chronic myelomonocytic leukemia
Azacitidine
Overlap-MDS/MPN response criteria
Toxicity

ABSTRACT

Background: Azacitidine (AZA) is approved for the treatment of high-risk chronic myelomonocytic leukemia (CMML) of myelodysplastic (MD) subtype. Data of response rates using the specific response criteria for this disease are scarce. The aim of this study was to evaluate the response to AZA in patients diagnosed with CMML from the Spanish Registry of Myelodysplastic Syndromes (MDS) applying the overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) response criteria.
Methods: We retrospectively studied 91 patients with CMML treated with at least one cycle of AZA from the Spanish Registry of MDS. As it was a real-world study, the response rate was evaluated between cycle 4 and 6, applying the MDS/MPN response criteria
Findings: The overall response rate at cycle 4–6 was 58%. Almost half of the patients achieved transfusion independence and one quarter showed clinical benefit, regardless of the CMML French-American-British (FAB) and World Health Organization (WHO) subtypes and CMML Specific Prognosis Scoring (CPSS) risk groups. Toxicity was higher in the MD-CMML subtype.
Interpretation: In our series, most CMML patients achieved an overall response rate with AZA according to the overlap-MDS/MPN response criteria regardless of the CMML FAB and WHO subtypes and CPSS risk groups. Thus, AZA may also be a treatment option for patients with the myeloproliferative CMML subtype and those with a lower-risk CPSS, but symptomatic.

1. Introduction

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a clonal hematopoietic malignancy with mixed myelodysplastic (MD) and myeloproliferative (MP) features and is characterized mainly by monocytosis and dysplasia in peripheral blood (PB) and in bone marrow (BM) and by a variable clinical course [1–3]. It is included in the myelodysplastic/myeloproliferative (MDS/MPN) neoplasms group according to the 2017 World Health Organization (WHO) classification [4]. The French-American-British (FAB) classification distinguishes two groups according to the leukocyte count: MD-CMML with $< 13 \times 10^9$/L and MP-CMML with $\geq 13 \times 10^9$/L, respectively [5]. On the other hand, the 2017 WHO classification divides CMML into three categories according to the percentage of blasts and promonocytes: CMML-0 (<2% blasts in PB and <5% in the BM), CMML-1 (2–4% blasts in PB and/or 5–9% in BM and no Auer rods) and CMML-2 (5%−19% blasts in PB and 10%−19% in

☆ This study was presented in part at the 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes May 3–6, 2017.
* Correspondence to: Hematology Department, Hospital Clinic of Barcelona, C/ Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain.
E-mail address: atriguero@clinic.cat (A. Triguero).

https://doi.org/10.1016/j.leukres.2022.106836
Received 1 November 2021; Received in revised form 23 March 2022; Accepted 24 March 2022
Available online 26 March 2022
0145-2126/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

BM or presence of Auer rods) [4]. The prognosis of the patients is mainly related to the FAB classification, the percentage of blasts and promonocytes in BM, the dependency of red blood cell transfusions (RBC-TD) and specific genetic alterations [6,7].

Azacitidine (AZA) is an hypomethylating agent approved for the treatment of the MD-CMML subtype with high-risk features. Previous randomized clinical trials with AZA included a very small number of patients with CMML, not allowing an analysis of the response in this subgroup of patients [8,9]. Moreover, specific data of AZA efficacy in the MP-CMML subtype, given within a patient-name compassionate-use program, are mostly retrospective and may not be reliable because the criteria used for the evaluation of response were the IWG-2006 [10], which were developed for evaluation of response in MDS, and may not be appropriate in CMML, especially for the MP-CMML subtype [11–21]. Recent data of a prospective randomized study in CMML treated with hypomethylating (HMA) did not show an overall (OS) or event-free survival (EFS) advantage of decitabine over hydroxyurea in advanced CMML [22] and another large retrospective study analyzing the outcome of CMML patients treated with non-curative strategies including hypomethylating agents, suggested that HMA agents did not confer an OS advantage for patients classified as having lower-risk disease (i.e. MD-CMML with <10% blasts, CMML-0 or lower-risk CPSS) [23]. An International Consortium proposed uniform response criteria for MDS/MPN in adults (overlap-MDS/MPN response criteria) that consider MD as well as MP features (splenomegaly and constitutional symptoms, among others) and have recently been validated in patients with CMML treated with AZA but its use is not universal yet [24,25].

The main objectives of this retrospective study were to evaluate AZA response in a series of 91 CMML patients from the Spanish Registry of MDS, to compare these responses between MD-CMML and MP-CMML subtypes applying the specific overlap-MDS/MPN response criteria and to contrast our results with studies that have used the same evaluation criteria.

2. Patients and methods

2.1. Patients

From April 2001 to August 2016, we identified and included in this study 91 patients diagnosed with CMML from the Spanish Registry of MDS who were treated with at least one cycle of AZA. The diagnosis of CMML was made by the participating institutions according to the FAB and WHO 2017 classifications [4,5]. Patients with the MP-CMML subtype received AZA within a compassionate-use program. The prognosis was established according to the CMML-Prognostic Scoring System (CPSS) [6,7]. The study was approved by the Scientific Committee of the Spanish Group of MDS.

2.2. AZA Treatment

The indication and schedule of AZA was made at the discretion of the treating physician. The most widely used schedule was the 7-day subcutaneous regimen (75 mg/m^2 per day) every 28 days until progression, severe toxicity or indication of allogeneic stem-cell transplantation (allogeneic-SCT). Most of these patients (75%) received the 5–2–2 schedule except for three patients (3%) that were treated with 6–0–1 and twenty cases (22%) that received the schedule of 100 mg/m^2 per day for 5 days. No clinical trial patients were included in this study.

