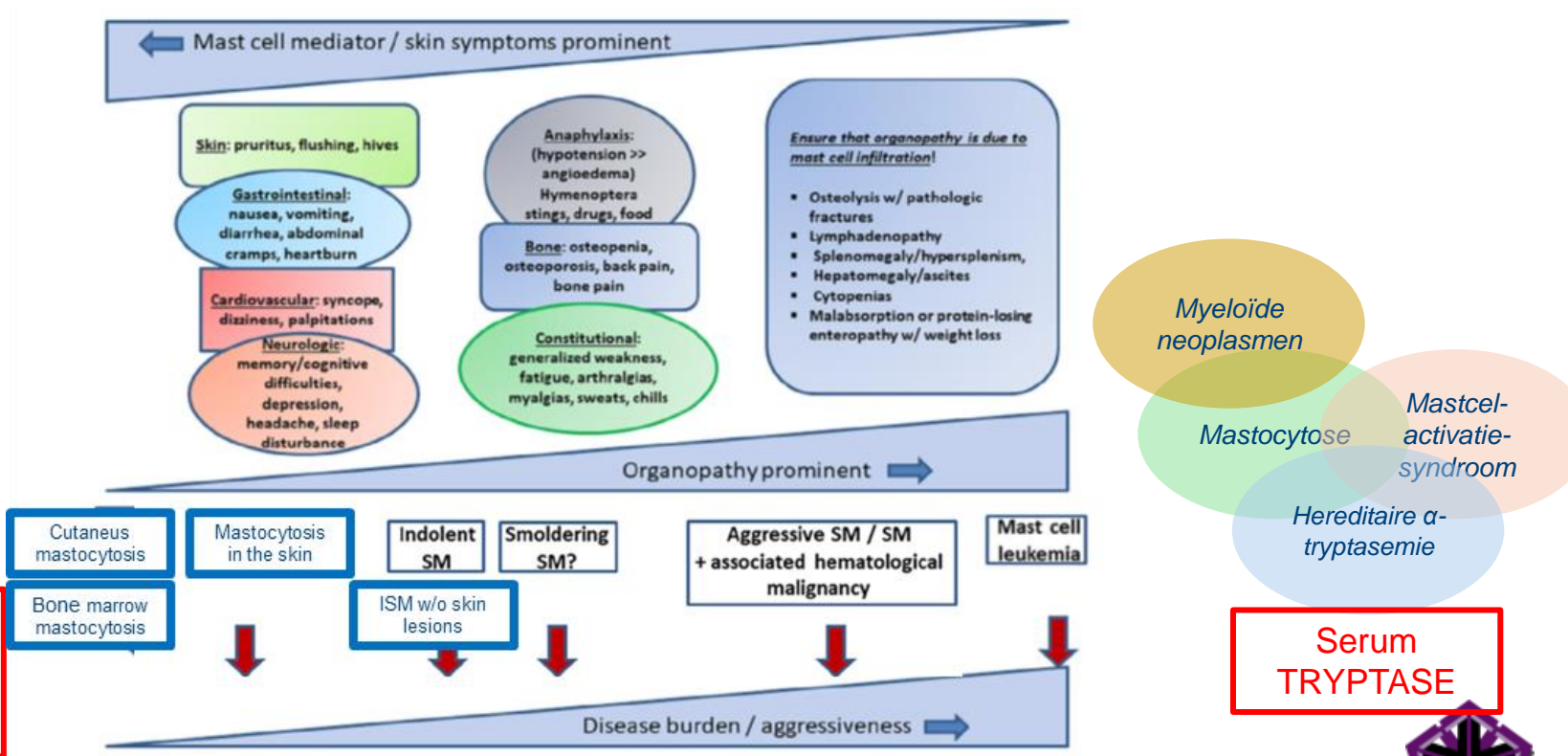




# Agressieve systemische mastocytose en mastocytose in associatie met een hematologische maligniteit

Peter Vandenberghe

# Klonale mestcelziekten: klinisch spectrum



		<b>B-findings</b> high MC burden multiple myeloid lineages various organs NO organ damage	<b>C-findings</b> SM induced organ damage document by biopsy whenever possible	<b>Other</b>
Cutaneous mastocytosis		0/3	0	
Bone marrow mastocytosis		0/3	0	
Indolent systemic mastocytosis		≤ 1/3	0	
Smouldering systemic mastocytosis		≥ 2/3	0	
<b>Advanced systemic mastocytosis</b>				
Aggressive systemic mastocytosis		0-3	≥ 1	
Systemic mastocytosis with an associated haematological (myeloid*) neoplasm		0-3	0-n	Associated hematological (myeloid?) neoplasm
Mast cell leukemia		0-3		> 20% MC in bone marrow

