

Mastocytos



Johanna Ungerstedt

Docent, Överläkare

ME Hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Forskargruppledare HERM, Inst för Medicin, Karolinska Institutet

Mast-cellens normala funktion

Mast cell activators

Receptor-binding agonists

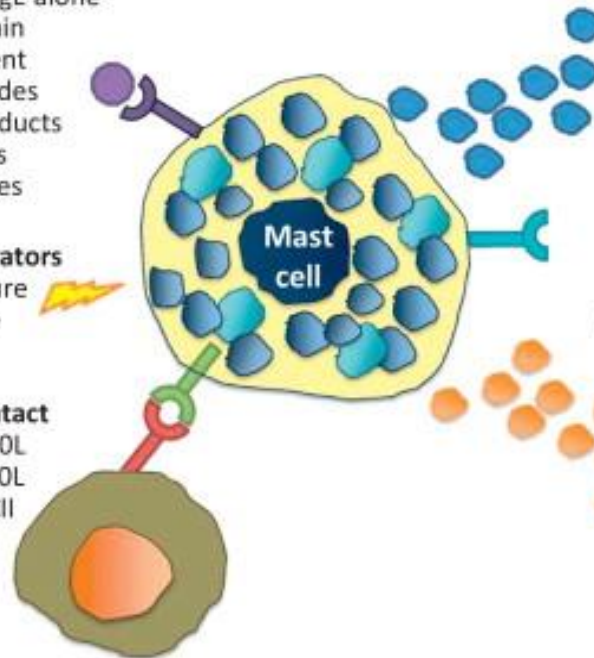
IgE + antigen or IgE alone
Ig light chain
Complement
Neuropeptides
Microbial products
Cytokines
Chemokines

Physical activators

Temperature
Pressure

Cell-cell contact

OX40/OX40L
CD40/CD40L
TCR/MHCII



Mast cell molecules

Preformed mediators

Histamine
Proteases
Serotonin
Heparin
IL-4, TNF, GM-CSF

T and B cell ligands

PD-L1, OX40L, CD30L,
CD40L, CCL19, 4-1BB

Newly synthesized mediators

Lipid derived: prostaglandins
Leukotrienes
PAF
Cytokines
Growth factors
Chemokines
Free radicals
Others: substance P

TRENDS in Neurosciences

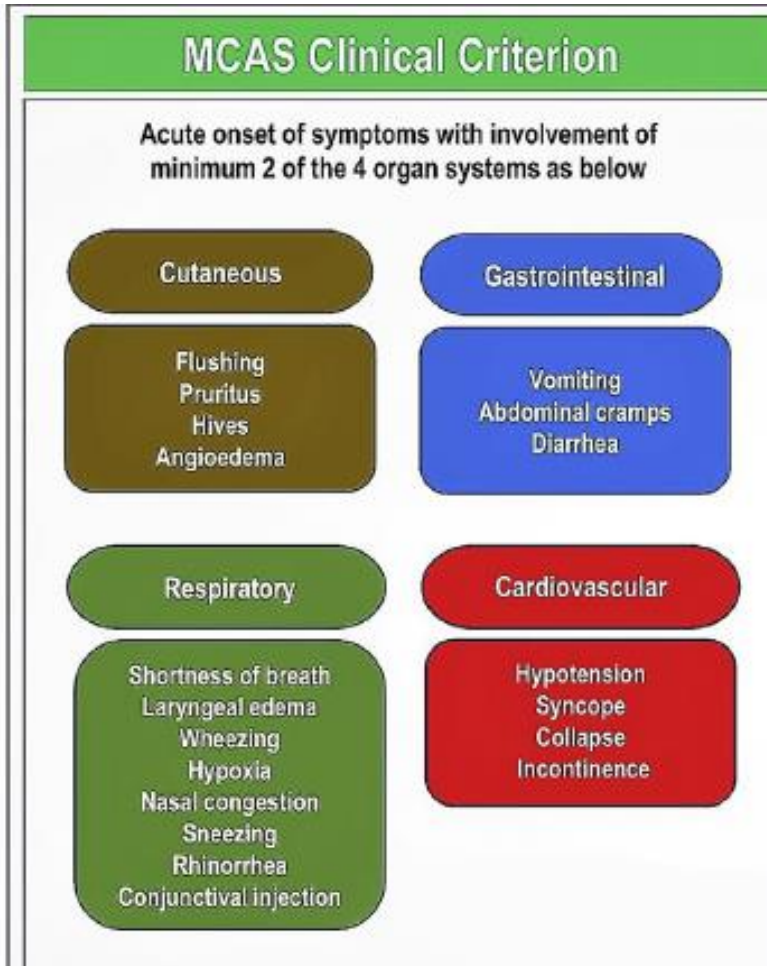
Silver R, Trends in Neuroscience 2013

Mastocytos

-vad menas? Begrepp och diagnoser

- Mastocytos i huden hos barn –växer bort i puberteten
- Mastocytos i huden hos vuxna (MIS) förut urticaria pigmentosa, även monomorf makulopapulös kutan mastocytos har nästan alltid systemisk mastocytos
- MCAS mastcellsaktiveringssyndrom
- Systemisk mastocytos
 - ISM indolent systemisk mastocytos
 - ASM aggressiv systemisk mastocytos
 - SM-AHN systemisk mastocytos med en annan blodcancer
 - MCL mastcellsleukemi
 - Mastcells sarkom solid tumör, ovanligt
 - SSM smouldering SM, mellansteg mellan ISM och ASM
 - BMM benmärgsmastocytos (uppfyller kriterier för SM i benmärgen men har inte hudmastocytos, inga B fynd och tryptas <125ug/l)
- Symtom som vid mastocytos men ingen diagnos

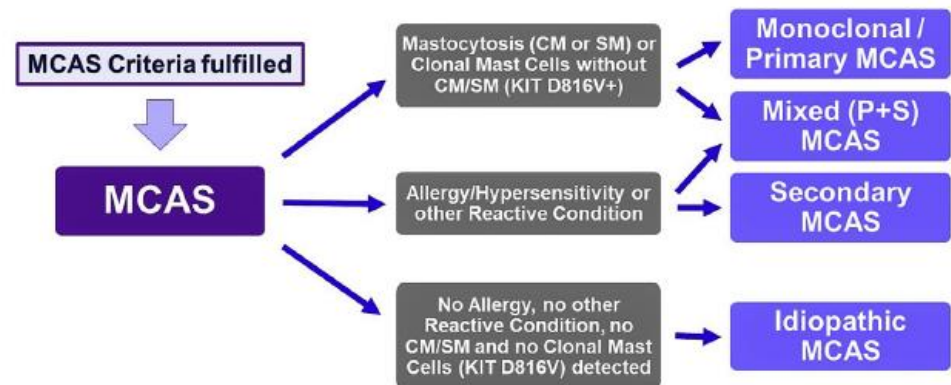
Mast Cell Activation Syndromes MCAS



Wien kriterierna:

1. Typiska MCA relaterade kliniska symtom
2. Ökning av serum tryptas sBTx1.2 plus 2ng/ml
3. Svar på läkemedel mot MCA eller produktion eller effekter av MC mediatorer

Classification of MCAS



Valent, JACI Pract 2019, Gülen, JACI Pract 2021

Hur ovanlig är jag som har mastocytos?

- Hudmastocytos hos barn – vanligt. Kommer före 6 mån ålder och växer bort i puberteten.
- Hudmastocytos hos vuxna –nästan alla har systemisk mastocytos (Berezowska S, Modern Pathology 2014)
- Inga data finns på MCAS prevalens (Leru Exp Ther Med 2020)
- Systemisk mastocytos
 - Stockholmsregionen prevalens 10.6/100,000 invånare, incidens 0.77/100,000 personer per år (Ungerstedt Cancers 2022)
 - Systemisk mastocytos prevalens 26 per 100 000 (www.ema.europa.eu) och årlig incidens 0.5-1 per 100 000 (Hartmann 2001).
 - SM i Danmark (inkl hudmastocytos hos vuxna) 548 patienter, incidens 0.89 per 100 000 personer (Cohen, Br J Haemat 2014)
 - Prevalens Veneto 10.2 och Verona provinsen 17.2 per 100 000 invånare, incidens SM i Verona provinssen 1.09 per 100 000 (Zanotti R, Cancers 2021)



Mastcellssjukdomar Sverige

Var och en för sig är vi sällsynta, tillsammans är vi många och starka!



Att leva med sällsynt diagnos

– **Jag fick äntligen** rätt diagnos, systemisk mastocytos. Jag var enormt lycklig när jag gick ut från det läkarbesöket och bubblade av glädje i hissen från läkarmottagningen och delade till och med min glädje med en annan sjukhusbesökare i hissen, minns Karin.

Systemisk mastocytos hade då, och har fortfarande inte, en så kallad ICD-kod. Det innebär att det saknas en godkänd kod i världens system. Karin var ändå lättad att äntligen fått veta varför hon mått som hon hade gjort under många år.

– Min fullständiga diagnos fick jag 2017 och då blev jag faktiskt rädd, rädd för att identifiera mig med min första diagnos och för att jag visste vad det innebar. Min diagnos är en hematologisk blodsjukdom och för mig som arbetar med att vårda svårt sjuka



Namn: Karin Högvall

Bor: Täby

Familj: Make, två barn, två katter och en häst

Gör: Jobbar som undersköterska inom Specialiserad Palliativ Vård.

Senast lästa bok: Cancerland Tur & Retur av Karin Wahlberg

gaste framöver att hitta fler markörer i framförallt blod för att på ett enklare sätt kunna ställa en korrekt diagnos.

– Utan korrekt diagnos är det nästan omöjligt att få rätt hjälp av vare sig sjukvård eller samhälle, menar Karin.

För sällsynta diagnoser i stort anser Karin att det viktigaste är att sjukvården organiserar sig på ett sätt som innebär att man kan ta hand om patienterna med sällsynt diagnos.

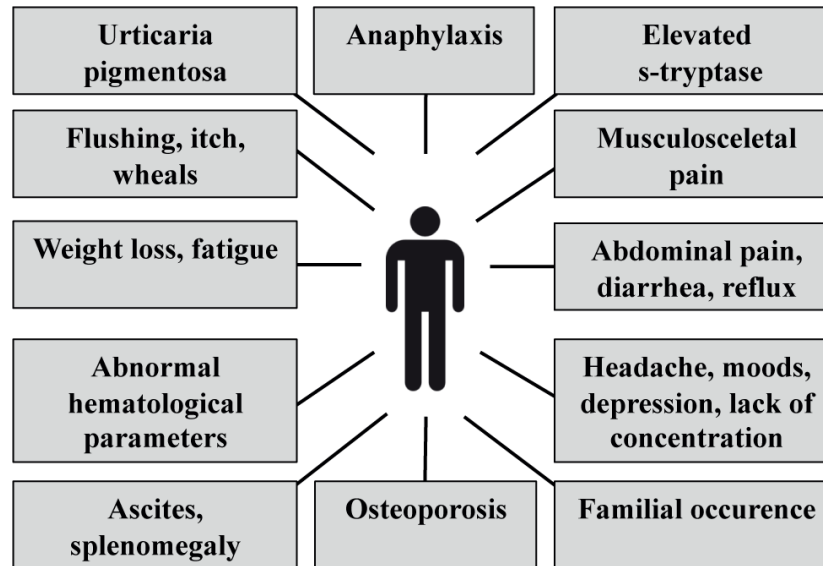
– Det krävs mycket mer samarbete mellan professionerna för att ta hand om en person med sällsynt diagnos. Allt tyder dessutom på att de sällsynta diagnoserna kommer att öka ytterligare i framtiden, säger Karin.

Karins råd till den som får en sällsynt diagnos är att ta kontakt med en patientförening.

Symtom vid systemisk mastocytos



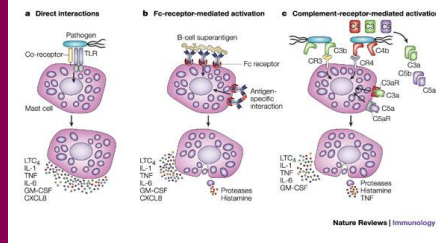
Ca 70% har hudmastocytos



Brosby Olsen
2016

Orsak till symtom

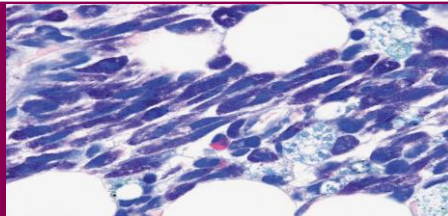
Mediator relaterade



Symtom

Klåda, flush, hudutslag, palpitationer, buksmärta, illamående, reflux, diarréer, huvudvärk, oro, ångest, irritabilitet, anafylaxier, muskel- och ledvärk, osteopeni och osteoporos

Mastcells infiltration



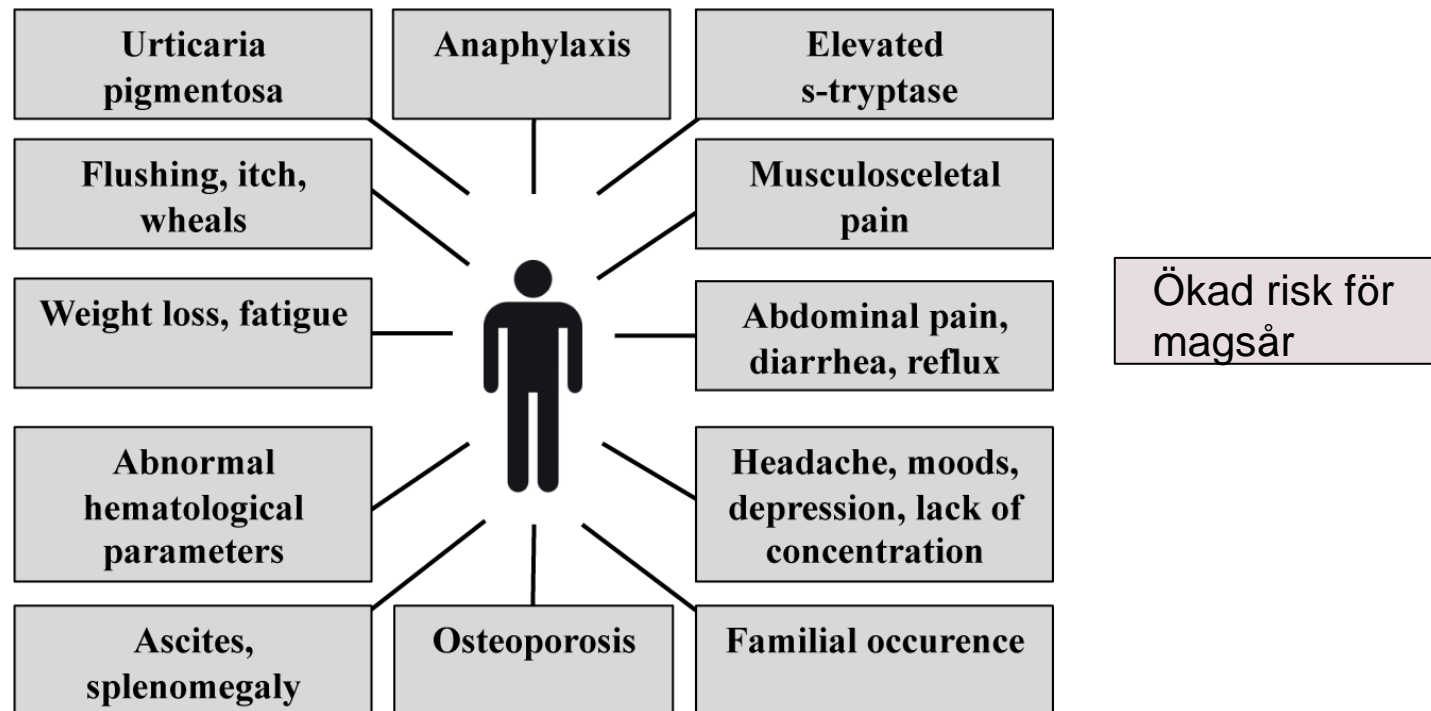
ascites, splenomegali, lymfadenopati, cytopenier med påföljande infektionsbenägenhet, blödningsbenägenhet