2.3. Evaluation of response and toxicity

The overall response rate (ORR) to AZA was analyzed between cycles 4–6 according to the overlap-MDS/MPN response criteria in the intention to treat (ITT) population [24]. CMML related symptoms were evaluated retrospectively reviewing the medical records of each patient [26]. Patients receiving other concomitant agents that could favor response were excluded. Grade 3–4 toxicity was recorded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0.

2.4. Statistical analysis

Baseline characteristics were described as median and range for quantitative variables and frequency and percentage for categorical variables. Comparisons of categorical variables between groups were performed by the Chi-square test, or the Fisher exact test, if necessary, for baseline characteristics and also for overall response.

OS was defined as the time between AZA initiation and death or the last follow-up. Survival curves were plotted according to the Kaplan-Meier method and were compared by the long-rank test. The cumulative incidence of progression (CIP) to acute myeloid leukemia (AML) was analyzed as competing risks, considering patients who progressed to AML as the main event, alive patients without AML progression as censures and dead patients without AML progression as competitive events. The time associated with this variable was defined as years from diagnosis to AML progression or to the last follow-up. The Gray test was used to compare CIP curves.

The level of significance was set at 0.05. Statistical analyses were carried out using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) package version 24 for Windows and R software (version 3.4.0).

3. Results

Ninety-one patients were analyzed. Fifty-eight (64%) patients were males. The median (range) age at AZA treatment initiation was 70 (45−84) years. Regarding the CMML subtype according to the FAB classification, 50/91 (55%) patients were classified as MD-CMML. Considering the 2017 WHO classification, 47/91 (52%) patients had CMML-0/1 and 44/91 (48%) patients had CMML-2. Thirty-six of ninety-one (40%) patients had an abnormal karyotype and the cytogenetic risk stratification of CPSS was low in 59/91 (65%), intermediate in 14/91 (15%) and high in 18/91 (20%) patients [6]. According to the CPSS score 36/91 (40%) patients were low/intermediate-1. Forty-five (50%) patients had RBC-TD at AZA initiation. Regarding the MP-CMML subtype, 20/40 (50%) patients had palpable splenomegaly and 14/35 (40%) patients had constitutional symptoms. Table 1 summarizes the main clinical characteristics of the series at AZA onset.

The median time (range) from CMML diagnosis to AZA treatment was 7 (0−134) months. Forty (44%) patients received prior treatments: erythropoietic stimulating agents (ESA), hydroxyurea, G-CSF, thrombopoietin agonists, chelation, chemotherapy or steroids. One patient receiving ESA and two patients receiving hydroxyurea concomitantly were excluded from this study because it might interfere in the response

Table 1
Clinical characteristics from the patients of the series at AZA onset.

Male sex, n (%)		58/91 (64)
Age, median (range)		70 (45–84)
Transfusion dependence, n (%)		45/91 (50)
Splenomegaly, n (%)[a]		20/40 (50)
Constitutional symptoms, n (%)[a]		14/35 (40)
FAB classification, n (%)	MD	50/91 (55)
	MP	41/91 (45)
WHO 2017 classification, n (%)	CMML-0/1	47/91 (52)
	CMML-2	44/91 (48)
CPSS risk groups, n (%)	Low-Int-1	36/91 (40)
	Int-2-High	55/91 (60)
Cytogenetic risk stratification, n (%)	Low	59/91 (65)
	Intermediate	14/91 (15)
	High	18/91 (20)

WHO: World Health Organization; CPSS: Chronic myelomonocytic leukemia-Prognostic Score System; MD: myelodysplastic; MP: myeloproliferative.
[a] Only in MP-CMML patients (data not available in all 41 MP patients); FAB: French-American-British;

analysis. Also, one patient that received only 1 cycle of AZA as bridging therapy to an alloSCT was excluded. Of the whole series, 10 patients received an allogeneic-SCT, with a median number (range) of previous AZA cycles of 8 (3−24); none of transplanted patients progressed to AML and 8 (80%) remained alive at the last follow-up.

The median (range) number of AZA cycles was 8 (1−70). The ORR at cycle 4–6 was 58% (53/91). Twenty-two out of 45 (49%) patients and 20/91 (22%) achieved RBC transfusion independence (RBC-TI) and clinical benefit, respectively. The type of response at cycle 4–6 and comparison of response at that time according to the FAB and WHO subtypes and the CPSS risk groups are shown in Tables 2 and 3. Of note, the ORR in CMML subtypes out of indication (MP-CMML and lower-risk CMML patients) were 56% and 61%, respectively. The median (range) response duration was 14 (0.6–81) months.

Thirty-five out of 83 (42%) patients developed grade 3–4 toxicity related to AZA treatment, 23 (66%) and 12 (34%) belonging to the MD-CMML and MP-CMML subtypes, respectively. The type of toxicity was available in 25 patients and is shown in Table 2. Of the eleven cases of myelotoxicity, 4 were due to neutropenia, 4 thrombocytopenia, 1 thrombocytopenia plus neutropenia and 2 were unknown. Myelotoxicity was higher in the MD-CMML subtype compared to the MP-CMML subtype (66 vs. 28%, respectively).

The median OS (95% CI) was 2 years (0.9, 3), being higher in lower-risk CPSS than in higher-risk patients, (2.6 [1.2, 4.1] vs. 1.8 [0.5, 3], p = 0.599), respectively, but not significantly different. Unexpectedly, the median OS of CMML-2 was higher than in CMML-0/1 because in CMML-0/1 there were more high-risk cytogenetics and transfusion dependence than in CMML-2, impacting in the survival of this subgroup (Table 3).