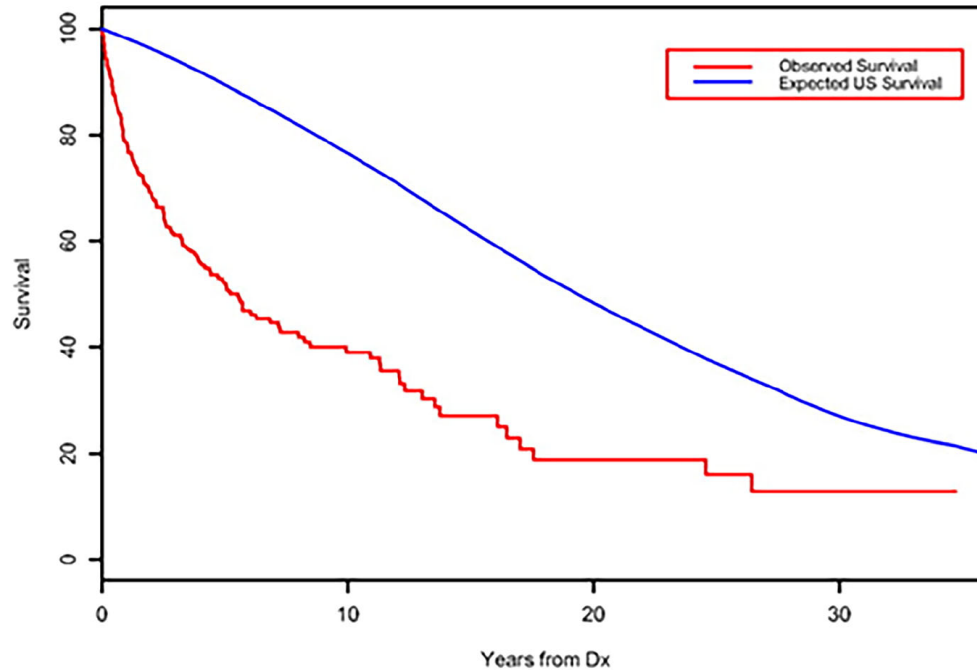
ziektemassa



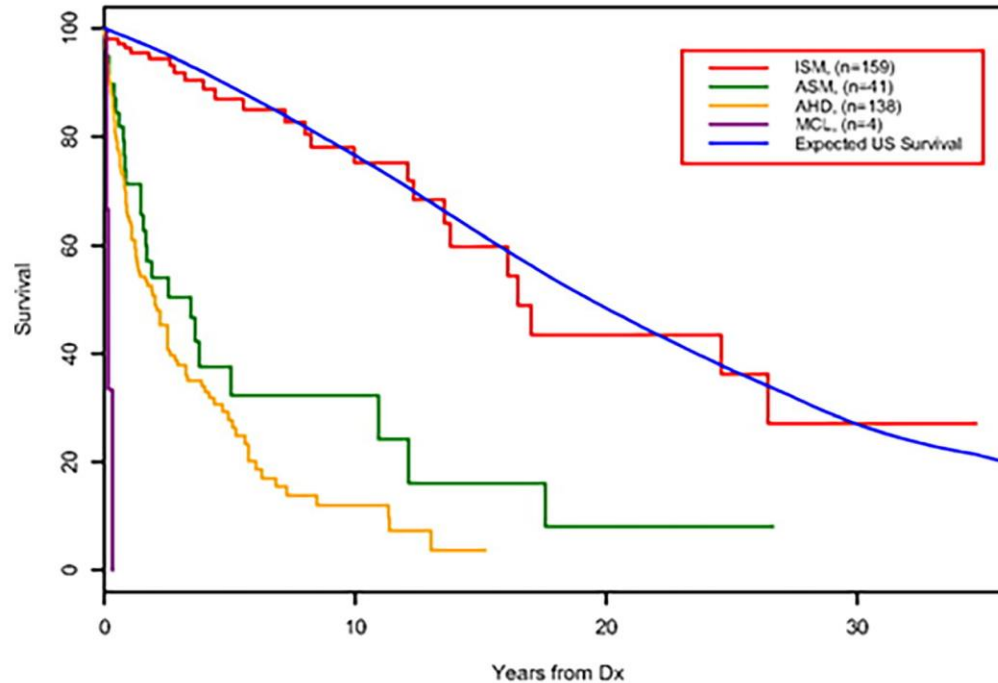
<b>B-findings</b> high MC burden multiple myeloid lineages various organs NO organ damage		<b>C-findings</b> SM induced organ damage document by biopsy whenever possible
<b>High MC burden</b>	MC in BM > 30 %	
	Serum tryptase $\geq$ 200 ng/ml *	
	<i>KIT</i> D816V VAF $\geq$ 10% BM/PB	
<b>Myelopoiesis</b>	Discrete signs of myeloproliferation and/or myelodysplasia	$\geq$ 1 cytopenia ANC < 1 x 10 <sup>9</sup> /L Hb < 10 g/dL Plt < 100 x 10 <sup>9</sup> /L
<b>Organomegaly</b>	Palpable hepatomegaly	Ascites and/or cirrhosis and/or portal hypertension
	Palpable splenomegaly	Hypersplenism and/or weight loss and/or hypoalbuminemia
	Palpable LN or LN > 2 cm on US/CT	
		GI: malabsorption with hypoalbuminemia and/or weight loss
		Bone: large-sized osteolysis with pathologic fracture and/or bone pain



# Mastocytose: levensexpectantie



# Mastocytose: levensverwachting



# Casus 1

- M, 64j
- Opname met melena
  - Diarree, gewichtsverlies > 10 kg, vermoeidheid sinds 4 m
  - Abdominale opzwellling sinds enkele weken
- Klinisch onderzoek
  - Hepatomegalie 2 cm; ascites, cachexie. Huid normaal
- Endoscopie: multipiele duodenale ulcera



