

1.7. Mastocytoza

Krzysztof Lewandowski

1.7.1. Wprowadzenie

Mastocytoza układowa jest klonalną chorobą komórki macierzystej szpiku. Nowotworowe mastocyty wywodzą się z wielopotencjalnej komórki krwiotwórczej szpiku CD34+ /KIT+. W przebiegu choroby dochodzi do powstawania nacieków z morfologicznie i immunofenotypowo zmienionych mastocytów w jednym narządzie lub wielu narządach.

1.7.2. Epidemiologia

Częstość występowania mastocytozy nie została do końca określona. Szacuje się, że wynosi ona 5–10 przypadków/mln osób z ogólnej populacji na rok [1]. Choroba może się pojawić w każdym wieku. Obserwuje się dwa piki zachorowań: w dzieciństwie i w 2.–4. dekadzie życia [2]. U dzieci choroba przebiega zwykle łagodniej i może całkowicie ustąpić. U dorosłych przebieg jest zazwyczaj dłuższy, z tendencją do przechodzenia w postacię bardziej agresywne.

1.7.3. Patogeneza

Większość przypadków mastocytozy ma charakter sporadyczny, związany z wystąpieniem autoaktywującej mutacji somatycznej w obrębie genu *KIT* kodującego białko receptorowe dla czynnika wzrostu komórek tucznych/komórek macierzystych (SCFR, *mast/stem cell growth factor receptor*). Częstość występowania mutacji i ich charakter zależą od typu choroby. W mastocytozie u osób dorosłych w ponad 80% przypadków stwierdza się obecność mutacji genu *KIT* D816V lub rzadziej (< 5%) — D816Y, D816H, D816F,

D820G, V560G, F522C, E839K, V530I czy K509I. U niewielkiej liczby chorych potwierdzono także obecność innych mutacji somatycznych oraz występowanie genów fuzyjnych *FIP1L1/PDGFR α* , *AML1/ETO (RUNX1/RUNX1T1)*. U pacjentów z zaawansowanymi postaciami choroby *KIT* D816V-dodatnich obserwuje się dodatkowo: defekty w obrębie genów kodujących białka sygnałowe (CBL, JAK2, KRAS, NRAS), epigenetyczne czynniki transkrypcyjne (ASXL1, DNMT3A, EZH2, TET2) lub czynniki zaangażowane w mechanizm składania mRNA, w tym SRSF2, SF3B1, U2AF1 [3]. Obecność mutacji genu *c-KIT* wydaje się wystarczająca do wystąpienia indolentnej postaci mastocytozy. Transformacja do postaci bardziej agresywnych wymaga dodatkowych defektów molekularnych, w tym między innymi w obrębie nowotworowego genu supresorowego *TET2* [3].

Mastocytozie mogą towarzyszyć objawy innego nowotworu układu krwiotwórczego (90%) lub układu chłonnego (10%).

1.7.4. Diagnostyka

1.7.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne mastocytozy są bardzo różnorodne. Choroba może się ograniczać do obecności jedynie zmian skórnych (CM, *cutaneous mastocytosis*) lub mieć charakter układowy (SM, *systemic mastocytosis*), z wykładnikami nacieczenia oraz dysfunkcji wielu narządów, w tym wątroby, śledziony oraz szpiku. U dzieci częściej występuje CM, a do zachorowania dochodzi zwykle w ciągu pierwszych 2 lat życia. W większości tych przypadków obserwuje się jednak spontaniczną regresję zmian skórnych.

Przebieg kliniczny SM może mieć różny charakter: od postaci łagodnych (ISM, indolentna SM) do postaci o przebiegu agresywnym, zagrażającym życiu. Objawy SM można podzielić na 5 podstawowych kategorii: 1) systemowe, takie jak zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka; 2) skórne; 3) zależne od uwalniania mediatorów z komórek tucznych, takie jak hipotonia, wstrząs, choroba wrzodowa, biegunka; 4) kostno-mięśniowo-stawowe; 5) występowanie bólów i zmian o typie osteopenii/osteoporozy.

