

Incidentie, primaire behandeling en overleving van chronische myelomonocyttaire leukemie in Nederland

Incidence, primary therapy, and survival of chronic myelomonocytic leukemia in the Netherlands

dr. A.G. Dinmohamed,¹⁻³ prof. dr. A.A. van de Loosdrecht⁴

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:178-84)

INLEIDING

Chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) is een markante kankersoort binnen het spectrum van myeloïde maligniteiten.¹ Het is een uiterst heterogene ziekte die wordt gekenmerkt door zowel myelodysplastische als myeloproliferatieve eigenschappen. Kenmerken die bijdragen om CMML te onderscheiden van een myelodysplastisch syndroom (MDS) of een myeloproliferatieve neoplasie (MPN) zijn onder meer de persisterende monocytose in het perifere bloed - gedefinieerd als een absolute monocytose van $\geq 1 \times 10^9/l$ en een relatieve monocytose van $\geq 10\%$ van het leukocytengehalte - in combinatie met de afwezigheid van het *BCR-ABL1*-fusiegen en herschikkingen van *PDGFRA*- en *PDGFRB*-genen alsmede een percentage blasten (inclusief promonocyten) lager dan 20% in het perifere bloed en beenmerg.^{2,3}

EERSTE 'EVIDENCE-BASED' CMML-RICHTLIJN

Om meer eenduidigheid te creëren omtrent gestandaardiseerde diagnostiek, prognosticatie en behandeling van CMML, is een 'evidence-based' richtlijn nodig om de praktijk te voorzien van handvatten. Tot op heden ontbrak een 'evidence-based' richtlijn voor CMML. De 'European Hematology Asso-

ciation' (EHA) en de 'European LeukemiaNet' (ELN) hebben recentelijk een aantal experts op het gebied van CMML uit diverse Europese landen en de Verenigde Staten bijeengeroepen om een 'evidence-based' richtlijn te concipiëren die specifiek is toegespitst op CMML. Net voor de jaarwisseling naar 2019 is deze richtlijn gepubliceerd in *Hemasphere*, een 'peer-reviewed' tijdschrift van de EHA.⁴ De HOVON-leukemiewerkgroep werkt momenteel aan een Nederlandse versie van deze richtlijn, met als doel om specifiek de Nederlandse praktijk te voorzien van 'evidence-based' aanbevelingen.

RICHTLIJNADHERENTIE

Wanneer een richtlijn wordt geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk, is het noodzakelijk om te evalueren of het advies van een richtlijn wordt toegepast in de dagelijkse praktijk. Wanneer bewust wordt afgeweken van een richtlijn, leidt dit niet per se tot kwalitatief inferieure zorg. Een richtlijn is immers een handvat voor op de patiënt toegesneden zorg en geen opzichzelfstaand doel. Het is wel van belang dat medisch specialisten in het medisch dossier adequaat toelichten waarom van een richtlijn wordt afgeweken, opdat onderzoek kan worden verricht naar een eventuele aanscherping van een richtlijn.

¹epidemioloog, afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), ²epidemioloog, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, ³epidemioloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, afdeling Hematologie, Cancer Center Amsterdam, ⁴internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Cancer Center Amsterdam.

