

A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as biconcave discs, scattered across a dark red background. The cells vary in size and focus, creating a sense of depth.

15° CORSO

# INCONTRI PRATICI DI EMATOLOGIA

NH Darsena Hotel  
Savona

**Dott. Lorenzo Manconi**

Medicina Interna 1 ed Ematologia, Osp. San Paolo, Savona

**Mastocitosi Sistemica**

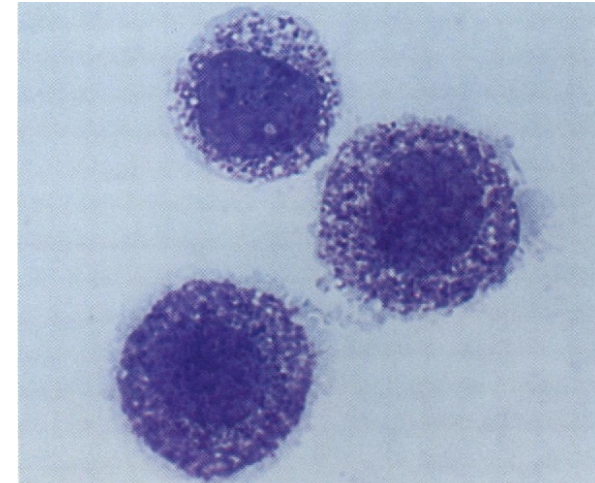
# Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Io sottoscritto Dott. Lorenzo Manconi dichiaro, sotto la mia responsabilità, l'insussistenza di situazioni di conflitto di interesse anche potenziale.



# Mastociti

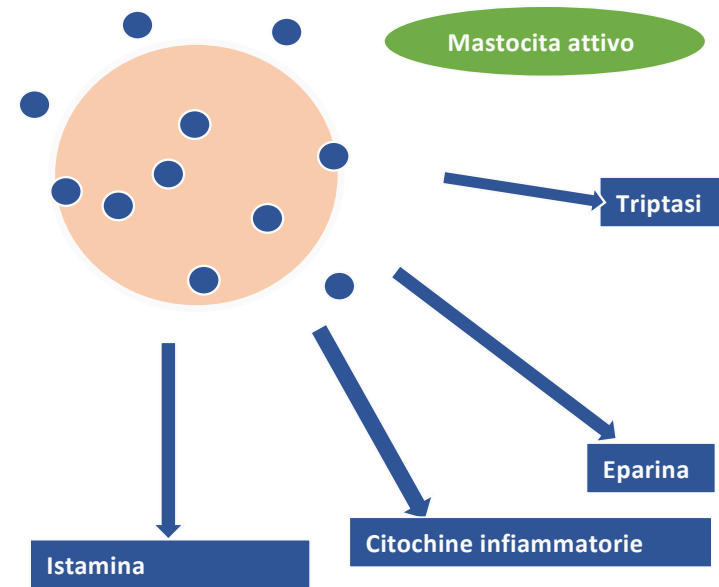
- Cellule della linea **mieloide** che originano dal midollo osseo.
- Mastopoiesi: governata dal *stem cells factor* (SCF).
- Esprimono **KIT, recettore tirosin-chinasico**, che attiva la proliferazione cellulare grazie al **ligando SCF**.
- La proliferazione incontrollata di MC può causare malattie ematologiche, come la **mastocitosi sistemica (*systemic mastocytosis, SM*)**.





# Normali funzioni dei mastociti

- Reclutamento di altre cellule immunitarie
- Promuovono l'inflammatione tissutale
- Rilascio mediatori chimici (citochine) su stimolo ambientale
- Riparazione dei tessuti
- Neoangiogenesi





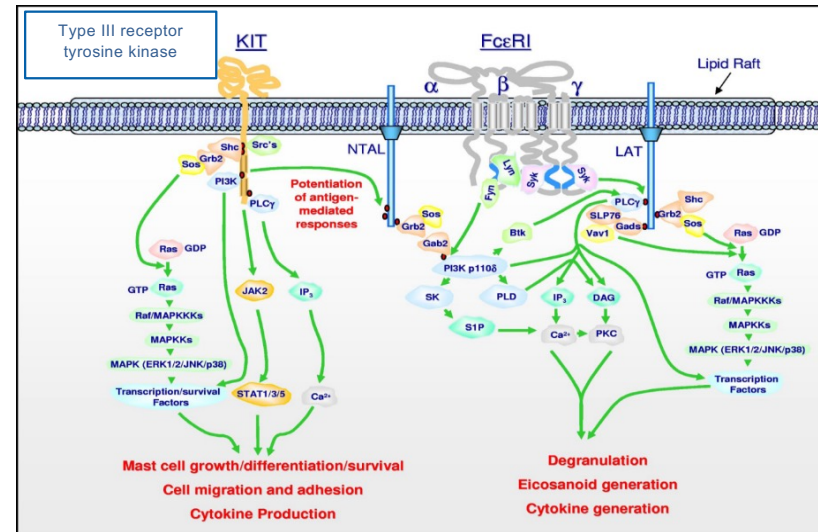
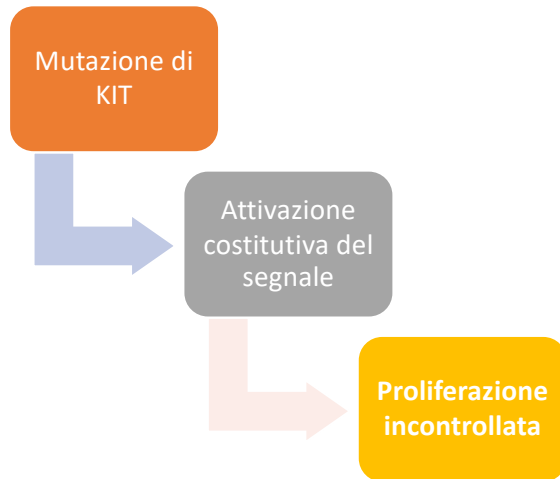
# La mastocitosi

