

## À propos de l'autrice



### Jacqueline Costello, M.D.

La D<sup>re</sup> Jacqueline Costello est hématologue généraliste et professeure adjointe à l'Université Memorial de St. John's, à Terre-Neuve. Elle est chef clinique de l'unité de recherche en hématologie pour Terre-Neuve-et-Labrador, où elle supervise les essais cliniques et se concentre sur les résultats rapportés par les patients. Elle est en voie d'obtenir sa maîtrise en épidémiologie clinique de l'Université Memorial et se passionne pour la supervision des activités d'études des apprenants.

*Affiliation de l'autrice : Memorial University, St John's, NL*

# Revue concise sur la leucémie myélomonocytaire chronique au Canada en 2025

Jacqueline Costello, M.D.

## Introduction

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est une néoplasie clonale qui se situe à la frontière des syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs. Elle se caractérise par une monocytose sanguine persistante, avec une présentation clinique très hétérogène et un risque inhérent de transformation en leucémie myéloïde aiguë (LMA). Elle est relativement rare et son incidence est mal définie. Une analyse canadienne portant sur une période de 20 ans a permis d'identifier 1 440 cas et rapporté une incidence de 2,45 cas par 1 000 000<sup>1</sup>. Les approches thérapeutiques agressives sont limitées puisque cette maladie se manifeste souvent à un âge avancé, soit à un âge médian de 70 à 76 ans.

## Diagnostic et diagnostic différentiel

La LMMC est diagnostiquée et classée selon la classification consensuelle internationale (CCI) ou la 5<sup>e</sup> édition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS5). Les critères diagnostiques de la LMMC de l'OMS5 ont fait l'objet de révisions majeures, notamment l'abaissement du seuil de

monocytose absolue, l'adoption de deux nouveaux sous-types et la suppression de la catégorie LMMC-0. Les critères diagnostiques de l'ICC ont également éliminé la catégorie LMMC-0.

La monocytose se caractérise par une monocytose dans le sang périphérique pendant 3 mois avec une diminution notable par rapport à la valeur précédente  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  ou une monocytose relative  $\geq 10\%$  du nombre de leucocytes, une morphologie médullaire cohérente,  $< 20\%$  de cellules blastiques intramédullaires ou circulantes et des preuves cytogénétiques ou moléculaires de clonalité<sup>2</sup>.

Deux nouveaux sous-types de la maladie présentant des caractéristiques cliniques et génétiques marquées ont été inclus sur la base du nombre de globules blancs (GB), à savoir la LMMC myélodysplasique (LMMC-MD) avec un nombre de GB  $< 13 \times 10^9$  et la LMMC myéloproliférative (LMMC-MP) avec un nombre de GB  $> 13 \times 10^9$  cellules<sup>2</sup>. Deux autres catégories subsistent : (a) la CMML-1 ( $< 5\%$  de blastes dans le sang périphérique [SP], y compris les promonocytes, et  $< 10\%$  de blastes dans la moelle osseuse [MO]), et (b) la CMML-2 (5% à 19% de blastes dans le SP, y compris les promonocytes, et