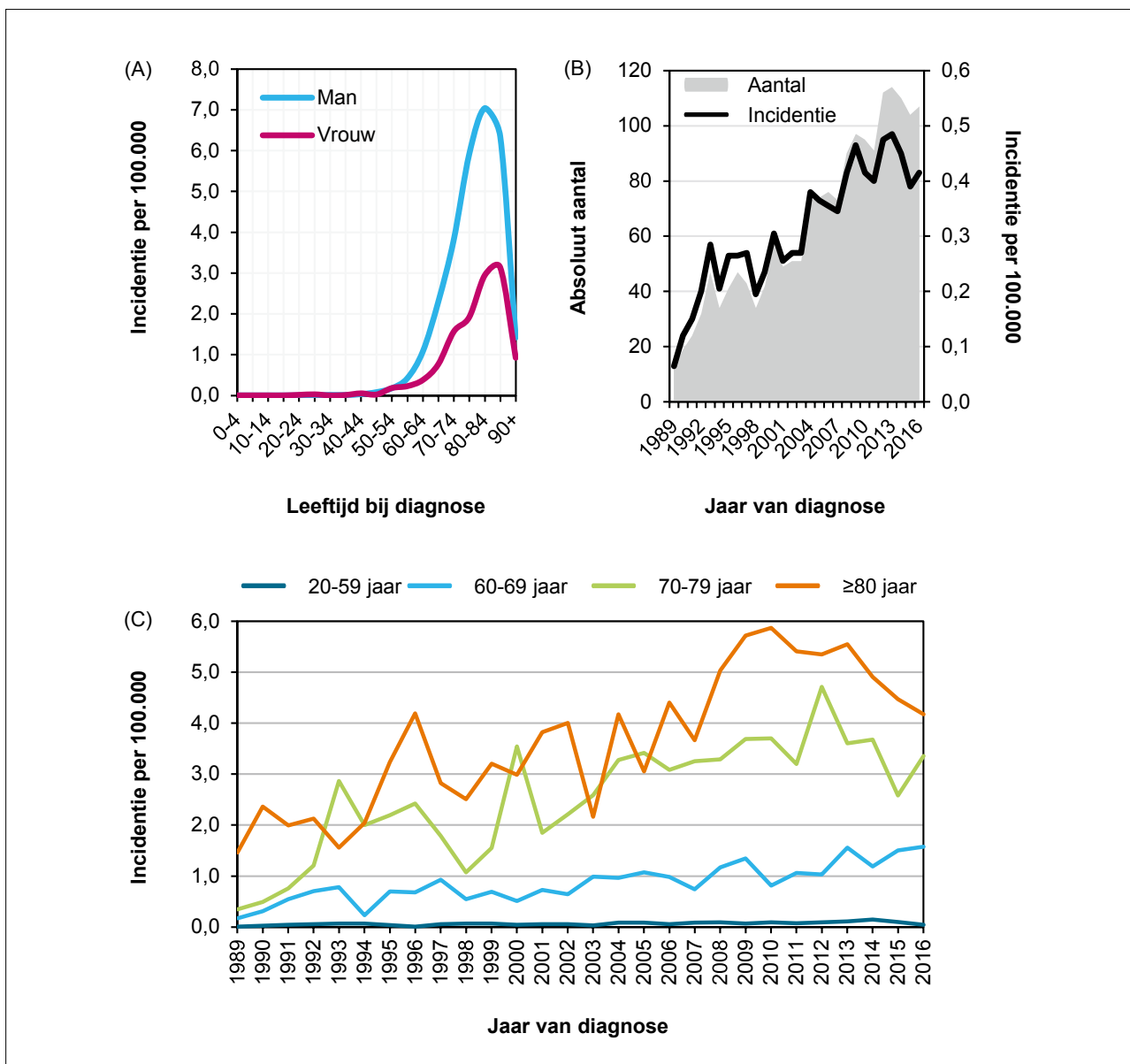
Correspondentie graag richten aan dhr. dr. A.G. Dinmohamed, epidemioloog, afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), Godebaldkwartier 419, 3511 DT Utrecht, tel.: 088 234 60 00, e-mailadres: a.dinmohamed@iknl.nl

Belangenconflict: geen gemeld, financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische myelomonocyttaire leukemie, epidemiologie, kankersurveillance, register, richtlijnadherentie

Keywords: cancer surveillance, chronic myelomonocytic leukemia, epidemiology, guideline adherence, registry

ONTVANGEN 28 MAART 2019, GEACCEPTEERD 26 APRIL 2019.



FIGUUR 1. A. Leeftijdsspecifieke incidentie van CMML in Nederland naar geslacht in de periode 1989-2016. **B.** Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van CMML in Nederland per 100.000 personen per jaar. Deze cijfers zijn gestandaardiseerd naar leeftijd op basis van de Europese standaardbevolking. **C.** Incidentie van CMML in Nederland per 100.000 personen per jaar naar leeftijd bij diagnose.

Bron: de Nederlandse Kankerregistratie.