Twenty-eight (31%) patients progressed to AML and the median time (range) from CMML diagnosis to AML evolution was 10 (1.6–39) months. The cumulative incidence of AML progression (CIP) at 5 years (95% CI) was 38% (27%, 50%), and it was significantly higher in high-risk patients (47% [32%, 61%] vs. 23% [9%, 41%], p = 0.034). No significant differences were observed between the FAB subgroups (MD-CMML 35% [19%−51%] vs. MP-CMML subtypes 42% [25%−58%], p = 0.367) (Table 3). The median (range) follow-up of the series was 1.7 (0.2–7) years.

4. Discussion

AZA is the mainstay of treatment of high-risk MDS and the MD-CMML subtype because allogeneic-SCT is only applicable in a minority of these patients [27]. The objective of AZA treatment in CMML is to diminish the grade of cytopenias and, eventually, to achieve a RBC-TI state, which may improve the quality of life of these patients. Additionally, BM blasts and cytogenetic abnormalities may be reduced with AZA. Data from retrospective studies in CMML patients using the IWG-2006 response criteria have shown an ORR of 40%− 60% and a median OS of 12–37 months [12–21,23]. However, the application of these criteria in CMML, a myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm that often presents MP features in some patients, has always been controversial. Moreover, randomized trials developed for MDS comparing AZA with the best available therapy included a very small number of patients with CMML (11 out of 358 and 14 out of 191 patients in the Fenaux et al. [8] and Silverman et al. [9] trials, respectively) and thus, an advantage in OS with AZA compared to best available therapy in CMML patients has not yet been demonstrated.

With this in mind, we decided to retrospectively evaluate the efficacy of AZA treatment in a large series of CMML patients from the Spanish Registry of MDS applying the overlap-MDS/MPN response criteria proposed by an international expert panel in 2015 and to compare our results with studies that have used the same response evaluation criteria [24]. Duchmann et al. [25] validated the overlap MDS/MPN response criteria in CMML patients treated with HMA; 48 (61%) patients received AZA and 31 (39%) received decitabine; this study was also able to compare responses according to the IWG-2006 and the overlap-MDS/MPN response criteria and showed an 86% concordance in terms of ORR (57% and 71%, respectively). As the overlap MDS/MPN criteria include the category of clinical benefit and have a more stringent definition of complete remission (CR), a higher ORR was observed on applying these criteria, whereas the CR rate was lower than with the older criteria (IWG-2006). The median (range) response duration was 14 (0.6–81) months. Achievement of any IWG-2006 response or any overlap-MDS/MPN response led to prolonged OS. On the other hand, Alfonso et al. [21], reported the first study performed in CMML treated with AZA (n = 35), decitabine (n = 73) or combinations with other drugs (n = 43), also applying the overlap-MDS/MPN response criteria; the ORR was 75% with a CR rate of 41% (higher with decitabine) and the median OS was 24 months. Age less than 70 years, higher levels of hemoglobin, absence of blasts in PB and lower CPSS cytogenetic risk predicted a better OS. Table 4 shows a comparison between these two series of patients with our study, all using the same response criteria. Clinical characteristics of the three cohorts were similar but unlike the others, our study is more homogeneous, focused exclusively on AZA treatment, which makes difficult a direct comparison of outcomes.

Regarding the FAB subtype, previous retrospective studies have shown an ORR of around 50%− 60%, ranging from 35% to 75% in MD-CMML and 25%− 100% in MP-CMML subtypes [12–21,28–30]. However, unlike our study, these studies used the IWG-2006 response criteria developed for MDS, which limits the comparison with our study in terms of response. In our series, high responses were observed in MP-CMML and lower-risk CMML patients. This is an important issue, since AZA is not approved for the MP-CMML subtype and lower-risk patients in Europe, which limits the access to this drug to patients who might benefit from this treatment.

Regarding toxicity, we observed 42% of grade 3–4 adverse events, similar to other previously published studies [11–16,18–20]. This toxicity was higher in the MD-CMML subtype, which may be associated with the presence of a higher medullary insufficiency in this subtype of CMML, that more closely resembles to MDS.

The median OS of our series was 2 years, and CIP to AML at 5 years was 38%, similar to the studies mentioned above. No significant differences in CIP to AML were observed between the FAB subgroups.

The limitations of our study are its retrospective and multicenter nature; thus, no central review of bone marrow samples was performed but as patients were selected from the Spanish Registry of MDS, the minimal data set of patients had been audited previously. Also, a non-

Table 2
Overall response rates at cycle 4-6 and grade and type of toxicities.

Response, n (%)		Grade 3–4, toxicity, n (%)	
Overall response rate	53/91 (58)	Whole series	35/83 (42) MD 23 (66); MP 12 (34)
Transfusion independence[a]	22/45 (49)	MD-CMML	23/45 (51)
Complete response	12/91 (13)	MP-CMML	12/38 (32)
Complete cytogenetic response	3/91 (3)		
Optimal cytological response	3/91 (3)	**Type of toxicity (n = 25)****	
Partial cytological response	11/91 (12)	Myelotoxicity	11 (44) MD 66%; MP 28%
Partial response	4/91 (4)	Infection	9 (36)
Clinical benefit	20/91	Skin reaction	3 (12)
No response	(22)	Constipation	1 (4)
Progression	19/91	Other	1 (4)
Early death	(21)		
	12/91 (13)		
	7/91 (10)		

[a] Transfusion independence was evaluated in patients with TD; * * Only available in 25 of the 35 patients.

Table 3
Outcomes by FAB and WHO classifications and CPSS risk group.