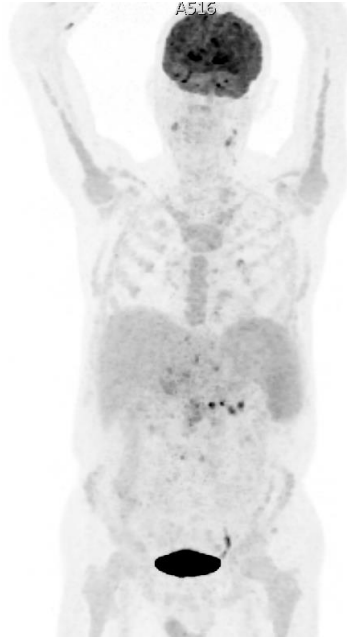
# Casus 1: laboratorium bij opname

	Reference values	4 months before, at symptom onset	1 week before admission, other hospital	On admission
Hemoglobin (g/dL)	14-18	13.8	11.3	10.3
RBC, x10 <sup>12</sup> /L	4.5-6	4.95	4.2	3.88
WBC, x10 <sup>9</sup> /L	4-10	5.26	7.6	13.34
Platelets, x10 <sup>9</sup> /L	150-450	56	64	77
WBC formula				
Neutrophils (%)	38-77	53	30	70.2
Eosinophils (%)	<7	2	0	0.4
Basophils (%)	<3	1	0	0.1
Lymphocytes (%)	20-50	22	26	19
Monocytes (%)	2-10	20	42	10.3
Albumin (g/L)	35-52			30.5
Bilirubin (mg/dL)	<1.19		0.72	0.87
GGT (U/L)	<61		372	467
ALP (U/L)	40-130		750	831
ALT (U/L)	<38		46	87
AST (U/L)	<42		36	62
LDH (U/L)	135-250		292	181





# Casus 1: beeldvorming



## PET

multiple licht tot sterk hypermetabole supra- en infradiafragmatische adenopathieën, alsook diffuse milt- en botinvasie



## Botscan

1. Beeld van uitgebreide botgemetastaseerde ziekte in het axiaal en appendiculair skelet.
2. Pathologische wervelindeuking van L1.

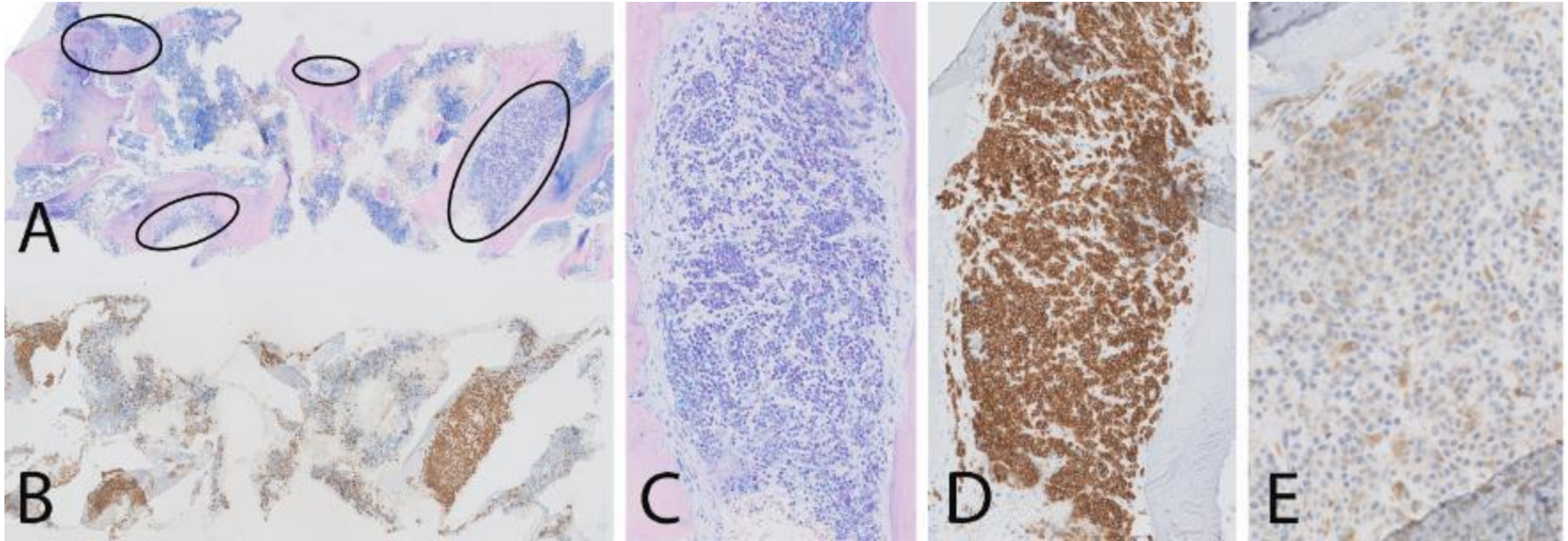


# Casus 1: beenmergonderzoek

- 12/2018: BM /botbiopt elders: niet conclusief
- 01/2019: Tryptase 195.0  $\mu\text{g/L}$  ( $\leq 11.0$ )
- 01/2019:
  - Herhaling BM /BB: systemische mastocytose +/- chronische myelomonocyttaire leukemie
  - KIT c.2447A>T (p.D816V) in 58% van de cellen
- Revisie eerder beenmerg/botbiopt bevestigt diagnose