Konstitutionella

fatigue, viktnedgång, svettningar

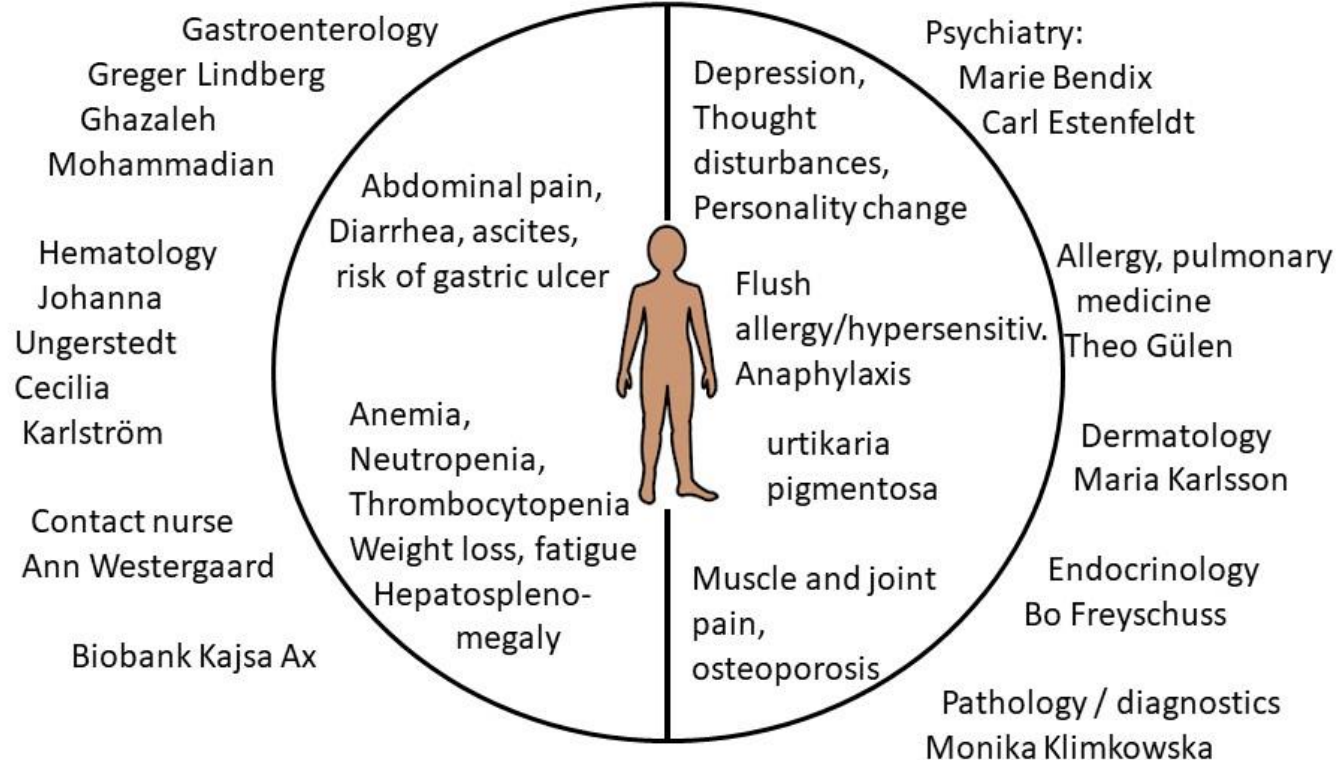
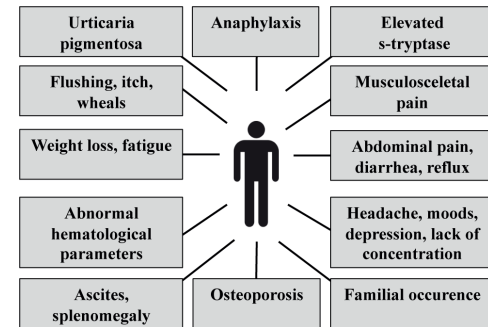
Symtom vid systemisk mastocytos

-alla symtom är vanliga i befolkningen, hur vet man om de beror på mastocytos?
Svårt både för den drabbade och för sjukvården

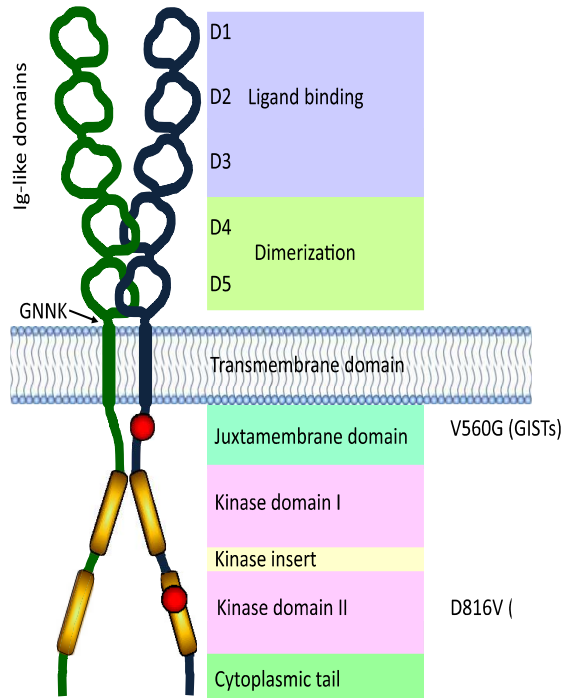


Nordic guidelines Sigurd Broesby Olsen et al 2016

Center of Excellence Karolinska: Systemisk Mastocytos



Hur uppkommer systemisk mastocytos? Varför får man SM?



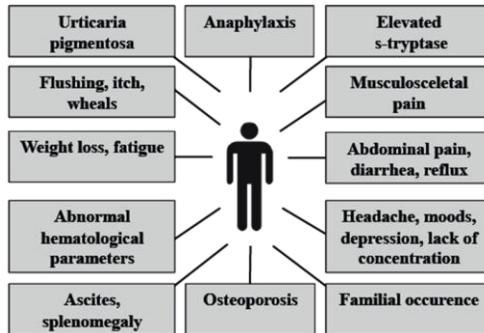
- Minst 85% av patienterna har en punktmutation D816V i KIT genen, som kodar för tyrosinkinaet cKIT (CD117), receptorn för stamcells faktor.
- KIT uttrycks mycket i hematopoietiska stamceller och tidiga myeloida progenitorer
- KIT uttrycket minskar under differentieringen i alla celler utom mastceller som har högt KIT uttryck även som mogna mastceller.
- D816V mutationen gör att KIT receptorn är kontinuerligt aktivt, oberoende av sin ligand stamcells faktor

Vem ska utredas på misstanke om systemisk mastocytos?

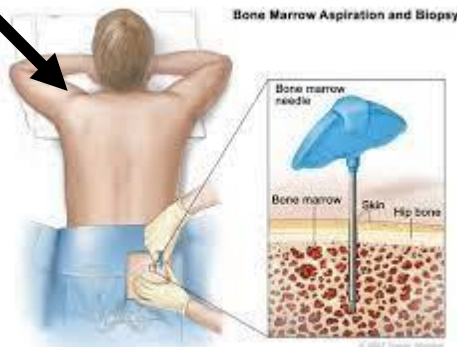
- Basalutredning görs gärna/helst i patientens hemregion
- Alla som har bekräftad hudmastocytos
- Patienter som reagerat med anafylaxi mot geting och har basal tryptas över 20 µg/liter.
- Övriga patienter med basal-tryptas över 20 µg/liter och eller symtom som ger misstanke om mastocytos
- Oförklarad benskörhet tex hos ung patient, tag ett serum tryptas!
Om förhöjt, remiss för mastocytosutredning

- Om tryptas är normalt och patienten inte har D816V KIT mutationen i blod, ska man inte utreda vidare. Då har man inte systemisk mastocytos.

Systemisk mastocytos (SM) - diagnostik



- Noggrann anamnes
- S-tryptas
- Analys av KIT (D816V) i blod med högsensitiv metod
- Om någon av dessa är positiv: benmärgsprov med aspirat för morfologi och FACS (CD117,33,45,2,25), biopsi med immunhistokemi för CD117,tryptas, CD25, ev CD2.
- KIT (D816V) i benmärg
- Om man fastställer diagnosen systemisk mastocytos bör man diskutera fortsatt utredning och behandlingsplan med något av CoE.



Biobankning!

Diagnoskriterier enligt WHO 2022

-majorkriteriet plus minst ett minor, eller minst tre minorkriterier krävs

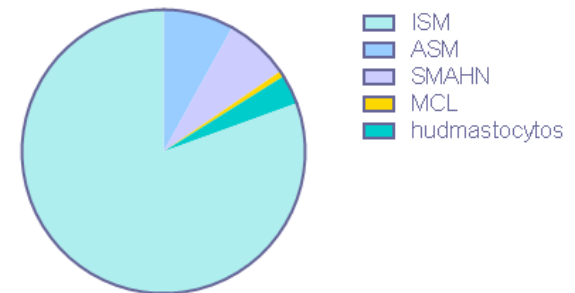
Khoury JD, Leukemia 2022

- Majorkriterium
 - Förekomst av två eller fler täta aggregat med mer än 15 mastceller i ett organ som inte är hud, oftast benmärg
- Minorkriterier
 - Persisterande basala tryptasnivåer över 20 mikrogram/liter (detta kriterium räknas bort om man har en associerad annan myeloid malignitet)
 - Avvikande mastcellsmorfologi där mer än 25% av mastcellerna är spolformade eller atypiska
 - Avvikande ytfenotyp på mastcellerna extrakutant, med aberrant uttryck av CD2 och eller CD25 *eller* CD30
 - Förekomst av KIT (D816V) *eller annan mutation i KIT genen* mutation i något extrakutant organ, oftast benmärg eller blod

WHO 2022 klassificering av Mastocytos

Khoury JD, Leukemia 2022

- Kutan mastocytos (CM)
 - UP/makulopapulös kutan mastocytos (monomorf och polymorf typ)
 - Diffus kutan mastocytos
 - Kutan mastocytos
 - Isolerat mastocytom
 - Multilokaliserade mastocytom
- Systemisk mastocytos
 - Benmärgsmastocytos BMM
 - Indolent systemisk mastocytos ISM
 - Smouldering systemisk mastocytos (SSM)
 - Systemisk mastocytos med en associerad hematologisk neoplasm (SM-AHN)
 - Aggressiv systemisk mastocytos (ASM)
 - Mast cells leukemia (MCL)
- Mast cell sarkom



Fördelning av mastocytosdiagnoser
CoE Karolinska Universitetssjukhuset

SM förekommer ibland samtidigt som en annan hematologisk sjukdom

- ASM förekommer väldigt ofta med annan hematologisk sjukdom, så kallad SM-AHN
- AHN är oftast en myeloid sjukdom, vanligast är CMML
- Hur många av alla patienter med CMML har även SM?
271 CMML patienter kontrollerades retrospektivt för D816V mutation PCR, hittade 11 SM (4%) med 4% (1,5-37)% allel börda (M Jawhar Leukemia 2015)
- Sitter D816V och CMML-mutationerna i samma celler? Eller är det helt olika sjukdomar som förekommer samtidigt. Vilken kommer först? Har CMML med SM en annan prognos än CMML utan SM?