		Overall Response at C4-6	p	Median (95%CI) OS (years)	p	CIP (95%CI) to AML at 5 years	p
FAB classification	MD (n = 50)	30/50 (60)	0.707	3.1 (1.7, 4.5)	0.177	35% (19%, 51%)	0.367
	MP (n = 41)	23/41 (56)		1.6 (1.1, 2)		42% (25%, 58%)	
WHO classification (2017)	CMML-0/1 (n = 47)	24/47 (51)	0.151	1.7 (1.1, 2.2)	0.185	37% (21%, 52%)	0.929
	CMML-2 (n = 44)	29/44 (66)		2.8 (1, 4.6)		40% (23%, 56%)	
CPSS risk group	Low-Int 1 (n = 36)	22/36 (61)	0.653	2.6 (1.2, 4.1)	0.599	23% (9%, 41%)	0.034
	Int 2-High (n = 55)	31/55 (56)		1.8 (0.5, 3)		47% (32%, 61%)	

C6: sixth cycle of AZA treatment; OS: overall survival; CIP: cumulative incidence of progression; AML: acute myeloid leukemia; FAB: French-American-British; WHO: World Health Organization; CPSS: Chronic myelomonocytic leukemia-Prognostic Score System

Table 4
Comparison of studies evaluating responses to AZA in CMML patients using the overlap-MDS/MPN response criteria.

	Duchmann et al. study	Alfonso et al. study	Present study
Number of patients	79	151	91
Median (range) age (years)	72 (65–77)	69 (67–70)	70 (45–84)
Male sex, (%)	56 (71)	107 (71)	58 (64)
CMML subtypes, (%)	NA	65 (43)	50 (55)
MD-CMML	NA	86 (57)	41 (45)
MP-CMML	45 (57)	98 (65)	50 (55)
CMML-0/1	34 (43)	52 (35)	41 (45)
CMML-2			
Transfusion dependence, (%)	32 (48)	101 (67)	45 (50)
Splenomegaly, (%)	30 (40)	NA	20/40 (50)
Constitutional symptoms	NA	NA	14/35 (40)
CPSS risk groups (%)	9 (12)	17 (15)	9 (10)
Low	15 (20)	45 (39)	27 (30)
Intermediate-1	38 (51)	42 (36)	46 (50)
Intermediate-2	13 (17)	12 (10)	9 (10)
High			
Hypomethylating agent, (%)	48 (61)	35 (23)	95 (100)
Azacitidine	31 (39)	73 (48)	NA
Decitabine	NA	30 (20)	NA
Azacitidine-based combinations	NA	13 (9)	NA
Decitabine-based combinations			
Time from diagnosis to HMA (months)	5 (1.1–26.3)	1.8 (0–71)	7 (0–134)
Median (range) of AZA cycles	9 (5–17)	8 (1–71)	8 (1–70)
Cycles of AZA at response evaluation	4	6	6
Transfusion independence, (%)	NA	22/64 (34)*	22/45 (49)
ORR, (%)	56/79 (71)	48/72 (65)*	53/91 (58)
CR, (%)	10/79 (13)	16/72 (21)*	12/91 (13)
Clinical benefit	19/79 (24)	ND	20/91 (22)
Median (range) response duration (months)	22.3 (10.6–35.7)	9 (0–68)*	14 (0.6–81)
Median (range) follow-up (months)	59 (31–68)	18 (1–108)	20 (1–86)
Median (95%CI) OS (months)	27.9 (14.7–60.6)	20 (-, -)	24 (11–36)
Transformation to AML, (%)	33 (42)	32 (49)	28 (31)
Allogeneic-SCT	11 (14)	13 (9)	10 (11)

CMML: chronic myelomonocytic leukemia; AZA: azacitidine; MD: myelodysplastic; MP: myeloproliferative; HMA: hypomethylating agent; ORR: overall response rate; CR: complete remission; OS: overall survival; AML: acute myeloid leukemia; NA: not available. *Only in patients treated with AZA in monotherapy; Allogeneic-SCT: allogeneic stem-cell transplantation.

negligible number of patients lacked the type of toxicity arising during treatment or the specific type of response in terms of clinical benefit. Moreover, we were not able to compare responses according to the IWG-2006 and the overlap-MDS/MPN response criteria because some variables were not available. Additionally, biological markers (methylation or mutational status) that may have influenced response were lacking.

This series of patients with CMML with similar characteristics to those described in the literature and treated homogeneously with AZA according to the overlap MDS/MPN criteria showed an ORR that agreed with what has been described previously, with half of the patients achieving RBC-TI and 50–65% an ORR. But, more importantly, our results using these new criteria, also provided new information: First, 22% of the evaluable patients achieved a clinical benefit at cycle 4–6 by improving their constitutional or splenomegaly-related symptoms or peripheral blood counts. Second, the ORR in MP-CMML was almost 60% and low-risk patients showed similar responses than high-risk patients. These are relevant issues because it opens the door to the use of AZA in MP-CMML and symptomatic low-risk patients, subtypes excluded from the formal indication of AZA in Europe.

To sum up and to the best of our knowledge, this is the largest series of CMML patients focused on evaluating AZA response according to the overlap MDS/MPN response criteria and on comparing responses and outcomes of the MD-CMML and MP-CMML subtypes. High ORR according to the overlap-MDS/MPN response criteria was observed regardless of the CMML subtype and the CPSS risk group. Although AZA is a feasible treatment option for the MP-CMML and low-risk CMML subtypes, prospective randomized studies exploring this issue are still needed.

Funding

Supported by grants from: AGAUR 9015-470120/2015, 2017-SGR288 (GRC), CERCA Program from Generalitat de Catalunya, and "La Caixa" Foundation. Spanish MDS/PETHEMA Group.

Interests

I hereby declare that any author have not any affiliation with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter discussed in this manuscript. It is not neither involved in any clinical trial.

Acknowledgements

Spanish Group of Myelodysplastic Syndromes.

Declaration of interests

None.

References

[1] E. Mora, G.F. Sanz, Current management of patients with chronic myelomonocytic leukemia, Curr. Opin. Oncol. 30 (6) (2018) 409–417.