Variable	CCI	5 <sup>e</sup> édition de la Classification de l’OMS
<b>Nombre absolu de monocyte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NAM <math>\geq 0,5 \times 10^9/L</math> avec monocytes <math>\geq 10\%</math> du différentiel des GB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>b</sup>NAM <math>\geq 0,5 \times 10^9/L</math> avec monocytes <math>\geq 10\%</math> du différentiel des GB</li> </ul>
<b>Cytopénies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytopénies versant SMD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non spécifié</li> </ul>
<b>Clonalité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caryotype anormal ou mutations activatrices myéloïdes avec une fraction allélique variante <math>\geq 10\%</math></li> <li>Sans marqueur clonal le NAM <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math>, et avec <math>\geq 5\%</math> blastes MO, ou dysplasie médullaire ou immunophénotype anormal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>c</sup>Caryotype anormal et/ou présence de mutation activatrice myéloïde</li> </ul>
<b>Classification des LMMC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>a</sup>CMML-1 : <math>&lt; 5\%</math> blastes SP et <math>&lt; 10\%</math> blastes MO</li> <li>CMML-2 : <math>5\%</math> à <math>19\%</math> blastes SP et <math>10\%</math> à <math>19\%</math> blastes MO, ou présence de corps d’Auer</li> <li>GB <math>&lt; 13 \times 10^9/L</math>-CMML-MD</li> <li>GB <math>\geq 13 \times 10^9/L</math>-CMML-MP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>a</sup>CMML-1 : <math>&lt; 5\%</math> blastes SP et <math>&lt; 10\%</math> blastes MO</li> <li>CMML-2 : <math>5\%</math> à <math>19\%</math> blastes SP et <math>10\%</math> à <math>19\%</math> blastes MO, ou présence de corps d’Auer</li> <li>GB <math>&lt; 13 \times 10^9/L</math>-CMML-MD</li> <li>GB <math>\geq 13 \times 10^9/L</math>-CMML-MP</li> </ul>
<b>Ponction et biopsie médullaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypercellularité médullaire avec monocytose MO augmentée</li> <li>Aucune caractéristique de LMA ou de NMP <math>&lt; 20\%</math> blastes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>c</sup>Dysplasie présente dans <math>\geq 1</math> lignée cellulaire</li> <li><sup>b</sup><math>&lt; 20\%</math> blastes</li> </ul>
<b>Répartition des monocytes - basée sur la cytométrie de flux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non inclus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>c</sup>Présence de monocytes classiques (MO1) <math>&gt; 94\%</math></li> </ul>
<b>Critères d’exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BCR::ABL1</li> <li>Néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec fusion tyrosine kinase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>b</sup>BCR::ABL1</li> <li>NMP</li> <li>Néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec fusion tyrosine kinase</li> </ul>

**Tableau 1.** Classification consensuelle internationale et 5<sup>e</sup> édition des systèmes de classification de l’Organisation mondiale de la santé pour le diagnostic de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC); adapté de Khoury JD, et al., 2022.

<sup>a</sup>Dans la LMMC, les promonocytes sont considérés comme équivalents aux blastes et doivent être inclus dans le nombre de blastes.

<sup>b</sup>Critères prérequis de l’OMS pour le diagnostic de la LMMC.

<sup>c</sup>Critères complémentaires pour le diagnostic de la LMMC. Si le NAM est  $\geq 1 \times 10^9/L$ , tous les critères prérequis et un critère complémentaire doivent être présents. Si le NAM est  $\geq 0,5 \times 10^9/L$ , tous les critères prérequis ainsi qu’un marqueur clonal et une dysplasie médullaire doivent être présents. Pour les cas ICC sans preuve de clonalité, un NAM  $> 1,0 \times 10^9/L$  et  $> 10\%$  des leucocytes, ainsi qu’une augmentation des blastes (y compris les promonocytes), une dysplasie morphologique ou un immunophénotype anormal compatible avec la LMMC seraient nécessaires pour poser le diagnostic de LMMC. Pour les cas ne présentant pas de signes de LMMC dans la moelle osseuse, un diagnostic de CMUS (monocytose clonale de signification indéterminée de l’anglais *Clonal Monocytosis of Undetermined Significance*) pourrait être envisagé. Si une cytopénie est présente, un diagnostic de CCMUS (cytopénie et monocytose clonale de signification indéterminée, de l’anglais *Clonal Cytopenia and Monocytosis of Undetermined Significance*). Dans ces contextes diagnostiques, cependant, une autre cause de la monocytose observée devrait être exclue sur la base de corrélations clinico-pathologiques appropriées. Les néoplasies myéloïdes et lymphoïdes avec fusions de tyrosine kinase comprennent des anomalies récurrentes impliquant les gènes et réarrangements suivants : PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 et ETV6::ABL1.

**Abréviations :** CCI : classification consensuelle internationale; GB : globule blanc; LMA : leucémie myéloïde aiguë; MO : moelle osseuse; NAM : nombre absolu de monocyte; NMP : néoplasie myéloproliférative; OMS : Organisation mondiale de la santé; SMD : syndrome myéloidyplasique.

10 % à 19 % de blastes dans la MO et/ou présence de corps d'Auer). De plus, des cas de LMMC liée au traitement (LMMC-T) ont été décrits (10 % de tous les cas de LMMC) et, à l'instar des syndromes myélodysplasiques (SMD) équivalents, elles présentent une survie globale et une réponse aux traitements systémiques moins bonnes.