När diagnosen är klar – stadiindelning: Indolent eller aggressiv SM

- Bentäthetsundersökning (DXA ländrygg, höft)
- Ultraljud buk eller CT buk (hepatosplenomegali, lymfadenopati, ascites)
- Blodstatus med indices, diff, elektrolyter, kreatinin, kalcium, albumin, leverstatus med ALP, plasma proteinfraktioner, beta 2 mikroglobulin, faste-zink, serum-tryptas
- Vid misstanke komplettera med ytterligare genetiska analyser tex JAK2 (V617F), PDGFR α,β , FGFR1 eller om associerad annan hematologisk sjukdom misstänks, NGS panel
- Ibland om KIT D816V är neg, kan man diskutera sekvensering av KIT genen för att leta efter andra mutationer

Indolent eller aggressiv mastocytos: B-fynd och C-fynd avgör

B-fynd (benigna, borderline)

1. MC infiltrationsgrad i benmärg >30% OCH Serum-tryptas >200 mikrogram/liter
2. Dysmyelopoies (hypercellulär märg med tecken på myelodysplasi eller myeloproliferation men ej tillräckligt för MDS el MPN). Normala eller lätt avvikande blodvärden.
3. Organomegali (men normal organfunktion)
Hepatomegali utan ascites, palpabel splenomegali, lymfadenopati >2cm på röntgen eller klinisk undersökning
- 4 (nytt 2022) *KIT D816V mutation med VAF ≥ 10% i blod eller benmärg*

C-fynd överväg cytoreduktion

1. En eller flera cytopenier: neutrofila < $1 \times 10^9/l$, Hb < 100g/l, TPK < $100 \times 10^9/l$
2. Hepatopati: förstörd lever med ascites, förhöjda leverenzymmer och eller portal hypertension
3. Organomegali av mjälte: splenomegali med hypersplenism
4. Malabsorption med hypo-albuminemi och vikt nedgång
5. Stora osteolytiska lesioner och/eller svår osteoporos med multipla patologiska frakturer

2 eller fler B fynd men inga C fynd har man SSM, ett eller fler C fynd ASM

Samma genotyp (D816V mutation) men stor variation i fenotyp/prognos

- Indolenta SM får mastcellsaktiveringssymtom men normal förväntad överlevnad
- Aggressiva SM får benmärgssvikt med 2-4 års median överlevnad

Hela befolkningen

Indolent SM

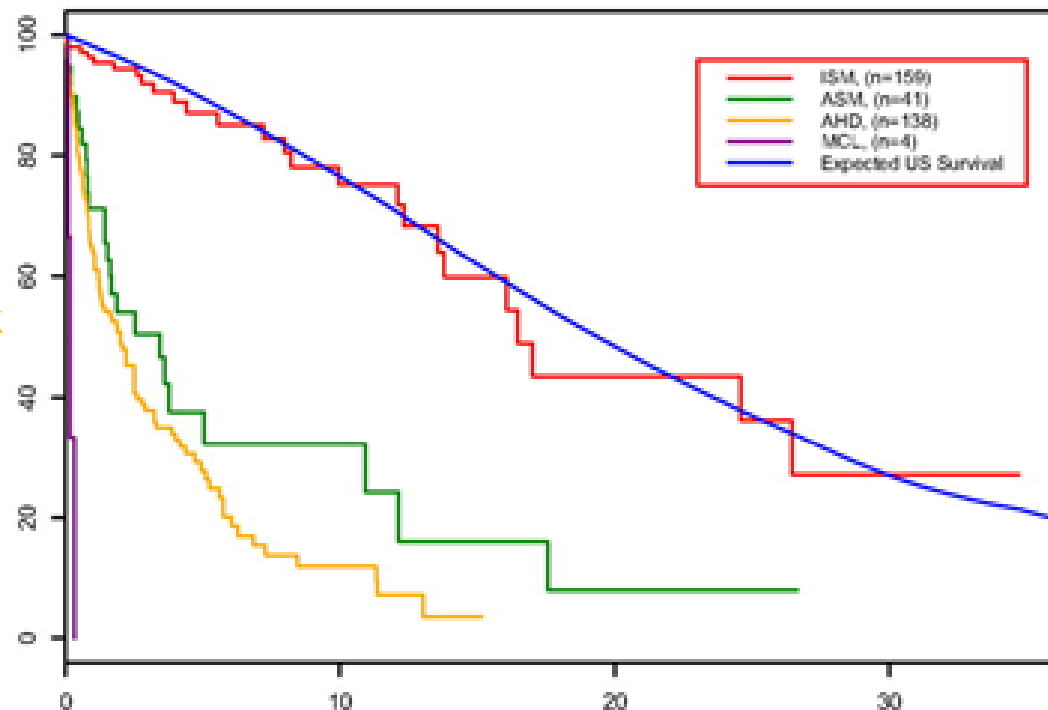
Aggressiv SM

SM med annan hematologisk

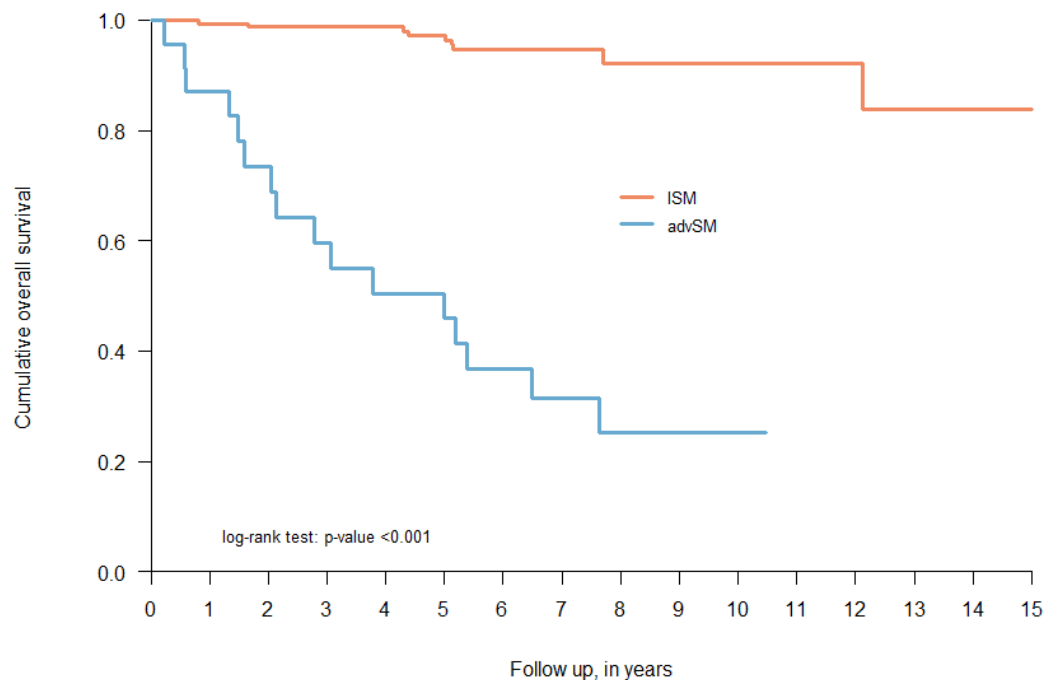
Sjukdom SM-AHN

Mastcellsleukemi

n= 342 patienter



Överlevnad vid ISM (röd) och (blå) Advanced SM (ASM och SMAHN)



Ungerstedt J, Cancers 2022

Uppföljning

- Alla med SM ska rapporteras till INCA, antingen lokalt eller via CoE
- Basalutredning ska göras för lika vård och kvalitet i landet
- Om inte resurser finns lokalt så remittera patienten redan från början till CoE
- Alla patienter med annan SM än ISM bör bedömas av CoE och följas upp och behandlas av CoE eller i nära samråd med CoE
- Om inte osteoporos eller osteopeni ses vid bentäthets undersökning rekommenderas ny undersökning vart 5 år
- Om diagnosen blir ISM rekommenderas kontakt med läkare en gång per år med blodprover inklusive serum-tryptas

Center of Excellence Karolinska

195 patienter

Table 1 . Demographical and clinical characteristics by type of systematic mastocytosis

	All subjects	ISM	SSM	ASM	SMAHN	p-value
Nr. of subjects (%)	195	169	3	9	14	
Age, median (range)	57.0 (20-84)	53.0 (20-84)	49 (48-60)	71 (53-84)	70.0 (49-83)	<0.001
Male (%)	87 (44.6)	73 (43.2)	2 (66.7)	4 (44.4)	8 (57.1)	0.613
KIT D816V positive (%), n = 168*	162 (96.4)*	137 (81.0)*	3 (100)	9 (100)	13 (92.9)	0.401
Skin involvement (%)	132 (67.7)	122 (72.1)	3 (100)	3 (33.3)	4 (28.6)	<0.001
Osteoporosi/Osteopenia (%)	93 (47.7)	81 (47.9)	2 (66.7)	7 (77.8)	3 (21.4)**	0.013
Major criterion (%)	112 (57.4)	89 (52.7)	3 (100)	8 (88.9)	12 (85.7)	0.005
CD2 positive (%)	109 (55.9)	96 (56.8)	1 (33.3)	5 (55.6)	7 (50.0)	0.616
CD25 positive (%)	192 (98.5)	166 (98.2)	3 (100)	9 (100)	14 (100)	0,005
Tryptase µg/l , median (range)	32 (4.3-710)	27.5 (4.3-530]	450 (290-710)	140 (62-290)	130 (10-440)	<0.001
ALP µkat/l median (range)	1.2 (0.5-10.4)	1.1 (0.5-5.7)	4.0 (1.1-5.7)	4.1 (1.2-10.4)	2.3 (0.8-6.0)	<0.001
ALP mg/l, ≥1.9 (%)	25 (18.0)	7 (6.1)	2 (66.7)	8 (80.0)	8 (66.7)	<0.001
β2microglobulin mg/l, median (range)	1.8 (0.9-15.0)	1.7 (0.9-5.4)	2.4 (2.3-2.5)	3.1 (2.0-4.2)	3.5 (2.0-15.0)	<0.001
β2microglobulin mg/l, ≥2.2 (%)	37 (19.0)	20 (11.8)	1 (33.3)	5 (55.6)	10 (71.4)	<0.001
Eosinophils >0.5, median (range), n = 19	1.4 (0.5-14.8)	0.7 (0.5-1.5)	1.4 (1.4-1.4)	3.1 (0.6-5.3)	2.2 (1.2-14.8)	0.028
Monocytes >0.8, median (range), n = 15	1.3 (0.9-5.5)	1.0 (0.9-1.7)	none	1.1 (1.1-3.2)	1.7 (1.30-5.5)	0.037

Center of Excellence Karolinska

195 patienter

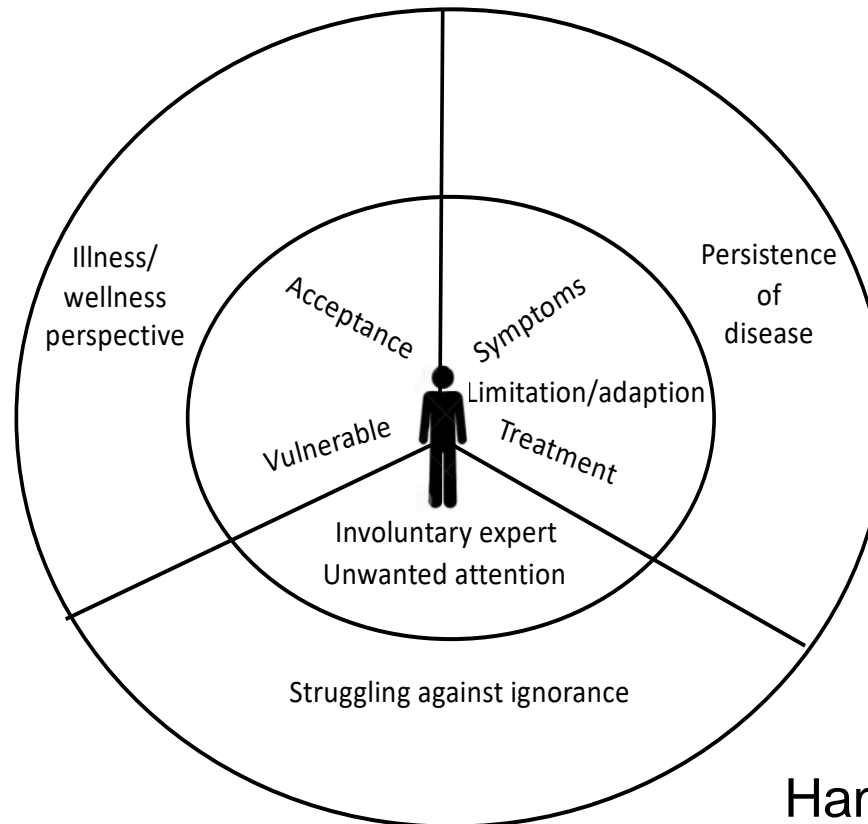
Table 1 . Demographical and clinical characteristics by type of systematic mastocytosis

	All subjects	ISM	SSM	ASM	SMAHN	p-value
Nr. of subjects (%)					14	
Age, median (range)					70.0 (49-83)	<0.001
Male (%)					8 (57.1)	0.613
KIT D816V positive (%), n =					13 (92.9)	0.401
Skin involvement (%)					4 (28.6)	<0.001
Osteoporosi/Osteopenia (3 (21.4)**	0.013
Major criterion (%)					12 (85.7)	0.005
CD2 positive (%)					7 (50.0)	0.616
CD25 positive (%)					14 (100)	0,005
Tryptase µg/l , median (range)					130 (10-440)	<0.001
ALP µkat/l median (range)					2.3 (0.8-6.0)	<0.001
ALP mg/l, ≥1.9 (%)					8 (66.7)	<0.001
β2microglobulin mg/l, median (range)					3.5 (2.0-15.0)	<0.001
β2microglobulin mg/l, ≥2.2 (%)	37 (19.0)	20 (11.8)	1 (33.3)	5 (55.6)	10 (71.4)	<0.001
Eosinophils >0.5, median (range), n = 19	1.4 (0.5-14.8)	0.7 (0.5-1.5)	1.4 (1.4-1.4)	3.1 (0.6-5.3)	2.2 (1.2-14.8)	0.028
Monocytes >0.8, median (range), n = 15	1.3 (0.9-5.5)	1.0 (0.9-1.7)	none	1.1 (1.1-3.2)	1.7 (1.30-5.5)	0.037

I genomsnitt över 10 år från första symtom till diagnos.

Living with systemic mastocytosis: Balancing between vulnerability and resilience: A qualitative study

Kerstin Hamberg Levedahl^{a,*}, Annika Nilsson^b, Johanna Ungerstedt^c, Mariann Hedström^a

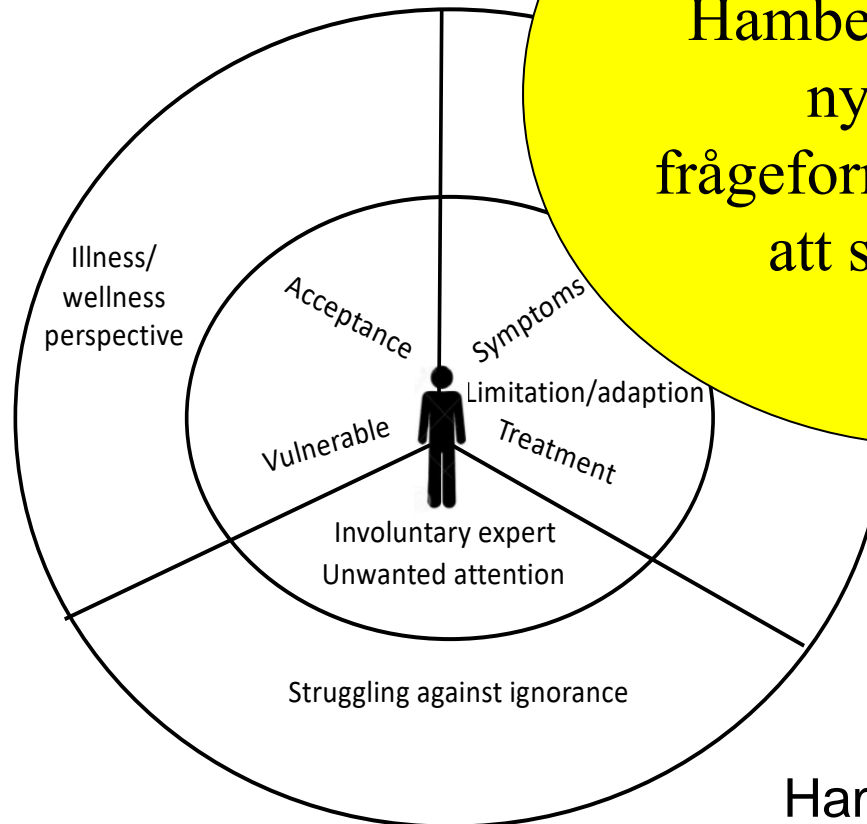


Hamberg Levedahl 2022

Living with systemic mastocytosis: Balancing between vulnerability and resilience: A qualitative study

Kerstin Hamberg Levedahl^{a,*}, Annika Nilsson^b, Johanna Ungerstedt^c, Mariann

Reklam för Kerstin Hamberg Levedahls nya studie, frågeformulär kommer att skickas ut!