[2] R. Itzykson, P. Fenaux, D., C. Bowen, et al., Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemias in adults, HemaSphere 2 (6) (2018), e150.
[3] E. Solary, R. Itzykson, How I treat chronic myelomonocytic leukemia, Blood 130 (2) (2017) 126–136.
[4] Swerdlow SH, Campo E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein HTJ. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. 4th ed. IARC, editor. 2017.
[5] J.M. Bennett, D. Catovsky, M.T. Daniel, et al., Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes, Br. J. Haematol. 51 (2) (1982) 189–199.
[6] E. Such, U. Germing, L. Malcovati, et al., Development and validation of a prognostic scoring System for patients with chronic myelomonocytic leukemia, Blood 121 (15) (2013) 3005–3015.
[7] E. Such, J. Cervera, D. Costa, et al., Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia, Haematologica 96 (3) (2011) 375–383.
[8] P. Fenaux, G.J. Mufti, E. Hellstrom-Lindberg, et al., Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study, Lancet Oncol. 10 (3) (2009) 223–232.
[9] L.R. Silverman, E.P. Demakos, B.L. Peterson, et al., Randomized controlled trial of azacitidine in patietnts with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B, J. Clin. Oncol. 20 (10) (2002) 2429–2440.
[10] B.D. Cheson, P.L. Greenberg, J.M. Bennett, et al., Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia, Blood 108 (2) (2006) 419–425.
[11] M.W. Drummond, C. Pocock, M. Boissinot, et al., A multi-center phase 2 study of azacitidine in chronic myelomonocytic leukaemia, Leukemia 28 (7) (2014) 1570–1572.
[12] R. Costa, H. Abdulhaq, B. Haq, et al., Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia, Cancer 117 (12) (2011) 2690–2696.
[13] M. Ozbalak, M. Cetiner, H. Bekoz, et al., Azacitidine has limited activity in 'real life' patients with MDS and AML: a single center experience, Hematol. Oncol. 30 (2012) 76–81.
[14] M. Thorpe, A. Montalvao, F. Pierdomenico, et al., Treatment of *chronic myelomonocytic leukemia* with 5-Azacitidine: a case series and literature review, Leuk. Res 36 (8) (2013) 1071–1073.
[15] E. Wong, J.F. Seymour, M. Kenealy, et al., Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with azacitidine, Leuk. Lymphoma 54 (2013) 878–880.
[16] L. Fianchi, M. Criscuolo, M. Breccia, et al., High rate of remissions in chronic myelomonocytic leukemia treated with 5-azacytidine: results of an Italian retrospective study, Leuk. Lymphoma 54 (2013) 658–661.
[17] L. Adès, M.A. Sekeres, A. Wolfromm, et al., Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine, Leuk. Res 37 (6) (2013) 609–613.
[18] L. Pleyer, U. Germing, W.R. Sperr, et al., Azacitidine in CMML: Matched-pair analyses of daily-life patients reveal modest effects on clinical course and survival, Leuk. Res 38 (4) (2014) 475–483.
[19] G. Garcia-Manero, S.D. Gore, C. Cogle, et al., Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia, J. Clin. Oncol. 29 (2011) 2521–2527.
[20] L.H. Van der Helm, C. Alhan, P.W. Wijermans, et al., Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme, Br. J. Haematol. 155 (5) (2011) 599–606.
[21] A. Alfonso, G. Montalban-Bravo, K. Takahashi, et al., Natural history of chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents, Am. J. Hematol. 92 (7) (2017) 599–606.
[22] R. Itzykson, V. Santini, C. Chaffaut, et al., Decitabine versus hydroxyurea for advanced proliferative CMML: results of the Emsco randomized phase 3 Dacota trial, Blood 136 (1) (2020) 53–54.
[23] L. Pleyer, M. Leisch, A. Kourakli, et al., Outcomes of patients with chronic myelomonocytic leukemia treated with non-curative therapies: a retrospective cohort study, Lancet Haematol. 8 (2) (2021) e135–e148.
[24] M.R. Savona, L. Malcovati, R. Komrokji, et al., An International consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults, Blood 125 (12) (2015) 1857–1865.
[25] M. Duchmann, T. Braun, J.-B. Micol, et al., Validation of response assessment according to international consortium for MDS/MPN criteria in chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents. Blood, Cancer J. 7 (5) (2017), e562.
[26] R.M. Emanuel, A.C. Dueck, H.L. Geyer, et al., Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs, J. Clin. Oncol. 30 (33) (2012) 4098–4103.
[27] M. Robin, R. Itzykson, Contemporary treatment approaches to CMML – is allogeneic HCT the only cure? Best. Pr. Res Clin. Haematol. 33 (2) (2020), 101138 https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.101138.
[28] A. Aribi, G. Borthakur, F. Ravandi, et al., Activity of decitabine, a hypomethylating agent, in chronic myelomonocytic leukemia, Cancer 109 (4) (2007) 713–717.
[29] P.W. Wijermans, B. Rüter, M.R. Baer, et al., Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML), Leuk. Res 32 (4) (2008) 587–591.
[30] T. Braun, R. Itzykson, A. Renneville, et al., Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase 2 trial, Blood 118 (14) (2011) 3824–3831.

