GROUPE
QUÉBÉCOIS
DE RECHERCHE EN
LMC-NMP

LIGNES DIRECTRICES DU TRAITEMENT DE LA MASTOCYTOSE

Version 2023

Le Groupe québécois de recherche en leucémie myéloïde chronique (LMC) et néoplasies myéloprolifératives (NMP) est un organisme à but non lucratif fondé en 2011. Il est composé d'hématologues possédant une expertise en LMC et NMP qui proviennent de la majorité des centres hospitaliers de la province du Québec.

Le Groupe de recherche en LMC-NMP a pour missions de :

- Favoriser la recherche clinique innovatrice en LMC et NMP,
- Optimiser la prise en charge des patients atteints de la LMC et des NMP,
- S'assurer du passage rapide et fructueux de la recherche vers la pratique clinique,
- Offrir de l'éducation médicale continue relative à la LMC et aux NMP.

LIGNES DIRECTRICES DU TRAITEMENT DE LA MASTOCYTOSE

VERSION 2023

GROUPE
QUÉBÉCOIS
DE RECHERCHE EN
LMC-NMP

MASTOCYTOSE

INVESTIGATION INITIALE

- **Proposer l'inscription au Registre des NMP du GQR LMC-NMP.**
- **Questionnaire :**
  - Considérer la documentation de la symptomatologie avec le *Mastocytosis symptom assessment form* (MSAF) ou *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire* (MQLQ)
  - Documenter déclencheurs connus de mastocytes :
    - Allergènes, bactéries, changement thermique, cytokines, drogues, exposition solaire, exercise, mycoses, peptides, toxines, venins (hyménoptère, arachnide, etc.) et virus;
  - Documenter les symptômes systémiques
    - Constitutionnels : Fièvre, fatigue, perte de poids, diaphorèse;
    - Atteinte cutanée : prurit, urticaire, flushing, dermographisme;
    - Libération de médiateur : douleurs abdominales, diarrhée, céphalée, syncope, tachycardie, hypotension, choc anaphylactique;
    - Musculosquelettiques : ostéoporose, fractures, douleurs musculosquelettiques.
  - Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (si ITK envisagé) : HTA, diabète, dyslipidémie et tabagisme;
  - Antécédents familiaux de néoplasies hématologiques, particulièrement myéloprolifératives (à l'intérieur de 2 générations).
- **Examen physique :**
  - Documenter la taille du foie et de la rate (en cm sous le rebord costal);
  - Décrire et estimer étendu lésion cutanés.
- **Investigations sanguines :**
  - FSC (avec différentielle et frottis), électrolytes, créatinine, LDH, acide urique, bilirubine, AST, ALT, PA, GGT, ferritine, protéine C-réactive, glycémie à jeun, cholestérol (total, LDL, HDL), HbA1c;
  - Dosage de tryptase sérique.

- Analyses moléculaires :
  - > Mutation *KIT D816V* sanguine;
    - Si *KIT D816V* absent et présence d'éosinophilie, FISH ou PCR pour *FIP1L1-PDGFRA*
  - > Panel myéloïde avec *SRSF2, ASXL1, RUNX1* et *RAS* si patient éligible à la greffe
- **Aspiration et biopsie de la moelle osseuse :**
  - Inclure analyse en cytométrie de flux pour mastocytes avec phénotype aberrant
  - Révision de pathologie pour taille d'agrégats (>15), description des mastocytes (atypiques ou fusiformes vs normale)
  - Recherche KIT D816V si absence dans le sang périphérique
  - Caryotype sur aspiration médullaire :
    - Inclure cette analyse pour identification d'autre diagnostique hématologique.
- **Imagerie :**
  - Imagerie abdomino-pelvienne, scan préféré
  - Ostéodensitométrie
  - Série osseuse pour lésions lytiques (ou autre imagerie osseuse)
- **Biopsie d'autre organe au besoin (colon, peau principalement)**
- **Fertilité et grossesse :**
  - Chez les patient(e)s plus jeunes, discuter des effets potentiels de la maladie et des traitements.

DIAGNOSTIC

Critère majeur :

- **Infiltrat multifocal de mastocytes (>15 par agrégat) dans la moelle ou un organe extra cutané (les plus fréquents : os, foie, rate, ganglion, tube digestif)**

Critères mineurs :

- **> 25 % des mastocytes atypiques ou fusiformes**
- **Mutation *KIT D816V* dans le sang, moelle ou autre organe**
- **Mastocytes dans le sang, moelle ou autre organe exprimant CD25 et/ou CD2 et autres marqueurs de mastocyte**
- **Tryptase sérique > 20 µg/L contrôlé**