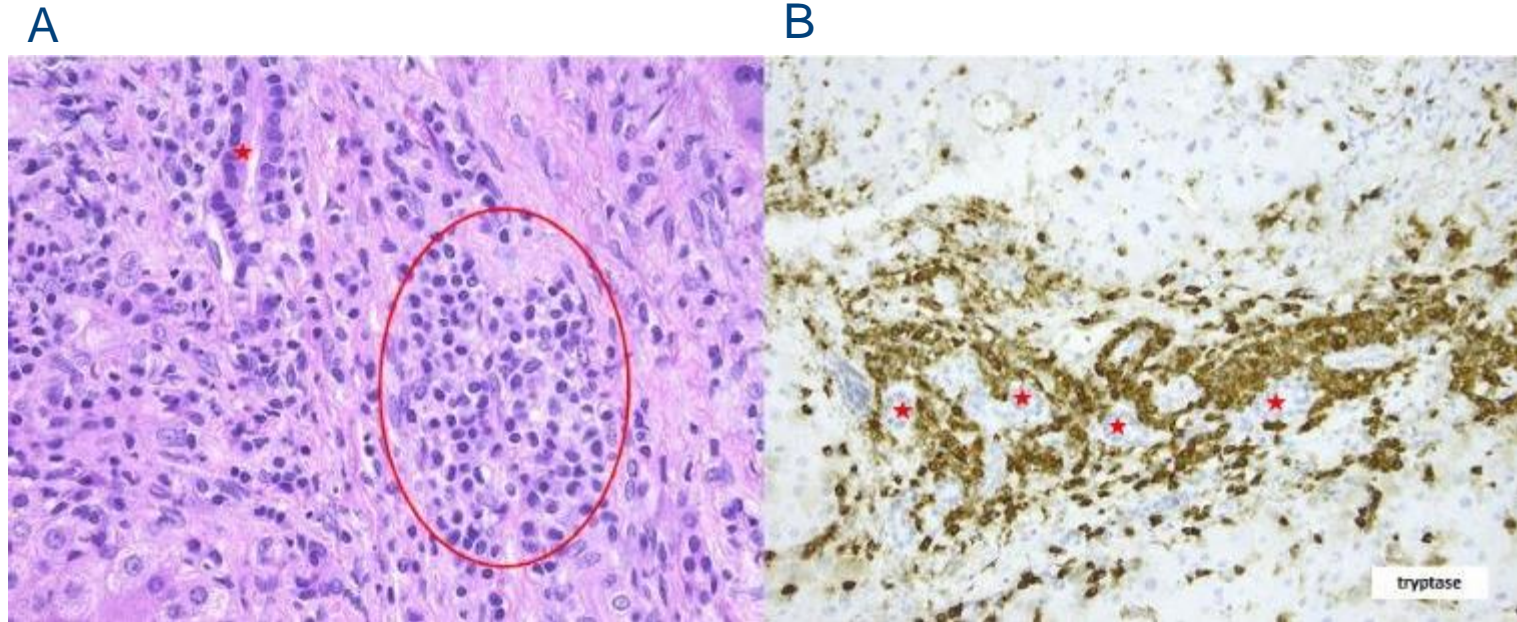
# Casus 1: pathologie



B, D: anti-tryptase; E: anti-CD25



# Casus 1: pathologie



Transjugulair leverbiopt. A: H&E; B: c-KIT (CD117); ★ galgangen



# Casus 1: mutaties

	At diagnosis
<i>KIT</i> c.2447A>T by RT-qPCR (in % of BM cells)	58%



# Casus 1: finale diagnose

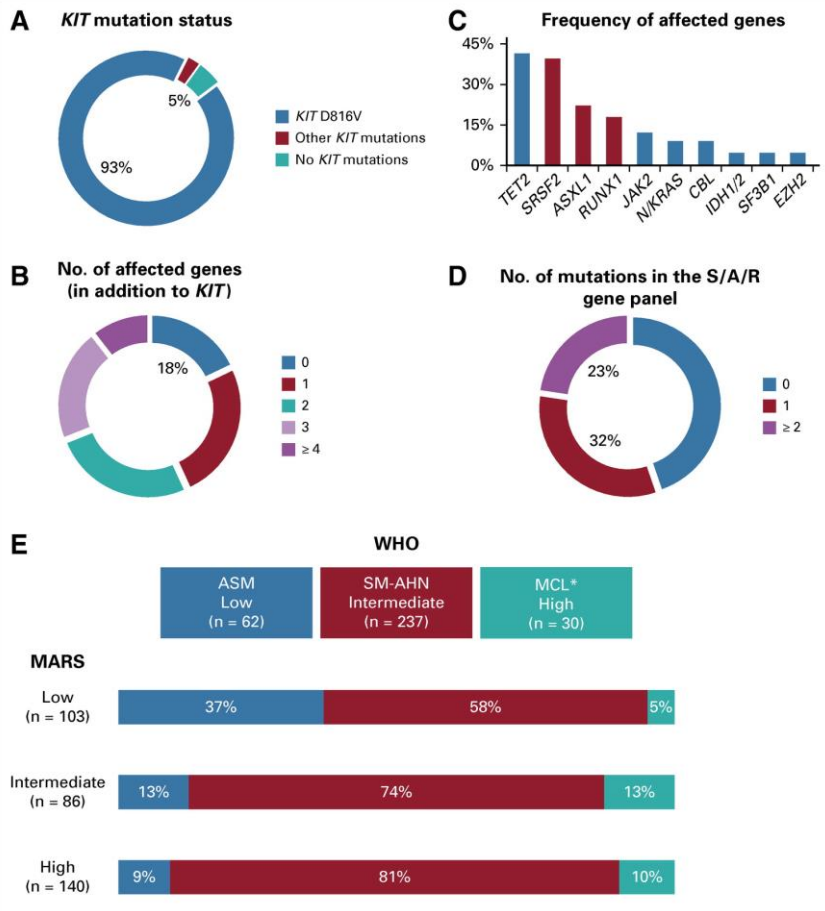
- Indolente systemische mastocytose zonder huidletsels
  - Mast-celaggregaten in BM (M)
    - Verhoogd serum tryptase \*(m)
    - *KIT* D816V positief (m)
    - CD25 + mastcellen in botboor (m) (CD2, CD30 ND)
- Agressieve systemische mastocytose
  - C-findings (bioptisch ondersteund)
    - Cytopenieën (trombocyten  $< 100 \times 10^9/L$ )
    - Hepatomegalie met ascites
    - Splenomegalie met gewichtsvermindering
    - Osteolyse met indeuking
- SM met geassocieerd hematologisch neoplasme (CMML)



# Casus 1: finale diagnose

- Indolente systemische mastocytose zonder huidletsels
  - Mast-celaggregaten in BM (M)
    - ~~Verhoogd serum tryptase \*(m)~~
    - *KIT* D816V positief (m)
    - CD25 + mastcellen in botboor (m) (CD2, CD30 ND)
- Agressieve systemische mastocytose
  - C-findings (bioptisch ondersteund)
    - Cytopenieën (trombocyten  $< 100 \times 10^9/L$ )
    - Hepatomegalie met ascites
    - Splenomegalie met gewichtsvermindering
    - Osteolyse met indeuking
- SM met geassocieerd hematologisch neoplasme (CMML)