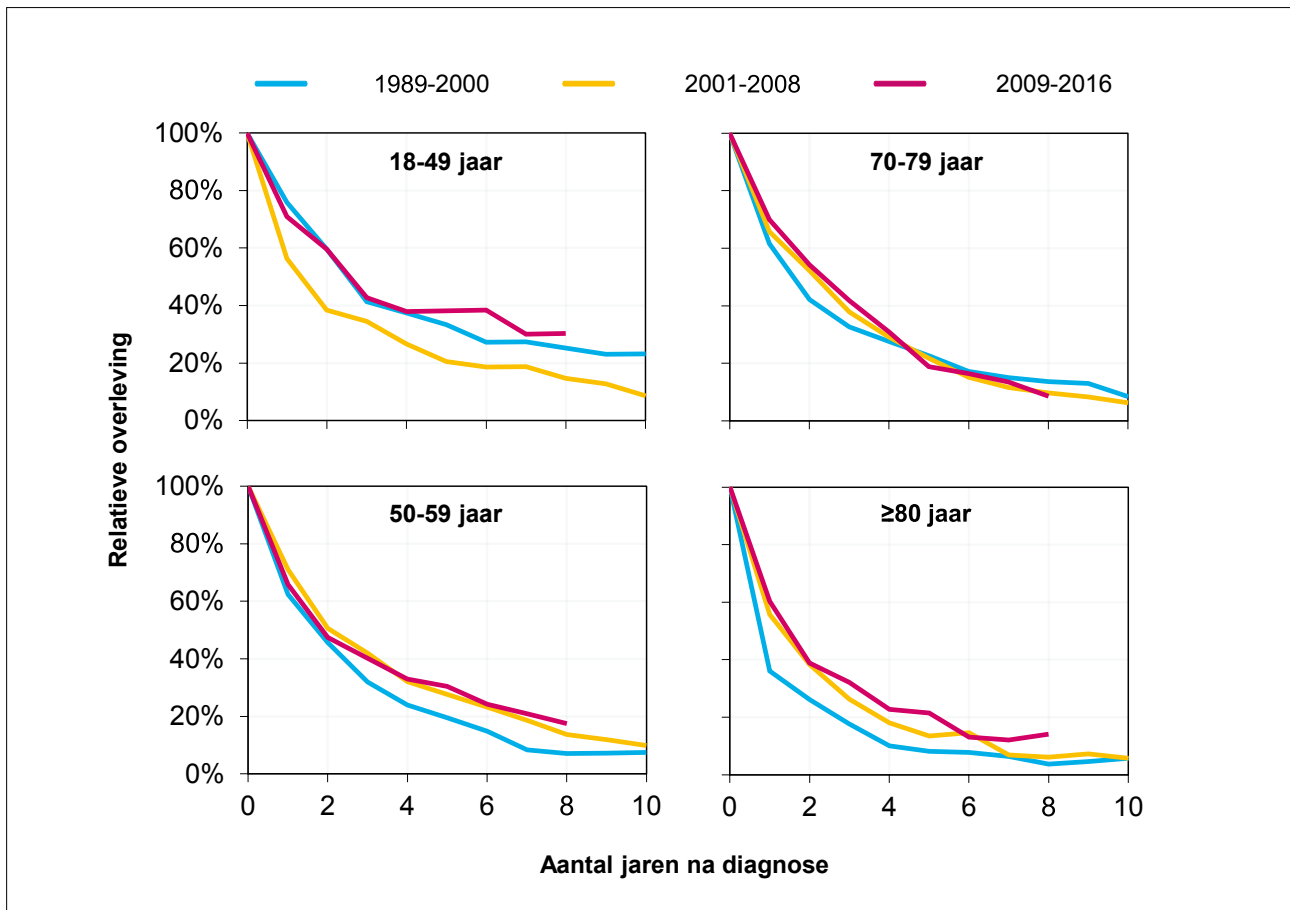
DE NEDERLANDSE KANKERREGISTRATIE

Nederland beschikt sinds 1989 over een landelijk dekkend kankerregister - de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) - dat wordt beheerd door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).⁵ De NKR geeft globale inzichten in de incidentie, het stadium, de eerstelijnsbehandeling en overleving van alle kwaadaardige nieuwvormingen in Nederland, en biedt daarmee een uitstekende basis voor kankersurveillance. Voor alle hematologische maligniteiten gediagnosticeerd vanaf 1 januari 2014 worden uitgebreide gegevens over diagnostiek

en eerstelijnsbehandeling geregistreerd in de NKR.⁵ In de volksmond staat dit uitgebreidere register beter bekend als de NKR+. De NKR+ biedt - naast kankersurveillance - tevens een solide basis om richtlijnadherentie omtrent diagnostiek en eerstelijnsbehandeling te evalueren in de dagelijkse praktijk.

EPIDEMIOLOGISCHE ASPECTEN VAN CMML IN NEDERLAND

Dit artikel geeft een beknopte weergave en update over de incidentie en overleving van CMML in Nederland aan de



FIGUUR 2. Relatieve overlevingspercentages van patiënten met CMML in Nederland naar periode van diagnose (1989-2000, 2001-2008 en 2009-2016) en leeftijd bij diagnose (18-59, 60-69, 70-79 en ≥ 80 jaar). De relatieve overleving is een benadering van de ziektespecifieke overleving en wordt berekend als de ratio van de algehele overleving ('overall survival') in een patiëntenpopulatie en de verwachte overleving van een naar leeftijd en geslacht vergelijkbare populatie in de algemene bevolking. Bron: de Nederlandse Kankerregistratie.

hand van gegevens van de NKR.⁶ Voorts wordt aan de hand van gegevens van de NKR⁺ een overzicht gegeven over de inzet van cytogenetisch en moleculair onderzoek bij diagnose, alsmede eerstelijnsbehandeling.