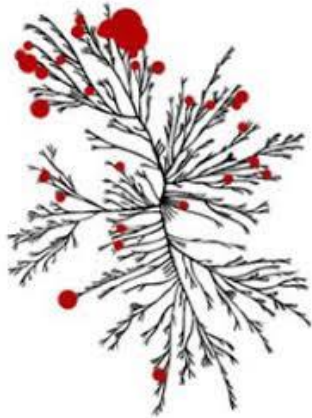
Hamberg Levedahl 2022

Behandling

- Symtomlindring
 - Systemisk mastocytos är en kronisk sjukdom/kroniskt tillstånd
- Bot
 - Enda möjlighet till bot är allogen stamcellstransplantation
 - Erbjuds vissa patienter med SM-AHN eller ASM efter noggrant övervägande och värdering av risk mot nytta

Kinome –specificitet för tyrosinkinas- hämmare

BLU 263



Avapritinib (Ayvakit®)

BLU-285



Midostaurin (Rydapt®) PKC412

Midostaurin



Midostaurin (Rydapt®)

Adv SM

→ Godkänd av FDA för avancerad SM (2017)

→ Godkänd av EMA för avancerad SM (2017)

Gotlib J, NEJM 2016, open label 100mgx2 midostaurin utan kontrollarm)

Indolent SM

→ För mycket toxicitet i en open-label fas 2 studie (van Anrooij B, J Allergy Clin Immunol 2018;142(3):1006-1008

-Avapritinib BLU-285 Ayvakit® (Blueprint pharma)



Adv SM

- Godkänd av FDA för avancerad SM 2021, dos 200mg x1.
- Godkänd av EMA för avancerad SM 2022 mars men tillhandahålls ej
- Explorer (fas 1. DeAngelo, Nat Med 2021;27:2183–2191)
- Pathfinder (open label, single arm fas 2 studie J Gotlib Nat Med 2021;27:2192–2199): 62 avancerad mastocytos, Avapritinib 200mg per dag. Dock 92% reducerade till 100mg eller mindre. ORR 75% vid interim-analys. Estimerad 12 månaders överlevnad 87%.

Indolent SM

- Pioneer BLU-285 för indolent systemisk mastocytos (fas 2, randomiserad, dubbel blind placebokontrollerad studie för efficacy och safety. Totalt 244 pat. Tre delar, del 1 testar tre doser, del 2 randomisering, del tre får alla som vill aktiv substans i långtidsuppföljning.
- **Godkänt av FDA för ISM, Maj 2023**



A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy

BLU-285-2203 (Pioneer)

Avapritinib was developed to:

- Selectively target KIT D816V and other KIT exon17 mutations

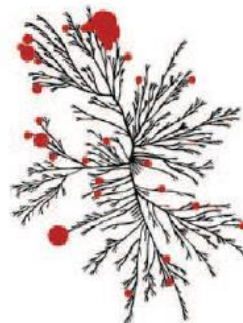
Avapritinib has demonstrated:

- Potent and selective activity against KIT D816V in vitro, robust growth inhibition of TKI-resistant mastocytoma models in vivo, and tolerability at active doses in toxicology and safety pharmacology studies

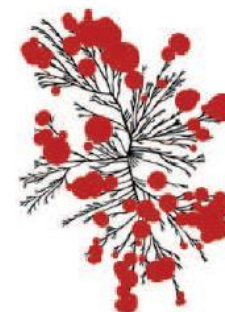
Phase 1 clinical data (Explorer Study):

- Supports efficacy and safety of avapritinib in AdvSM population

BLU-285



Midostaurin



ISM-Symptom Assessment Form (ISM-SAF)

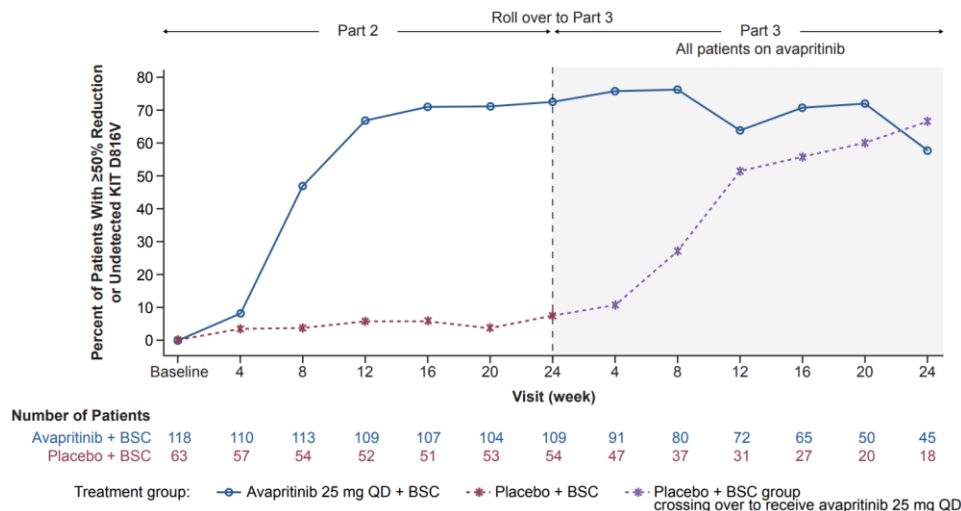
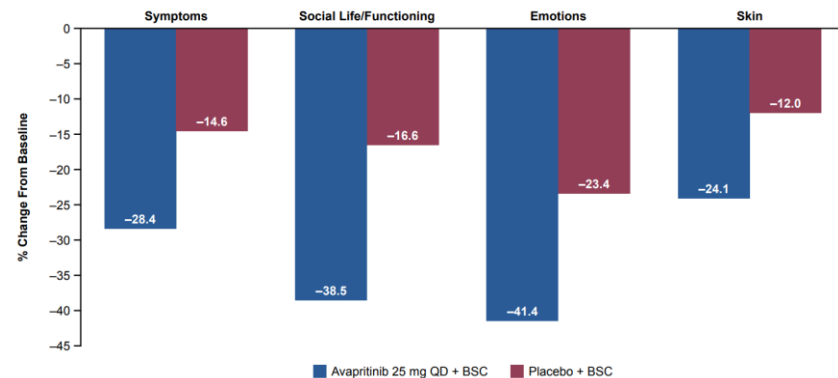
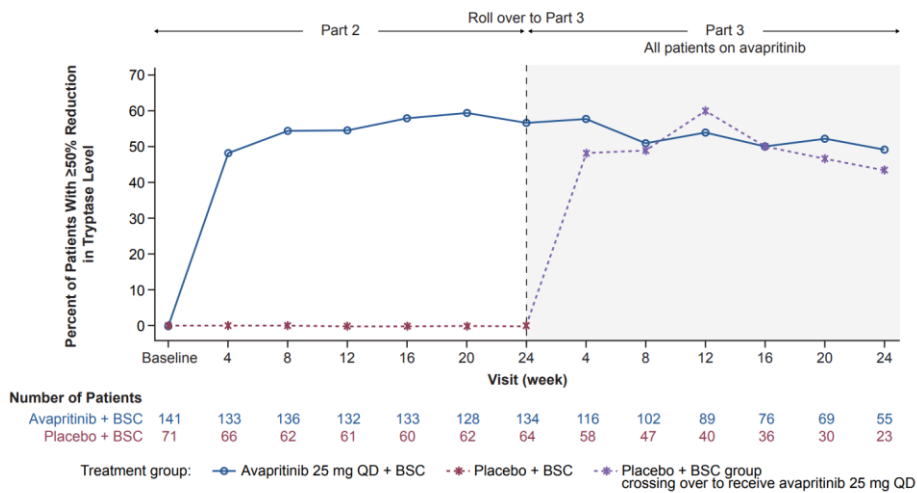
Domain	Symptom
Skin	Itching
	Spots
	Flushing
GI	Abdominal pain
	Nausea
	Diarrhea (S&F)*
Non-specific	Bone pain
	Headache
	Dizziness
	Brain fog
	Fatigue

- ISM-SAF is a 12-item Patient Reported Outcome (PRO) tool developed by Blueprint Medicines to assess severity of symptoms in patients with ISM
- Completed daily by patient using electronic diary
- ISM-SAF Total Symptom Score (TSS)
 - Screening eligibility requires average daily score of ≥ 28 over 14 days after BSC optimization
 - Primary endpoint assessment in Part 2
- Each item scored on 11-point scale
- Local language translations available

*S&F = severity and frequency both measured

1. Over the past 24 hours, how severe was your worst bone pain?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	No bone pain										Worst imaginable bone pain

Avapritinib minskar symtom, tryptasnivåer och KIT mutationsbördan



Submitted 2023

Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis –PIONEER studien! Jason Gotlib et al. clinicaltrials.gov: [NCT03731260](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03731260)

Dubbel blind, placebo kontrollerad fas 2 studie randomiserad 2:1 Avapritinib 25mg x1 mot placebo plus BSC.

Primär endpoint Ändring i TSS symptom score (0-110) rapport på 11 symptom.

Sekundära endpoints reduction med över 50% i TSS, minskning av tryptas och minskning av KIT mutationsbörda, samt mastcellsinfiltrationen i benmärgen och livskvalitet.

Resultat:

Avapritinib förbättrade TSS.

Avapritinib gav fler patienter med $\geq 50\%$ minskning i tryptas, i *KIT* D816V VAF, och BM MC börda ($p < 0.0001$ för alla).

QoL gav 4 gånger större förbättring med Avapritinib.

Safety profilen var liknande för Avapritinib och placebo och mycket få slutade ta Avapritinib pga biverkningar

Slutsats: Avapritinib tolererades väl och var bättre än placebo plus BSC på att kontrollera symptom och mastcellbörda vid ISM.,

Reductions in indolent systemic mastocytosis biomarker burden with avapritinib in the registrational, double-blind placebo-controlled PIONEER trial

Jason Gotlib,^{1*} Mariana Castells,² Hanneke Oude Elberink,^{3,4} Frank Siebenhaar,^{4,5} Karin Hartmann,^{6,7} Sigurd Broesby-Olsen,⁸ Tracy I. George,⁹ Jens Panse,^{10,11} Iván Alvarez-Twose,¹² Deepti H. Radia,¹³ Tsewang Tashi,¹⁴ Cristina Bulai-Livideanu,¹⁵ Vito Sabato,¹⁶ Paul Van Daele,¹⁷ Sonia Corbelli,¹⁸ Ingunn Dybedal,¹⁹ Andreas Reiter,²⁰ Celestino Ustun,²¹ Philippe Schafhausen,²² Prithviraj Bose,²³ Daniel J. DeAngelo,²⁴ Lindsay Rein,²⁵ Pankit Vachhani,²⁶ Massimo Triggiani,²⁷ Mark Rafferty,²⁸ Nauman M. Butt,²⁹ Stephen T. Oh,³⁰ Friederike Wortmann,³¹ Johanna Ungerstedt,³² Minakshi Taparia,³³ Andrew T. Kuykendall,³⁴ Cecilia Arana Yi,³⁵ Mattias Mattsson,³⁶ William Shomali,³⁷ Matthew P. Giannetti,³⁸ Ilda Bidollari,³⁹ Hui-Min Lin,⁴⁰ Robyn Scherber,⁴¹ Maria Roche,⁴² Ceni Akin,⁴³ Marcus Maurer^{44*}

*Equally contributing first authors; *Equally contributing last authors
 1. National Cancer Institute, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA; 2. Department of Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology, Brigham Young University Hospital, Hines Hall, Provo, UT, USA; 3. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 4. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 5. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 6. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 7. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 8. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 9. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 10. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 11. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 12. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 13. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 14. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 15. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 16. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 17. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 18. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 19. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 20. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 21. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 22. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 23. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 24. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 25. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 26. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 27. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 28. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 29. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 30. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 31. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 32. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 33. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 34. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 35. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 36. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 37. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 38. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 39. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 40. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 41. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 42. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 43. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands; 44. Department of Allergy, University Medical Center, Groningen, The Netherlands

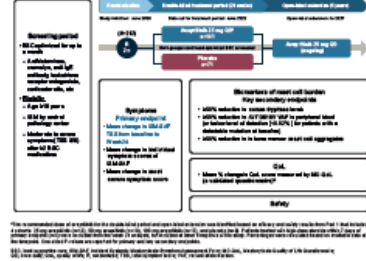
Background

- Indolent systemic mastocytosis (ISM) is a clonal mast cell disease driven by the KIT D816V mutation in approximately 95% of adult cases¹⁻³
- The KIT D816V mutation may lead to the uncontrolled proliferation and hyper-activation of aberrant mast cells^{4,5}
- Patients with ISM often experience life-long debilitating skin, gastrointestinal, neurocognitive, cardiovascular, musculoskeletal, and systemic manifestations, including anaphylaxis. These symptoms commonly result in impaired daily functioning, ability to work, and poor quality of life (QoL)^{6,7}
- For the management of these symptoms, most patients rely on polypharmacy with best supportive care (BSC) medications; however, symptoms are often not adequately controlled with BSC and until recently there were no approved therapies for the treatment of ISM which target KIT D816V⁸⁻¹⁰
- Avapritinib is an orally active and highly selective inhibitor of KIT D816V with an IC₅₀ of 0.27 nM in cellular assays (Figure 1)
- Avapritinib is approved in the USA for adult patients with ISM, and advanced systemic mastocytosis (ADM) and in Europe for adult patients with ADM after 1st prior systemic therapy and has demonstrated rapid, deep, and durable responses in AvpSMA¹¹
- Avapritinib is not recommended for patients with platelet counts <50x10⁹/L
- Recently reported findings from the PIONEER trial (NCT05751262) showed patients with moderate to severe ISM treated with avapritinib achieved a significant reduction in biomarkers of mast cell burden, significant improvement in ISM-related symptoms, and an improved QoL¹²
- Here, we present expanded analyses demonstrating the impact of avapritinib versus placebo on measures of disease burden in patients with symptomatic ISM

