

Mastositoz

Dr. Nur Soyer

14/03/2020

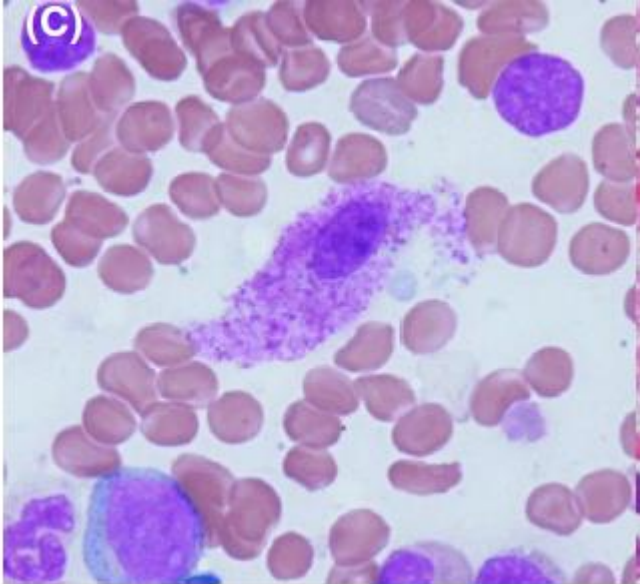
6. EHOK

Klonal
Neoplastik
Anormal morfoloji ve immunfenotipli
Mast hücre proliferasyonu



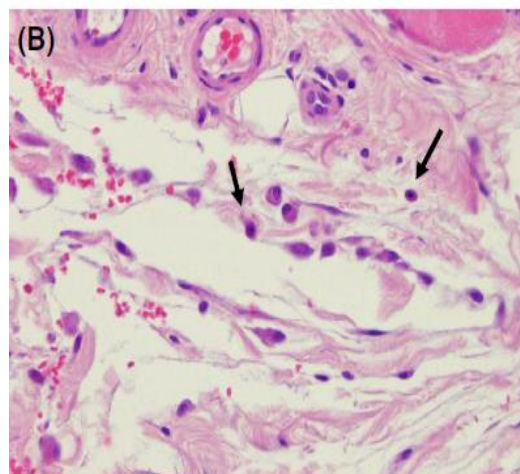
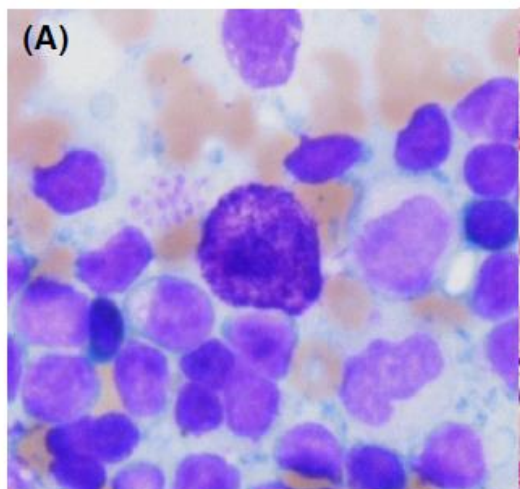
2016 WHO sınıflamasında ayrı bir hastalık grubu

Sistemik Mastositoz Tanı Kriterleri

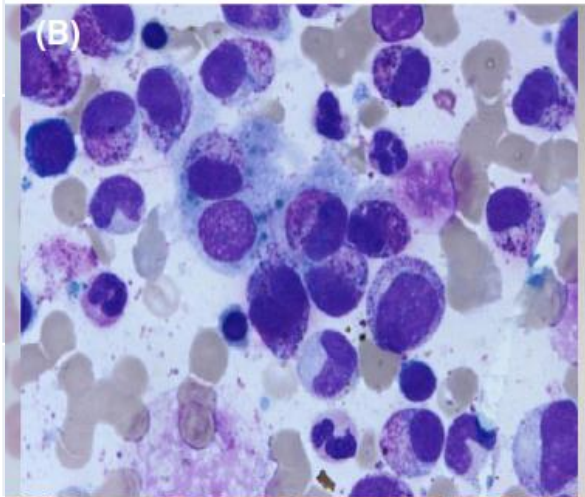
Major kriterler	Minor kriterler
Kİ veya diğer ekstra kutanöz organlarda yoğun MH infiltrasyonu (agregatlarda ≥ 15)	Kİ veya diğer ekstra kutanöz organ biyopsi kesitinde, infiltratta iğsi veya atipik morfolojide $> 25\%$ MC veya Kİ aspirasyonunda tüm MC'lerin $> 25\%$ 'i atipik veya immatür MC
	Kİ, kan, ekstra kutanöz organda kit kodon 816'da aktive edici mutasyon saptanması
	Kİ, kan, ekstra kutanöz organda normal MC belirleyicilerine ek olarak CD 25+/- CD2 ekspresyonu
	Serum total triptaz düzeyinin kalıcı olarak > 20 ng/mL olması (ilişkili myeloid malignite varlığında bu kriter geçerli değildir)

1 major + 1 minör kriter veya 3 minör kriter

TABLE 1 World Health Organization (WHO) classification of mastocytosis (adapted from Horny et al.¹)