INCIDENTIE VAN CMML IN NEDERLAND DE KWESTIE VAN ONDERRAPPORTAGE

De belangrijkste signaleringsbronnen van de NKR zijn het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA), de Landelijke Medische Registratie (LMR) en de Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ).⁵ De twee laatstgenoemde signaleringsbronnen zijn van extreme meerwaarde voor de signalering van hematologische maligniteiten waarbij diagnoses enkel zijn bevestigd door middel van een beenmergaspiraats (zoals in het geval van MDS of CMML) of bloedonderzoek (zoals in het geval van chronische lymfatische leukemie), aangezien beenmergaspiraats en bloedonderzoek niet worden opgenomen in PALGA. Op basis

van deze signaleringsbronnen wordt de volledigheid van de NKR geschat op ten minste 95%.⁷

Eerder is onderzocht of de NKR een mogelijke onderrapportage heeft van MDS in de periode 2008-2010.⁸ Voor dat onderzoek werd gebruikgemaakt van gegevens van het Diagnose Behandeling Combinatie (DBC)-informatiesysteem. Uit dat onderzoek bleek dat de NKR hoogst vermoedelijk niet wordt getroffen door een onderrapportage van MDS. Een onderrapportage voor incidenties vóór het diagnosejaar 2008 kan echter niet volledig worden uitgesloten. Het is wel van belang om onderrapportage te separeren van onderdiagnostiek. Van dat laatste fenomeen is sprake indien MDS niet door middel van beenmergonderzoek wordt bevestigd. Naar aanleiding van het bovengenoemde onderzoek op basis van DBC-gegevens zien wij op dit moment geen argumenten om aan te nemen dat de NKR een aanzienlijke mate van onderrapportage heeft van CMML. Dit omdat CMML vergelijkbare diagnostiek kent.

INCIDENTIE

Figuur 1 op pagina 179 toont de incidentie van CMML in Nederland. Het is een ziekte die vooral wordt gediagnosticeerd bij personen van 70 jaar of ouder en vaker bij mannen dan vrouwen (zie *Figuur 1A*). De mediane leeftijd bij diagnose is 74 jaar. CMML wordt hedendaags ongeveer 100 keer per jaar in Nederland gediagnosticeerd (zie *Figuur 1B*). Het naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfer van CMML steeg met de tijd en bleef relatief stabiel sinds 2008 rond 0,4 gevallen per 100.000 personen (zie *Figuren 1B* en *C*). De stijging is hoogstwaarschijnlijk te verklaren door een betere bekendheid met het ziektebeeld bij medisch specialisten en verbeterde signalering van de NKR.

RELATIEVE OVERLEVING VAN CMML IN NEDERLAND

Gegevens van de NKR tonen aan dat patiënten met CMML aanzienlijke oversterfte hebben in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking (zie *Figuur 2*). Dit is ongeacht de leeftijdscategorie. Voorts verbeterde de overleving van patiënten met CMML niet significant gedurende de periode 1989-2016 (zie *Figuur 2*). De relatieve vijfjaarsoverleving (95%-betrouwbaarheidsinterval) voor de leeftijdsgroepen 18-59, 60-69, 70-79 en ≥ 80 jaar was respectievelijk 38% (25%-51%), 30% (23%-38%), 19% (14%-25%) en 22% (14%-31%) in de periode 2009-2016 (zie *Figuur 2*). Het uitblijven van een evidente verbetering kan grotendeels worden verklaard door de schaarste van therapeutische mogelijkheden die de overleving aanzienlijk kunnen verlengen. De enige modaliteit met een curatief potentieel is een allogene stamceltransplantatie (allo-SCT). De toepassing ervan is echter beperkt tot patiënten met hoogrisico-CMML in de leeftijd tot en met 70 jaar. Hoe hoogrisico-CMML wordt gedefinieerd, is afhankelijk van het prognostische classificatiesysteem dat wordt gebruikt.

DIAGNOSTIEK VAN CMML IN NEDERLAND

De diagnostiek van CMML omvat diverse onderdelen waarbij het bloed-, cytomorfoloogisch, immuunhistochemisch, flowcytometrisch, cytogenetisch en moleculair onderzoek centraal staan.⁴ Deze diagnostische verrichtingen zijn onder meer essentieel om een classificerend subtype toe te kennen en het risicoprofiel te bepalen.