Methods

- PIONEER is a phase 2, multi-part, randomized, placebo-controlled, double-blind trial investigating avapritinib plus BSC in patients with symptomatic ISM. Primary and secondary endpoints are summarized in Figure 2
- The primary endpoint measured by total symptom score (TSS) ranges from 0-110 based on severity of 11 ISM symptoms scored 0-10 daily (no symptom to worst imaginable) and analyzed as a 14-day moving average
- Additional analyses included reduction of serum tryptase to <20 ng/mL, clearance of bone marrow mast cell aggregates, and reduction of KIT D816V variant allele fraction (VAF) to undetectable levels (<0.02%)
- Quantification of mast cell infiltrates was performed by central pathology review and mast cell number and immunophenotype in bone marrow and skin biopsies were assessed via light microscopy and immunohistochemistry

Figure 2. Study design



Results

- As of June 23, 2022, 212 patients were enrolled in Part 2 of the PIONEER trial; 141 patients were randomized to avapritinib 25 mg QD and 71 patients were randomized to placebo. Baseline characteristics are summarized in Table 1

Table 1. Baseline characteristics

Patient characteristics	Avapritinib 25 mg QD (n=141)	Placebo (n=71)
Age (mean, median (range))	53.0 (39-77)	54.0 (26-79)
Female, n (%)	100 (70.9)	54 (76.1)
Baseline burden		
TSS, mean (SD)	57.2 (9.1)	52.4 (9.8)
Most severe symptom score, mean (SD)	7.7 (7.7)	7.8 (7.7)
Mast cell burden		
Median serum tryptase, ng/mL (range)	58.4 (3.6-259.0)	43.7 (3.7-201.6)
Median bone marrow biopsy mast cells, % (range)	7.0 (1.4-40.0)	7.0 (1.6-37.0)
Mast cell aggregates present, n (%)	106 (75.2)	57 (80.3)
Median KIT D816V VAF in peripheral blood, % (range)	0.4 (0.02-41.3)	0.3 (0.02-36.7)
KIT D816V positive, n (%)	131 (92.9)	69 (97.2)
Co-morbidities		
MD-Cat, mean (SD)	57.9 (6.9)	57.5 (7.2)
AD in range	19 (13.5)	7 (9.9)
Prior systemic therapy, n (%)	140 (1)	4 (5.6)
BSC use	3 (9-11)	4 (1-6)
Number of BSC treatments, median (range)	3 (0-11)	4 (1-6)

Figure 3. Avapritinib significantly reduced serum tryptase levels

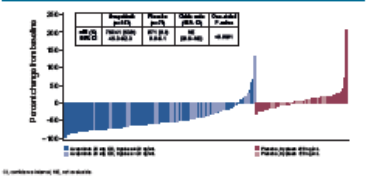


Figure 4. Avapritinib significantly reduced KIT D816V VAF

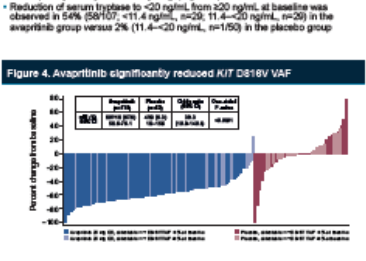


Figure 6. Avapritinib reduced mast cell burden in bone marrow and skin

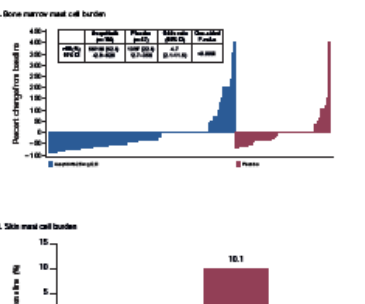


Figure 8. Patient-reported symptom burden and QoL improved with avapritinib

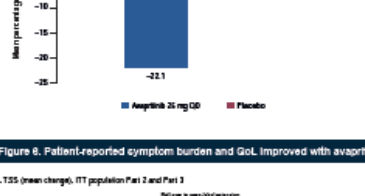


Figure 6. Avapritinib reduced mast cell burden in bone marrow and skin

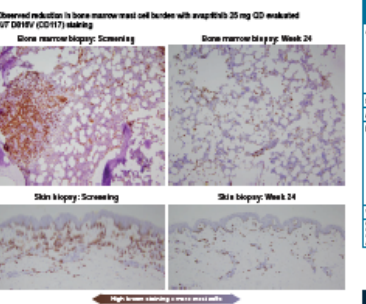


Figure 8. Patient-reported symptom burden and QoL improved with avapritinib

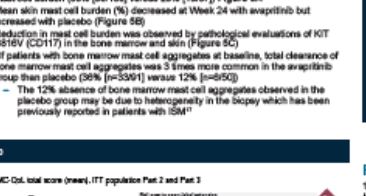


Table 2. Summary of safety

	Avapritinib 25 mg QD (n=141)	Placebo (n=71)
Any AEs, n (%)	139 (98.6)	69 (97.2)
Grade 1-2 AEs	98 (69.5)	61 (86.1)
Grade 3-4 AEs	38 (26.9)	30 (42.3)
Grade 5 AEs	3 (2.1)	1 (1.4)
SAEs, n (%)	7 (5.0)	8 (11.3)
Any grade 3 AEs	18 (12.8)	30 (42.3)
Most commonly reported TRAEs (≥5% of patients)		
Headache	11 (7.8)	7 (9.9)
Nausea	9 (6.4)	6 (8.5)
Peripheral edema	9 (6.4)	1 (1.4)
Pruritic rash	9 (6.4)	2 (2.8)
Dizziness	4 (2.9)	0 (0)
TRAEs leading to discontinuation	2 (1.4)	1 (1.4)

Conclusions

- In patients with ISM, avapritinib treatment provided rapid, durable, and clinically meaningful improvements in objective measures of disease burden
- Patients with ISM who received avapritinib were more likely to experience normalization of disease burden measures with avapritinib than placebo
- ISM symptoms and patient QoL were improved with avapritinib versus placebo
- Avapritinib was well tolerated with a safety profile similar to placebo
- These results suggest avapritinib may represent a potentially disease-modifying therapy for patients with ISM

References

1. Kilbom T et al. J Mol Diagn. 2011;13:180-188; 2. Cohen SB et al. Br J Haematol. 2014;168:521-528; 3. Averb DA et al. Blood. 2022;140:1200-1208; 4. Mesa RA et al. Cancer. 2022;138:3691-3699; 5. Hermine O et al. PLoS One. 2008;3:e2296; 6. van Anrooy B et al. Allergy. 2016;71:1895-1903; 7. Hartmann K et al. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:35-45; 8. Akin C et al. J Allergy Clin Immunol. 2022;149:1912-1918; 9. Pardanani A. Blood. 2015;125:3085-3094; 10. Pardanani A. Am J Hematol. 2021;96:508-525; 11. DeAngelo D et al. Nat Med. 2021;27:2168-2191; 12. Gotlib J et al. Nat Med. 2021;27:2169-2190; 13. AVANQT[®] (avapritinib). Prescribing Information. 2021. Blueprint Medicines Corporation; 14. AVANQT[®] (avapritinib). Summary of Product Characteristics. 2023. Blueprint Medicines Corporation; 15. Castells M et al. J Allergy Clin Immunol. 2023;151:4820A; 16. Siebenhaar F et al. Allergy. 2016;71(8):969-977; 17. Butterfield J et al. Am J Clin Pathol. 2004;121:284-297; 18. Fuller S et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9:3198-3175.e2

Acknowledgements

Medical writing support was provided by Danielle Schreinemakers, MS, and editorial support was provided by Travis Taylor, BA, all of Pareagon, Kutzford, UK, according to Blueprint Medicines Corporation, Cambridge, MA, according to Good Publication Practice guidelines.

Disclosures

This research was funded by Blueprint Medicines Corporation. Blueprint Medicines Corporation reviewed and provided feedback on the poster. The authors had full editorial control of the poster and provided their final approval of all content. Dr Gotlib is the Chair of the Response Adjudication Committee, has received research funding, served on advisory boards, and received honoraria and funding to cover travel expenses from Blueprint Medicines Corporation. Dr Gotlib has received research funding, is the co-chair of the Study Steering Committee, and has honoraria for these roles and serves on advisory boards for Decipher. Full disclosures for all authors are available upon request at medinfo@blueprintmed.com.

Behandling av indolent SM (ISM)

Symtomlindring

- Histamin H1 blockad: cetirizin loratadin tavegyl hydroxizin (atarax)
- Histamin H2 blockad: famotidin (Pepcid®) tidigare fanns Ranitidin...
- Natriumkromoglikat (Lomudal GI®) 10ml x4 mot diarréer
- Leukotrienhämmare: Montelukast Singulair®
- Steroider??? I specialfall eller korta kurer kanske vid ISM, absolut vid ASM
- Omalizumab anti IgE antibody Xolair®
- Vid osteopeni/osteoporos: kalcium, vitamin D eller vid behov bisfosfonater (benresorptionshämmare) Alenat® (beh som osteoporos utan mastocytos)
- Förebyggande om man haft anafylaxi: epipen och betapred
- Avapritinib (Ayvakit®) godkändes av FDA i maj 2023 för ISM Dos 25mgx1.

HARBOUR ISM BLU263 nytt, liknar avapritinib (Blueprint Pharma)

- ISM.
- Inklusion förhoppningsvis start i början av år 2024.
- Del 2, 300 ISM patienter 2:1 randomisering mot placebo. Primary endpoint SAF symtomlindring. 20 st MCAS ska vara med också, endast från USA. PK grupp 50-100mg open label.
- Del 3 open label fortsättning på del 2.
- Fördelar jmf med Avapritinib: BLU263 något mindre effekt på WT KIT aktivitet, mindre CNS penetrans, annars mycket lik BLU285
- Chans att inkludera dem som vi inte hann till Pioneer.

Behandling vid ASM eller SM-AHN

- Om en annan hematologisk sjukdom finns (SM-AHN) så behandla den. Om det är MDS så behandla med epo, hypometylerare mm, om MPN så behandla med hydrea, ruxolitinib, etc.
- Om bara ASM: Midostaurin! (kladribin, prednisolon plus interferon kan vara alternativ).
- Midostaurin (Rydapt®) är godkänt i dosen 100mgx2 som inte tolereras av flertalet
- Avapritinib (BLU285) hämmar KIT och PDGFR α –fas II och III studier pågår. Avapritinib är godkänt i USA och Europa men tillhandahålls ej i Sverige (TLV).
- Glöm inte symptomatisk behandling som vid ISM

- Allogen stamcellstransplantation

Viktiga frågor att forska på för att besvara

- Varför får vissa indolent och andra aggressiv sjukdom trots samma mutation?
- Är mastocytos en stamcellssjukdom?
- Behandlingsstudier med nya läkemedel
- Vi har bara tryptas, vi behöver nya biomarkörer lätta att mäta i blod
- Uppkommer mastocytos och den andra blod-sjukdomen i samma celler eller i olika celler?

Center of Excellence Karolinska

195 patienter

Table 1 . Demographical and clinical characteristics by type of systematic mastocytosis

	All subjects	ISM	SSM	ASM	SMAHN	p-value
Nr. of subjects (%)	195	169	3	9	14	
Age, median (range)	57.0 (20-84)	53.0 (20-84)	49 (48-60)	71 (53-84)	70.0 (49-83)	<0.001
Male (%)	87 (44.6)	73 (43.2)	2 (66.7)	4 (44.4)	8 (57.1)	0.613
KIT D816V positive (%), n = 168*	162 (96.4)*	137 (81.0)*	3 (100)	9 (100)	13 (92.9)	0.401
Skin involvement (%)	132 (67.7)	122 (72.1)	3 (100)	3 (33.3)	4 (28.6)	<0.001
Osteoporosi/Osteopenia (%)	93 (47.7)	81 (47.9)	2 (66.7)	7 (77.8)	3 (21.4)**	0.013
Major criterion (%)	112 (57.4)	89 (52.7)	3 (100)	8 (88.9)	12 (85.7)	0.005
CD2 positive (%)	109 (55.9)	96 (56.8)	1 (33.3)	5 (55.6)	7 (50.0)	0.616
CD25 positive (%)	192 (98.5)	166 (98.2)	3 (100)	9 (100)	14 (100)	0,005
Tryptase µg/l , median (range)	32 (4.3-710)	27.5 (4.3-530]	450 (290-710)	140 (62-290)	130 (10-440)	<0.001
ALP µkat/l median (range)	1.2 (0.5-10.4)	1.1 (0.5-5.7)	4.0 (1.1-5.7)	4.1 (1.2-10.4)	2.3 (0.8-6.0)	<0.001
ALP mg/l, ≥1.9 (%)	25 (18.0)	7 (6.1)	2 (66.7)	8 (80.0)	8 (66.7)	<0.001
β2microglobulin mg/l, median (range)	1.8 (0.9-15.0)	1.7 (0.9-5.4)	2.4 (2.3-2.5)	3.1 (2.0-4.2)	3.5 (2.0-15.0)	<0.001
β2microglobulin mg/l, ≥2.2 (%)	37 (19.0)	20 (11.8)	1 (33.3)	5 (55.6)	10 (71.4)	<0.001
Eosinophils >0.5, median (range), n = 19	1.4 (0.5-14.8)	0.7 (0.5-1.5)	1.4 (1.4-1.4)	3.1 (0.6-5.3)	2.2 (1.2-14.8)	0.028
Monocytes >0.8, median (range), n = 15	1.3 (0.9-5.5)	1.0 (0.9-1.7)	none	1.1 (1.1-3.2)	1.7 (1.30-5.5)	0.037

Center of Excellence Karolinska

195 patienter

Table 1 . Demographical and clinical characteristics by type of systematic mastocytosis

	All subjects	ISM	SSM	ASM	SMAHN	p-value
Nr. of subjects (%)					14	
Age, median (range)					70.0 (49-83)	<0.001
Male (%)					8 (57.1)	0.613
KIT D816V positive (%), n =					13 (92.9)	0.401
Skin involvement (%)					4 (28.6)	<0.001
Osteoporosi/Osteopenia (3 (21.4)**	0.013
Major criterion (%)					12 (85.7)	0.005
CD2 positive (%)					7 (50.0)	0.616
CD25 positive (%)					14 (100)	0,005
Tryptase µg/l , median (range)					130 (10-440)	<0.001
ALP µkat/l median (range)					2.3 (0.8-6.0)	<0.001
ALP mg/l, ≥1.9 (%)					8 (66.7)	<0.001
β2microglobulin mg/l, median (range)					3.5 (2.0-15.0)	<0.001
β2microglobulin mg/l, ≥2.2 (%)	37 (19.0)	20 (11.8)	1 (33.3)	5 (55.6)	10 (71.4)	<0.001
Eosinophils >0.5, median (range), n = 19	1.4 (0.5-14.8)	0.7 (0.5-1.5)	1.4 (1.4-1.4)	3.1 (0.6-5.3)	2.2 (1.2-14.8)	0.028
Monocytes >0.8, median (range), n = 15	1.3 (0.9-5.5)	1.0 (0.9-1.7)	none	1.1 (1.1-3.2)	1.7 (1.30-5.5)	0.037

I genomsnitt över 10 år från första symtom till diagnos.

