

Indolente Systemische Mastozytose (ISM) – Übersicht der Erkrankung

Agenda des Vortrages

Krankheitsbild

Krankheitslast

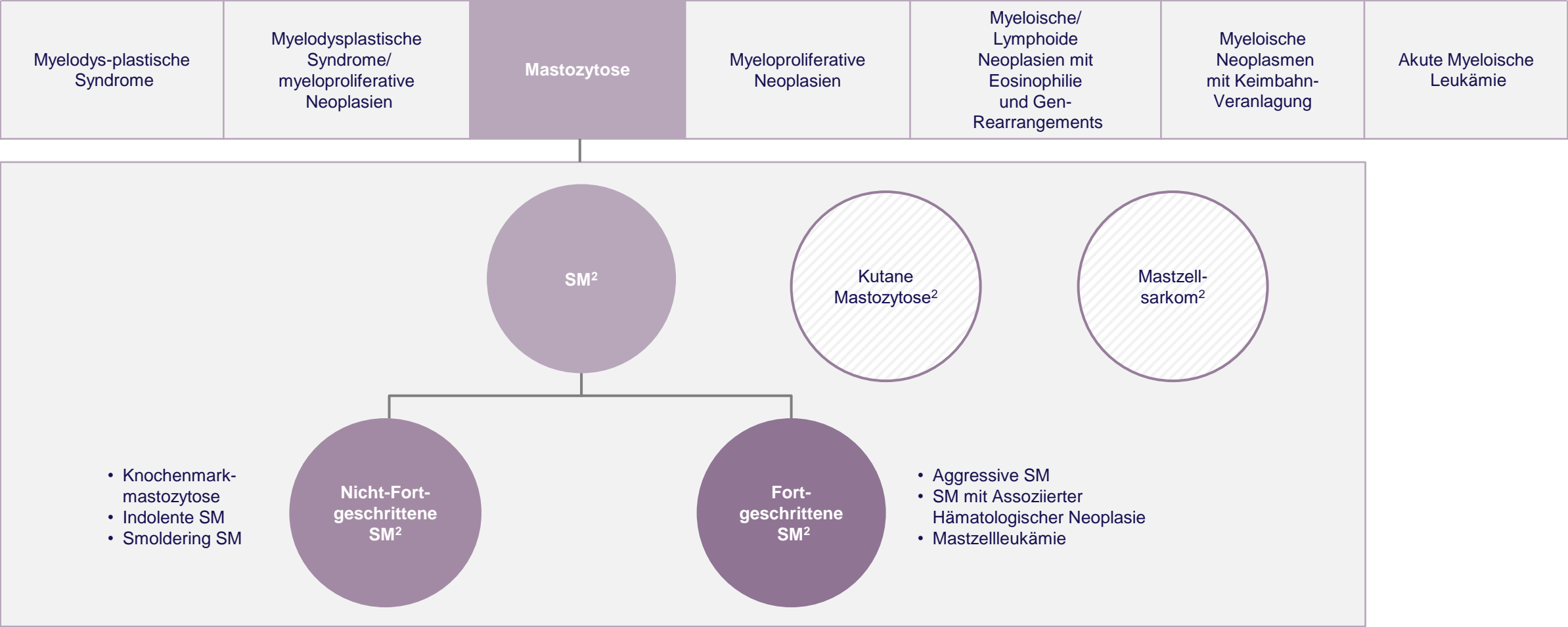
Diagnose

01

Krankheitsbild

Die WHO-Klassifikation beschreibt mehrere Subtypen der Systemischen Mastozytose (SM)