MORFOLOGISCHE CLASSIFICATIE

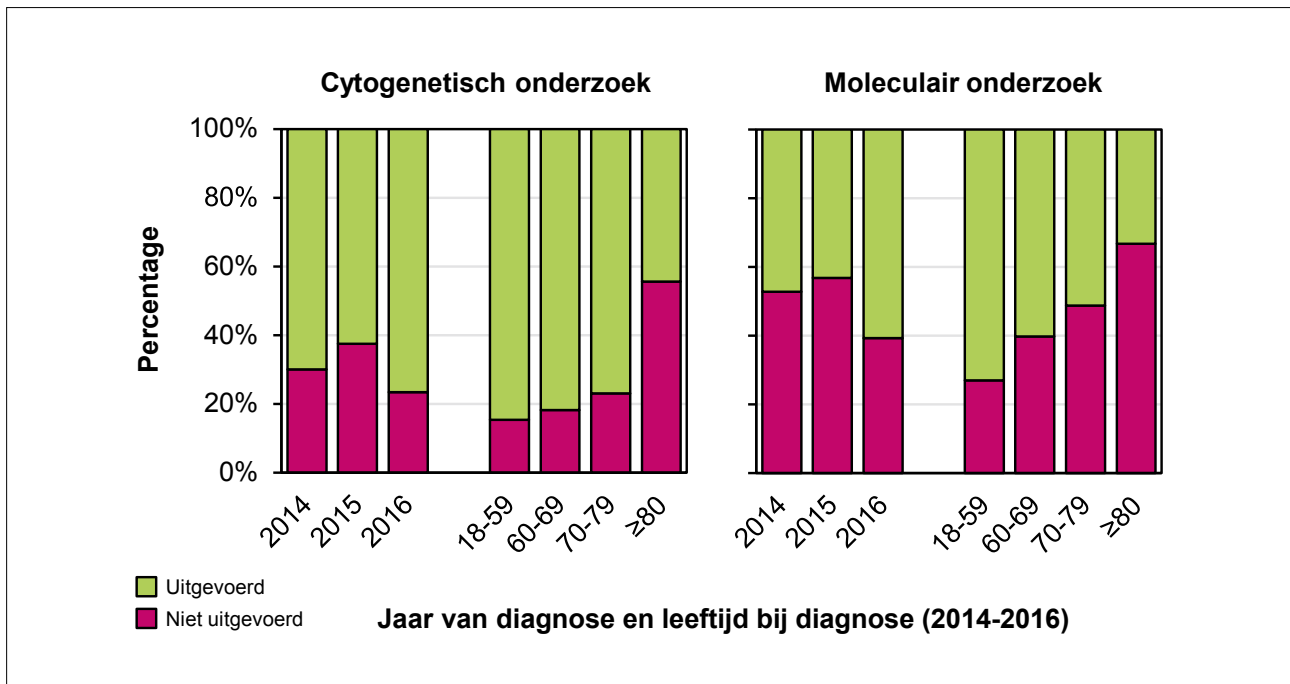
Door middel van morfologische eigenschappen van cellen in het perifere bloed en beenmerg, zoals het percentage blasten en de aanwezigheid van Auerse staafjes, kan CMML worden onderverdeeld in verschillende subtypen conform het WHO-classificatiesysteem.^{9,10} Het WHO-2001- en -2008-classifi-

catiesysteem verdeelt CMML in twee groepen, te weten CMML-1 en -2, terwijl het nieuwe WHO-2016-classificatiesysteem drie groepen kent, te weten CMML-0, -1 en -2.^{2,11,12} Met behulp van de gegevens van de NKR⁺ is het mogelijk om CMML onder te verdelen in groepen conform het WHO-classificatiesysteem. In de periode 2014-2016 werden 321 patiënten met CMML gediagnosticeerd in Nederland, van wie 16 (5%) patiënten met een CMML die niet nader kon worden geclassificeerd vanwege het ontbreken van gegevens in het medisch dossier over Auerse staafjes en/of het percentage blasten in het perifere bloeden/of beenmerg. Het aandeel patiënten met CMML-1 en -2 conform het WHO-2008-classificatiesysteem was respectievelijk 274 (86%) en 31 (9%). Het aandeel patiënten met CMML-0, -1 en -2 was respectievelijk 220 (69%), 54 (17%) en 31 (9%) conform het WHO-2016-classificatiesysteem.