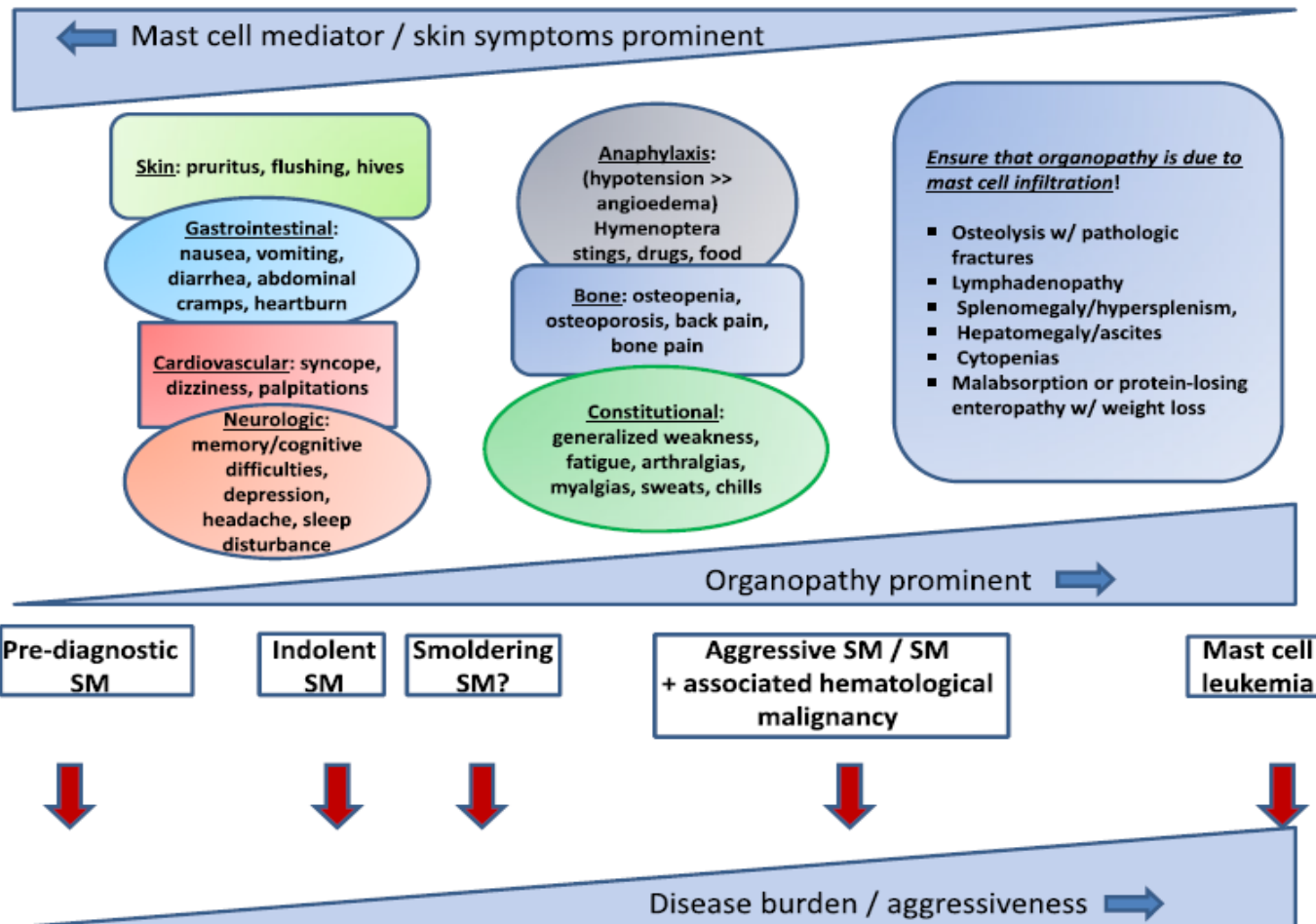


1. Cutaneous mastocytosis (CM):
 - a. Urticaria pigmentosa (UP)/Maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM)
 - b. Diffuse cutaneous mastocytosis
 - c. Solitary mastocytoma of skin
2. Indolent systemic mastocytosis (ISM)
 - Meets criteria for systemic mastocytosis (SM).^a No “C” findings.^a No evidence of associated hematological neoplasm. Isolated bone marrow mastocytosis^b
 - As above (ISM), but with bone marrow involvement and no skin involvement, generally low-burden of MC.
3. Smoldering systemic mastocytosis (SSM)
 - As above (ISM), but with 2 or more “B” findings, and no “C” findings,¹ generally high-burden of MC.
4. Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm (SM-AHN)
 - Meets criteria for SM and criteria for AHN as a distinct entity per the WHO classification
5. Aggressive systemic mastocytosis (ASM)
 - Meets criteria for SM. One or more “C” findings.^a No evidence of mast cell leukemia.
6. Mast cell leukemia (MCL)
 - Meets criteria for SM. Bone marrow biopsy shows diffuse infiltration, usually dense, by atypical, immature mast cells. BM aspirate smears show $\geq 20\%$ mast cells. In classic cases, mast cells account for $\geq 10\%$ of peripheral blood white cells. Aleukemic MCL variant ($< 10\%$ circulating mast cells).
7. Mast cell sarcoma (MCS)
 - No evidence of SM. Generally localized destructive growth pattern. High-grade cytology.

B bulguları	C bulguları	Mast hücreli lösemi
Kİ biyopsisinde yüksek MC yoğunluğu: sellülaritenin > % 30'u MC infiltrasyonu ve serum total triptaz > 200 ng/mL	Kİ'de neoplastik MC infiltrasyonuna bağlı Kİ disfonksiyonu, ≥ 1 sitopeni (PNL $<1.0 \times 10^9/L$, Hgb <10 g/dL, ve/veya platelet $<100 \times 10^9/L$).	Kİ biyopsisinde diffüz, atipik, immatür MC infiltrasyonu
MC-dışı hücrelerde displazi veya myeloproliferasyon varlığı, ama normal veya hafifçe anormal kan sayımı ile hematolojik neoplazi ilişkili SM tanısı kriterlerini karşılamama	Ascit, KCFT bozukluğu ve / veya portal HT ile palpabl hepatomegali	Kİ aspirasyonunda \geq % 20 MC
KCFT bozukluğu olmaksızın hepatomegali, hipersplenizm olmadan splenomegali, ve/ veya görüntüleme veya palpasyonda LAP	Büyük osteolitik lezyonlarla birlikte iskelet tutulumu, ve/veya patolojik kırık (osteoporoza bağlı patolojik kırık C bulgusu değildir)	
	Hipersplenizm ile birlikte palpabl splenomegali	
	GIS MC infiltrasyonuna bağlı kilo kaybı ile malabsorbsiyon	