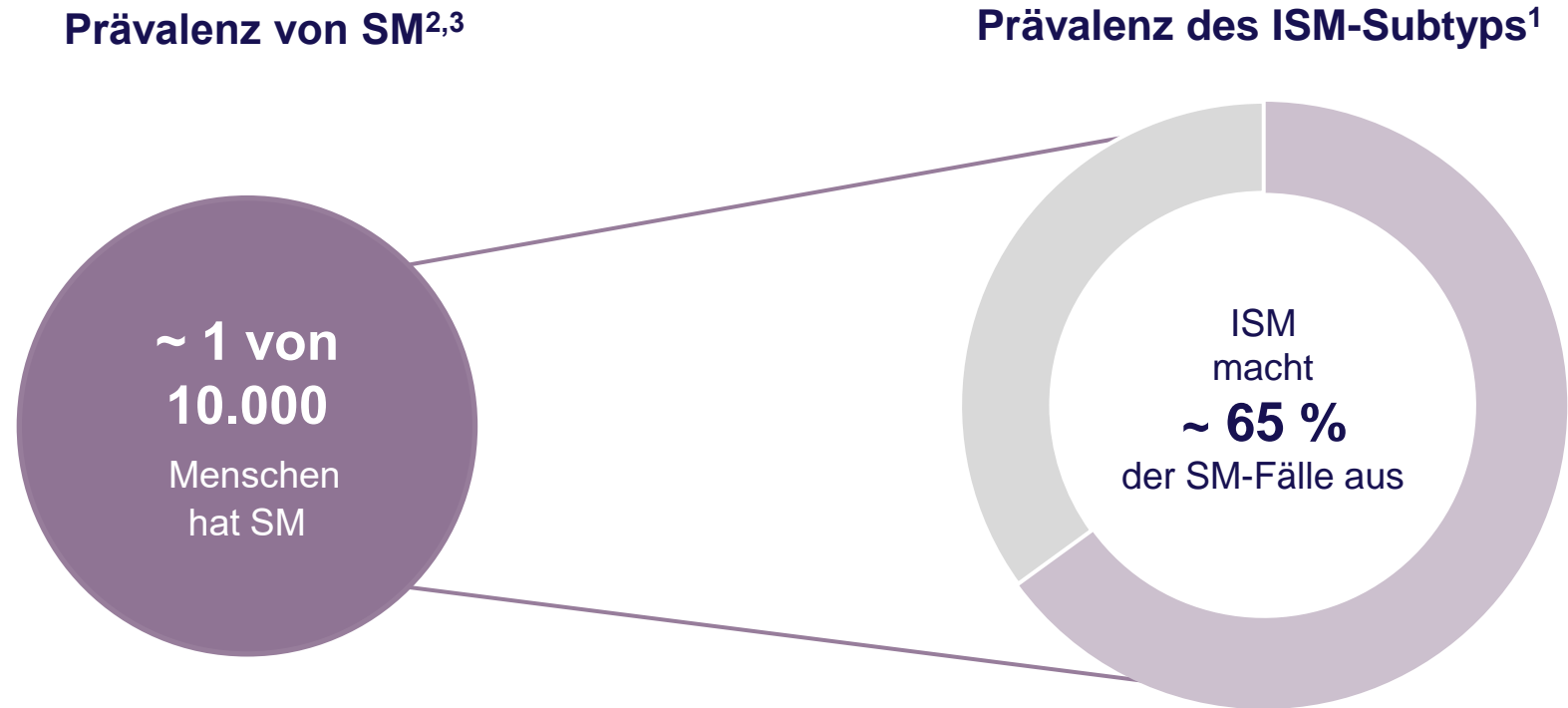
Myeloische Neoplasien¹



SM = Systemische Mastozytose; WHO = Weltgesundheitsorganisation

1. Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. International Agency for Research on Cancer; 2017 2. Khoury JD et al. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703–1719

ISM ist der häufigste Subtyp der SM¹



- Auf Grundlage der Prävalenz wird geschätzt, dass in Europa **etwa 74.000 Menschen** an SM leiden.^{4,5}

ISM = Indolente Systemische Mastozytose; SM = Systemische Mastozytose

1. Onkopedia-Leitlinie Systemische Mastozytose, Stand: Januar 2024 2. Cohen SS et al. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):521–528 3. Sperr WR et al. Lancet Haematol. 2019 Dec;6(12):e638–e649 4. Orphanet. Systemische Mastozytose: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2467 (letzter Zugriff am 23.04.2024) 5. Worldometer. Bevölkerung von Europa: <https://www.worldometers.info/world-population/europe-population/> (letzter Zugriff am 23.04.2024)

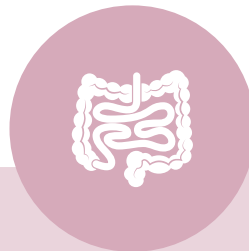
02 Krankheitslast

Zu den unberechenbaren und potenziell schweren Symptomen bei ISM können neurokognitive, gastrointestinale, dermatologische und systemische Symptome gehören¹



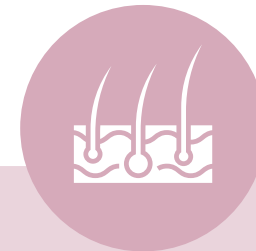
48 %

gaben an, unter
Kopfschmerzen zu leiden^{2,*}



42 %

gaben an, dass sie unter
Diarrhoe leiden^{2,*}



45 %

berichteten von
Juckreiz^{2,*}

* Basierend auf Daten von 88 Patienten mit ISM und selbstberichtetem Outcome im Mast Cell Connect-Register in der Jennings-Studie 2018.²