CYTOGENETISCH EN MOLECULAIR ONDERZOEK

Resultaten van het cytogenetisch onderzoek zijn essentieel bij het bepalen van het risicoprofiel van patiënten met CMML.¹³ Recentelijk is tevens aangetoond dat bepaalde moleculaire markers in CMML (waaronder verworven mutaties in *ASXL1*, *NRAS*, *RUNX1* en *SETBP1*) prognostische waarden hebben.¹⁴⁻¹⁶ De Nederlandse CMML-richtlijn gaat de moleculaire variant van het CMML-specifieke Prognostische Score Systeem (CPSS-Mol) adviseren voor de risicoprofilering, alsmede om richting te geven aan de therapiekeuze.¹⁶ Het CPSS-Mol omvat vijf parameters, namelijk (i) rodebloedceltransfusieafhankelijkheid, (ii) het leukocytengehalte, (iii) het percentage blasten in het beenmerg, (iv) cytogenetica en (v) moleculaire markers, te weten *ASXL1*, *NRAS*, *RUNX1* en *SETBP1*. Dit prognostische model deelt patiënten in vier risicogroepen in (laag, intermediair-1, intermediair-2 en hoogrisico) met een mediane algehele overleving variërend van 18 tot >177 maanden. Informatie over het risicoprofiel is van belang om patiënten te identificeren met een relatief gunstig dan wel ongunstig ziektebeloop. Ondanks dat het therapeutische arsenaal bij CMML erg beperkt is, moeten patiënten zo adequaat mogelijk worden geïnformeerd over hun levensverwachting en mogelijkheden voor behandeling op geleide van het risicoprofiel. Voor CMML-incidenties vanaf 1 januari 2019 worden de parameters leukocytengehalte en rodebloedceltransfusieafhankelijkheid opgenomen in de NKR⁺. Hiermee wordt het mogelijk om het risicoprofiel conform het CPSS-Mol te berekenen.

Het aandeel patiënten met CMML dat in Nederland geen cytogenetisch en moleculair onderzoek onderging bij diagnose bleef betrekkelijk stabiel in de periode 2014-2016, namelijk op respectievelijk 30% en 50% (zie *Figuur 3*, pagina 182).



FIGUUR 3. Het aandeel cytogenetisch en moleculair onderzoek ten tijde van de diagnose van CMML in Nederland in de periode 2014-2016 naar jaar van diagnose en leeftijd bij diagnose.

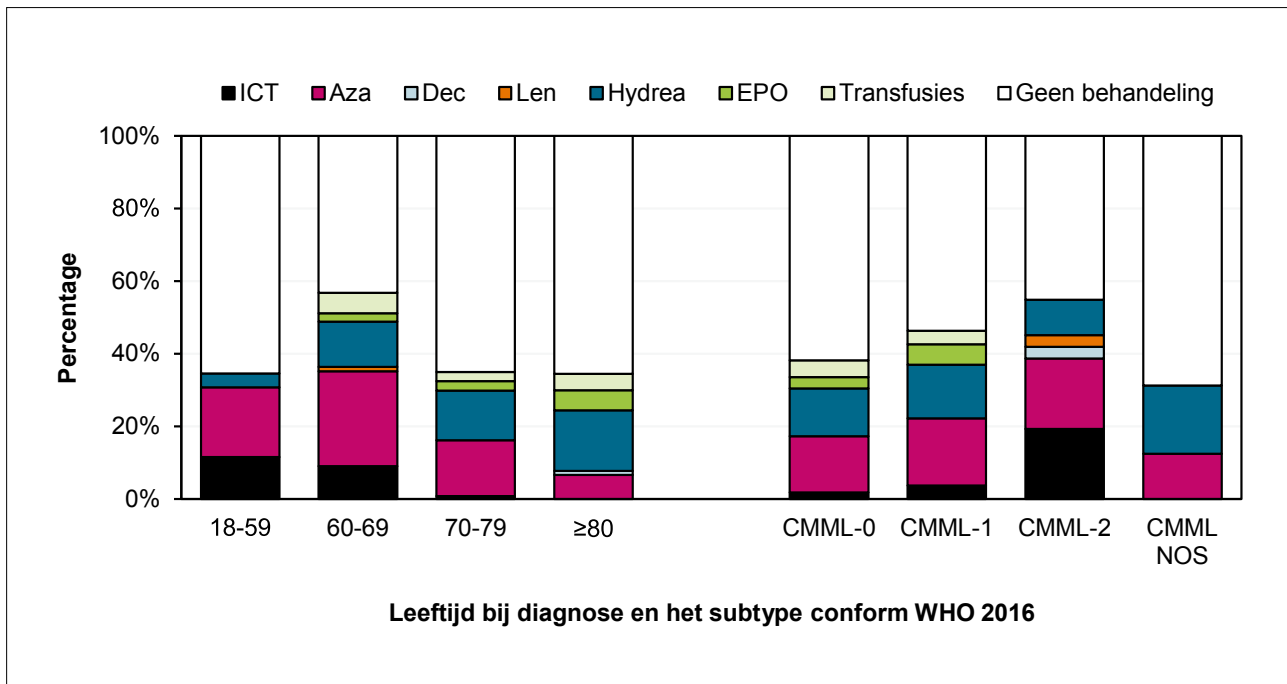
Bron: de Nederlandse Kankerregistratie.

