



DXRX
The Diagnostic Network

by

Diaceutics
Better Testing, Better Treatment[®]

KIT D816V in Systemischer Mastozytose

FAQs



Q1: Sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf SM-Diagnose eine NGS- und/oder ddPCR Analyse durchgeführt werden?

Ja, absolut notwendig. Es hängt natürlich vom NGS-Setup ab, wenn dieses gut ist kann man mit einem Prozent laufen und weit über 98 Prozent aller Fälle erkennen. Wenn es sich um einen diagnostisch schwierigen Fall handelt, der klinisch eindeutig ist (pathophysiologisch, immunologisch, Vorgeschichte), jedoch auf molekularer Ebene unklar, dann verwenden Sie bitte ddPCR.

Q2: Da die ddPCR eine höhere Sensitivität für den Nachweis von KIT D816V in peripherem Blut aufweist, sollte diese Methode Ihrer Meinung nach die Standardmethode sein?

Ehrlich gesagt nein, denn in der Regel wird durch droplet PCR nur ein Klon nachgewiesen. SM ist eine multilineage oder multifaktorielle Krankheit. Und letztendlich sind diese Multimutationen wertvolle prognostische Informationen für den Arzt und den Patienten. Für eine vollständige Diagnose hinsichtlich Mutationsprofil und Frequenz braucht es beides.

Q3: Wie ist die allgemeine Prognose für Patienten mit systemischer Mastozytose unter TKI-Therapie? Welche Studienuntersuchungen führen Sie während der Therapie durch?

Die Prognose ist je nach Krankheitsstadium sehr unterschiedlich, durch neue spezifischere Therapieoptionen verbessert sich dies jedoch erheblich. Der primäre Fokus dieser Therapien liegt darauf, das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen. Durch das Aufkommen neuer therapeutischer Optionen von hochsensitiven prädiktiven Medikamenten wie Avapritinib sind wir nun in der Lage, den Klon so zu modulieren, dass beispielsweise Mastzellinfiltrate im Knochenmark signifikant reduziert werden.

Das Problem vieler Patienten, vor allem mit AdvSM, besteht darin, dass sie nicht nur eine Mutation haben, sondern mehrere Mutationen beherbergen können. Diese multimutierten Patienten haben dann tatsächlich eine schlechte Prognose, denn wenn man Avapritinib oder andere spezifische Therapien einsetzt, greift man eventuell nur einen Klon an. Wenn Ihr Patient zusätzlich eine ASXL1- oder SF3B1-Mutation aufweist, hätte dies ähnliche prognostische Auswirkungen wie bei CMNLL- oder MPN-Patienten, die mit bestimmten Medikamenten behandelt werden.

Für das Staging bei systemischen Formen und bei Verdacht auf aggressive Formen wird dringend auf die Durchführung einer Analyse mit einer Beckenkammbiopsie empfohlen. Oder allgemeiner gesagt, streben Sie eine hämatologische Diagnose an, da viele Patienten mit systemischer Mastozytose natürlicherweise eine damit verbundene hämatologische Erkrankung haben.

Q4: Empfehlungen für präanalytische Überlegungen bei Tests zur SM-Diagnose – welche sind die kritischsten?

Präanalytisch kann cKIT leicht im peripheren Blut nachgewiesen werden, indem Proben an externe Labordienste geschickt oder als Flüssigbiopsie über ddPCR analysiert werden. Bei Gewebeproben kommt der präanalytischen Handhabung eine größere Bedeutung zu, da die Probenhandhabung oft nicht optimal ist. Es ist wichtig, die Gewebefixierung durch die Verwendung von gepuffertem Formalin zu standardisieren. Dies ermöglicht eine vollständige molekulare Diagnostik sowohl an nicht-entkalkten Gewebe wie Magen-Darm-Biopsien als auch an verkalktem Gewebe wie Knochenmarksbiopsien.

Q5: Können Sie den Nutzen von NGS für eine genaue Diagnose und die Mutationslandschaft der Krankheitspathogenese/des Krankheitsgenotyps untersuchen?

Mastozytose ist eine vom KIT getriebene Erkrankungsgruppe, was bedeutet, dass der Patient eine Treibermutation im KIT nachweist, d. h. entweder die klassische D816V-Mutation oder andere Subtypen, die Sie ebenfalls detektieren sollten. Allerdings haben viele Patienten nicht nur diese eine Mutation, sondern viele verschiedene Treiber bzw. unterschiedliche Mutationen. Diese Mutationen können entweder sequenziell getestet werden, was viel Zeit und Geld kostet, oder Sie führen heutzutage eine NGS durch, welche viele dieser Mutationen sowieso im Panel beinhalten. Aus den Pattern dieser Mutationen lässt sich eine Prognose ableiten. Zu diesem Thema gibt es hervorragende Literatur aus der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Reiter in Mannheim, die unabhängig von der Mayo Clinic die Erkenntnis reproduziert hat, dass Patienten mit zusätzlichen somatischen Mutationen, nämlich den klassischen High Risk-Mutationen bei anderen hämatologischen Erkrankungen eine signifikant schlechtere Prognose haben.

Q6: Sollten Patienten mit atypischen Symptomen (z. B. ohne Hautbeteiligung) und Verdacht auf SM so schnell wie möglich auf Serumtryptase und KIT getestet werden?

Serum-Tryptase ist ein kostengünstiger Test, der etwa 20 € kostet und im Gegensatz zu vielen anderen teuren Test oft zuletzt durchgeführt wird. Die Schwelle, Tryptase zu testen ist sehr niedrig. Meine klinischen Kollegen fragen mich oft, warum sie diesen Test durchführen sollten; Es gibt einen Phänotyp von Patienten, die eine Mastozytose aufweisen, aber unklare Symptome wie Aszites, Nachtschweiß, Knochen- oder Muskelschmerzen haben. Und wenn das Blutbild eine Monozytose aufweist, sollten Sie sofort einen Tryptase-Nachweis anstreben.