ISM = Indolente Systemische Mastozytose

1. Gotlib J et al. NEJM Evidence. 2023 Jun;2(6) 2. Jennings SV et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2018 Aug;38(3):505–525

Patienten mit ISM berichten über berufliche, psychosoziale und psychologische Auswirkungen auf ihr Leben mit dieser unberechenbaren Erkrankung¹

Von 88 Patienten mit ISM im Mast Cell Connect Register^{2,*}:

83 %

gaben an, dass sie sich bei der Ausübung ihrer Arbeit oder ihrer täglichen Aktivitäten zumindest etwas eingeschränkt fühlen

84 %

gaben an, sich bei der Ausübung von Hobbys oder anderen Freizeitaktivitäten zumindest etwas eingeschränkt zu fühlen

90 %

gaben an, dass ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung ihre sozialen Aktivitäten zumindest ein wenig beeinträchtigt

* Basierend auf Daten von 88 Patienten mit ISM und selbstberichtetem Outcome im Mast Cell Connect-Register in der Jennings-Studie 2018.²

ISM = Indolente Systemische Mastozytose

1. Mesa RA et al. Cancer. 2022 Oct;128(20):3691–3699 2. Jennings SV et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2018 Aug;38(3):505–525

03

Diagnose

Diagnostische Herausforderungen bei Patienten mit SM^{1,2}

Mediane Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur Diagnose bei Patienten mit SM^{3,*,#}

~ 7 JAHRE

SM (n = 149)

Mediane Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur Diagnose bei Patienten mit ISM^{3,†,#}

~ 9 JAHRE

ISM (n = 80)

Die durch die SM bedingten Symptome, einschließlich ISM, können heterogen und unspezifisch sein; daher stellen sich viele Patienten bei verschiedenen Fachärzten vor.^{1,2,4}



* Basierend auf Daten von 149 Patienten mit SM und selbstberichtetem Outcome im Mast Cell Connect-Register in der Jennings-Studie 2018.³

† Basierend auf Daten von 80 Patienten mit ISM und selbstberichtetem Outcome im Mast Cell Connect-Register in der Jennings-Studie 2018.³

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen limitierte Daten vor.³

ISM = Indolente Systemische Mastozytose; SM = Systemische Mastozytose

1. Mesa RA et al. Cancer. 2022 Oct;128(20):3691–3699 2. Pardanani A. Am J Hematol. 2023 Jul;98(7):1097–1116 3. Jennings SV et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2018 Aug;38(3):505–525 4. Jennings SV et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Aug;10(8):2039–2051

Die KIT-D816V-Mutation ist die häufigste Treibermutation bei der ISM. Sie kommt bei ungefähr 95 % der Patienten vor^{1,2}

Die KIT-D816V-Mutation aktiviert konstitutiv nachgeschaltete Signalwege, die die zellulären Funktionen wie die Proliferation und das Überleben von Mastzellen regulieren.³⁻⁵

Spindelförmige Mastzelle mit positiver KIT-D816V-Mutation im Knochenmark

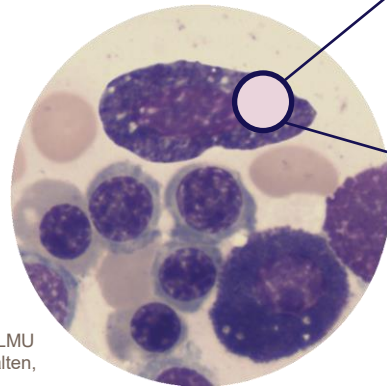
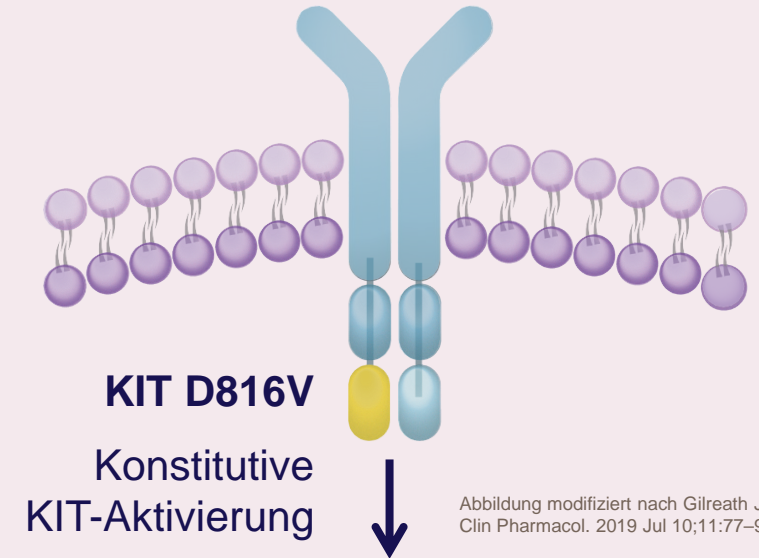