Poza objawami zależnymi od zajęcia określonego narządu większość chorych prezentuje objawy zależne od uwalniania mediatorów z komórek tucznych, w tym histaminę i cytokin uczestniczących w procesach zapalnych. Rodzaj objawów w dużej mierze zależy od wieku chorego. U dzieci dominują objawy skórne (70–90%), zwykle pod postacią pokrzywki (*urticaria pigmentosa*) lub odosobnionych/wielogniskowych nacieków. Choroba ma tendencję do samoistnego ustępowania, z reguły w okresie dojrzewania. W przeciwieństwie do dziecięcych postaci mastocytozy u osób dorosłych choroba ma przeważnie postać układową, progresywną i przebiega bardziej agresywnie. Oprócz zajęcia narządów wewnętrznych u większości chorych objawy występują również na skórze. Mastocytoza może mieć bardzo różnorodny obraz kliniczny. Z tego powodu wyodrębniono różne postaci choroby (tab. 1.7.1). Część objawów jest bardzo istotna dla przebiegu schorzenia oraz rokowania. W najnowszych opracowaniach klasyfikacyjnych nazwano je objawami typu B i C (tab. 1.7.2). Po ustaleniu rozpoznania SM należy ocenić stopień zaawansowania nowotworu — czy jest to ISM, tłąca się SM (SSM, *smoldering SM*), czy agresywna SM (ASM, *aggressive SM*). Rozpoznanie poszczególnych postaci ułatwia analiza

Tabela 1.7.1. Charakterystyka laboratoryjna i kliniczna poszczególnych postaci mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) (źródło [4])

Postać mastocytozy układowej	Typowe zmiany/objawy
Indolentna postać mastocytozy układowej (ISM, <i>indolent SM</i>)	Spełnione kryteria rozpoznania SM, ale nie występują objawy C ani zmiany odpowiadające rozpoznaniu AHNMD. Masa komórek tucznych jest mała, ale zmiany skórne są często obecne. W tej postaci choroby można wyodrębnić dwie postaci: — mastocytozę szpiku kostnego: ISM z zajęciem szpiku, ale bez zmian skórnych — tłącą się SM: ISM, ale z obecnością ≥ 2 objawów B, przy nieobecności objawów C. Zwykle obecne są zmiany skórne
Mastocytoza układowa powiązana z obecnością innego nowotworu hematologicznego (SM-AHNMD, <i>systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease</i>)	Spełnione są kryteria rozpoznania SM i kryteria rozpoznania danego nowotworu układu krwiotwórczego wg klasyfikacji WHO
Agresywna mastocytoza układowa (ASM, <i>aggressive SM</i>)	Spełnione są kryteria rozpoznania SM. Obecny ≥ 1 z objawów C. Bez cech białaczki z komórek tucznych. Zmienne występowanie zmian skórnych
Białaczka z komórek tucznych (MCL, <i>mast cell leukemia</i>)	Spełnione są kryteria rozpoznania SM. W badaniu szpiku obecny rozsiały naciek, zwykle zbity, złożony z atypowych, niedojrzałych komórek tucznych. Odsetek komórek tucznych w biopsji aspiracyjnej $\geq 20\%$. Wyodrębnia się 2 postaci choroby: — postać typową: komórki tuczne stanowią $\geq 10\%$ krwinek białych we krwi obwodowej — postać niebiałaczkową: komórki tuczne stanowią $< 10\%$ krwinek białych we krwi obwodowej. W postaci tej zwykle nieobecne są zmiany skórne

AHNMD (*associated clonal hematological non-mast cell lineage disease*) — towarzysząca klonalna choroba hematologiczna wywodząca się z innej niż komórki tuczne linii krwiotwórczej; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

obecności poszczególnych objawów B i C. Stwierdzenie objawów B zwykle oznacza dużą masę komórek nowotworowych i niewystępowanie zaburzeń funkcji narządów. Algorytm diagnostyczny umożliwiający rozpoznawanie poszczególnych postaci SM przedstawiono na rycinie 1.7.1 (IIIB).

1.7.4.2. Badania laboratoryjne

U chorych z mastocytozą obserwuje się wiele zmian w badaniach obrazowych oraz w wynikach badań laboratoryjnych. Większość chorych z SM (95%) ma podwyższone stężenie tryptazy w surowicy, które koreluje z masą komórek nowotworowych. Jeśli stężenie tryptazy stale utrzymuje się powyżej 20 ng/ml, to spełnionej jest mniejsze kryterium rozpoznania SM według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health*

Tabela 1.7.2. Charakterystyka objawów B oraz objawów C u chorych na mastocytozę (źródło [4])