- Neoplasia ematologica, causata dalla proliferazione incontrollata di MC in 1 o più organi.
  - Forme di SM più aggressive: prognosi sfavorevole.
  - Forme più indolenti: migliore sopravvivenza.
- L'esatta incidenza globale è sconosciuta, ma si stima essere circa **0,89/100.000 abitanti** (IC 95%, 0,82-0,97) → malattia rara.

**PATOLOGIA COMPLESSA**



# Patogenesi



Metcalfe DD. *Blood* 2008;112(4):946-56

Espressione di KIT	Funzioni
Mastociti	Normale sviluppo dei mastociti
Cellule progenitrici ematopoietiche	Ematopoiesi
Cellule della linea germinale	Gametogenesi
Melanociti	Melanogenesi
Cellule interstiziali di Cajal nel tratto gastrointestinale	Regolazione delle onde gastriche lente

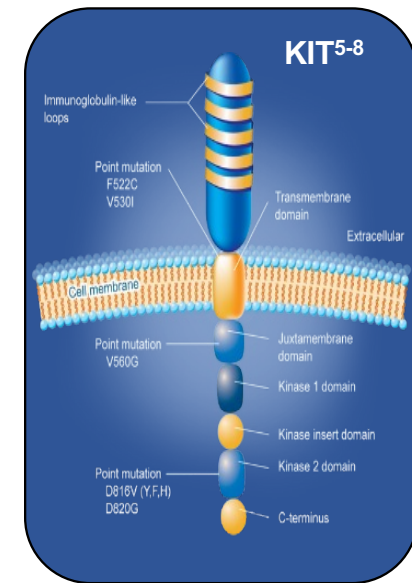
Metcalfe DD. *Blood* 2008;112(4):946-56. 2. Miettinen M. and Lasota J. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005, 13(3):205-220.

# Attivazione costitutiva di KIT

## L'attivazione della segnalazione KIT causa:

- Dimerizzazione e autofosforilazione del dominio tirosin-chinasico
- Proliferazione, maturazione e differenziamento cellulare
- Soppressione dell'apoptosi  
Degranulazione e adesione cellulare
- Motilità cellulare

- **Presente in più del 95% dei casi di mastocitosi**
- **In più del 90% dei casi di SM si tratta di mutazioni di sostituzione al codone 816 (D816V) nel dominio della chinasi citoplasmatica.**
- **Mutazioni in altre sezioni critiche di KIT sono possibili, tutte in <5% dei casi**
- **Nel 60% dei casi presente 1 o più delle mutazioni aggiuntive: RSF2, ASXL1, e/o RUNX1 (mutazioni ad alto rischio S/A/R)**



Pemmaraju N, et al. *Cancer* 2011;117:3292-3304.



# Classificazione della mastocitosi



## WHO 2022

- Mastocitosi cutanea (CM)
- Mastocitosi sistemica (SM):
  - ✓ SM indolente (ISM)
  - ✓ SM midollare (BMM)
  - ✓ SM “Smoldering” (SSM)
  - ✓ SM con una neoplasia ematologica associata (SM-AHN)
  - ✓ SM aggressivo (ASM)
  - ✓ Leucemia mastocitaria (MCL)
- Sarcoma mastocitario (MCS)

## ICC (2022)

- Mastocitosi cutanea (CM)
- Mastocitosi sistemica (SM):
  - ✓ SM indolente (ISM) e midollare (BMM)
  - ✓ SM “Smoldering” (SSM)
  - ✓ SM con una neoplasia mieloide associata (SM-AMN)
  - ✓ SM aggressivo (ASM)
  - ✓ Leucemia mastocitaria (MCL)
- Sarcoma mastocitario (MCS)