Il peut être difficile de distinguer la LMMC des autres causes de monocytose, mais certains résultats peuvent aider à confirmer ou à exclure le diagnostic. Notamment, l'immunophénotype par cytométrie en flux (augmentation des monocytes CD14+CD16-); des anomalies génétiques exclusives, notamment *BCR::ABL1*, *PDGFRA*-/*B*-, réarrangement *FGFR1* et *PCM1::JAK2*; et le fait que le patient ait déjà présenté une néoplasie myéloproliférative (NMP). La dysplasie est généralement plus subtile et touche généralement < 10 % des cellules mononucléaires. La LMMC présente souvent des caractéristiques plus prolifératives, telles que la splénomégalie, la leucocytose et des symptômes constitutionnels.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) *BCR-ABL1* positive peut se manifester par une monocytose, en particulier en présence du transcrite de fusion p190 *BCR-ABL1*, et doit être exclue. La présence de mutations *FLT3*-ITD ou *NPM1* peut suggérer un diagnostic alternatif de LMA, qui se cache initialement sous la forme d'une LMMC<sup>3</sup>. De plus, la possibilité d'une hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) doit être envisagée dans les cas présentant des mutations génétiques uniques et une faible fréquence allèle variant (FAV), en particulier lorsque les mutations concernent les gènes *DNMT3A*, *TET2* ou *ASXL1*<sup>2</sup>.

### Pathogenèse moléculaire

La LMMC survient souvent dans le contexte d'une hématopoïèse clonale, suivie de mutations acquises. Des anomalies cytogénétiques sont observées chez 30 % des patients, parmi lesquelles la trisomie 8 et diverses anomalies du chromosome 7 sont les plus fréquentes<sup>4</sup>. Environ 90 % des patients présenteront des mutations somatiques caractéristiques impliquant la régulation épigénétique (*EZH2*, *ASXL1* et *UTX*), *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1* et *IDH2*), l'épissosome (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *PRPF8*) et des gènes de transduction du signal (*JAK2*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, *PTPN11*, *NF1*, et *FLT3*)<sup>5</sup>. Parmi celles-ci, les mutations impliquant *TET2* (60 %), *SRSF2* (50 %), *ASXL1* (40 %) et la voie oncogénique RAS (30 %) sont les plus fréquentes.

La combinaison des mutations *TET2* et *SRSF2* est observée particulièrement fréquemment dans la LMMC et s'est avérée hautement spécifique des néoplasies myéloïdes avec monocytose<sup>6</sup>. Les changements dans la FAV, dans l'acide nucléique et les acides aminés de tous les variants possiblement pathogènes sont importants, car ils peuvent avoir une incidence sur la pertinence pronostique. Les mutations faux-sens dans *ASXL1* ne semblent pas avoir la même pertinence pronostique que les mutations non-sens et les mutations par décalage du cadre de lecture.

### Stratification du risque

Plusieurs modèles de stratification du risque développés dans le SMD pour identifier les patients à haut risque sont également été utilisés pour stratifier le risque dans la LCCM, tels que le système international de score pronostique (*International Prognostic Scoring System* - IPSS) et ses dérivés. Il n'existe pas de consensus sur le système le plus largement utilisé, probablement en raison du nombre relativement faible de patients et de l'hétérogénéité entre les patients atteints de LMMC. Cependant, trois modèles plus récents ont pris en compte des caractéristiques plus spécifiques de la LMMC. Le système de score pronostic spécifique à la LMMC—le CPSS-Mol—stratifie les patients atteints de LMMC en quatre catégories de risque : faible (0 facteur de risque), intermédiaire-1 (1 facteur de risque), intermédiaire-2 (2 à 3 facteurs de risque) et élevé ( $\geq 4$  facteurs de risque), avec des SG médianes respectives de non atteinte, 64, 37 et 18 mois, et des taux de transformation leucémique respectifs à 4 ans de 0 %, 3 %, 21 % et 48 %<sup>7</sup>.

Le modèle moléculaire Mayo (MMM) inclut les mutations *ASXL1*, le nombre absolu de monocytes (NAM)  $> 10 \times 10^9/L$ , le taux d'hémoglobine (Hb)  $< 10$  g/dL, les plaquettes  $< 100 \times 10^9/L$  et les cellules myéloïdes immatures circulantes, lesquels étaient indépendamment prédictifs d'une SG plus courte. Dans ce modèle pronostique, les catégories de risque élevé ( $\geq 3$  facteurs de risque), intermédiaire-2 (2 facteurs de risque), intermédiaire-1 (un facteur de risque) et faible (aucun facteur de risque) ont des SG médianes de 16, 31, 59 et 97 mois, respectivement<sup>3</sup>. Dans une récente mise à jour du modèle, le modèle moléculaire Mayo révisé (MMMv2), la mutation *DNMT3A* est reconnue comme la plus défavorable et la mutation *PHF6* comme la plus favorable. Cette mise à jour inclut également les indicateurs

importants que sont le besoin de transfusion de globules rouges et la leucocytose ( $\geq 13 \times 10^9/L$ ).