DIAGNOSTIC OMS

- **Mastocytose cutanée : mastocytose maculopapulaire (urticaria pigmentosa), mastocytose cutanée diffuse, mastocytome de la peau**
  - Biopsie cutanée avec infiltrats mastocytaires
  - Absence de critère de mastocytose systémique
    - > Tryptase < 20 µg/L
    - > Pas d'infiltration d'organe extra-cutané
- **Mastocytose systémique**
  - Critère majeur et 1 mineur OU
  - 3 critères mineurs
- **Leucémie mastocytaire**
  - ≥ 20 % mastocytes sur aspiration médullaire ou ≥ 10 % mastocytes en circulation périphérique

ÉVALUATION POUR TROUVAILLES B ET C

TROUVAILLES B :

- Fardeau mastocytaire élevé : Biopsie médullaire infiltrée par > 30 % mastocytes et tryptase sérique > 200 µg/L
- Dysplasie ou myéloprolifération, dans les cellules non mastocytaires, ne rencontrant pas les critères pour un diagnostic d'une néoplasie hématologique associée (NHA)
- Hépatomégalie sans dysfonction hépatique et/ou rate palpable sans hypersplénisme et/ou lymphadénopathie à la palpation ou sur imagerie

TROUVAILLES C :

- Dysfonction médullaire sur infiltration mastocytaire (Neutrophiles < 1.0 x 10^9/L, Hb < 100 g/L, plaquettes < 100 x 10^9/L)
- Hépatomégalie palpable avec dysfonction hépatique, ascites ou hypertension portal
- Atteinte squelettique avec grande lésion lytique et/ou fracture pathologique
- Splénomégalie palpable avec hypersplénisme
- Malabsorption avec perte de poids sur infiltration mastocytaire gastrointestinale

CLASSIFICATION DE LA MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE

- **Mastocytose systémique indolente (ISM) :**
  - 90 % avec mutation KIT D816V, presque toujours avec atteinte cutanée
  - Absence de trouvaille C,
  - 0 ou 1 trouvaille B,
  - Sans critère de NHA

Sous type médullaire,

  - Peu de mastocytes et tryptase sérique normale
  - Atteinte de la moelle et aucune lésion cutanée

- **Mastocytose systémique lentement progressive (Smoldering; SSM)**
  - 90 % avec mutation KIT D816V, majorité avec atteinte cutanée
  - ≥ 2 trouvailles B, sans trouvaille C
  - Fardeau mastocytaire élevé (première critère B)
  - Absence de critères de NHA ou leucémie à mastocytes
- **Mastocytose systémique associée à une néoplasie hématologique (NHA)**
  - *KIT D816V* aussi présent dans les cellules de la néoplasie hématologique
  - Souvent aussi présente : mutation de *TET2, ASXL1, SRSF2, CBL, RUNX1, RAS*
  - Critères de mastocytose (majeur et 1 mineur OU 3 mineurs)
  - Présence d'une néoplasie hématologique (SMD, NMP, LMA, LNH, autre)
- **Mastocytose systémique agressive (ASM)**
  - Présence d'au moins une trouvaille C
  - Absence de critères de leucémie à mastocytes (aspiration < 20 %)
  - Lésions cutanées généralement absentes
- **Leucémie à mastocytes**
  - Généralement la présence d'une trouvaille C, le *KIT D816V* rarement présent mais souvent autres mutations
  - ≥ 20 % mastocytes sur aspiration médullaire, immatures, atypiques et fusiformes
  - ≥ 10 % mastocytes dans le sang périphérique
  - Variante aleucémique (plus fréquente) < 10 % de mastocytes circulants

STRATIFICATION DE RISQUE

- **Modèle clinique Mayo :**
  - Uniquement variables cliniques si panel génétique (séquençage nouvelle génération) non-disponible
  - Variables :
    - Âge > 60 ans
    - Mastocytose systémique avancée (versus indolent ou smoldering)
    - Plaquettes < 150 x 10^9/L
    - Hémoglobine < valeurs de référence
    - Phosphatase alcaline augmentée > valeurs de référence
  - Association des variables avec survie médiane globale :
    - 0 variable : non atteint
    - 1 variable : 157 mois
    - 2 variables : 57 mois
    - 3 variables : 27 mois
    - 4 variables : 9 mois
- **Modèle clinique Mayo hybride :**
  - Modèle clinico-moléculaire : intègre données de panel génétique
  - Variables et points :
    - Âge > 60 ans (1 point)
    - Mastocytose systémique avancée (2 points) versus indolent ou smoldering (1 point)
    - Plaquettes < 150 x 10^9/L (1 point)
    - Hémoglobine < valeurs de référence (1 point)
    - Phosphatase alcaline augmentée valeurs de référence (1 point)
    - Présence d'au moins une des mutations : *ASXL1, RUNX1*, ou *NRAS* (1 point)
  - Catégories de risque et survie médiane globale :
    - Faible (≤ 2 points) : 198 mois
    - Intermédiaire-1 (3 points) : 85 mois
    - Intermédiaire-2 (4 points) : 36 mois
    - Haut (≥ 5 points) : 12 mois