NON Adv-SM

Adv-SM



# Sopravvivenza nella SM per sottotipi

## Mastocytosis

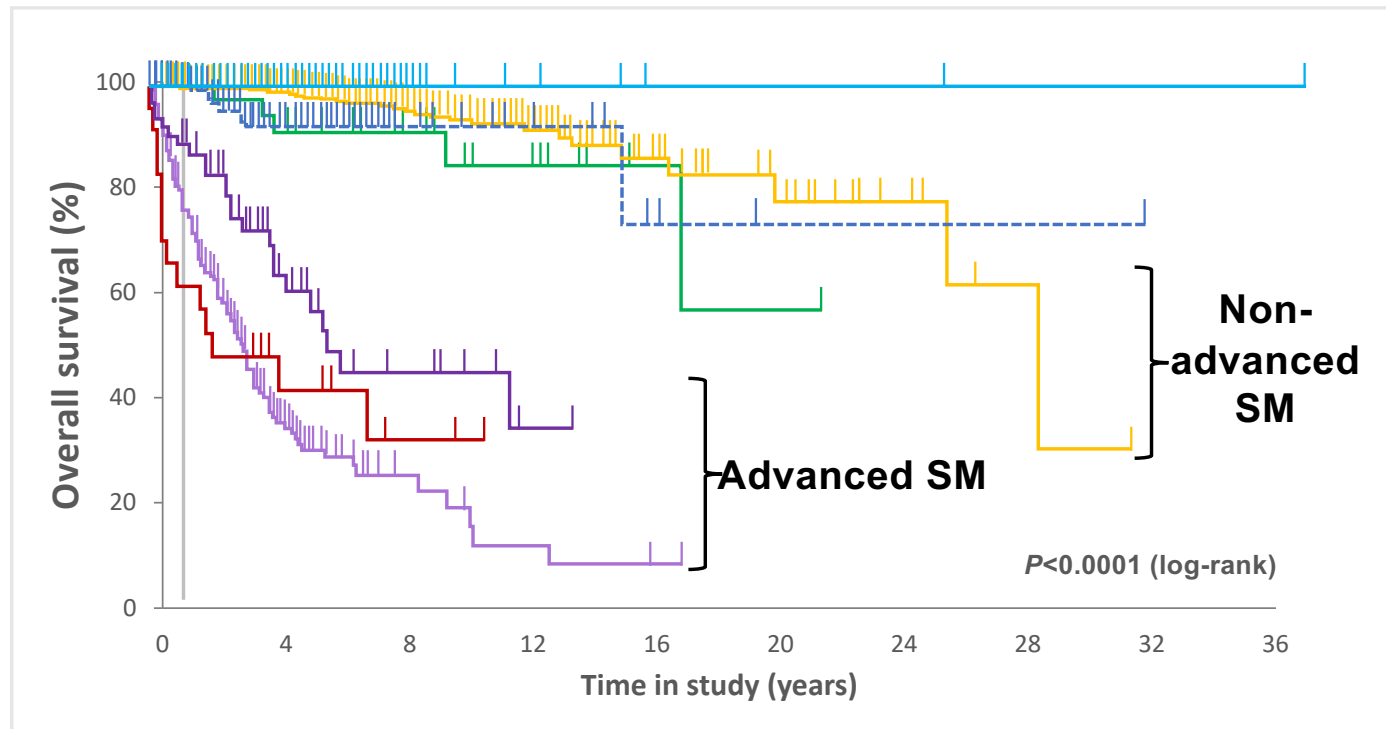
- CM (n=280)
- - - Mastocytosis in the skin (n=194)

## Non-advanced SM

- Indolent SM (n=1006)
- Smoldering SM (n=53)

## Advanced SM

- Aggressive SM (n=62)
- MCL (n=23)
- Mast cell sarcoma (n=2)
- SM-AHN (n=174)



Data from the registry of the European Competence Network on Mastocytosis, including **1,639 patients** (age 17-90 years) diagnosed with mastocytosis according to WHO criteria between 1978 and 2017, was analyzed to identify prognostic variables predicting survival outcomes and to establish a prognostic score.

# Sintomatologia tipica della SM



**Pelle:** prurito, vampate di calore, orticaria



**Cardiovascolare:** sincope, vertigini, palpitazioni



**Gastrointestinale:** nausea, vomito, diarrea, crampi addominali, bruciore di stomaco



**Osso:** osteopenia, osteoporosi, fratture osteoporotiche, mal di schiena, dolore osseo<sup>1</sup>



**Anafilassi:** (ipotensione >> angioedema)  
Punture di imenotteri, farmaci, cibo



**Costituzionale:** debolezza generalizzata, affaticamento, artralgie, mialgie, sudorazione, brividi



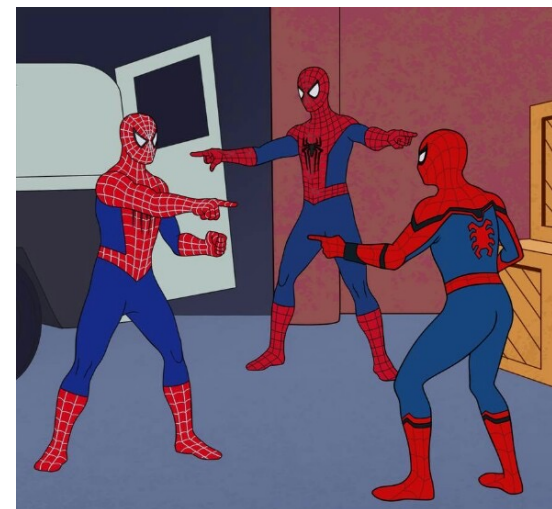
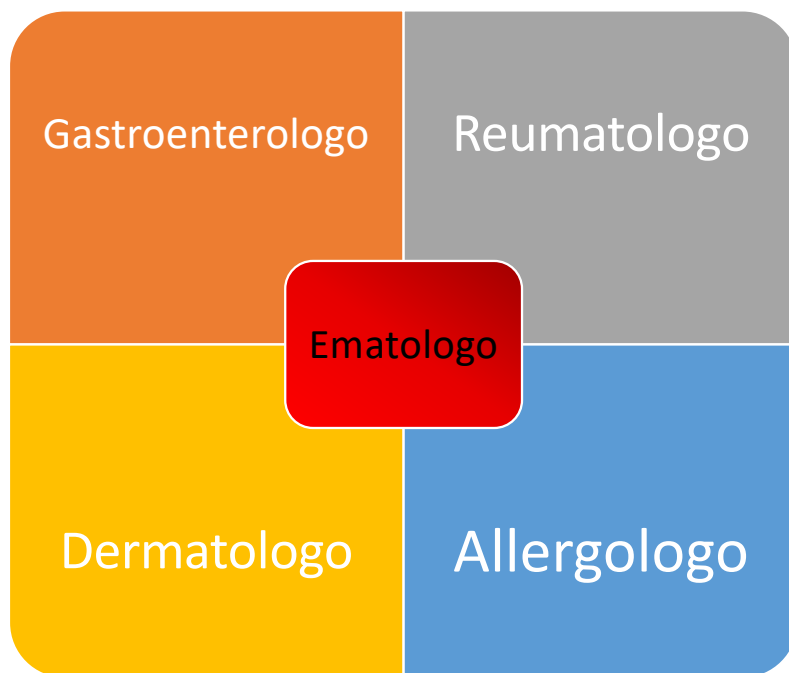
**Neurologico:** difficoltà di memoria/cognitive, depressione, mal di testa, disturbi del sonno