Objawy typu B	Objawy typu C*
Obecność nacieku z komórek tucznych w obrębie szpiku (> 30%) w formie ogniskowych, gęstych agregatów ze stężeniem całkowitym tryptazy we krwi > 200 ng/ml	Objawy niewydolności szpiku kostnego pod postacią jedno- lub wieloliniowej cytopenii (ANC < 1 G/l, stężenie Hb < 10 g/dl lub liczba płytek < 100 G/l)
Obecność objawów dysplazji lub mieloproliferacji w linii innej niż linia komórek tucznych, niespełniających jednak kryteriów rozpoznania innego nowotworu układu krwiotwórczego (AHNMD), przy prawidłowych lub nieznacznie nieprawidłowych wynikach morfologii i rozmazu krwi	Hepatomegalia w badaniu przedmiotowym z cechami laboratoryjnymi uszkodzenia narządu, wodobrzusze i/lub nadciśnienie wrotne
Hepatomegalia bez zmian w testach czynnościowych wątroby, i/lub splenomegalia w badaniu przedmiotowym bez cech hipersplenizmu, i/lub powiększenie węzłów chłonnych w badaniu przedmiotowym lub w badaniach obrazowych (> 2 cm)	Splenomegalia w badaniu przedmiotowym z cechami hipersplenizmu
Zajęcie układu kostnego z obecnością dużych zmian osteolitycznych i/lub złamań patologicznych Objawy zespołu złęgo wchłaniania z utratą masy ciała w wyniku obecności nacieku z komórek tucznych w przewodzie pokarmowym	

*Muszą się wiązać z obecnością nacieku z komórek tucznych; ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba neutrofilów; Hb — hemoglobina; AHNMD (*associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease*) — towarzysząca klonalna choroba hematologiczna wywodząca się z innej niż komórki tuczne linii krwiotwórczej

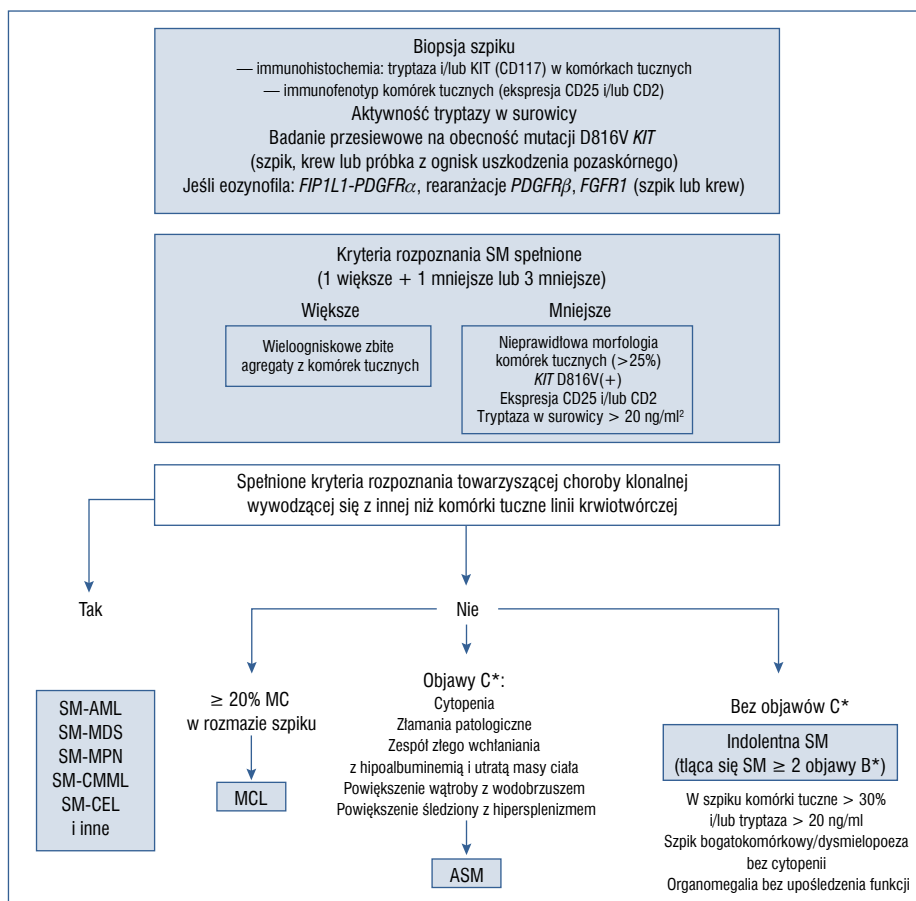
Organization). Stwierdzenie występowania objawów C sugeruje obecność zmian narządowych w wyniku nacieczenia nowotworowego. Z tego powodu niezbędna jest szczegółowa ocena obecności zmian chorobowych za pomocą badań obrazowych (ultrasonografii [USG], tomografii komputerowej [CT, *computed tomography*]). W przypadku potwierdzenia ich obecności niezbędne jest wykonanie biopsji zmian z oceną immunohistochemiczną (III B) [5].