11.2 Tabla anexa 1

Tabla A1. Revisión de la evidencia bibliográfica sobre la incidencia, espectro clínico e impacto pronóstico de las enfermedades autoinmunes en la LMMC y los SMD

	N	Inciden-cia EAI	Tipo de manifestación inmune	TID	Tipo EAI por frecuencia	Momento de aparición	Particularidad de la LMMC-EAI	Impacto pronóstico	Tratamiento EAI y respuesta
Peker *et al.*, 2015*† (28)	123 LMMC	24 (19.5%)	EAI, incluyendo tiroiditis	100%	PTI (5.7%) > Gota (4.9%) > Psoriasis (4.1%) > AR	—	Menor frecuencia de alteraciones citogenéticas	—	—
Grignano *et al.*, 2016*† (51)	26 LMMC con EAI	Serie de casos (100%)	EAI bien definidas y atípicas	96%	Vasculitis sistémica (54%) > Artritis inflamatoria (15%)	Previa: 23% Concom.: 31% Posterior: 46%	Características de alto riesgo (cariotipo alto riesgo y LMMC-2)	Tendencia a mejor SG sin significancia estadística	85% respuesta a GC. 66% respuesta a AHM
Zahid *et al.*, 2017† (197)	377 LMMC	77 (20%)	EAI	77%	AR (9%) > Psoriasis (5%) / Tipo musculo-esquelético más frecuente	Previa: 58% Concom.: 20% Posterior: 17%	Más frecuencia de riesgo bajo/int-1 (81% *vs.* 62%)	Similar SG y SLL	Respuesta a 1ª línea del 77% (mayoría GC)
Presente estudio†	672 LMMC	98 (15%)	EAI	65%	PTI (22%) > PMR (12%) > AR (8%) / Trast. hematológicos inmunomediados (30%)	Previa: 75% Concom.: 12% Posterior: 13%	Ninguna	Similar SG y CIP a LAM. Tendencia peor SG si TID	GC en el 57% con 74% de respuesta
Billström *et al.*, 1995 (403)	82 SMD	10 (12%)	—	—	Vasculitis cutánea (50%)	—	Más jóvenes y mayor frecuencia de cariotipo alterado (88%)	Similar SG	—
Enright *et al.*, 1995 (328)	221 SMD	30 (13.6%)	EAI, signos y síntomas aislados y alteraciones serológicas	90%	Vasculitis cutánea (66%) > Manifestaciones pulmonares (30%) > Neuropatía (23%)	Principalmente previo o concom.	Más jóvenes y mayor frecuencia de cariotipo alterado	Peor SG	Respuesta a TID 96% (mayoría GC)
Giannouli *et al.*, 2004* (330)	70 SMD	13 (18.5%)	EAI y alteraciones serológicas	84,6%	Vasculitis leucocitoclástica > Policondritis recidivante > Artritis (19%)	Principalmente concom.	Más jóvenes (67 años *vs.* 74 años)	Similar	9/11 GC y resto otros IS. Respuesta a TID en 7/11

	N	Incidencia EAI	Tipo de manifestación inmune	TID	Tipo EAI por frecuencia	Momento de aparición	Particularidad de la LMMC-EAI	Impacto pronóstico	Tratamiento EAI y respuesta
De Hollanda *et al.,* * 2011 (349)	235 SMD	46 (19.5%)	EAI y signos y síntomas aislados	—	Cutáneas (67%) > Fiebre (13%) > Artritis/artralgias (13%)	Vasculitis sistémica siempre posterior	Ninguna	Similar, excepto vasculitis y crioglobulinas peor SG	Respuesta a GC en 1ª línea >90%
Al Ustwani *et al.,* 2014 (341)	Serie de casos (SMD)	10	EAI incluyendo hipotiroidismo	72%	Vasculitis (40%) > Artritis seronegativa (27%) > Neuropatía (24%)	Previa: 22% Concom.: 56% Posterior: 22%	—	—	—
Mekinian *et al.,* 2016* (42)	788 SMD/ LMMC	123 (16%)	EAI definidas y atípicas	96%	Vasculitis (32%) > Trastornos del tejido conectivo (25%) > Artritis inflamatoria (23%) > DN (10%)	Previa: 37% Concom.: 31% Posterior: 32%	Menor edad y características de alto riesgo. Asociación entre LMMC y vasculitis	Similar (72 meses *vs.* 75 meses) LMMC con EAI respondía mejor a AHM (TRG 80%)	Respuesta a GC en 1ª línea 83%. Dependencia alta (48% precisó 2ª línea)
Lee *et al.,* 2016* (402)	Casos - control (SMD)	67 casos con EAI (134 controles)	EAI y signos y síntomas aislados	—	Dermatosis neutrofílica (DN) (35.8%) > EB (14.9%) > AR (13.4%) > Vasculitis (11.9%)	DN y vasculitis concom. o posterior y AR o EB previas	Asociación entre EB y trisomía del 8 y entre DN y del5q	Similar, excepto que la DN causa peor SG (HR 1,788)	—
Komrokji *et al.*, 2016* (320)	1408 SMD	391 (27.8%)	EAI (incluyendo todos los hipotiroidismos)	23% GC	Hipotiroidismo (44%) > PTI (12%) > AR (10%) > Psoriasis (7%)	-	Más común en mujeres. Menos DT	Mejor SG (60 *vs.* 45 meses) y menos CIP a LAM (23% *vs.* 30%)	—
Fraison *et al.*, 2016* (323)	22 SMD/ LMMC	Serie de casos (100%)	EAI	91%	EB (18%) > PMR (18%) > Policondritis recidivante (18%)	Previo: 36% Concom. y posterior: 32%	Se asocian con IPSS más bajo al diagnóstico	—	—
Montoro *et al.*, 2018 (321)	39/142 SMD/ LMMC (27.5%)	68 (27,5% con EAI clínica)	EAI y alteraciones serológicas	55%	Hipotiroidismo (8%) > AR (6.5%) > Vasculitis, EII, policondritis recidivante, ES	Previa: 59% Concom.: 13% Posterior: 26%	Se asocian a IPSS-R más alto	Añaden pronóstico adverso a SMD/LMMC de bajo riesgo	—
Seguier *et al.*, 2019* (351)	801 SMD	89 (11%)	EAI definidas, signos y síntomas aislados. Excluye hipotiroidismo y autoacs solos	Excluye TID	Poliartritis (25%) > Citopenias o coagulopatías inmunes (17%) > vasculitis (12%) > Enfermedades cutáneas (12%)	Previa: 20.7% Concom.: 68.3% Posterior: 11%	Similares	En SMD de bajo riesgo, mejor SG si EAI concom. o posterior. Menor progresión a LAM	Dependencia de GC asociada a mejor SG