Abbildung: Prof. H.-P. Horny, LMU München, alle Rechte vorbehalten, mit freundlicher Genehmigung



Die Downstream Signalübertragung führt zu unkontrollierter Mastzellproliferation und -aktivierung⁶

Tests mit hoher Sensitivität (< 1 %) können bei der Identifikation einer KIT-D816V-Mutation bei Patienten mit v. a. einer SM unterstützen^{7,8}

ISM = Indolente Systemische Mastozytose; **KIT** = KIT-Proto-Onkogen, Rezeptor-Tyrosin-Kinase; **SM** = Systemische Mastozytose

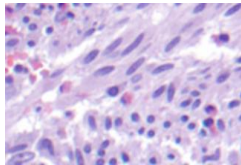
1. Muñoz-González JJ et al. Blood. 2019 Aug 1;134(5):456-468 2. Ungerstedt J et al. Cancers (Basel). 2022 Aug 16;14(16):3942 3. Pardanani A. Am J Hematol. 2023 Jul;98(7):1097-1116 4. da Silva EZ et al. J Histochem Cytochem. 2014 Oct;62(10):698-738 5. Rossignol J, et al. F1000Res. 2019 Nov 22;8:F1000 Faculty Rev-1961 6. Gilreath JA et al. Clin Pharmacol. 2019 Jul 10;11:77-92 7. Arock M et al. Leukemia. 2015 Jun;29(6):1223-1232 8. Theoharides TC et al. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):163-172

Die WHO-Diagnosekriterien für SM umfassen Haupt- und Nebenkriterien^{1,2,3}

Diagnose

1 HAUPTkriterium + 1 NEBENkriterium oder ≥ 3 Nebenkriterien

Hauptkriterium¹



Histologischer Nachweis multifokaler, kompakter Infiltrate aus Mastzellen (≥ 15) im Knochenmark oder in einem anderen extrakutanen Organ

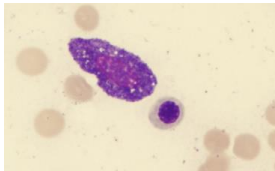
Nebenkriterien^{1,2,3}



Nachweis einer *KIT*-Punktmutation (v.a. D816V) im peripheren Blut, Knochenmark oder anderen extrakutanen Organen



Serumtryptasespiegel persistierend > 20 ng/ml (ggf. Ausschluss einer hereditären Alpha-Tryptasämie (HAT))



Nachweis atypischer spindelförmiger Mastzellen ($\geq 25\%$ aller Mastzellen): histologisch im Knochenmark oder in anderen extrakutanen Organen bzw. zytologisch im Knochenmark-Ausstrich



Nachweis der Oberflächenmarker CD2, CD30 und/oder CD25 auf Mastzellen im Knochenmark, im peripheren Blut oder in einem anderen extrakutanen Organ

CD = Cluster of differentiation; KIT = KIT-Proto-Onkogen, Rezeptor-Tyrosin-Kinase; KIT D816V = KIT-aktivierende Punktmutation (Aminosäuresubstitution am Codon 816) im Exon 17 des c-KIT-Gens; SM = Systemische Mastozytose; WHO = Weltgesundheitsorganisation

1. Valent P et al. Blood. 2017 Mar 16;129(11):1420–1427 2. Khoury JD et al. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703–1719 3. Onkopedia-Leitlinie Systemische Mastozytose, Stand: Januar 2024

Nach erfolgter SM-Diagnose – Bestimmung des Subtyps nach B- und C-Findings^{1,2,3}

Check B- und C-Findings

B-Findings³

- Histologischer Nachweis von KM Mastzellinfiltration $\geq 30\%$ und und/oder Serumtryptase ≥ 200 ng/ml und/oder KIT D816V VAF $\geq 10\%$ im KM oder in Leukozyten des peripheren Blutes³
- Organomegalie³
- Anzeichen der Myeloproloferation und/oder Myelodysplasie im KM³
- VAF (D816V) im KM oder peripheren Blut $\geq 10\%$ ²