Le modèle de risque du Groupe francophone des myélodysplasies (GFM) a démontré un effet pronostique défavorable pour *ASXL1*, un âge > 65 ans, des leucocytes  $> 15 \times 10^9/L$ , une numération plaquettaire  $< 100 \times 10^9/L$  et une hémoglobine  $< 10$  g/dL chez les femmes et  $< 11$  g/dL chez les hommes. Le modèle GFM attribue trois points défavorables pour un taux de globules blancs  $> 15 \times 10^9/L$  et deux points défavorables pour chacun des autres facteurs de risque. Cela qui donne lieu à une stratification du risque en trois niveaux : faible (0 à 4 points), intermédiaire (5 à 7) et élevé (8 à 12), avec des SG médianes respectives de 56, 27,4 et 9,2 mois<sup>8</sup>.

### Thérapie adaptée au risque

L'évaluation prétraitement d'un patient atteint de LMMC permet d'identifier les symptômes associés à la maladie et d'évaluer son aptitude médicale. Elle est très importante pour discuter des objectifs thérapeutiques et déterminer si des traitements systémiques sont recommandés. De nombreux patients atteints de LMMC qui ne présentent pas de cytopénie ou de symptomatologie significative peuvent être observés et suivis sans traitement. Il n'existe pas de seuils clairs pour amorcer un traitement, mais comme pour les SMD, des taux d'hémoglobine  $< 100$  g/L et des plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$  incitent souvent à démarrer une thérapie. Il n'existe pas de seuil démontré de leucocytes pour commencer le traitement en cas de myéloprolifération. Le traitement est également souvent déclenché lors de splénomégalie symptomatique, de maladie extramédullaire ou de symptômes constitutionnels.

Les options thérapeutiques pour la LMMC ont évolué au cours des trois dernières décennies, passant de la chimiothérapie toxique aux inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase et aux agents hypométhylants (AHM). L'approbation de ces médicaments au Canada repose sur l'inclusion de patients atteints de LMMC dans des essais cliniques axés principalement sur les SMD<sup>4,13</sup>. Lors du choix d'un traitement pour les patients atteints de LMMC considérés comme « fragiles » (*unfit*), il est important de choisir un traitement qui cible la nature des symptômes. Par exemple, les patients cytopéniques peuvent mieux répondre aux AHM, alors que les patients atteints de myéloprolifération peuvent bénéficier d'une cytoréduction (hydroxyurée).

## AHM

Les agents hypométhylants demeurent les seuls nouveaux médicaments approuvés pour le traitement de la LMMC au Canada et sont associés à des taux de réponse objective (TRO) de 40 % à 50 % et à des taux de rémission complète (RC) réels inférieurs à 20 %<sup>9</sup>. Aucun essai randomisé n'a directement comparé l'azacitidine et la décitabine dans le traitement de la LMMC. Les facteurs prédictifs de la réponse aux AHM n'ont pas été établis, mais certains éléments suggèrent que le génotype *ASXL1<sup>TS</sup>/TET2<sup>MUT</sup>* pourrait être le plus prédictif<sup>10</sup>. Plusieurs études indiquent que la LMMC-MP a toujours une survie plus courte que la LMMC-MD lorsqu'elle est traitée par AHM<sup>9,11</sup>. Toutefois, il n'existe aucune tendance évidente dans la LMMC corrélant la réponse aux AHM avec l'étendue de la myéloprolifération<sup>9</sup>.

### 5-Azacitidine

L'étude pivot nord-américaine CALGB 9221 (n = 191) ne comprenait que 14 patients atteints de LMMC, et l'étude européenne AZA-001 ne comprenait que 11 patients atteints de LMMC (tous atteints de LMMC-MD)<sup>12,13</sup>. Le TRO pour ces études était d'environ 40 %, mais des réponses complètes et durables ont été observées chez moins de 20 % des patients.