- Scarsa qualità di vita
- Depressione
- Difficoltà al lavoro
- Necessità di caregiver
- Polifarmacoterapia



# Approccio multidisciplinare



# Diagnosi

## WHO 2022

### Criterio maggiore:

- Infiltrati multifocali e densi di MC ( $\geq 15$  MC in aggregati) in sezioni di BM e/o altri organi extracutanei

### Criteri minori:

- $>25\%$  dei MC in biopsia o BM sono immaturi o atipici
- Mutazione puntiforme di KIT al codone 816 o altre sezioni critiche di KIT
- I MC esprimono CD2 / CD25 / CD30
- Triptasi nel siero totale persistentemente  $> 20$  ng/mL, esclusi i casi di alfa-triptasemia ereditaria (H $\alpha$ T)

## ICC

### Criterio maggiore:

- Infiltrati multifocali e densi di MC ( $\geq 15$  MC in aggregati) in sezioni di BM e/o altri organi extracutanei positivi per triptasi e/o CD117

### Criteri minori:

- $>25\%$  dei MC in biopsia o BM sono immaturi o atipici
- Mutazione puntiforme di KIT al codone 816
- I MC esprimono CD2 / CD25 / CD30
- Triptasi nel siero totale persistentemente  $> 20$  ng/mL, esclusi i casi di SM-AMN

**1 criterio maggiore + 1 criterio minore o 3 criteri minori.**



# Stadiazione

Dopo che la diagnosi di SM è confermata dalla presenza di criteri maggiori e/o minori, il sottotipo è stabilito dalla presenza di **B- e C- findings**:

(WHO 2022) B-Findings: correlati alla massa di MC	(WHO/ICC) C-Findings: correlate al danno d'organo da MC
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ BM &gt; 30% di infiltrazione da MC e/o Triptasi totale sierica &gt; 200 ng/mL e/o KIT D816V VAF&gt;10% in BM o PB</li><li>▪ Displasia o mieloproliferazione in linee non-MC che non soddisfano i criteri per neoplasia ematopoietica o citopenia</li><li>▪ Epatomegalia senza compromissione della funzionalità epatica E/O splenomegalia palpabile senza ipersplenismo E/O linfadenopatia (&gt; 2 cm) alla palpazione o all'imaging</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ ≥ 1 citopenie indicative di infiltrazione e disfunzione dei MC</li><li>▪ Estese osteolisi e/o grave osteoporosi e fratture patologiche</li><li>▪ Malassorbimento con ipoalbuminemia e perdita di peso</li><li>▪ Epatomegalia con funzionalità epatica compromessa, ascite e/o ipertensione portale</li><li>▪ Splenomegalia palpabile con ipersplenismo</li></ul>