## Mutation Adjusted Risk Score for Advanced systemic mastocytosis

- age > 60
- Hb < 10 g/dL
- Platelets < 100 x 10<sup>9</sup>/L
- AF > ULN
- 1 SAR mutation
- 2 SAR mutations





# Casus 1: mutaties

	At diagnosis
<b><i>KIT</i> c.2447A&gt;T by RT-qPCR (in % of BM cells)</b>	58%
<b>NGS (in % of VAF):</b>	
<b><i>KIT</i> c.2447A&gt;T</b>	18%
<b><i>SRSF2</i> c.284C&gt;T</b>	44%
<b><i>TET2</i> c.1771del</b>	45%
<b><i>TET2</i> c.5431del</b>	44%
<b><i>KRAS</i> c.176C&gt;G</b>	11%



# Casus 1: finale diagnose

- Indolente systemische mastocytose zonder huidletsels
  - Mast-celaggregaten in BM (M)
    - Verhoogd serum tryptase \*(m)
    - *KIT* D816V positief (m)
    - CD25 + mastcellen in botboor (m) (CD2, CD30 ND)
- Agressieve systemische mastocytose
  - C-findings (bioptisch ondersteund)
    - Cytopenieën (trombocyten  $< 100 \times 10^9/L$ )
    - Hepatomegalie met ascites
    - Splenomegalie met gewichtsvermindering
    - Osteolyse met indeuking
- SM met geassocieerd hematologisch neoplasme (CMML)
- MARS high risk – mediane overleving 1,9 jaar



# Behandeling

- Symptomatische behandeling van mediator-release: zie ISM
- Reductie van ziekteburden
  - Imatinib: alleen bij KIT-mutaties anders dan D816V-mutaties
  - Midostaurin (PKC-412) (Rydapt®): inhibitor van KIT, FLT3
  - Avapritinib (BLU-285) (Ayvakyt®): inhibitor van KIT, PDGFRA
  
  - 2-chlorodeoxyadenosine (Leustatin®)
  - Chemotherapie
  - Allogene stamceltransplantatie



# Casus 1: mutaties

	At diagnosis	After cladribine, before avapritinib	After 2 cycles of avapritinib
<i>KIT</i> c.2447A>T by RT-qPCR (in % of BM cells)	58%	0.21%	undetectable (detection threshold 0.006%)
<b>NGS (in % of VAF):</b>			
<i>KIT</i> c.2447A>T	18%	undetectable	undetectable
<i>SRSF2</i> c.284C>T	44%	47%	45%
<i>TET2</i> c.1771del	45%	45%	46%
<i>TET2</i> c.5431del	44%	47%	47%
<i>KRAS</i> c.176C>G	11%	35%	38%