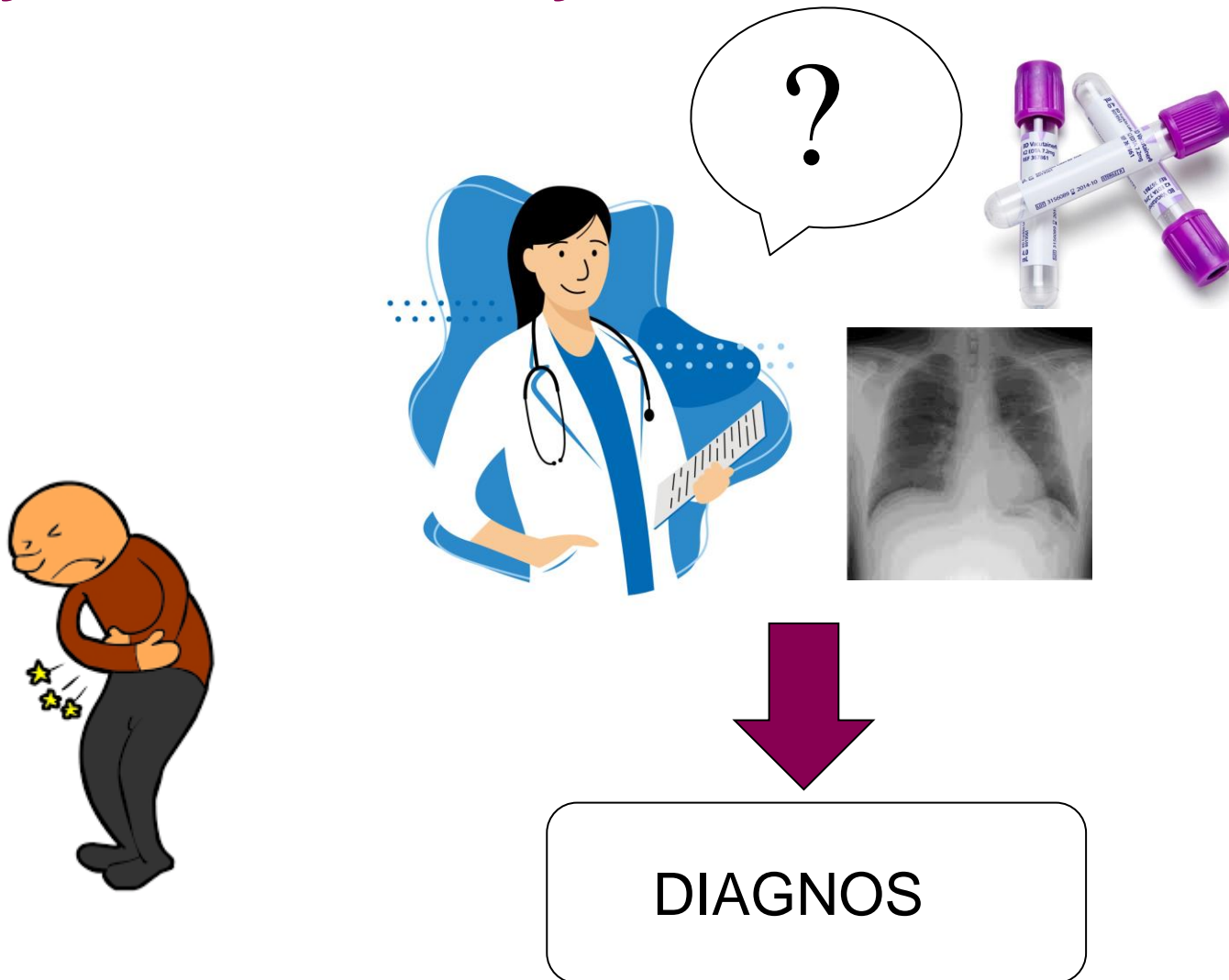
Ny större kohort n=225

Serum tryptas är inte en perfekt sjukdomsmarkör

Patient characteristics	Tryptas <11.4	Tryptas 11.4-30	Tryptas >30
Number of subjects, n (%)	23 (12.7)	75 (41.4)	83 (45.9)
Age, median (range)	42 (20-72)	54 (23-81)	56 (22-84)
Male, n (%)	12 (52.2)	25 (33.3)	36 (43.4)
Major criterion, n (%)	3 (13.0)	24 (32.0)	69 (83.1)
Spindle-shaped MCs, n (%)	18 (78.3)	69 (92.0)	77 (92.8)
KIT D816V *, positive, n (%)	22 (95.7)	68 (90.7)	61 (73.5)
CD25 positive, n (%)	23 (100)	73 (97.3)	83 (100)
CD2 positive, n (%)	10 (43.5)	51 (68.0)	43 (52.4)
Mast cell infiltration %, median (range)	3 (1-8)	5 (0.3-30)	15 (1-50)
Tryptase µg/L, median (range)	8 (4-11)	21 (12-30)	57 (31-530)
ALP µkat/L, median (range)	1.1 (0.5-1.4)	1.0 (0.5-1.9)	1.2 (0.6-5.7)
β2-Microglobulin mg/L, median (range)	1.6 (1.0-2.4)	1.7 (0.9-2.7)	1.7 (1.0-5.4)
Urticaria pigmentosa, n (%)	16 (92.7)	56 (74.7)	64 (78.0)
Diarrhea, n (%)	11 (47.8)	22 (29.3)	32 (39.0)
Osteoporosis/osteopenia, n (%)	5 (21.7)	19 (25.3)	41 (50.0)
Zinc, µmol/L, median (range)	13.0 (9.3-22.0)	11 (9.0-18.0)	12 (8.0-22.0)

Karlström C, manuscript

Vi behöver nya biomarkörer för systemisk mastocytos!



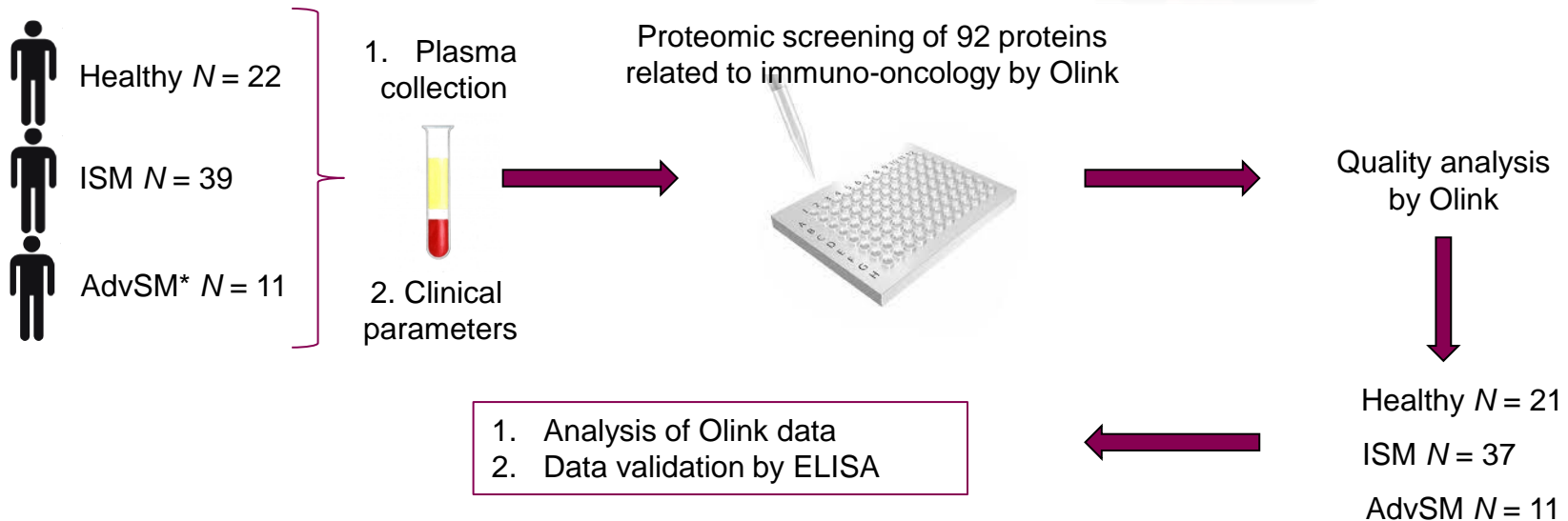
Plasma proteomik -leta efter nya biomarkörer



Stina Söderlund



Karolinska
Institutet

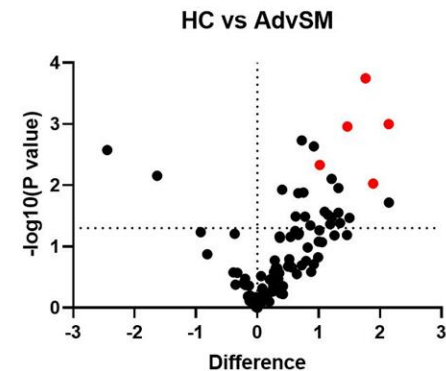
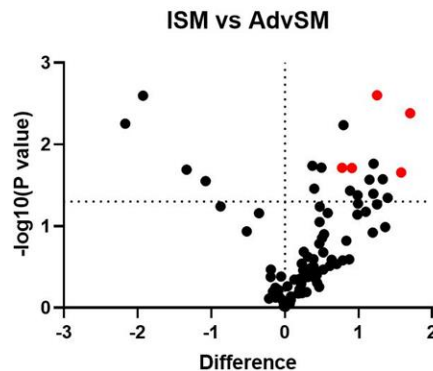
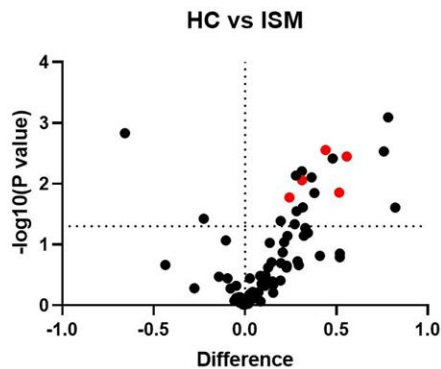


* AdvSM: ASM (3) + SM-AHN (8)