1.7.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Nowotworowe mastocyty wywodzą się z wielopotencjalnej komórki krwiotwórczej szpiku CD34+/KIT+. W przypadkach typowych wykazują ekspresję tryptazy, chymazy i antygeny CD117 oraz nieprawidłową ekspresję powierzchniowych antygenów CD2 i/lub CD25. W większości przypadków (90%) stwierdza się w nich obecność mutacji genu *KIT* D816V lub rzadziej (5%): D816Y, D816H, D816F. Ich występowanie jest typowe dla mastocytozy u osób dorosłych. W postaciach pediatrycznych rzadziej stwierdza się obecność mutacji genu *KIT* (ok. 30%).

1.7.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Zgodnie z klasyfikacją WHO [4] wyróżnia się następujące postaci mastocytozy: 1) skórą — CM; 2) indolentną — ISM; 3) powiązaną z występowaniem innego nowotworu



Rycina 1.7.1. Algorytm diagnostyczny w zaawansowanych przypadkach mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) (zmodyfikowano na podstawie [4]); *patrz tab 1.7.2; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; MPN (*myeloproliferative neoplasm*) — nowotwór mieloproliferacyjny; CMML (*chronic myelomonocytic leukemia*) — przewlekła białaczka mielomonocytoza; CEL (*chronic eosinophilic leukemia*) — przewlekła białaczka eozynofilowa; MC (*mast cell*) komórka tłuszczna; MCL (*mast cell leukemia*) — białaczka z komórek tłuszcznych; ASM (*aggressive systemic mastocytosis*) — agresywna mastocytoza układowa

hematologicznego (SM-AHNMD, *systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease*); 4) agresywną — ASM; 5) białczkę z komórek tłuszcznych (MCL, *mast cell leukemia*); 6) mięsaka z komórek tłuszcznych (MCS, *mast cell sarcoma*); 7) pozaskórną *mastocytoma* (*extracutaneous mastocytoma*). W różnicowaniu należy uwzględnić różne jednostki chorobowe, szczególnie w przypadkach z brakiem typowych zmian skórnych. Ich zestawienie przedstawiono w tabeli 1.7.3.

Tabela 1.7.3. Różnicowanie mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) z wybranymi chorobami oraz zespołami chorobowymi

Objaw kliniczny/laboratoryjny	Choroba (zespół chorobowy)
Cytopenia + podwyższone stężenie tryptazy*	MDS
	AML
Nadpłytkowość i/lub włóknienie w szpiku i splenomegalia + podwyższone stężenie tryptazy*	PMF
	ET, RARS-T
Leukocytoza + eozynofilia + podwyższone stężenie tryptazy*	CEL
	CML
	AML M4eo wg FAB, MPN
	z rearanzacją <i>PDGFR</i> lub <i>FGFR1</i>
Leukocytoza z obecnością blastów + podwyższone stężenie tryptazy*	AML
	CML w okresie kryzy blastycznej
Wzrost zawartości krążących komórek metachromatycznych	CML (faza przewlekła lub akceleracji)
	MML CBL
Limfadenopatia i hepato-/splenomegalia	NHL
	HL**
Masywna osteoliza z obecnością złamań + osteoporoza + podwyższone stężenie tryptazy*	PCM***