	N	Incidencia EAI	Tipo de manifestación inmune	TID	Tipo EAI por frecuencia	Momento de aparición	Particularidad de la LMMC-EAI	Impacto pronóstico	Tratamiento EAI y respuesta
Arinobu *et al.,* 2021 (325)	61 SMD	12 (20%)	EAI y síntomas autoinmunes	50%	Neumonitis intersticial > Estomatitis aftosa	Concom. en el 50%	Neutrófilos, plaquetas y PCR más elevados. Más cariotipo alterado	Peor SG (a 5 años 44.2% *vs.* 74.6%) y EAI factor de riesgo independiente de mortalidad	Buena respuesta a inicial a GC en 5/6 pacientes
Adrianzen-Herrera *et al.,* 2023 (326)	15.277 SMD: análisis poblacional	16%	EAI	6,9%	AR (24%) > Anemia perniciosa (3%)	100% eran previas	Más jóvenes y predominio mujeres en SMD con EAI. Mayor carga transfusional	Mejor SG, pero mayor riesgo de LAM en pacientes de bajo riesgo (HR 1,87)	Exposición a TID previo a SMD asociada a mayor riesgo de muerte (HR 1,1)

* Excluyen posibles SMD/LMMC secundarios a terapia; † Trabajos centrados exclusivamente en evaluar LMMC.

Abreviaturas: AHM: agentes hipometilantes; **AR**: artritis reumatoide; **Autoacs**: autoanticuerpos; **CG**: citogenética; **CIP:** *cumulative incidence proportion*; **Concom.**: concomitante; **DN**: dermatosis neutrofílica; **EAI**: enfermedad autoinmune; **EB**: enfermedad de Behçet; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **ES**: esclerosis sistémica; **GC**: glucocorticoides; **HR**: *hazard ratio*; **IPSS**: *international prognostic scoring system*; **IPSS-R**: *revised international prognostic scoring system*; **IS:** inmunosupresores; **LAM**: leucemia aguda mieloide; **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica; **LMMC-EAI**: leucemia mielomonocítica crónica con enfermedad autoinmune; **N**: número de pacientes; **PCR:** proteína C reactiva; **PMR**: polimialgia reumática; **PTI**: trombocitopenia inmune primaria; **SG**: supervivencia global; **SLL:** supervivencia libre de leucemia; **SMD:** síndromes mielodisplásicos; **TID**: tratamiento inmunodepresor sistémico; **Trast.:** trastornos; **TRG:** tasa de respuesta global.

11.3 Tabla anexa 2

Tabla A2. Comparativa de los resultados de eficacia mediante los criterios IWG 2006 para SMD y perfil de toxicidad de los AHM en LMMC según las series publicadas

Estudio	N	Edad (años), mediana (rango)	Subtipo FAB	Esquema de tratamiento†	Tasa de respuestas	TRG según FAB: MD	TRG según FAB: MP	DR (meses)	Efectos adversos	SG mediana (meses)	PG a LAM
Aribi *et al. 2007* (252)	19	66 (44-82)	MD: 32% MP: 68%	DEC 100 mg/m^2 por curso en diferentes esquemas	TRG: 69% RC: 58%	—	—	—	Mielotoxicidad (8%)	19	—
Wijermans *et al., 2008* (253)	31	71 (53-81)	—	DEC 15 mg/m^2/8h x 3 días	TRG: 35-37% RC: 10% MG: 19%	—	—	—	Náuseas/vómitos, neumonía. Sepsis grado 5 en 3%	15	—
Costa *et al., 2011* (255)	38	71 (36-83)	MD: 31% MP: 69%	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días (29) y 100 mg/m^2 /día x 5 días (9)	TRG: 39% RC: 11% MH: 25%	55%	32%	7 (3 - más de 50)	84% cualquier grado: citopenias (24%), astenia (16%), reacción local (11%), infecciones (19%)	12	—
Braun *et al., 2011*‡ (254)	39	71 (54-88)	MD: 18% MP: 82%	DEC 20 mg/m^2 al día x 5 días	TRG: 38% RC: 10% MH: 8% IT: 36%	—	—	—	Grado 3-4: trombopenia (36%), neutropenia (33%), infecciones (20%)	18,5	15%
Ozbalak *et al., 2012* (260)	25	74 (53-80)	MD: 80% MP: 20%	AZA 50 o 75 mg/m^2/día x 7 días	TRG: 60% RC: 20% MH: 20% EP: 32%	50%	100%	5 (4-6) (sólo RC)	Fiebre, aumento de urea, creatinina y amilasa; náuseas y mareos.	—	20%
Thorpe *et al., 2013* (257)	10	66 (41-76)	MD: 60% MP: 40%	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días o 100 mg/m^2/día x 5 días	TRG: 60% RC: 40% MH: 20% IT: 60% EP: 10%	67%	50%	7-20	60% cualquier grado: trombopenia (20%), neumonía (20%), mialgias (20%), reacción local (20%).	20	1 (10%)
Adès *et al., 2013* (256)	76	70 (33-85)	MD: 54% MP: 46%	AZA 75 mg/m^2/día x 5-7 días	TRG: 43% RC: 17% MH: 17% EP: 24%	—	—	—	—	29	32% (1 año tras inicio de AZA)