### Cédazuridine/décitabine

L'efficacité de la décitabine intraveineuse en agent simple a été évaluée dans quelques essais cliniques portant sur un petit nombre de patients. Les taux de réponse objective (TRO) observés se situaient entre 25 et 40 %<sup>14</sup>. De même, dans les essais portant sur l'association orale de cédazuridine et d'un inhibiteur de la cytidine désaminase, très peu de patients atteints de LMMC ont été inclus dans l'étude de phase III Ascertain axée sur le SMD et dans l'étude de phase II ASTX727<sup>15</sup>. Dans ces études, les patients atteints de LMMC ont présenté des taux de RC  $< 20$  % et la durée moyenne de la réponse était d'environ 9 mois. Près de 50 % des patients ont cependant atteint l'indépendance plaquettaire et/ou érythrocytaire pendant toute la durée de la réponse.

## Traitement de cytoréduction

### Hydroxyurée (Hydrea)

L'hydroxyurée a été utilisée pour pallier la splénomégalie et d'autres symptômes constitutionnels de la LMMC dans le but d'atteindre un équilibre entre la réduction des symptômes et l'exacerbation de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombocytopenie. On ne sait pas clairement si la LMMC-MP répond mieux aux AHM ou à l'hydroxyurée. L'étude de phase III DACOTA a montré que, par rapport à l'hydroxyurée, le traitement de première intention par la décitabine n'améliorait pas la survie sans événement chez les patients atteints de LMMC myéloproliférative avancée. Dans cette étude, la décitabine a toutefois été associée à un risque moindre de progression de la LMMC ou de transformation en leucémie aiguë. Cette thérapie présente par contre l'inconvénient d'entraîner des infections de grade  $\geq 3$  chez 33 % des patients traités par décitabine, contre 18 % chez ceux traités par hydroxyurée, et des hospitalisations chez 60 % et 40 % d'entre eux, respectivement<sup>6</sup>. D'autres agents, tels que l'étoposide et la cytarabine, ont été utilisés, mais leur efficacité n'a pas été démontrée supérieure à celle de l'hydroxyurée<sup>8</sup>.

### Greffe allogénique de cellules souches

La greffe allogénique de cellules souches (alloGCS) reste le seul traitement curatif, mais elle n'est envisageable que pour une fraction des patients en raison de leur âge médian avancé et des comorbidités qui les en excluent. La SG des patients atteints de LMMC varie entre 30 et 40 % cinq ans après une alloGCS, en raison des rechutes et de la mortalité non liée aux rechutes, telle que la maladie du greffon contre l'hôte et les infections<sup>16</sup>. Le traitement pré-greffe doit être conçu pour maximiser les réponses de la moelle osseuse tout en minimisant la toxicité, et doit être choisi en fonction des caractéristiques de la maladie ainsi que des comorbidités du patient.

Un rapport sur les résultats de l'alloGCS, après un traitement de faible intensité à base d'azacitidine chez 277 patients à haut risque atteints de SMD et de LMMC, a montré des résultats similaires à ceux des contrôles historiques qui ont reçu une greffe après une chimiothérapie intensive. Cela a conduit à une large utilisation des AHM avant la greffe pour réduire la charge blastique<sup>11</sup>. Les AHM peuvent également être envisagés chez les patients

présentant une mutation du gène *TET2* et un gène *ASXL1* de type sauvage, car patients avoir des taux de réponse plus élevés aux AHM, y compris dans le cas de la LMMC6.

### Réponse au traitement

Le groupe de travail international (IWG) sur le SMD/NMP a formulé des critères de réponse spécifiques à la maladie afin d'inclure la LMMC. La réponse au traitement peut être évaluée en fonction des bénéfices cliniques, de la réponse hématologique, de la résolution de l'hépatosplénomégalie/maladie extramédullaire, de la réponse morphologique dans la moelle osseuse et de l'amélioration de la qualité de vie<sup>17</sup>.

### Maladie en rechute

Malheureusement, d'après l'expérience clinique, le pronostic est mauvais pour les patients qui présentent une rechute avec une maladie progressive et qui ont déjà été exposés à un traitement par AHM ou qui ont reçu une greffe allogreffe. Leur survie se mesure en semaines à quelques mois. Les patients atteints de LMMC à ce stade sont fortement encouragés à participer à des essais cliniques.