Verder namen we in dat tijdvak waar dat de toepassing van deze verrichtingen een relatie had met leeftijd: hoe ouder de patiënt, des te minder frequent deze onderzoeken werden toegepast (zie *Figuur 3*). De verwachting is dat de toepassing van deze onderzoeken zal toenemen na de implementatie van de CMML-richtlijn.^{17,18} Deze onderzoeken zijn immers onder meer essentieel om CMML te onderscheiden van andere myeloïde maligniteiten.⁴ Voorts kan flowcytometrisch onderzoek ertoe bijdragen om CMML te onderscheiden van reactieve monocytoses.¹⁹ Deze en andere technieken worden in de richtlijn in meer detail besproken.

EERSTELIJSBEHANDELING VAN CMML IN NEDERLAND

Hoewel het mogelijk is om het gehele behandeltraject van patiënten met hematologische kankersoorten in kaart te brengen binnen de NKR⁺, worden deze patiënten vanwege financiële doelmatigheidsaspecten niet standaard opgevolgd ten aanzien van vervolgbehandelingen.⁵ Momenteel behelst dit register enkel de behandeling die binnen 12 maanden na diagnose is gestart. In het geval van CMML kan een eerstelijnsbehandeling afwachtend beleid behelzen. Patiënten die in eerste instantie op een afwachtend beleid zijn gezet, kunnen mogelijk later in het ziektebeloop worden behandeld. Wanneer die behandeling plaatsvindt binnen 12 maanden na diagnose, wordt dit opgenomen binnen de NKR⁺.

Figuur 4 toont de eerstelijnsbehandeling van patiënten met CMML in Nederland in de periode 2014-2016 naar leeftijd (18-59 jaar, n=26; 60-69 jaar, n=88; 70-79 jaar, n=117; en ≥80 jaar, n=90) en het subtype conform het WHO-2016-classificatiesysteem. Het merendeel van de patiënten kreeg geen behandeling binnen 12 maanden na diagnose. Dit was ongeacht de leeftijdscategorie en het morfologisch subtype. Een behandeling met uitsluitend erythropoëtine of transfusies met rode bloedcellen en/of trombocyten werden nauwelijks toegepast. Voorts werd een klein aandeel van patiënten tot 70 jaar behandeld met intensieve chemotherapie (11/114; 9,6%). Dit betrof met name patiënten met een CMML-2 (6/31; 19,4%). Slechts één patiënt in de leeftijd van 70 jaar of ouder kreeg een behandeling met intensieve chemotherapie. Een allo-SCT werd bij 15 patiënten toegepast (mediane leeftijd 65 jaar; bereik 49-72 jaar). Zeven en acht patiënten kregen een allo-SCT na respectievelijk intensieve chemotherapie en azacitidine. Interessant is de toepassing van azacitidine bij patiënten met CMML-0 en -1. Dit terwijl azacitidine is geïndiceerd voor patiënten met CMML-2 en een leukocytengehalte van $<13 \times 10^9/l$.²⁰ Conform het Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS) voor MDS wordt dit type CMML geschaard onder de myelodysplastische variant van CMML (CMML-MD).¹³ Vanwege het 'myelodysplastische karakter' van dit type CMML, wordt het weleens onterecht geschaard onder MDS. Verder is het vermeldenswaardig



FIGUUR 4. Eerstelijnsbehandeling van CMML in Nederland in de periode 2014-2016 naar (A) leeftijd bij diagnose en (B) het subtype conform het WHO-2016-classificatiesysteem.

ICT=intensieve chemotherapie, Aza=azacitidine, Dec=decitabine, Len=lenalidomide, EPO=erytropoëetine, WHO='World Health Organization', NOS='not otherwise specified'.

Bron: de Nederlandse Kankerregistratie.

dat momenteel geen overtuigend bewijs beschikbaar is dat een behandeling met azacitidine rechtvaardigt buiten de indicatie waarvoor het momenteel is geregistreerd. Tevens is de bewijskracht binnen het indicatiegebied erg summier, omdat het fase 3-onderzoek (AZA-001) dat heeft geleid tot de registratie van azacitidine bij hoogrisico-MDS slechts zes patiënten met CMML-MD omvatte.²⁰

TOEKOMSTPERSPECTIEF

Dit artikel illustreert de mogelijkheden van de NKR ten aanzien van kankersurveillance en richtlijnadherentie. De verwachting is dat de Nederlandse variant van de CMML-richtlijn in 2019 wordt gepubliceerd. De NKR kan worden ingezet om te evalueren hoe deze richtlijn wordt toegepast in de dagelijkse praktijk en het effect daarvan op de relatieve overleving. Resultaten van dit artikel kunnen derhalve grotendeels als een nulmeting worden beschouwd.