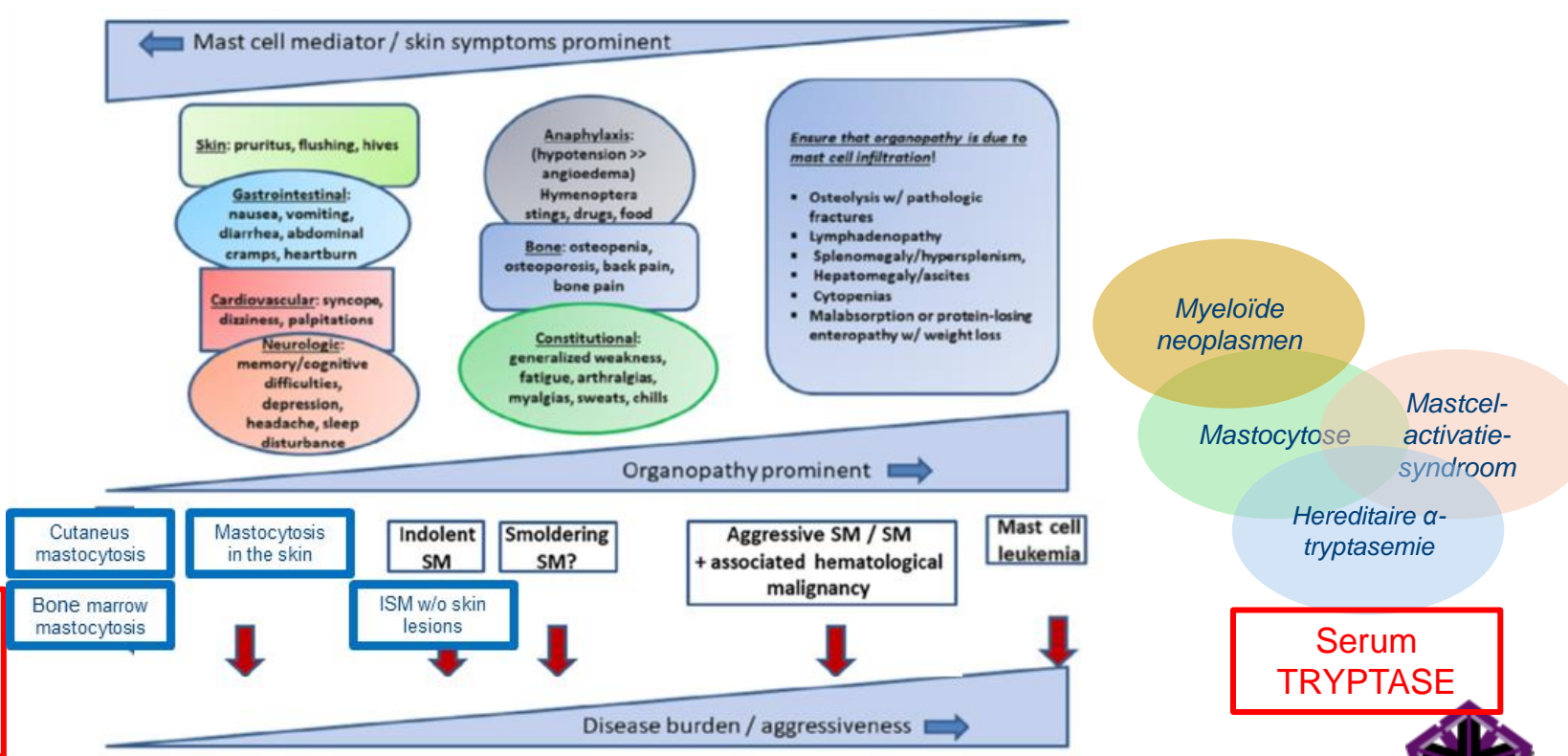


# Behandeling

- Symptomatische behandeling van mediator-release: zie ISM
- Reductie van ziekteburden
  - Imatinib: alleen bij KIT-mutaties anders dan D816V-mutaties
  - Midostaurin (PKC-412) (Rydapt®): inhibitor van KIT, FLT3
  - Avapritinib (BLU-285) (Ayvakyt®): inhibitor van KIT, PDGFRA
  
  - 2-chlorodeoxyadenosine (Leustatin®)
  - Chemotherapie
  - Allogene stamceltransplantatie



# Klonale mestcelziekten: klinisch spectrum



# Klonale mestcelziekten: een interdisciplinair gebeuren

- Alle specialismen : diffuse, moeilijk objectiveerbare klachten, medicatie, procedures, ...
- Dermatoloog
  - Cutane mastocytose bij kinderen
  - Cutane mastocytose bij volwassenen: SM steeds uit te sluiten (BM, BB)
- Allergoloog/ Urgentie-arts/ ...
  - MCAS tem anafylactische shock bij CM en SM, bv. na wespen- of bijensteek
  - Mediator-release
- Hematoloog
  - Uitsluiten SM bij volwassenen met MIS
  - Opvolging van “high-burden” SM (SSM en hoger), cytoreductieve behandeling van advanced SM