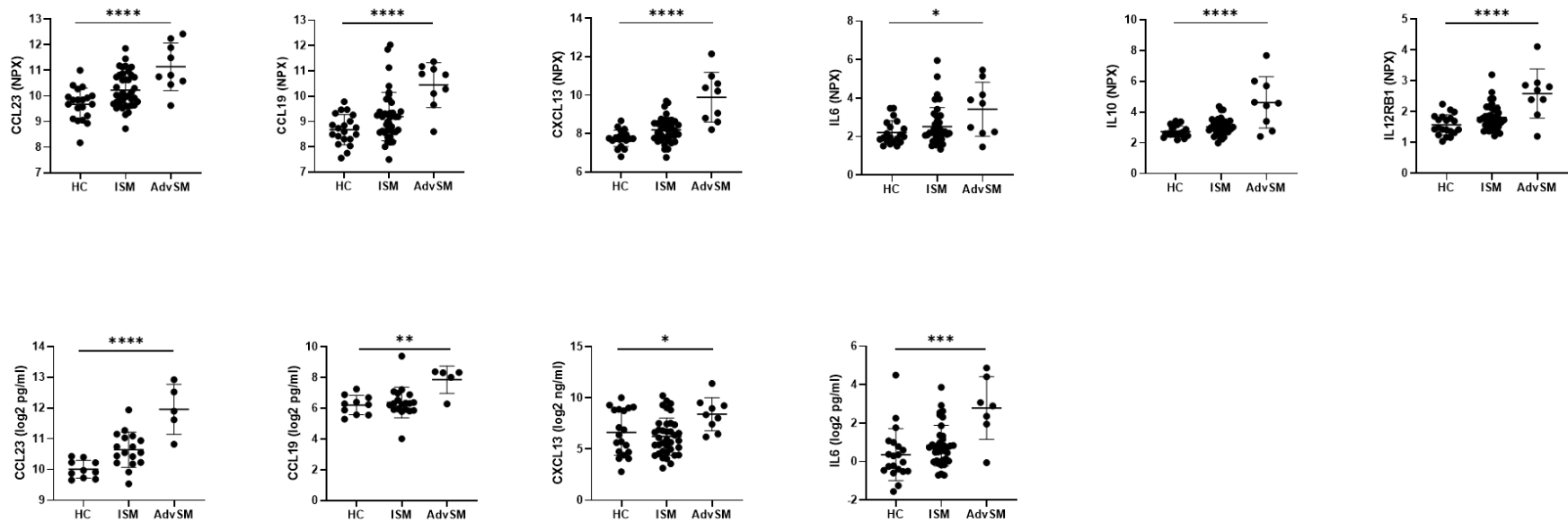
Söderlund et al, JACI 2023

Fem proteiner ökade i ISM mot friska och AdvSM mot ISM

-CCL23, CXCL13, CCL19, IL10 och IL12RB1



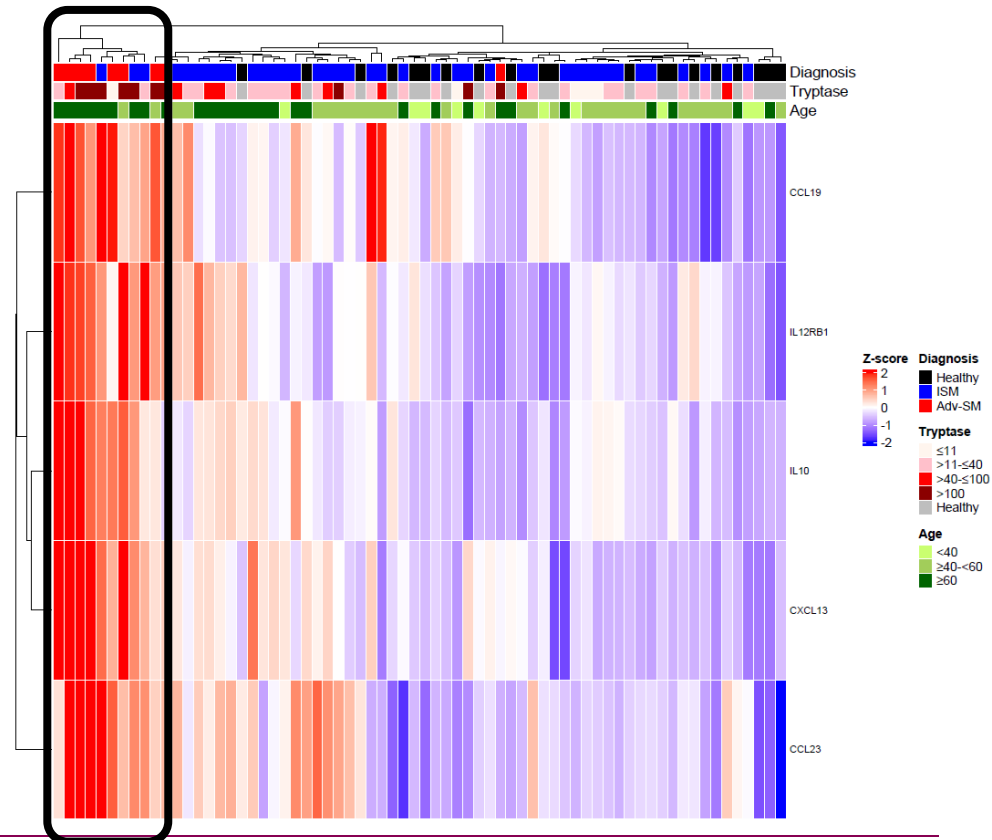
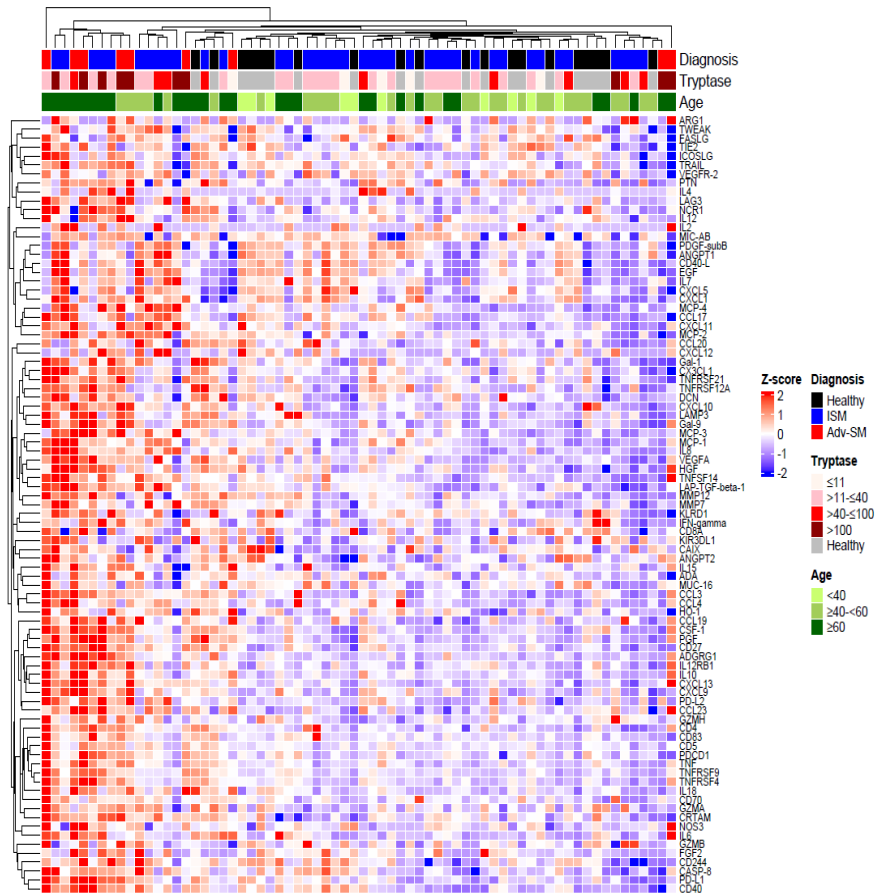
Resultaten kunde upprepas med en annan metod, ELISA



Proteinmönstret kan inte separera friska från mastocytos

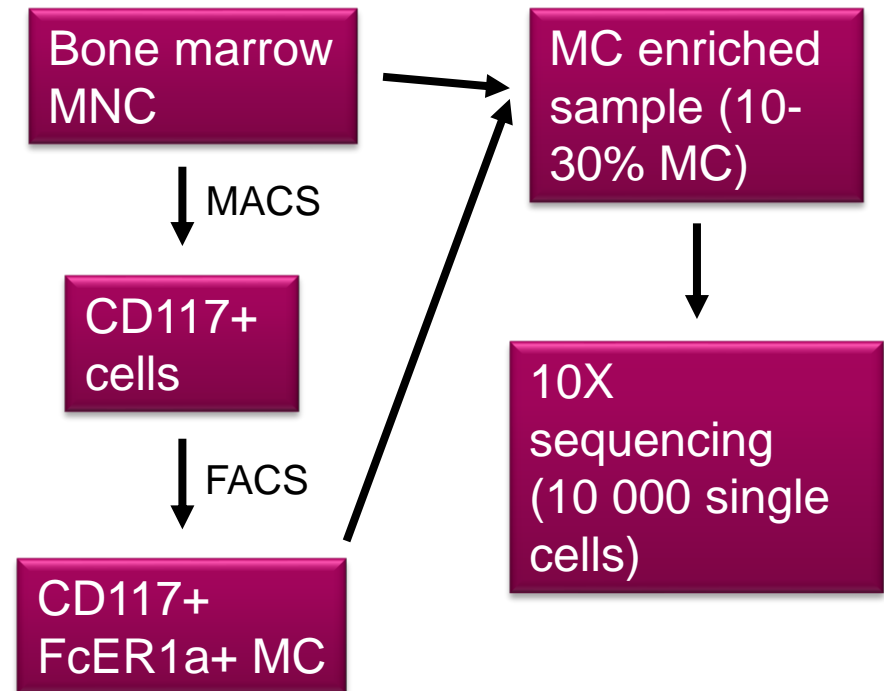
Alla 92 proteiner

5 favoritproteinerna

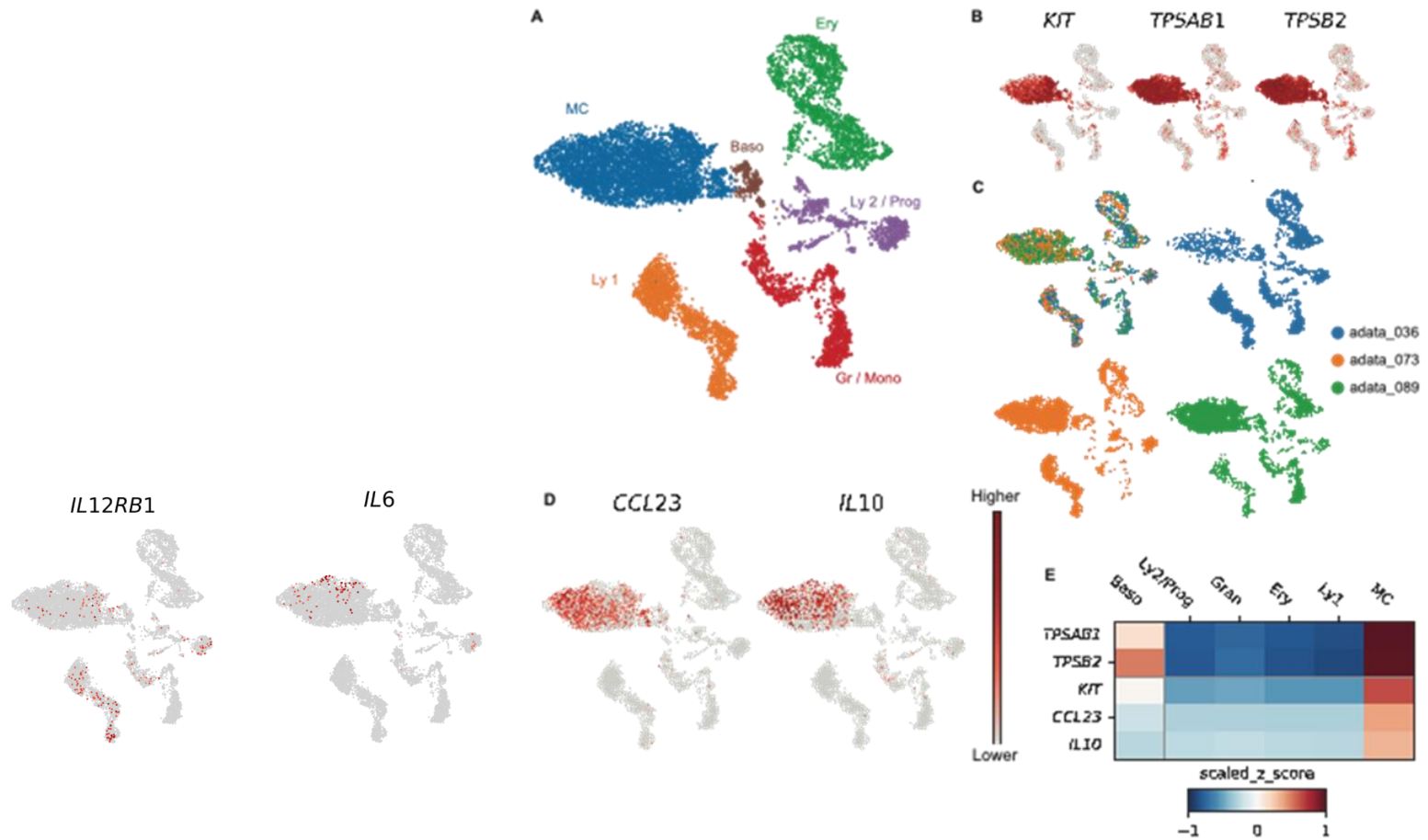


Single Cell RNA sekvensring av sorterade mastceller och restn av benmärgens celler –vilka mRNA producerar olika celler

- Tre ISM patients analyzed at SciLife Lab

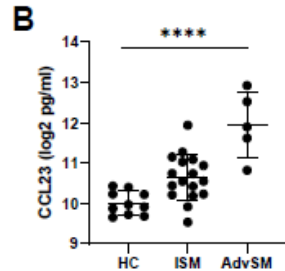
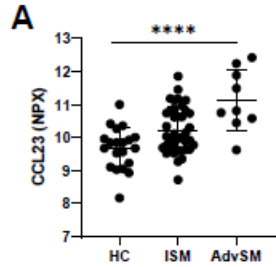


Single-cell RNA seq visar att CCL23 bara produceras i mastceller!

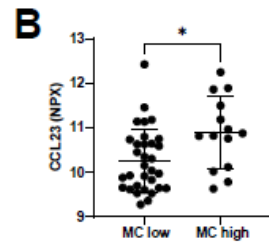
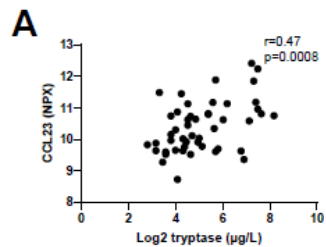


CCL23

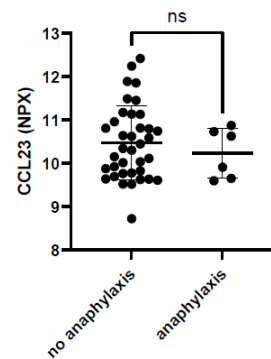
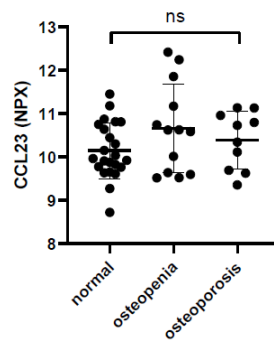
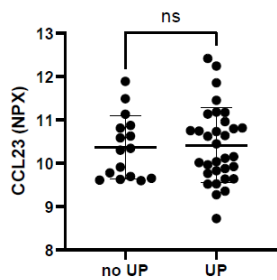
– ny diagnostisk och prognostisk biomarkör?



OLINK Npx and ELISA show similar results



CCL23 correlates to known disease severity parameters

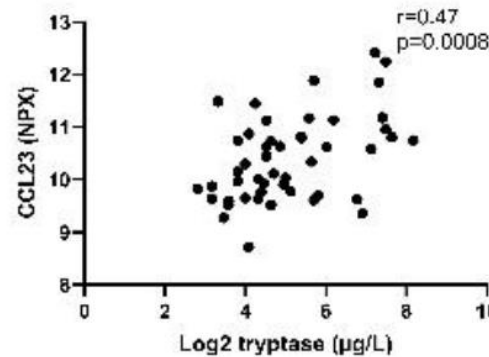
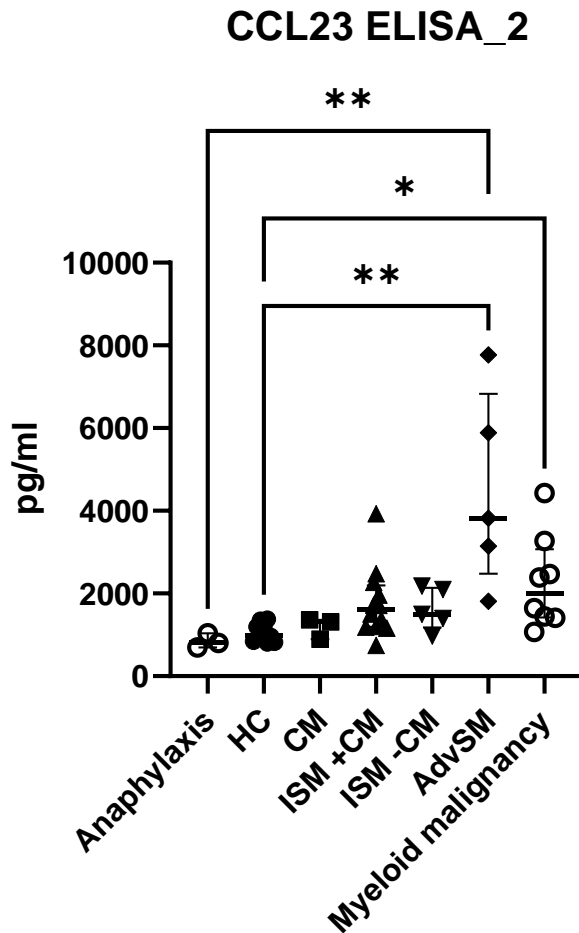


CCL23 is not associated with specific clinical symptoms

Pågår: validering av CCL23 i en större patientkohort, förhoppningsvis sedan införande i klinisk rutin



Cecilia Karlström

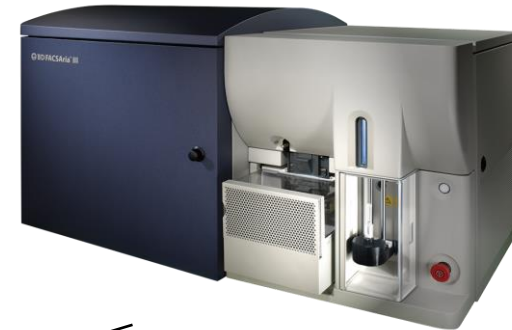
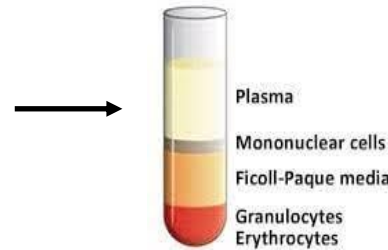


53 of 225 patients in our cohort have serum tryptase <20ng/ml. Do they have elevated CCL23?