Nessun B o C-finding = ISM

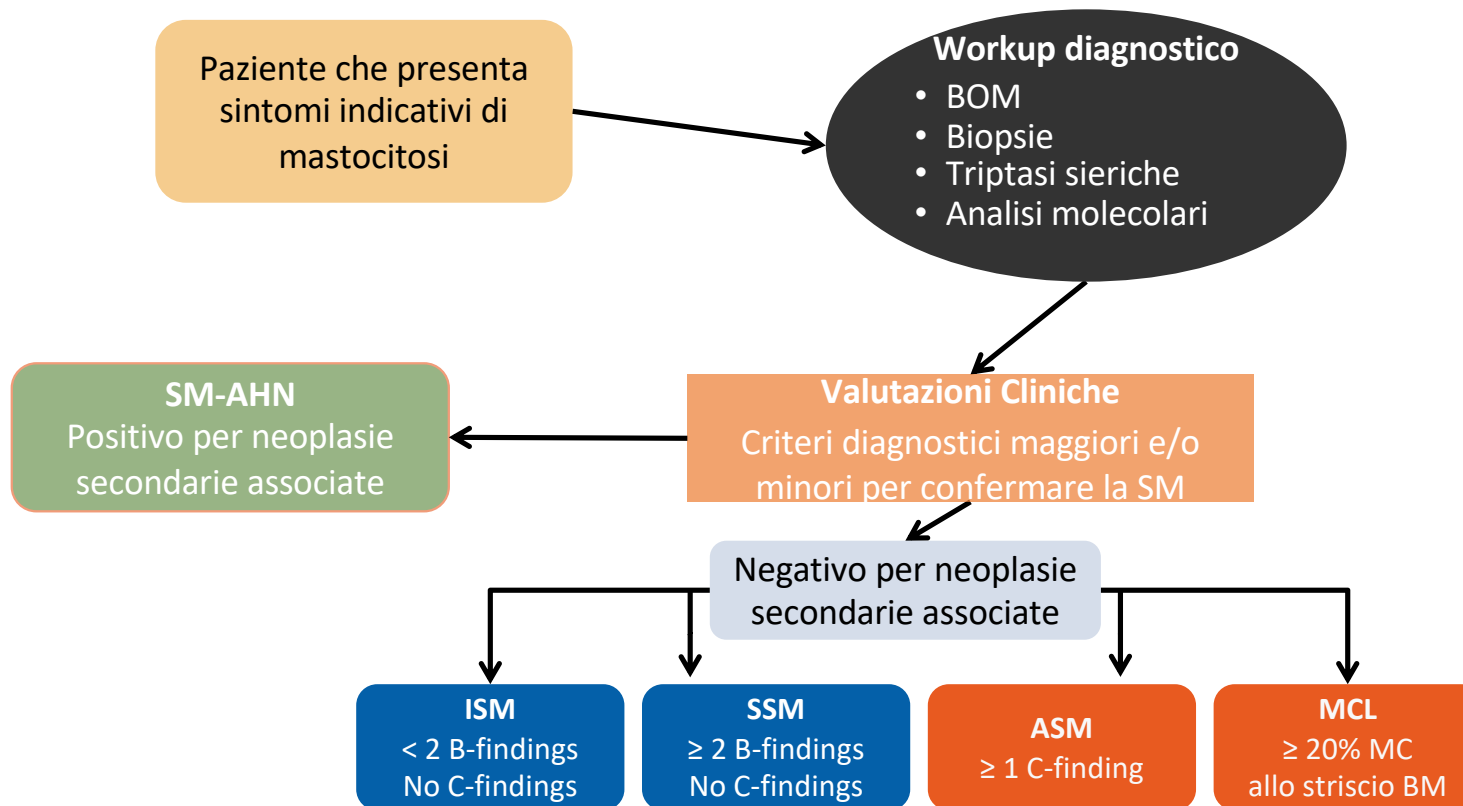
≥ 1 C-finding = ASM

≥ 2 Solo B-finding = SSM

≥ 1 C-finding con ≥ 20% MC allo striscio BM = MCL



# Algoritmo diagnostico per la SM

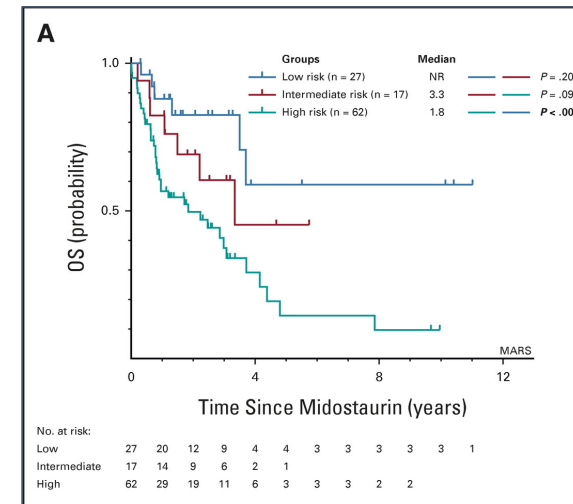


# Stratificazione del rischio: MARS score

Il rischio viene abitualmente stratificato sulla base di **IPSM**.

**MARS** (Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis):

- Validato su 383 pazienti da registro tedesco
- Solida previsione di OS in pazienti con AdvSM
- Score dinamico
- Basato su 5 parametri clinici e di biologia molecolare, facilmente reperibili:
  - Età >60 anni
  - Anemia (HB < 10 g/dL)
  - Trombocitopenia (PLT < 100 × 10<sup>9</sup>/L)
  - Presenza di 1 mutazione alto rischio (S/A/R)
  - 2 o più mutazioni alto rischio



- Low Risk (median OS NR)
- Intermediate Risk (3,3y)
- High Risk (1,2y)

*Non è stato ancora implementato in un trial clinico per definire l'algoritmo terapeutico.*