Alt gruplar	Kriterler
İndolen SM	SM kriterleri +, B ve C bulgusu yok
Smoldering SM	SM kriterleri +, B bulguları var (≥ 2) ama C bulguları yok
İlerlemiş SM	SM kriterleri +, C bulguları var (≥ 1)
Mast hücreli lösemi	SM kriterleri +, MHL kriterleri

Semptomlar ve Hastalık Yükü



Klinik

- Semptomlar →
- MH proliferasyonu
- MH mediyatörlerinin lokal ve sistemik etkileri
- Histamin, triptaz, TNF- α , IL-4
- En sık cilt ve GIS etkilenir
- Aralıklı flushing
- Baş ağrısı
- Rinit
- Wheezing atakları
- Karın ağrısı
- Bulantı, kusma
- Özofajit, gastrit, peptik ülser
- Nöropsikiyatrik (depresyon, anksiyete, hafıza kaybı, kognitif bozulma, odaklanma kaybı)



Fizik muayene

- Cilt bulguları
- Hepatomegali
- Splenomegali
- Lenfadenopati
- Kaşeksi



Laboratuvar

- Sitopeniler
- KCFT yüksekliđi
- Serum triptaz düzeyi
- KIAB
- Tutulan organ biyopsisi
- Sitogenetik
- D816V mutasyonu tayini
- Akım sitometri

Lab bulgusu	Sıklığı (n=342)
Hb< 10 gr/dL	% 19
Eosinofil >1500	% 15
plt < 100×10 ⁹ /L	% 20
ALP	% 40
T. Bil	% 22
AST	% 12
ALT	% 10
Serum triptaz	% 96
Kit D816V	% 68
JAK2V617F	% 4

Tetkikler

- KiAB → SM şüphesinde standart
- Diğer organ biyopsileri → opsiyonel
- Rutinde→
- KCFT, BBFT, Serum triptaz, Vit D ve Ca
- Genetik ve moleküler testler
- Dexa
- Gerekirse MR veya BT

Normal ve anormal MH

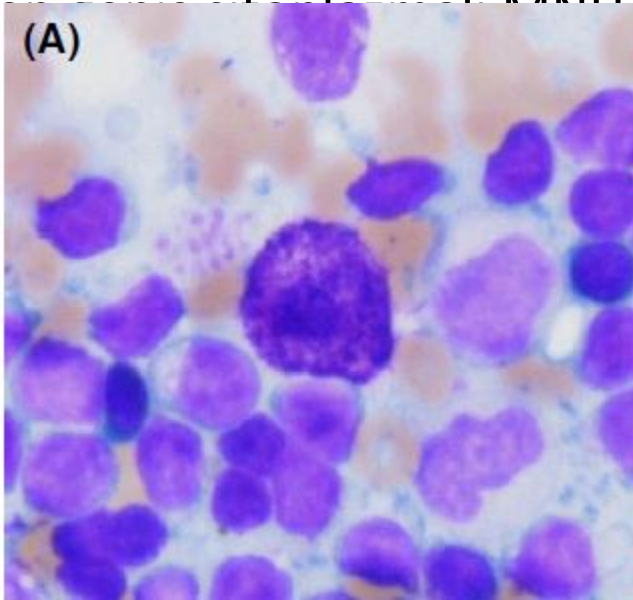
Normal MH

Yuvarlak, metakromatik granül
içerir

Kes
sitc
nül

Per
ala

Mast nucle triptaz ve CD117
eksprese ederler

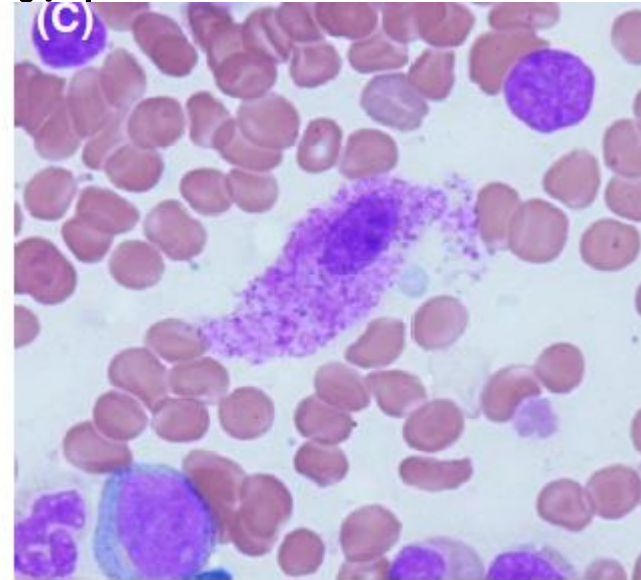


Anormal MH

Neoplastik MH'lerin morfolojisi
değişir

Ti
M
M
Bi
ve
İH

CD2 (~70%)

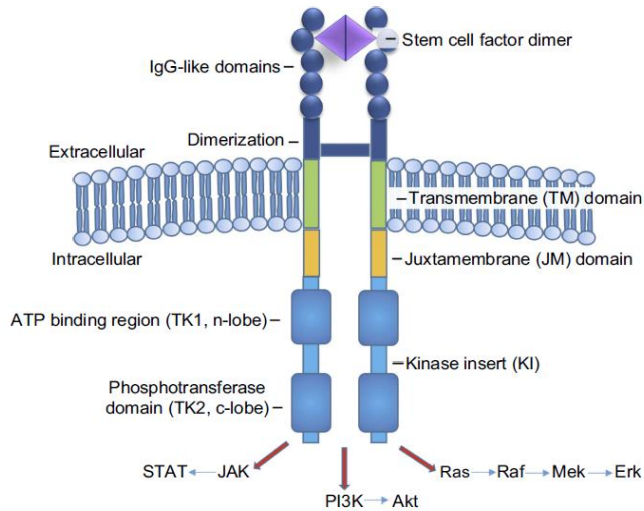


Mutasyonlar

- **Normal MH**
- KİT (CD117) TK reseptörü
- MH'lerinde ekspresyonu devam eder
- MH proliferasyon, maturasyon, adezyon, kemotaksis, sağ kalımı için gerekli
- KİT D816V nokta mutasyonu (en sık)
- Artmış fonksiyona yol açar
- Daha az (< %5)
- V560G, D815K, D816Y insVI815, D816F, D816H, D820G
- N-Ras ve TET2 mutasyonu