*Podwyższone stężenie tryptazy > 20 ng/ml jest często stwierdzane u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego. U wybranych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) osoczowe stężenie tryptazy może przekraczać 500 ng/ml; **w przypadkach SM w komórkach nowotworowych zwykle stwierdza się ekspresję CD30; ***u niektórych chorych z SM można potwierdzić obecność paraproteiny, a w wyjątkowych przypadkach — objawy szpiczaka plazmocytozowego (SM-PCM, *systemic mastocytosis plasma cell myeloma*). Do zmian kostnych w SM zwykle dochodzi niezależnie od obecności paraproteiny; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; PMF (*primary myelofibrosis*) — pierwotna mielofibroza; ET (*essential thrombocythemia*) — nadpłytkowość samoistna; RARS-T (*refractory anemia with ring sideroblasts associated with thrombocytosis*) — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością patologicznych syderoblastów oraz nadpłytkowością; CEL (*chronic eosinophilic leukemia*) — przewlekła białaczka eozynofilowa; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; FAB — *French–American–British*; MPN (*myeloproliferative neoplasm*) — nowotwór mieloproliferacyjny; MML (*myelomonocytic leukemia*) — białaczka mielomonocytoza; CBL (*chronic basophilic leukemia*) — przewlekła białaczka bazofilowa; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nie-Hodgkina; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy

1.7.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Po ustaleniu rozpoznania SM należy określić postać nowotworu (ISM, SSM czy ASM) z uwzględnieniem występowania lub niewystępowania objawów B i C (tab. 1.7.1). Stwierdzenie objawów B oznacza występowanie dużej masy komórek nowotworowych, ale bez cech uszkodzenia funkcji narządów, objawy C zaś wskazują na uszkodzenie funkcji narządów wynikające z obecności nacieków nowotworowych, co wymaga potwierdzenia za pomocą biopsji.

Kryteria SSM są spełnione wtedy, gdy występują co najmniej 2 objawy B, ale nie ma cech uszkodzenia narządowego. Jeśli obecny jest co najmniej jeden objaw C, wtedy chory

spełnia kryteria ASM lub — gdy dodatkowo stwierdza się co najmniej 20% nowotworowych mastocytów w szpiku kostnym — MCL.

1.7.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym jest postać choroby według klasyfikacji WHO (postać indolentna v. agresywne postaci mastocytozy, *patrz* podrozdz. 1.7.4.4).

1.7.5. Leczenie

Leczenie u osób dorosłych ma charakter zindywidualizowany. Jest wynikiem różnorodnego przebiegu klinicznego oraz braku możliwości poznania molekularnego podłoża choroby u poszczególnych pacjentów. W przypadkach SM z obecnymi mutacjami domeny transbłonowej *c-KIT* (np. F522C, K509I) opisano znaczną poprawę po zastosowaniu inhibitora kinaz tyrozynowych — imatinibu. Pewne nadzieje wiąże się z nowymi lekami celowanymi molekularnie (midostauryna/PKC412), których zastosowanie może istotnie zmienić rokowanie w tej grupie pacjentów. Skuteczność zabiegów przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych z zaawansowanymi postaciami choroby nie została dotąd w pełni potwierdzona. Wiadomo jednak, że nawet w przypadku pomyślnego przeszczepienia po przygotowaniu mieloablacyjnym czas trwania odpowiedzi jest krótki.

Z tego powodu leczenie zdefiniowanych postaci SM w większości przypadków ma charakter objawowy, nakierowany na łagodzenie objawów cytokinowych związanych z degranulacją komórek tucznych (MCMRS, *mast cell mediator release syndrome*). Najczęściej są to: świąd, pokrzywka, rumień, obrzęki naczyniowe, biegunka, napady anafilaksji. Postępowanie objawowe obejmuje również zapobieganie zależnemu od obecności nacieków z komórek tucznych uszkodzeniu/upośledzeniu funkcji narządów, w tym zmian kostnych (złamania, osteoporoza), zaburzeniom czynności wątroby i/lub śledziona (hipersplenizm). Równie ważne jest stosowanie terapii substytucyjnej preparatami krwiopochodnymi, jak też leczenie cytoredukcyjne w przypadkach zaawansowanych, opornych na leczenie czy o progresywnym przebiegu. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować na podstawie analizy obecności określonych objawów chorobowych, typu choroby oraz obecności defektów molekularnych powiązanych z aktywnością procesu chorobowego.

Opracowane przez IWG-MRT (*International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) i ECNM (*European Competence Network on Mastocytosis*) kryteria przedstawiono w tabelach 1.7.4 i 1.7.5 [5]. W przyjętych uzgodnieniach użyto terminu „uszkodzenie narządów” (*organ damage*) zamiast stosowanego uprzednio terminu „objawy C”. W propozycji tej w zaawansowanych postaciach SM rozrózniono kryteria uszkodzenia narządów niehematologicznych od uszkodzenia narządów hematologicznych. Zdefiniowano także na nowo podstawy oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie (m.in. poprawy klinicznej [CI, *clinical improvement*]).