Estudio	N	Edad (años), mediana (rango)	Subtipo FAB	Esquema de tratamiento†	Tasa de respuestas	TRG según FAB: MD	TRG según FAB: MP	DR (meses)	Efectos adversos	SG mediana (meses)	PG a LAM
Wong *et al., 2013* (251)	11	65 (42-80)	MD: 64% MP: 36%	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días (5). Con talidomida/ lenalidomida (6)	TRG: 55% RC: 36% MH: 9% EP: 9 %	71%	25%	7 (2- 13)	Reacción local (55%), náuseas (36%), infecciones (73%)	17,6	18%
Fianchi *et al., 2013* (258)	31	69 (53-84)	MD: 65% MP: 35%	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días (21), 50 mg/m^2/día x 5 días (1) y 100 mg/m^2/día x 5-7 días (9)	TRG: 52% RC: 45% MH: 7% EP: 26%	—	—	—	Trombopenia grado 2 (6%), anemia grado 4 (6%)	37	16% (13 meses tras inicio de AZA)
Drummond *et al.*, 2014‡ (265)	32	—	—	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días	TRG: 17% RC: 7% MH: 3%	—	—	—	—	16	33% (a los 13 meses)
Pleyer *et al., 2014* (202)	48	71 (38-87)	MD: 42% MP: 58%	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días en 42 pacientes y 6 pacientes otra dosis	TRG: 70% RC: 26% MH: 65% EP: 15%	35%	68%	—	Grado 3-4: hematológica (56%), infecciones (17%), reacción local (10%), cardíaca (17%)	12,6	2 (4%)
Tantravahi *et al., 2016‡* (262)	11	69 (56-85)	—	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días	TRG: 45% RC: 27% MH: 0% EP: 9%	—	—	—	Grado 3-4: neutropenia (36%), anemia (36%) y trombopenia (9%). 1 sangrado grado 3.	30	2/11 (18%)
Sekeres *et al.*, 2017‡ (263)	53	70 (28-93)	—	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días (18) +/- lenalidomida (19)/ vorinostat (16)	TRG: 28%* RC: 24%* MH: 14%*	—	—	19	—	NA	—
Alfonso *et al., 2017* (181)	151	69 (50-88)	MD: 43% MP: 57%	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días (35), DEC 20 mg/m^2/día x 5 días (73) y combinaciones de AZA/DEC (43)	RC: 44% MH: 34% IT: 34% EP: 10%	—	—	9 (0-68)	—	24 (20 con AZA)	46%
Duchmann *et al.*, 2017 (180)	79	73-75	—	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días (48) o DEC 20 mg/m^2/día x 5 días (31)	TRG: 57% RC: 20% MH: 14% IT: 45% EP: 24%	—	—	22,3	—	27,9	42%

Estudio	N	Edad (años), mediana (rango)	Subtipo FAB	Esquema de tratamiento†	Tasa de respuestas	TRG según FAB: MD	TRG según FAB: MP	DR (meses)	Efectos adversos	SG mediana (meses)	PG a LAM
Santini *et al., 2018*‡ (259)	43	71 (52-86)	MD: 35% MP: 65%	DEC 20 mg/m^2/día x 5 días	TRG: 48% RC: 17% MH: 10%	21% (RC)	14% (RC)	—	Infecciones y eventos cardiovasculares grado 3	17	58% tras 51 meses FUP
Diamanto-poulos *et al., 2019* (261)	174	72	-	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días	TRG: 49-52% RC: 17%	—	—	14	Mielotoxicidad grado 3-4	—	—
Venugopal *et al.,* 2021 (204)	286	71 (38-89)	MD: 53% MP: 47%	—	TRG: 61% RC: 47%	61%	59%	33	—	32	Mediana SLL: 36 meses
Xu *et al., 2022* (264)	24	63 (22-93)	MD: 42% MP: 58%	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días (9) y AZA 100 mg/día x 7 días (15)	TRG: 38% RC: 8% EP: 21%	—	—	12	Grado 3-4 (37,5%): trombopenia (29%), neumonitis (16,7%) y fiebre (12,5%)	23	—
Savona *et al., 2025*‡ (420)	33	71 (44-84)	MD: 76% MP: 24%	Decitabina/ cedazuridina oral 35/100mg al día x 5 días	TRG: 76% RC: 21% MH: 12% IT: 46% EP: 9%	80%	63%	9,4 (2 - 23) MD: 10,1 MP: 6,5	Toxicidad grado 3-4 (94%): neutropenia (61%), trombopenia (55%) y anemia (37%).	35,7	21%, mediana de 8 meses
Presente estudio§ (419)	91	70 (45-84)	MD: 55% MP: 45%	AZA 75 mg/m^2/día x 7 días (71) y 100 mg/m^2/día x 5 días (20)	TRG: 58% RC: 13% BC: 22% IT: 49% EP: 13%	60%	56%	13 (0,6-84) MD: 13,3 MP: 9,7	Toxicidad grado 3-4 (42%): mielotoxicidad, infecciones.	24	38%, a 5 años

* En rama de AZA en monoterapia; † Entre paréntesis se indica el número de pacientes con cada esquema de AHM; ‡ Se trata de un ensayo clínico; § Los datos de esta serie fueron objeto de publicación previa (Triguero *et al,* 2022)

Abreviaturas: AHM: agentes hipometilantes; **AZA**: azacitidina; **BC**: beneficio clínico; **DEC:** decitabina; **DR**: duración de respuesta. **EP**: enfermedad progresiva; **FAB**: *French-American-British*; **FUP**: follow-up; **IT:** independencia transfusional; **IWG**: International Working Group; **LAM:** leucemia aguda mieloide; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **MD:** mielodisplásica; **MH:** mejoría hematológica; **MP:** mieloproliferativa; **N:** número de pacientes; **NA**: no alcanzada; **PG**: progresión; **RC**: respuesta completa; **SG:** supervivencia global; **SLL**: supervivencia libre de leucemia; **SMD**: síndromes mielodisplásicos; **TRG:** tasa de respuesta global.