- Rutinde KİTD816V bakılması önerilir
- Sitogenetik
- PDGFRA ve PDGFRB

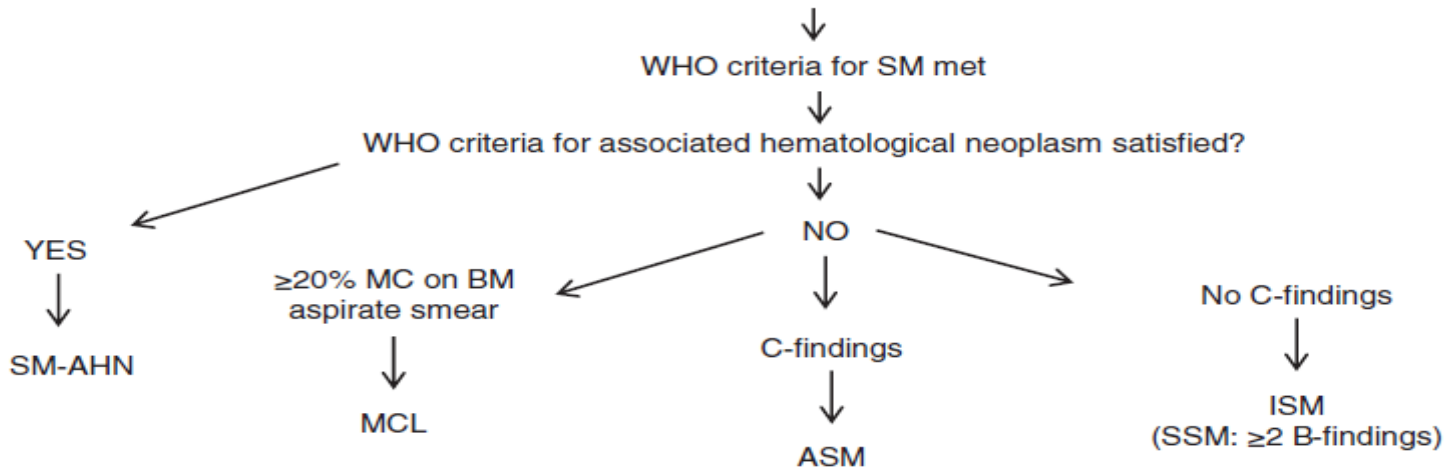
- Serum triptaz genelde >20 ng/mL
- Tek başına SM'a özgü değil (AML, MDS, KML'de de ↑, ailesel hipertriptazemi)



Tanısal yaklaşım

Diagnostic algorithm for systemic mastocytosis

- Serum tryptase level
- Bone marrow biopsy:
 - Tryptase and CD25 immunohistochemistry
 - Flow cytometry for MC CD25 expression if IHC indeterminate
- Molecular testing for *KITD816V* mutation (bone marrow, blood or other lesional specimen)
- *FIP1L1-PDGFR*A screening if eosinophilia present – bone marrow or blood



İndolen SM

- SM'da en sık alt grup (% 46)
- Ortanca 49 (daha genç)
- % 66-75 UP benzeri cilt lezyonları
- MH mediatör ilişkili bulgular
- GIS bulguları
- HSM ve konstitüsyonel semptomlar (<% 20)
- Ortanca OS 198 ay (kontrol ile benzer)

Kİ mastositozu

- Kİ mastositozu provizyonel bir alt grup (% 23)
- MH infiltrasyonu Kİ'ne sınırlıdır (düşük MH)
- Triptaz normal veya düşüktür
- Cilt lezyonu yoktur
- Sağ kalım iyi
- Mediator ilişkili bulgular sık

Smoldering SM

- Daha az görülür (% 14)
- Organ tutulum bulguları vardır ama hasarlanma yoktur.
- B bulguların ≥ 2 'si izlenir
- Sağ kalım ISM'ye göre belirgin daha kötü
- Agresif forma veya lösemiye dönüşüm riski ISM'den fazla

Hematolojik malignite ilişkili SM

- İkinci en sık alt grup (% 40)
- Daha yaşlı grupta
- % 89'u myeloid malignite, kalanı MM, KLL, lenfoma, amiloidoz
- Myeloid malignite MPN, KMML, MDS
- SM-AHN grupta TS ortanca 24 ay
- Lösemik dönüşüm sıklığı % 13
- MDS ilişkili SM'da dönüşüm daha sık