TRAITEMENT DE MALADIE CUTANÉE OU SYSTÉMIQUE INDOLENTE

- **Générale :**
  - Éviter déclencheurs
  - Prévoir accès à épinéphrine
    - Épipen 0.3 mg im, répéter la dose après 5 à 15 minutes si nécessaire.
- **Thérapie anti-mastocytes si présence de symptômes :**
  - Antihistaminique (la fondation de soulagement symptomatique) :
    - Ranitidine 150 mg po bid ou Famotidine 20 mg po bid
    - Loratidine 10 mg po die
  - Stabilisateur du mastocyte
    - Cromoglycate-sodique 20 mg par inhalation qid ou 100-200 mg po qid ac et hs
  - Agoniste de leukotriene
    - Montélukast 10 mg po hs
  - Inhibition synthèse de prostaglandine D2
    - Débuter Aspirine 80 mg bid avec titration ad 500 mg bid PRN– dose optimal inconnu
  - Corticostéroïde pour épisodes hypotensives, ascites, diarrhée avec malabsorption
    - Prednisone 0.5-1 mg/kg po die avec sevrage selon réponse

TRAITEMENT DE MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE AVEC MALADIE HÉMATOLOGIQUE ASSOCIÉ

Traiter les deux maladies simultanément :

- **Prioriser le traitement de la maladie la plus cliniquement active/symptomatique**
- **Pour la mastocytose systémique, si prédominante, sont acceptable :**
  - Avapritinib* 200 mg po die, si disponible
  - Cladribine : 0.14 mg/kg iv/sc die x 5 jours J1-J5 aux 4-12 semaines à meilleure réponse (selon étude, médiane d'environ 4 cycles)
  - Midostaurin 100 mg po bid
- **Si NHA prédominant, traiter selon recommandation de la maladie en question**

TRAITEMENT DE MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE AGGRESSIVE ET LEUCÉMIE MASTOCYTAIRE

- **Chez les patients éligibles à la greffe, référence à un centre de greffe et typage HLA est recommandé en première intention avec la leucémie mastocytaire et avec intolérance ou progression avec mastocytose systémique agressive.**
- **Traitement de préférence :**
  - Étude clinique. À considérer si disponible
  - Avapritinib* 200 mg po die, si disponible
  - Midostaurin 100 mg po bid
  - Si la mutation *KIT D816V* est absente (surtout en présence d'éosinophilie ou réarrangement FIP1L1-PDGFRA)
    - Imatinib 100 mg po die avec titration ad 400 mg selon réponse

- **Autres traitements acceptables :**
  - Polychimiothérapie
  - Cladribine 0.14 mg/kg iv/sc die x 5 J1-J5 aux 4-12 semaines pour 1-9 cycles
  - Interféron/Peginterféron alpha-2a +/- prednisone pour atteindre 3 x 10^6 unités sc 3 fois semaine (interféron) ou 45-90 mcg sc 1 fois par semaine (peginterféron)

* L'Avapritinib n'est pas recommandé avec plaquettes < 50 x 10^9/L

MONITORING/SUIVI

- Suivi serré jusqu'à atteinte des cibles thérapeutiques et après chaque changement de dose ou de traitement.
- En condition stable, suivre aux 3-4 mois avec :
  - Examen physique incluant évaluation splénique et hépatique;
  - FSC, créatinine, bilirubine, AST, ALT, LDH, PA, tryptase.
- Suivi et contrôle annuel
  - Facteurs de risque cardiovasculaire, si non pris en charge par le médecin de famille;
  - Ostéodensitométrie.

ANNEXE 1

TRAITEMENT D'OSTÉOPÉNIE ET OSTÉOPOROSE

- Supplémentation de calcium et vitamine D
- Bisphosphonates avec antihistaminique de longue durée
- Anticorps Anti-RANKL
- Considérer vertébroplastie/kyphoplasie pour douleur réfractaire, en absence de réponse/détérioration avec bisphosphonates ou inéligible par insuffisance rénale

Les présentes lignes directrices se veulent un cadre de référence pour présenter des stratégies de plusieurs aspects de la prise en charge des Mastocytoses. Ces lignes directrices ont été élaborées suite à un consensus du Groupe québécois de recherche en LMC-NMP fondé sur des données probantes et des opinions d'experts lors de réunions consultatives. Cependant, elles ne remplacent en aucun cas le jugement clinique et ne visent pas à établir un protocole de traitement applicable à tous les cas de Mastocytose.

L'impression et la diffusion de ces lignes directrices a été permise grâce au soutien de Novartis Pharma Canada.

GROUPE
QUÉBÉCOIS
DE RECHERCHE EN
LMC-NMP

GROUPE
QUÉBÉCOIS
DE RECHERCHE EN
LMC-NMP

PAVILLON RACHEL-TOURIGNY, LOCAL 4103
5415, boul. de l'Assomption
Montréal (Qc) H1T 2M4

www.gqr-lmc-nmp.ca