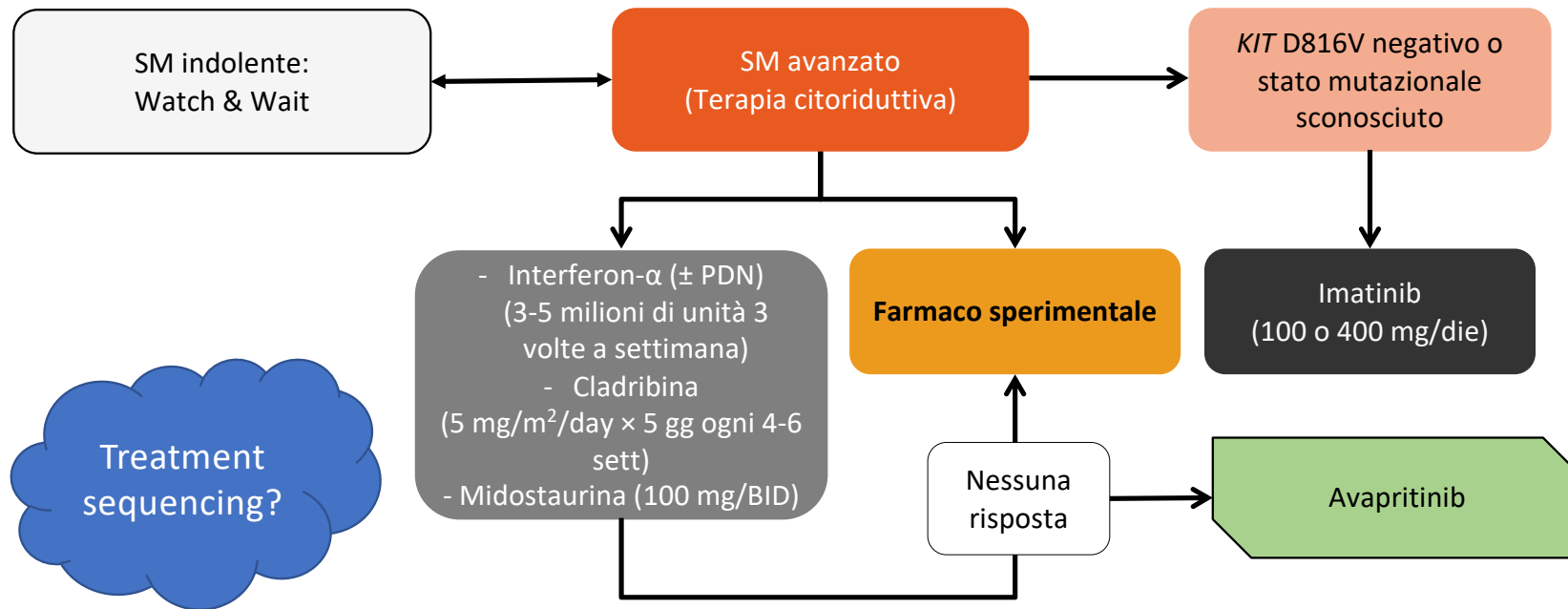


# Terapia sintomatica

- Prurito, vampate di calore → antagonista H1 e H2, antagonista dei leucotrieni, glucocorticoidi topici, FANS, Psoraleni + UVA (PUVA), per sintomi refrattari: Omalizumab
- Ipotensione/anafilassi → adrenalina intramuscolare (se casi ricorrenti considerare profilassi)
- Cefalea, deterioramento cognitivo, depressione → H1 e H2 antagonista, sodio cromoglicato
- Dolore addominale, crampi → antagonisti H2 +/- inibitore della pompa protonica, antagonisti dei leucotrieni, sodio cromoglicato
- Ulcera peptica/GERD, nausea, vomito → antagonisti H2 +/- inibitori della pompa protonica, glucocorticoidi
- Diarrea → Inibitore della pompa protonica +/- antagonista dei leucotrieni +/- anticolinergici, glucocorticoidi
- Osteopenia/osteoporosi → Integrazione di calcio +/- vitamina D, bifosfonati
- **Sempre considerare la terapia citoriduttiva in caso di sintomatologia severa o «life threatening»**