Agresif SM

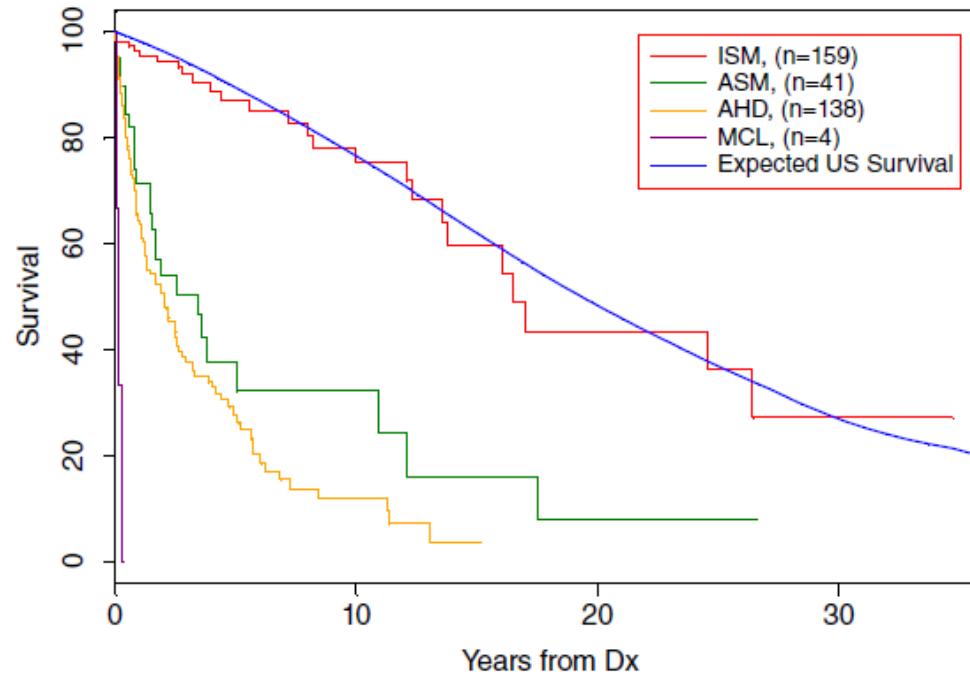
- Üçüncü en sık alt grup (%12)
- Organ hasarı bulguları +
- Ciddi GIS, KC, kemik veya KI bulguları
- Ortanca TS 41 ay
- Lösemik dönüşüm sıklığı % 5

Semptomlar	Sıklık (%)
Konstitüsyonel semptomlar	60
Hepatosplenomegali	50
Lenfadenopati	30
Hb < 10 gr/dL	24
Plt < 100.000/ μ L	27
lökositoz	41
Triptaz \uparrow (>200 ng/mL)	40

MH lösemi

- SM'lar içinde % 1
- Ortanca TS 2 ay
- Ki'de en az % 20 immatur neoplastik MH
- PY'da < veya >% 10 MH
- Kit mutasyonu daha az görülür

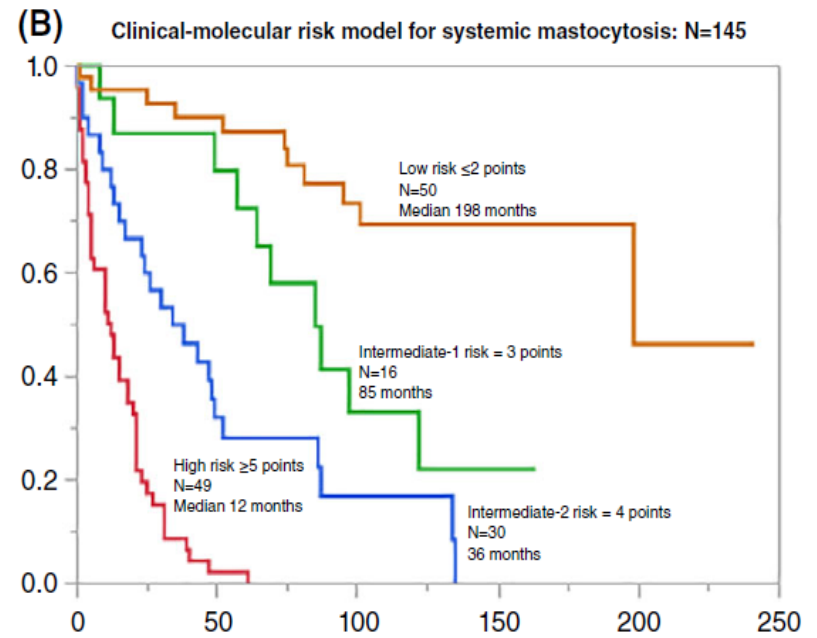
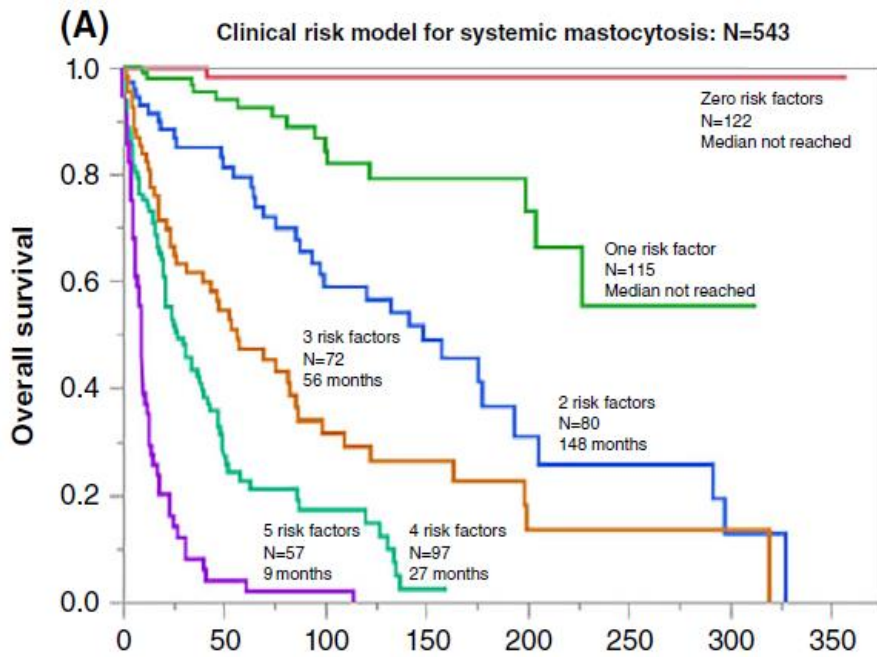
Sağ kalım