### Soins de soutien

Les agents stimulant l'érythropoïèse, les antibiotiques prophylactiques et d'autres traitements de soutien n'ont pas fait l'objet d'études approfondies dans le cas de la LMMC, mais il a été démontré qu'ils étaient bénéfiques pour certaines populations atteintes de SMD<sup>18</sup>.

### Conclusions et orientations futures

La LMMC est une néoplasie rare à chevauchement SMD/NMP dont les résultats cliniques sont hétérogènes. La maladie est souvent sous-représentée dans les essais cliniques. Au cours de la dernière décennie, l'épigénétique et la pathogenèse de la maladie ont cependant permis de la distinguer du SMD, ce qui a donné lieu à des essais cliniques portant sur des traitements novateurs plus spécifiques. De nouvelles cibles, notamment RAS, BCL2, JAK-STAT et SRSF2, de même que des activateurs bispécifiques des lymphocytes T, ont été explorées avec un succès limité à modéré chez un petit nombre de patients dans le cadre d'essais cliniques de phase précoce<sup>19,20</sup>. Un inhibiteur de PLK1, l'onvansertib, est actuellement étudié chez des patients présentant une rechute, une

résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée et/ou aux AHM (NCT05549661). Également, une étude pilote est en cours pour évaluer l'acide ascorbique à forte dose administré par voie intraveineuse en association avec la décitabine chez des patients nouvellement diagnostiqués atteints de LMMC car l'acide ascorbique à forte dose administré par voie intraveineuse peut renforcer l'activité catalytique des gènes *TET2* et *TET3* non mutés (NCT03418038). De plus, l'EP31670 est un nouvel inhibiteur double BRD4/p300 oral qui est actuellement examiné dans le cadre d'une LMMC récidivante ou réfractaire avec *ASXL1* muté (NCT05488548). Compte tenu de la fréquence élevée des mutations de l'épissosome dans la LMMC (*SRSF2*), plusieurs inhibiteurs de l'épissosome sont également à l'étude. Pour ces patients, il est essentiel de mener des discussions approfondies sur les objectifs thérapeutiques et il est recommandé de continuer à encourager la participation à des essais cliniques.

### Autrice correspondante

Jacqueline Costello, M.D.

Courriel : jacqueline.costello@easternhealth.ca

### Divulgations des liens financiers

J.C. : Aucune déclaration.

### Références

1. Le M, Ghazawi F, Popradi G, Glassman S, Sasseville D, Litvinov I. Epidemiology and geographic trends for chronic myelomonocytic leukemia in Canada. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(AB130):1.
2. 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.* 2022;36(7):1703-19.
3. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, Tiu RV, Mughal TI, Orazi A, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood.* 2015;125(12):1857-65.
4. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2024;99(6):1142-65.
5. 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.
6. 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.* 2015;5(1):e270.
7. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2013;121(15):3005-15.
8. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahe B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. *Blood.* 1996;88(7):2480-7.
9. Coltro G, Mangaonkar AA, Lasho TL, Finke CM, Pophali P, Carr R, et al. Clinical, molecular, and prognostic correlates of number, type, and functional localization of *TET2* mutations in chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-a study of 1084 patients. *Leukemia.* 2020;34(5):1407-21.
10. 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.

11. 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.
12. 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):2429-2440.
13. Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, et al. Azacitidine (AZA) Treatment prolongs overall survival (OS) in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens (CCR): Results of the AZA-001 phase III study. *Blood*. 2007;110(11):817.
14. Wijermans PW, Ruter B, Baer MR, Slack JL, Saba HI, Lubbert M. Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk Res*. 2008;32(4):587-91.
15. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, Roboz GJ, Wells R, McCloskey J, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood*. 2020;136(6):674-683.
16. Ocheni S, Kröger N, Zabelina T, Zander AR, Bacher U. Outcome of allo-SCT for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(8):659-61.
17. 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. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1888-97.
18. Xicoy B, Germing U, Jimenez MJ, Garcia O, Garcia R, Schemenau J, et al. Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2016;97(1):33-8.
19. Hiwase D, Ross DM, Lane SW, Thompson-Peach C, Fong CY, Yong ASM, et al. Lenzilumab in Addition to Azacitidine Improves Complete Response Rates in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Blood*. 2023;142:1847.
20. Croden J, Chien K, Borthakur G, DiNardo C, Hammond D, Short N, et al. A phase I open label study of fostamatinib, a SYK inhibitor, in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *EHA Library*. 2025;4160712:PS1637.