# Algoritmo terapeutico per la SM avanzata

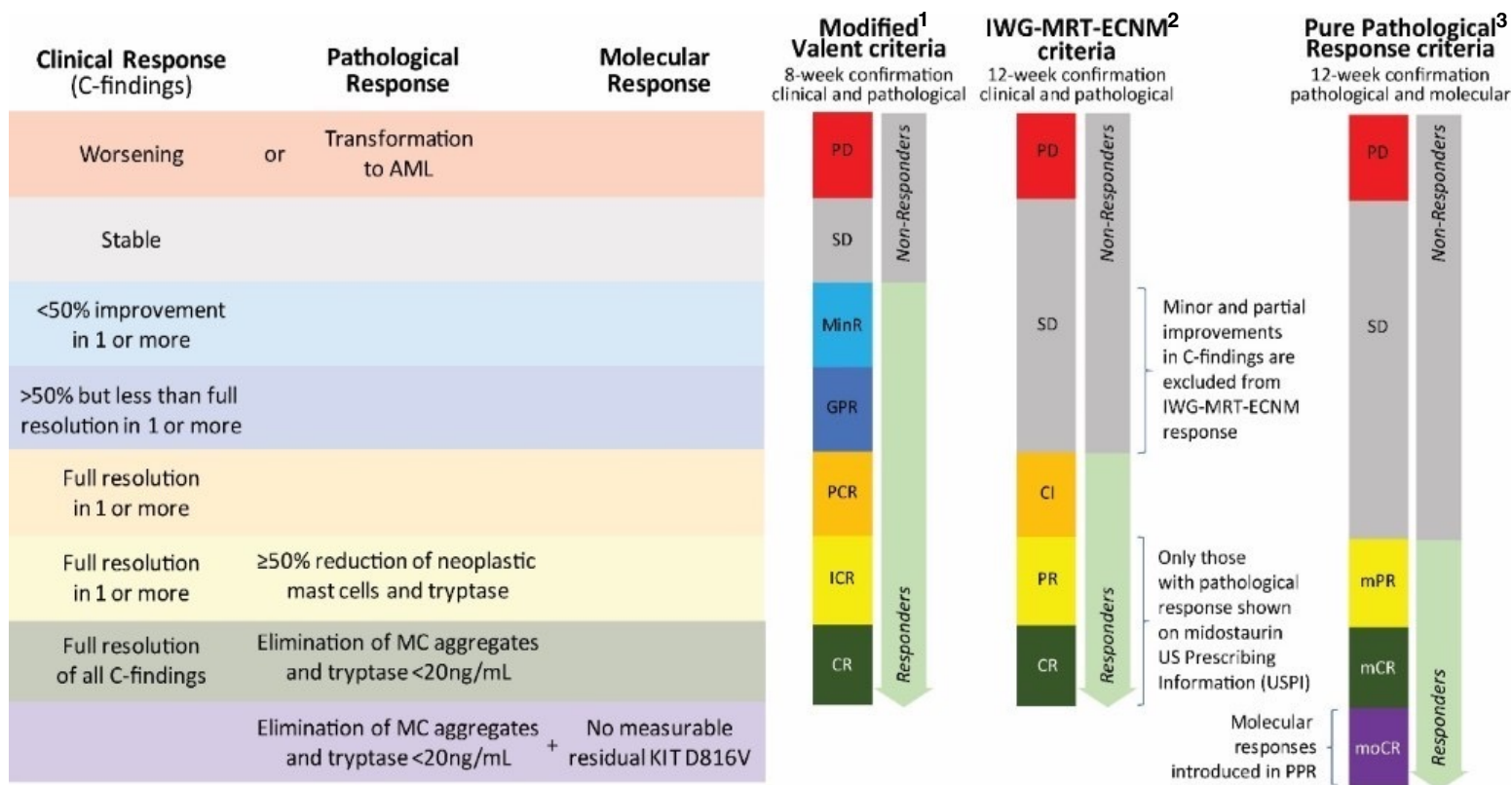


Nei pazienti con neoplasie MC, la rete europea di competenze sulla mastocitosi (ECNM) raccomanda:

- **Alla diagnosi: Uso di routine di metodiche altamente sensibili e precise per rilevare mutazioni di KIT**
- **Durante il follow-up: Quantificazione dell'allelic burden di KIT D816V**



# Risposta alla terapia nella SM avanzata



Modified Valent: PD: Progressive disease, SD: Stable disease, Partial Responses: [MinR: Minor response, GPR: Good partial response], Major Responses: [PCR: Pure clinical response, ICR: Incomplete Remission, CR: Complete remission].  
 IWG-MRT-ECNM: CI: Clinical improvement, PR: Partial Remission, CR: Complete remission

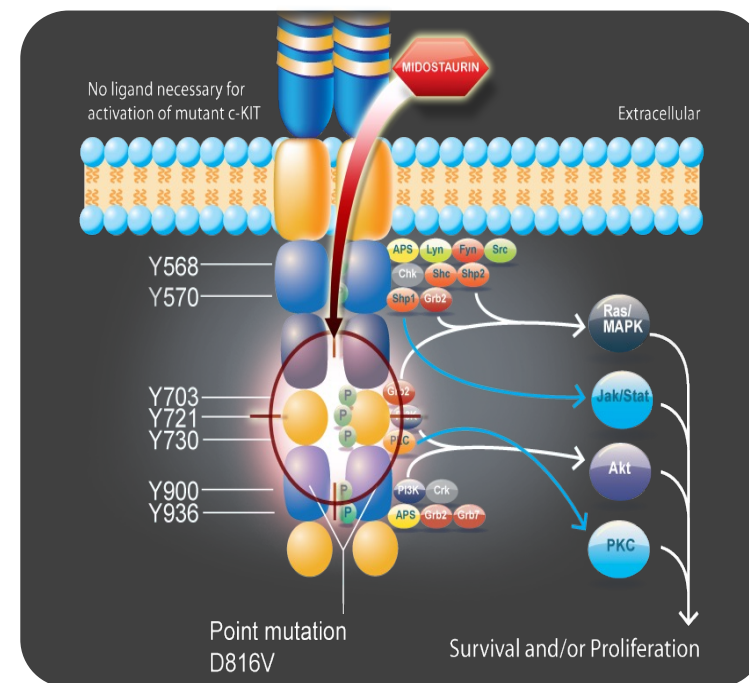
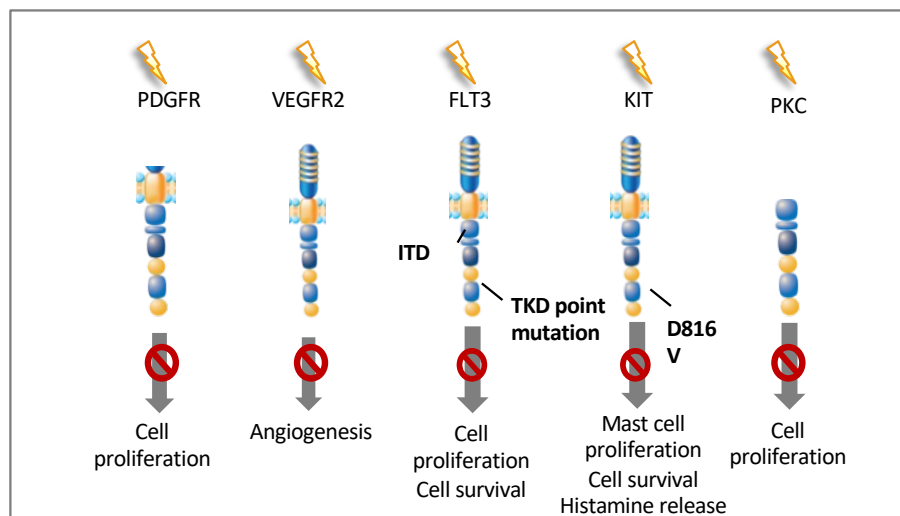
PPR: Pure Pathologic Response: mPR: morphologic partial remission, mCR: morphologic complete remission, moCR: molecular complete remission.