Prognoz

- MAPS (Mayo Alliance Prognostic System)
- **Klinik model**
- İlerlemiş SM
- > 60 yaş
- $PLT < 150 \times 10^9/L$
- Anemi
- $ALP > \text{normal sınır}$
- ASXL1, RUNX1, NRAS
- **Klinik– moleküler model**
- İlerlemiş SM 2 puan
- Yaş >60 1 puan
- $PLT < 150 \times 10^9/L$ 1 puan
- $ALP > N$ 1 puan
- Kötü mutasyonlar 1 puan

Prognoz

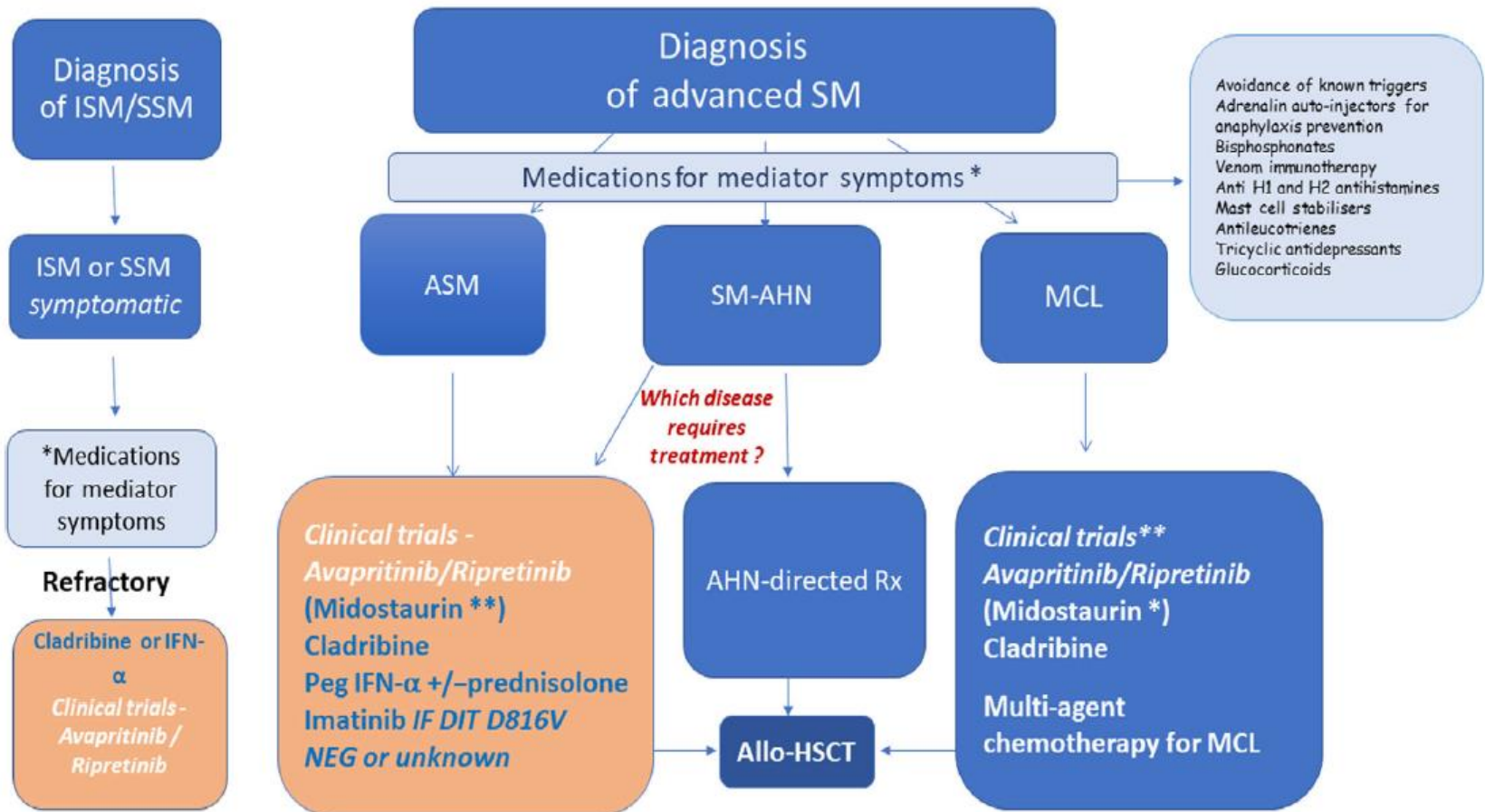


TEDAVİ

ISS/SSM	Agresif SM	SM-AHN
MH degranulasyonunu tetikleyenlerden kaçınma ASA, narkotikler, alkol, kontrast boyalar, anestezikler	Klinik çalışma	Hangi komponentin acil tedaviye ihtiyacı olduğunun belirlenmesi
MH degranulasyonuna yönelik tedavi	Midastaurin veya kladribin	AHN Hastalığa uygun tedavi
Osteoporoz/osteopeni tedavisi	İmatinib (eosinofili veya KİTD816V mutasyonu negatif)	SM Agresif SM gibi tedavi
Perioperatif önlemler	IFN-alfa+/- steroid	Hastalık progresyonunda yeniden evreleme
	Allo-nakil	

Tedavi

Overview of current treatment options for patients with systemic mastocytosis 2019.



Mediator ilişkili semptom kontrolü

Table III. Pharmacological therapies for symptom control (Tefferi & Pardanani, 2004; Akin & Gotlib, 2017).