Vilken cell uppkommer systemisk mastocytos i?



Tetsuihi Yoshizato



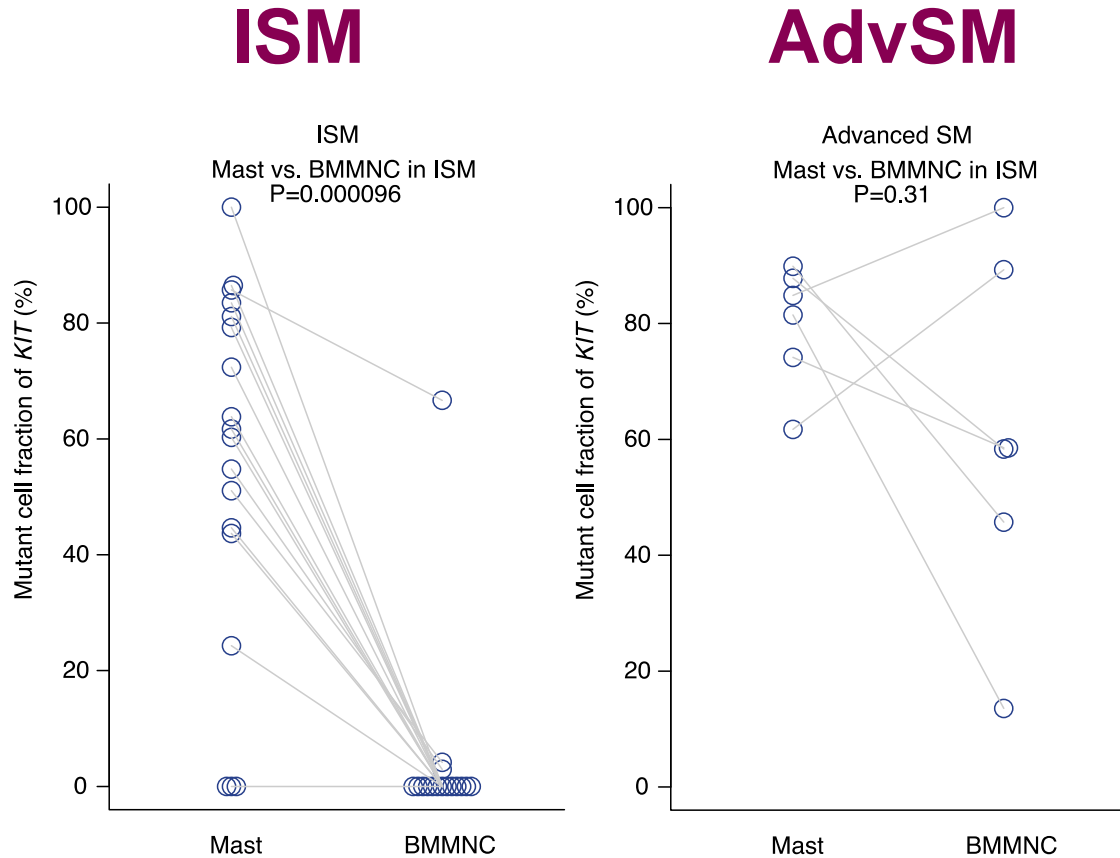
Ultrasensitive ddPCR
Sorted cell populations
HSC, GMP, MEP, MKP

Exome seq
data
analysis



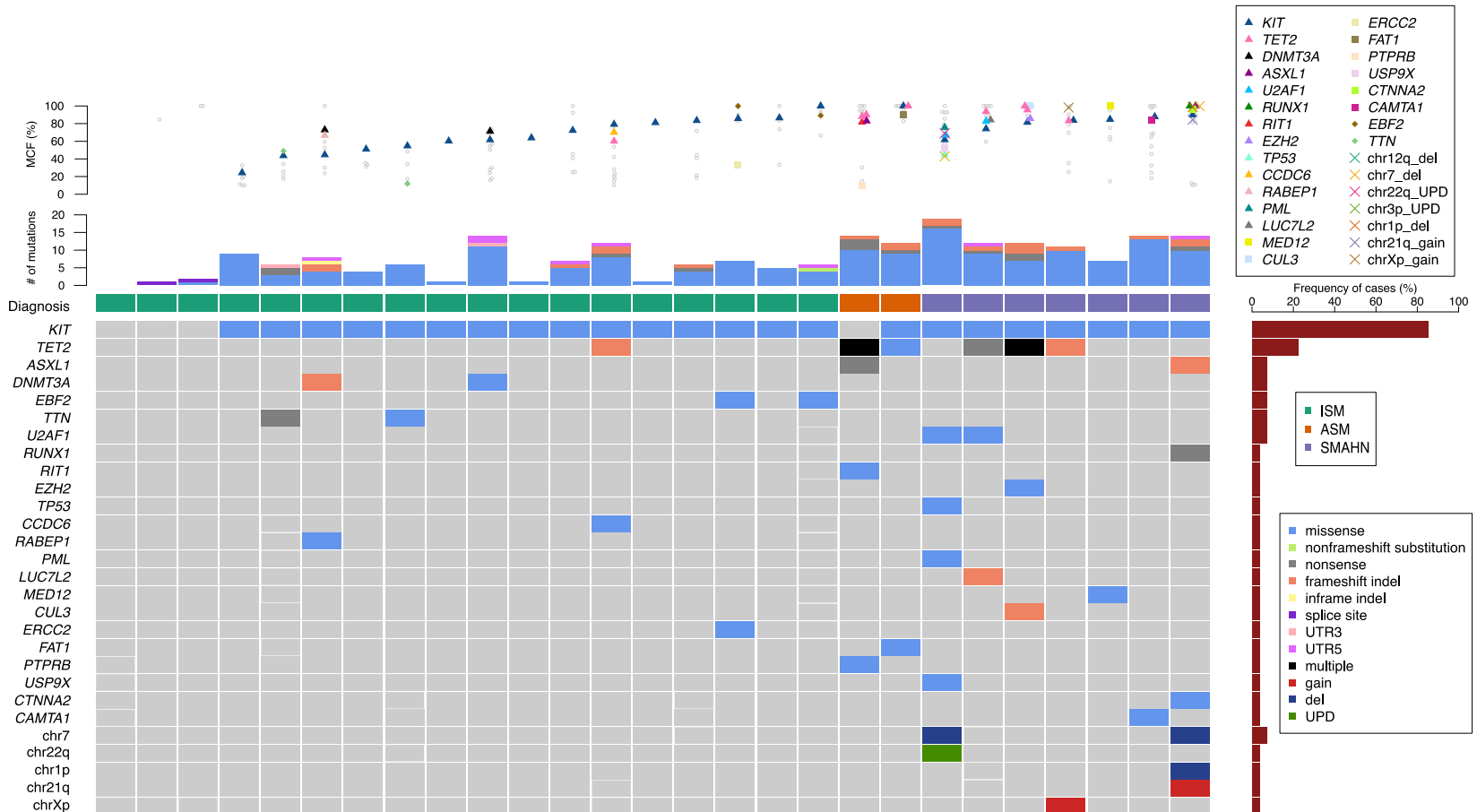
Novaseq SP, 300 cycles

Hur mycket mutation hittar vi i mast- celler och benmärgsceller?

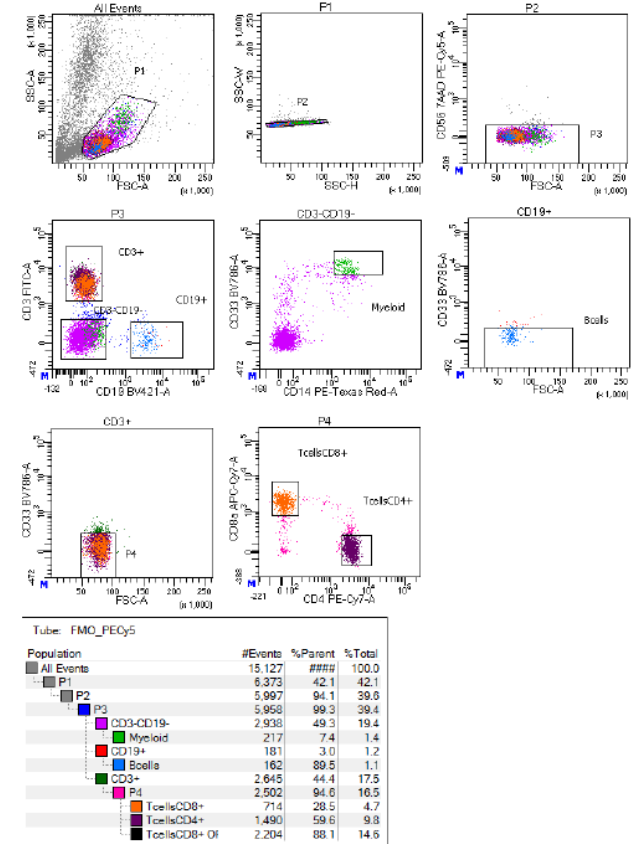
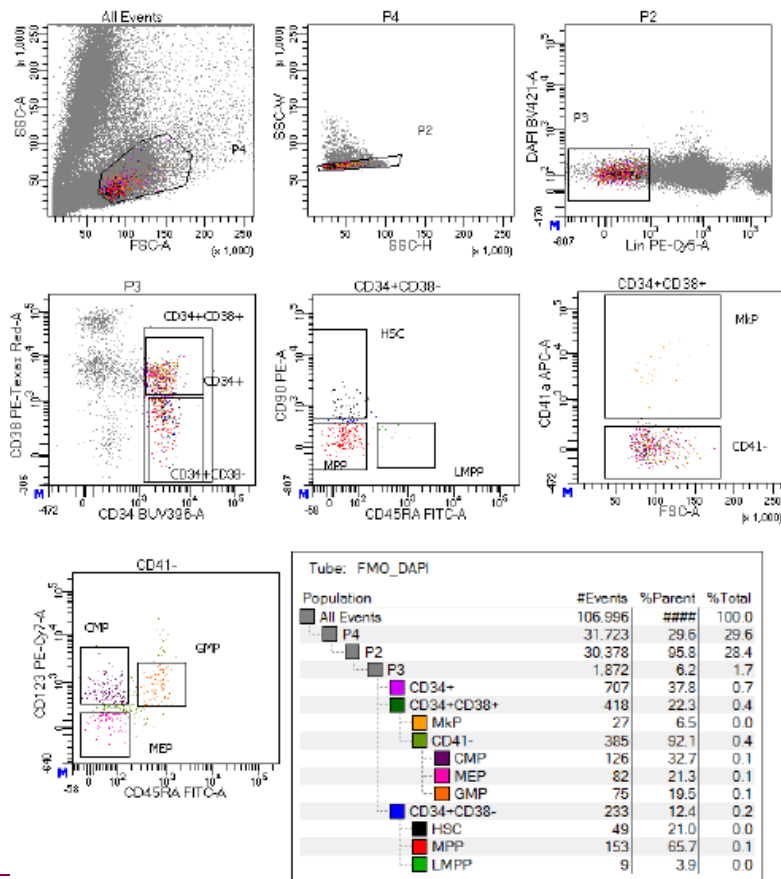


Yoshizato, unpublished

Adv SM personer har fler olika sorters mutationer än de med ISM



Flödesytometri sorterig av stamceller och utmognande celler samt mogna blodceller, för att leta efter KIT D816V mutationen i varje population med känslig metod



Ultrasensitiv ddPCR (0.1% vaf) pågår



SAMPLE	CELLS	HSC:	GMP	MEP	MKP:
1	BM MNC 7M	1176 cells	1286 cell	1207 cells	226 cells
2	BMMNC 30M	190 cells	28 cells	156 cells 183 ng/ul 8967ng	35 cells No PCR
3	BM MNC 9M	529 cells	960 cells	681 cells	245 cells
4	BM MN 21 M	2000 cells	2000 cells	2000 cells	1009 cells
5	BM MNC 5 M	2000 cells	2000 cells	2000 cells	1000 cells
6	BM				cells
7	B				ells
8	B				ells
9	B				ls
10	B				ells
11	B				ls
12	B				ls
13	B				ls
14	B				ls
15	B				ls
16	B				ells
17	B				ls
18	BM				r cells
19	BM MNC5 M	524 cells	2000 cells	2000 cells	263 cells
20	BM MN13,6 M				
21	BM MNC 8M			n=23, 6 AdvSM, 17 ISM	
22	BM MNC5 M x 2				
23	BM MNC 5 M x 3				
24	BM MNC 5,5 M				

Hypothes:
ISM har ursprung i en progenitor cell
AdvSM har ursprung i en stamcell

Sammanfattning

- Systemisk mastocytos kan ge väldigt varierande symtombild
- Nästan alla vuxna med hudmastocytos har systemisk mastocytos
- Om man har lågt serum tryptas och ingen KIT D816V mutation har man inte systemisk mastocytos
- Vid indolent systemisk mastocytos har man en normal förväntad livslängd
- Vi vet inte allt om mastcells-sjukdomarna!

Kontakta oss vid frågor

- Center of Excellence Systemisk Mastocytos Karolinska
- Center of Excellence Systemisk Mastocytos Akademiska Uppsala
- Södra Regionen
- Västra Regionen
- Sydöstra Regionen
- Norra Regionen

- www.sfhem.se Nationella Riktlinjer (2022)

TACK!

Ungerstedt group

Matilda Kjellander
Ebba Westerberg
Stina Söderlund
Kajsa Ax
Liselotte Vesterlund
Cecilia Karlström
Axel Rosell
Sophia Maassarani
Elin Ljung



Oxford University

Claus Nerlov
Roy Drissen

Kyoto University

Seishi Ogawa
Yasuhito Nannya

Uppsala University

Elisabeth Ejerblad
Daniel Moreno Berggren

Karolinska Institutet

Eva Hellström Lindberg
Hong Qian
Sten Eirik Jacobsen
Petter Woll
Joakim Dahlin

Alla patienter!

Cancerfonden 

**RADIUMHEMMETS
FORSKNINGSFONDER**

CSTP, KI

*SFO Stem cells and
regenerative medicine*