C-Findings³

- Zytopenie: Neutrophile $< 1 \times 10^9/l$ und/oder Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$
- Aszites und erhöhte Leberenzyme mit entweder Hepatomegalie mit eingeschränkter Leberfunktion oder zirrhotische Leber mit portaler Hypertension
- Palpable Splenomegalie mit Hypersplenismus und/oder Gewichtsverlust und/oder Hypoalbuminämie
- Malabsorption mit Hypoalbuminämie und/oder Gewichtsverlust
- Ossäre Läsionen: große Osteolysen (≥ 2 cm) mit pathologischen Frakturen und/oder Knochenschmerz

Subtyp

BMM
Keine Hautbeteiligung, keine B-Findings, Serumtryptase > 20 ng/ml und < 125 ng/ml²

ISM
Kein oder ein B-Finding, kein C-Finding¹
Häufig kutane Manifestationen⁴

SSM
mindestens zwei B-Findings*¹

SM-AHN
Hämatologische Neoplasien; MDS, MPN/MDS, CEL, CMML³

ASM
Organschaden (C-Finding) oder -destruktion durch starke Mastzellinfiltration⁴
 $< 20\%$ Mastzellen in KM-Zytologie¹

MCL
 $\geq 20\%$ Mastzellen in KM-Zytologie¹
Für die Diagnose der MCL ist das Vorliegen von C-Findings nicht obligat, aber klinisch häufig zu finden⁴

Non-AdvSM

AdvSM

Basiert auf Valent P et al. Blood. 2017 Mar 16;129(11):1420–1427 und Khoury JD et al. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703–1719 und Valent P et al. Hemasphere. 2021 Oct 13;5(11):e646 und Onkopedia-Leitlinie Systemische Mastozytose, Stand: Januar 2024

* KM-Infiltration $> 30\%$ (histologisch) und basale Serumtryptase > 200 ng/ml | Zeichen einer deutlichen Dysplasie und/oder Myeloproliferation, ohne dass die Kriterien für ein MDS oder eine MPN erfüllt sind | Organomegalie | KIT-D816V-Mutationslast im peripheren Blut oder KM $\geq 10\%$ ⁴
AdvSM = Fortgeschrittene Systemische Mastozytose; **ASM** = Aggressive Systemische Mastozytose; **BMM** = Knochenmarksmastozytose; **CEL** = Chronische Eosinophile Leukämie; **CMML** = Chronische Myelomonozytäre Leukämie; **ISM** = Indolente Systemische Mastozytose; **KM** = Knochenmark; **MCL** = Mastzellleukämie; **MDS** = myelodysplastisches Syndrom; **MDS/MPN** = Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasie; **SM** = Systemische Mastozytose; **SM-AHN** = Systemische Mastozytose mit Assoziierter Hämatologischer Neoplasie; **SSM** = Smoldering Systemische Mastozytose; **VAF** = Variable Allelfrequenz

1. Valent P et al. Blood. 2017 Mar 16;129(11):1420–1427 2. Khoury JD et al. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703–1719 3. Valent P et al. Hemasphere. 2021 Oct 13;5(11):e646 4. Onkopedia-Leitlinie Systemische Mastozytose, Stand: Januar 2024

Zusammenfassung

ISM ist der häufigste Subtyp der SM.¹

Zu den unberechenbaren und potenziell schweren Symptomen bei ISM können neurokognitive, gastrointestinale, dermatologische- und systemische Symptome gehören.²

Patienten mit ISM berichten über berufliche, psychosoziale und psychologische Auswirkungen auf ihr Leben mit dieser unberechenbaren Krankheit.³

Die KIT-D816V-Mutation ist die häufigste Treibermutation bei der ISM. Sie kommt bei ungefähr 95 % der Patienten vor.^{4,5}

Die WHO-Diagnosekriterien beinhalten die Haupt- und Nebenkriterien, die für die Diagnose von SM erforderlich sind.^{1,6,7}

Ist die Diagnose SM gestellt, so kann über die B- und C-Findings der jeweilige Subtyp der Systemischen Mastozytose bestimmt werden.^{6,7,8}

ISM = Indolente systemische Mastozytose; **SM** = Systemische Mastozytose; ; **WHO** = Weltgesundheitsorganisation.

1. Onkopedia-Leitlinie Systemische Mastozytose, Stand: Januar 2024 2. Gotlib J et al. NEJM Evidence. 2023 Jun;2(6) 3. Mesa RA et al. Cancer. 2022 Oct;128(20):3691–3699 4. Muñoz-González JI et al. Blood. 2019 Aug 1;134(5):456–468 5. Ungerstedt J et al. Cancers (Basel). 2022 Aug 16;14(16):3942 6. Valent P et al. Blood. 2017 Mar 16;129(11):1420–1427 7. Khoury JD et al. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703–1719 8. Valent P et al. Hemasphere. 2021 Oct 13;5(11):e646