Symptom	Treatment ladder	Drug class	Specific drugs/doses
Pruritus, flushing	First line	<u>H1-antagonist</u>	Cetirizine, 5–10 mg/day Fexofenadine, 60 mg BID or 180 mg/day Hydroxyzine, 25 mg q 6 h
	Second line	Leukotriene antagonist	Montelukast, 10 mg/day Zafirlukast, 20 mg BID
	Third line	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	Aspirin
	Third line	Psolaren plus UVA photochemotherapy	
Abdominal pain, cramping, diarrhoea, heartburn, nausea, vomiting	Fourth Line	Omalizumab	150 mg SC every 2 or 4 weeks
	First line	<u>H2-antagonist</u>	Ranitidine, 150 mg BID Famotidine, 10 mg BID Cimetidine, 400 mg BID
	Second line	Proton pump inhibitor	Omeprazole, 20 mg/day Pantoprazole, 40 mg/day Rabeprazole, 20 mg/day
	Third line	Cromolyn	Sodium Cromolyn 100–200 mg QID 30 min before meals and bedtime
Headache, cognitive impairment, depression	Fourth line	Corticosteroid	Prednisone, 0.5–1 mg/kg/day starting dose; taper as feasible based on response/tolerance
	First line	H1- and H2-antagonist	As above
Recurrent hypotension	Second line	Sodium cromolyn	As above
	First line	<u>Epinephrine</u>	As per standard dosing
	Second line	<u>H1- and H2-antagonists</u>	As above
	Third line	Corticosteroid	Prednisone (as above)
Osteoporosis	Fourth line	Cytoreductive therapy (IFN- α or 2-CdA)	As per standard dosing
	First line	<u>Bisphosphonate</u>	Alendronate, 70 mg q week Risedronate, 35 mg q week Pamidronic acid, 90 mg IV q 4 weeks Zoledronic acid, 4 mg IV q 4 weeks
	Second line	Cytokine/immunomodulatory drug	IFN- α , starting dose, 1–3 million units (mu) SC 3 \times per week; target dose, 3–5 mu SC 3–5 \times per week
	Third line	Purine nucleoside analogue	2-CdA, 5 mg/m ² IV \times 5 days every 4–8 weeks

2-CdA: 2-chlorodeoxyadenosine; BID: twice daily; IFN- α : interferon α ; IV: intravenously; q: every; QID: 4 times per day; SC: subcutaneously; UVA: ultra-violet A.

Midastaurin

KİTD816Y ve D816V mutasyonlarına karşı etkili ilerlemiş SM 'da onaylı 2*100 mg/gün

10 yıllık izlemde 2 hastada TR Hastaların;
Ki MH yükünde > % 50 azalma % 68
Triptaz düzeyinde > % 50 azalma % 46

2

	N	ORR	ORR ASM	ORR SM-AHN	ORR MCL	YANITIN SÜRESİ (AY)	TS (ay)	PFS (ay)
1	116-89	%60 (%45 major yanıt, % 15 PR)	% 75	% 58	% 50	ASM VE MCL'DE NR SM-AHN'DE 12,7	ASM NR SM-AHN 20,7 MCL 9,4	28,7 11 11,3
2	26	% 69 (% 50 major yanıt, %19 PR)					Tüm grup 40 MCL 18,5	
3	28	% 71 (% 57 major yanıt, % 14 PR)				17		

1. Gotlib J et al. N Engl J Med. 2016; 374:2530-2541.
2. DeAngelo DJ et al. Leukemia. 2018;32:470-478.
3. Chandesris MO et al. N Engl J Med. 2016;374:2605-2607.

Midastaurin

Uzun TS	yanıt varlığı, Kİ MH miktarında > % 50 azalma, MCL dışı SM alt tipi ile ilişkili
Kİ MH miktarında > %50 azalma	% 57 (72/41) hastada
Triptaz düzeyinde > % 50 azalma	% 60 (89/53) hastada
Ortanca Kİ MH yükü deęiřimi	% 59 hastada
Ortanca triptaz düzeyi deęiřimi	% 58 hastada

- 116 hastanın % 72'si tedaviyi bıraktı (% 33 progresyon ve % 22 YE)
- YE: bulantı, kusma, diyare, halsizlik
- Grade 3- 4 nütropeni % 24, anemi % 41 , trombositopeni % 29
- % 56 hastada doz azaltımı
- % 32 hastada doz artımı

Kladribin

- Tüm SM alt tiplerinde etkili
- Genelde ilk basamakta hızlı MH azaltılmasında veya nükste
- 5 mg/m²/ gün veya 0.13-0.17 mg/kg/ gün 5 gün 2 saat IV inf
- 4- 12 hafta aralıklarla

	N	Kür sayısı	ORR	ORR ISM	ORR ASM	ORR SM-AHN	YANITIN SÜRESİ
1	26- 22 'sinde yanıt	3 (1- 9)	% 55	% 56	% 50	% 55	11 (3- 74) ay
2	68	3,7 (9)	% 72	% 92	% 50	% 59	3,7 (0,1-8) yıl indolen 2,47 (0,5- 8,6) agresif

İnterferon alfa

- MH degranulasyonu semptomları, Kİ'deki MH sayısı, mastostoz ilişkili klinik bulguları geriletir
- Major yanıt % 20-30, steroid ile birlikte % 40'a ulaşır
- En iyi yanıt için geçen süre uzun ve ilaç kesilince bulgular geriye döner
- 1- 3 MÜ/gün haftada 3 kez → 3- 5 MÜ/gün haftada 3-5 kez
- Prednizon 20-60 mg/gün 2-3 ayda azaltılarak kesilir

	N	ORR	ORR ISM-ASM	ORR SM-AHN	Mediatör ilişkili semptom var/yok	YANITIN SÜRESİ (AY)
1	20- 13 ilaca devam etti	% 100		% 45		
2	47- 40 hastada yanıt değerlendirildi	% 53	% 60	% 45	% 77 / % 41	12 (1- 67)

İmatinib, Nilotinib, Dasatinib

WT kit, F522C ve V560G KIT mutasyonlarında etkili ama D816V'de etkili değil
FDA onaylı, kit mutasyon durumu bilinmeyen veya KİTD816V mutasyonu negatif vakalarda