Gegevens van de NKR kunnen te zijner tijd ook een bijdrage leveren om specifiek te beoordelen wat de effectiviteit is van diverse therapeutische modaliteiten die worden toegepast bij patiënten met CMML. Om dit te kunnen realiseren is het wel noodzakelijk om deze patiënten actief op te volgen. Dit wordt momenteel niet standaard uitgevoerd binnen de NKR, aangezien het een instrument is dat primair is bedoeld voor

kankersurveillance. Derhalve is het momenteel niet verantwoord om de overleving naar behandeling te presenteren, omdat de overleving wordt beïnvloed door de therapie die 12 maanden na diagnose kan worden toegepast.

CONCLUSIE

CMML is een zeldzame en markante kankersoort binnen het spectrum van myeloïde maligniteiten die hedendaags ongeveer 100 keer per jaar in Nederland wordt gediagnosticeerd en die het meest voorkomt bij patiënten van 70 jaar of ouder. De relatieve overleving van patiënten met CMML veranderde nagenoeg niet in Nederland gedurende de periode van 1989-2016. Dit is grotendeels te verklaren doordat tot op heden nog geen strategie bestaat die de overleving aanzienlijk kan verbeteren voor het merendeel van de patiënten met CMML.

REFERENTIES

1. Patnaik MM, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. *Br J Haematol* 2014;165:273-86.
2. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
3. Xubo G, et al. The role of peripheral blood, bone marrow aspirate and especially bone marrow trephine biopsy in distinguishing atypical chronic myeloid

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** CMML is een zeer zeldzame kankersoort binnen het spectrum van myeloïde maligniteiten die ongeveer 100 keer per jaar in Nederland wordt gediagnosticeerd en het meest voorkomt bij patiënten van 70 jaar of ouder. Het aantal oudere patiënten met CMML zal de komende jaren stijgen vanwege de vergrijzing van de bevolking.
- 2** Cytogenetisch en moleculair onderzoek zijn essentiële diagnostische verrichtingen om CMML te onderscheiden van MDS en MPN, alsmede om een classificerend subtype toe te kennen en het risicoprofiel te bepalen. Het aandeel patiënten met CMML in Nederland dat geen cytogenetisch en moleculair onderzoek kreeg bij diagnose was respectievelijk 30% en 50% in de periode 2014-2016.
- 3** De toepassing van cytogenetisch en moleculair onderzoek had een relatie met leeftijd: hoe ouder de patiënt, des te minder frequent deze onderzoeken werden uitgevoerd.
- 4** De relatieve overleving van patiënten met CMML veranderde niet significant in Nederland gedurende de periode van 1989-2016. De verwachting is dat betere diagnostiek en prognosticering leidt tot een adequatere behandeling op geleide van het risicoprofiel, met hopelijk als gevolg een betere overleving.
- 5** Het hemato-oncologieregister van de NKR is van groot belang om de omvang en ontwikkeling van CMML te bepalen in Nederland. Daarnaast kan dit register worden gebruikt om richtlijnadherentie te evalueren na de implementatie van de CMML-richtlijn.

leukemia from chronic granulocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2009;83:292-301.

4. Itzykson R, et al. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemias in adults: recommendations from the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. *HemaSphere* 2018;2:e150.
5. Dinmohamed AG, et al. Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie: verleden, heden en toekomst. *Ned Tijdschr Hematol* 2017;14:55-63.
6. Dinmohamed AG, et al. Trends in incidence, primary treatment and survival in chronic myelomonocytic leukaemia: a population-based study of 1359 patients diagnosed in the Netherlands from 1989 to 2012. *Br J Haematol* 2015;171:436-9.
7. Schouten LJ, et al. Completeness of cancer registration in Limburg, the Netherlands. *Int J Epidemiol* 1993;22:369-76.
8. Dinmohamed AG, et al. The use of medical claims to assess incidence, diagnostic procedures and initial treatment of myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia in the Netherlands. *Leuk Res* 2015; 39:177-82.
9. Malcovati L, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122:2943-64.
10. Van de Loosdrecht AA, et al. Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor diagnostiek 2013. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:3-14.
11. Vardiman JW, et al. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.
12. Vardiman JW, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
13. Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
14. Itzykson R, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:2428-36.
15. Patnaik MM, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia* 2014;28:2206-12.
16. Elena C, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2016; 128:1408-17.
17. Dinmohamed AG, et al. MDS classification is improving in an era of the WHO 2016 criteria of MDS: a population-based analysis among 9159 MDS patients diagnosed in the Netherlands. *Cancer Epidemiol* 2017;50(Pt A):137-40.
18. Dinmohamed AG, et al. Epidemiologische aspecten van myelodysplastische syndromen bij volwassenen in Nederland. *Ned Tijdschr Hematol* 2018;15:402-8.
19. Selimoglu-Buet D, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125:3618-26.
20. Fenaux P, 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. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.