1. Valent P. et al, Eur J Clin Invest. 2007 Jun;37(6):435-53. 2. Gotlib et al, Blood. 2013 Mar 28;121(13):2393-401. 3. Gotlib J et al, American Society of Hematology (ASH) 2020

# Precision medicine

Inibitori della Tirosin-chinasi:

- Midostaurina
- Avapritinib

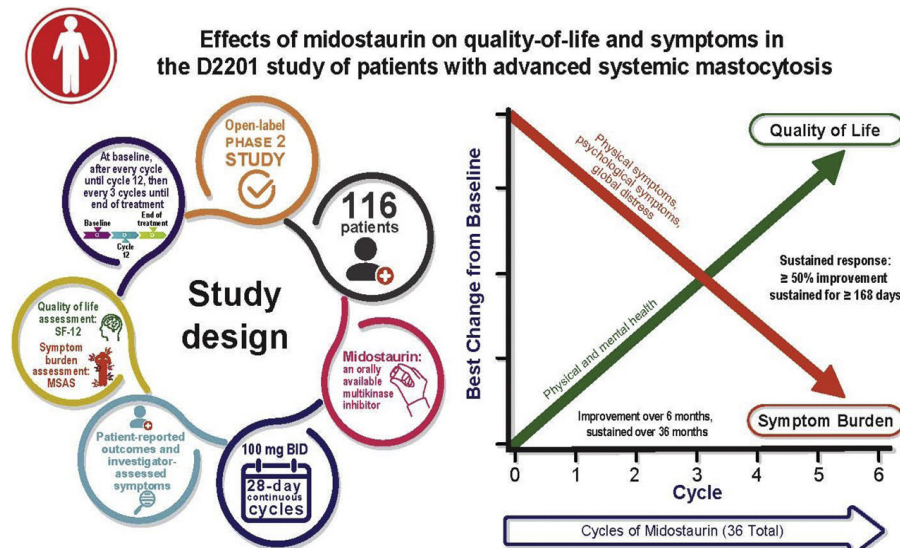
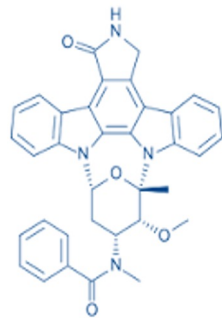


1. Gowney JD, et al. *Blood*. 2005;106:721-724. 2. Gottlieb J, et al. *Blood*. 2005;106:2865-2870; 3. Lennartsson J, et al. *Physiol Rev*. 2012;92:1619-1649.

*Non esistono ancora studi comparativi diretti fra i TKI attualmente disponibili per SM.*

# Midostaurina (PKC412)

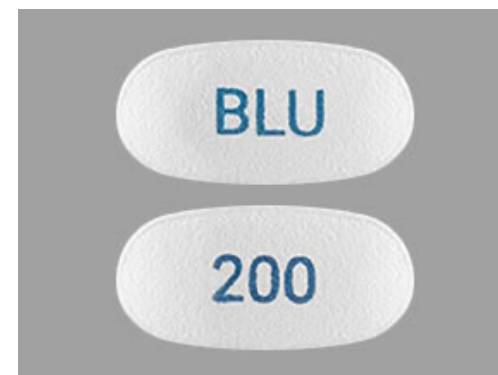
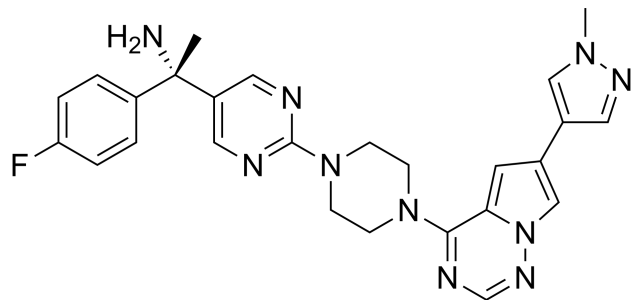
- Inibitore multitarget della tirosin-chinasi di FLT3, KIT, PDGFR, PKC e altre
- Indicazione con rimborso AIFA per Adv-SM
- Farmaco consolidato
- Capsule orali in gel morbido da 25 mg.
- Dose abituale: 100mg /BID.





# Avapritinib (BLU-285)

- Inibitore multitarget della tirosin-chinasi di **KIT D816V** e PDGFR $\alpha$  D842V
- Indicazione con rimborso per Adv-SM dopo almeno una precedente terapia sistemica (det. AIFA del 15/02/2023).
- PLT>50,000/mmc
- Capsule orali in gel morbido da 25, 50, 100, 200 e 300 mg.
- Elevata ORR e buona tolleranza, con EA gestibili
- Dose abituale: 200mg 1 volta al giorno.







# Altre terapie sperimentali

*(Apex) CGT9486 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis  
(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04996875) (Bezuclastinib)*

*(Summit) A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CGT9486  
Versus Placebo in Patients With Indolent or Smoldering Systemic  
Mastocytosis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05186753)*

*(HARBOR) Study to Evaluate Efficacy and Safety of BLU-263 Versus  
Placebo in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis  
(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04910685) (Elenestinib)*



*Grazie per l'attenzione!*