Nilotinib ve dasatinib etkinliği faz II'de ORR % 20-30*

	N	KİTD816V +	ORR	ORR ISM	ORR ASM	SM- AHN	YANITIN SÜRESİ (AY)	KİT+ ORR	KİT - ORR
1	27	% 86	% 18	% 14	% 50	% 9	19,6 (9-69)	% 17	% 33
2	20	% 65	% 35	% 30		% 5	44 AY 9- 36 AY	2 PR	1 CR 4 PR
3	17		% 29						% 29 1 CR, 4 PR

* Coltoff A. Leukemia Research 2019;81: 10-18

1. Lim KH et al. Am J Hematol. 2009;84:790-794.
2. Vega-Ruiz A et al. Leuk Res. 2009;33:1481-1484.
3. Pagano L et al. Int J Hematol. 2008; 88:483-488.

Hidroksiüre

- 30 SM (28 SM-AHN) hastası, 24'ünde ilk basamak tedavide
- 500-2000 mg/gün
- ORR 26/5 (% 19) (lökositoz, trombositoz, HSM kontrolü)
- Ortanca yanıt süresi 31,5 ay (5- 50 ay)
- Myelosupresyon için kullanılır

Allojenik kök hücre nakli

- Geriye dönük çalışma
- 57 hasta, ortanca 46 yaş
- Primer refrakterlik MCL'de
- Tüm SM-AHN hastaları TR
- 3 yıllık TS % 57
- SM-AHN % 74, ASM % 43, MCL % 17
- Kötü TS → MCL varlığı, RIC hazırlama rejimi , progresif hastalık ile ilişkili
- **Nakil önerisi:** SM-AHN'de AHN nakili gerektiriyorsa
- Akut MCL veya relaps/refrakter ASM

N=57	Yanıt	Yanıtsız
SM-AHN n=38 MCL n=12 ASM n=7	% 70 (n=40) % 28 (n=16) TR, 2 hastada mutasyon negatif % 42 (n=24) PR	% 21 (n=12) stabil % 9 (n=5) primer refrakter

Yeni ajanlar

- Avapritinib:
- KiT aktivasyon loop mutasyonlarını ve PDGFRA mutasyonlarını inhibe eder
- Faz 2'de 300 mg/gün
- 52 hastanın 23'ünde yanıt değerlendirildi
- ORR % 83 ve TR %17
- Grade 3 YE % 54
- % 56 doz azaltımı
- DCC-2618:
- Konvansiyonel TKI'lerine dirençli ekzon 17 kit mutasyonlarını inhibe eder
- Faz 1 çalışması sürüyor
- SL-401: IL-3R' e yönelik ve difteri toksin füzyonu
- Brentuksimab vedotin
- Bortezomib

Tablo1. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Verileri

Hast a no	Cinsiy e t	Yaş	Semptom ve Bulgular	Ü.p	İlaç ile Anafilaksi	Operasyon ile anafilaksi	Arı ile anafilaksi
1	E	71	Kaşıntı, bisitopeni,splenomegali	yok	X	yok	Arı sokmamış
2	E	67	Flushing, ÜP	Monomorfik	X	yok	Arı sokmamış
3	K	58	Spontan+arı anafilaksisi, ÜP, flushing, A.rinit	Monomorfik	X	yok	Bal arısı ile
4	E	44	Arı anafilaksisi, kognitif fonk bozukluğu	yok	X	yok	Bal arısı ile
5	K	30	Spontan anafilaksi, flushing, ÜP, A. rinit	Monomorfik	X	yok	Arı sokmamış
6	K	29	Spontan+arı anafilaksisi, ÜP, presenkop, A.rinit	Monomorfik	X	yok	Bal arısı ile
7	E	36	İlaç+spontan anafilaksisi, A.rinit	yok	Parasetamol+ propifenazon	yok	Arı sokmamış
8	E	39	Spontan anafilaksi, flushing, halsizlik	yok	X	yok	Arı sokmamış
9	E	35	Arı ve bal ile anafilaksi, A. rinit	yok	X	yok	Bal arısı ile
10	K	66	Spontan+arı anafilaksisi	yok	X	yok	Bal arısı ile
11	E	55	Halsizlik, pansitopeni, ü. vaskülit	yok	X	yok	Arı sokmamış
12	E	55	Spontan anafilaksi, batında asit,	yok	X	yok	Arı ile reax

Hast a no	Triptaz (kUA/l)	Total IgE (IU/mL)	KMD	HSAS PCR	SM Tipi	FS Bulguları	Kİ Bx Mast Hücre Oranı (%)
1	154	/	Normal	X	SM-AHNMD	X	8 fokal %18 interstisyel, hiperselülerite, granülositer sei ve monositik h artışı
2	125	/	Osteopeni	X	İndolan SM	X	5 fokal %14 interstisyel
3	56	12.9	Normal	+	İndolan SM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	2 fokal %15 interstisyel
4	49	7.72	Normal	+	İndolan SM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	6 fokal %16 interstisyel
5	96	4.26	Osteopeni	X		*	
6	22.8	<18.8	osteoporoz	+	İndolan SM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	4 fokal %18 interstisyel
7	50	/	-	X	İndolan SM	X	%6-8 interstisyel
8	35	<18.7	Osteopeni	X	İndolan SM	**	%10 interstisyel
9	23	10.7	-	X	İndolan SM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	1 fokal %14 interstisyel
10	21.6	27.4	Normal	X		*	
11	48	6.8	Osteopeni	X	SM-AHNMD	X	Blastik h ,%15interstisyel
12	50.5	/	-	X	Agresif SM	CD117+, CD34+, CD2+, CD25+	13-15fokal %20interstisyel
13	50.4	12.7	Normal	+	İndolan SM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	1 fokal %14 interstisyel

Teşekkürler