Tabela 1.7.4. Kryteria oceny poprawy klinicznej u chorych z wykładnikami uszkodzenia narządów w przebiegu zaawansowanej mastocytozy układowej zaproponowane przez IWG-MRT (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) i ECNM (European Competence Network on Mastocytosis) (źródło [5])

Objaw	Objaw podlegający ocenie w zakresie odpowiedzi klinicznej	Kryteria odpowiedzi określające stopień poprawy klinicznej*
Niehematologiczny		
Wodobrzusze (ascites) lub wysięk opłucnowy	Objawowa postać ascites lub wysięku opłucnowego wymagająca interwencji medycznej, takiej jak podanie diuretyków (stopień 2.), lub wymagająca wykonania ≥ 2 leczniczych paracentez lub torakocentez w odstępach ≥ 28 dni w ciągu ostatnich 12 tygodni (stopień 3.), z czego 1 z nich w ciągu 6 tygodni przed zastosowaniem leczenia	Całkowite ustąpienie ascites lub wysięku opłucnowego** i niezależnie od diuretyku(-ów) przez ≥ 12 tygodni lub bez potrzeby terapeutycznej paracentezy bądź torakocentezy przez ≥ 12 tygodni
Zaburzenia funkcji wątroby	Zmiany w zakresie stężenia bezpośredniej bilirubiny, aktywności AspAT, ALAT lub ALP ≥ 2 . stopnia*** przy występowaniu ascites i/lub klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego, i/lub obecność nacisku wątroby przez komórki tuczne potwierdzonego biopsją bądź inna niezidentyfikowana przyczyna zaburzeń funkcji wątroby	Powrót ≥ 1 wyniku testu funkcji wątroby do wartości prawidłowej przez ≥ 12 tygodni
Hipoalbuminemia	≥ 2 . stopień (< 3 g/dl)	Powrót wartości stężenia albumin we krwi do wartości prawidłowej przez ≥ 12 tygodni
Objawowa znaczna splenomegalia	Śledziona wyczuwalna 5 cm poniżej łuku żebrowego, uczucie dyskomfortu i/lub wczesnej sytości	Redukcja splenomegalii $\geq 50\%$ w badaniu przedmiotowym, niezgłaszanie uczucia dyskomfortu i/lub wczesnej sytości utrzymujące się przez ≥ 12 tygodni
Hematologiczny		
ANC	Wyjściowo stopień ≥ 3 . (ANC < 1 G/l)	Minimum 100-proc. wzrost ANC przy wartości bezwzględnej neutrofilii $\geq 0,5$ G/l przez ≥ 12 tygodni
Niedokrwistość (niezależna od przetoceń)	W stopniu ≥ 2 . (Hb < 10 g/dl)	Wzrost wartości Hb o ≥ 2 g/dl utrzymujący się przez ≥ 12 tygodni

Tabela 1.7.4 cd. Kryteria oceny poprawy klinicznej u chorych z wykładnikami uszkodzenia narządów w przebiegu zaawansowanej mastocytozy układuwej zaproponowane przez IWG-MRT (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) i ECNM (European Competence Network on Mastocytosis) (źródło [5])

Objaw	Objaw podlegający ocenie w zakresie odpowiedzi klinicznej	Kryteria odpowiedzi określające stopień poprawy klinicznej*
Niedokrwistość (zależna od przetoczeń)	Konieczność przetaczania min. 6 j. koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia z ostatnim przetoczeniem w ciągu poprzedzających 4 tygodni. Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych powinny być brane pod uwagę, jeśli powodem ich zastosowania była niedokrwistość ze stężeniem Hb \leq 8,5 g/dl, niewynikająca z krwawienia, hemolizy lub leczenia	Niezależność od przetoczeń przez \geq 12 tygodni i utrzymanie minimalnego stężenia Hb 8,5 g/dl pod koniec 12-tygodniowego okresu odpowiedzi
Małopłytkowość (niezależna od przetoczeń)	W stopniu \geq 2. (płytki $<$ 75 G/l)	Wzrost liczby płytek o min. 100% ze wzrostem bezwzględnej liczby płytek o \geq 50 G/l bez potrzeby przetoczeń płytek przez \geq 12 tygodni
Małopłytkowość (zależna od przetoczeń)	1. Konieczność transfuzji min. 6 j. koncentratu krwinek płytkowych uzyskanych metodą aferezy w ciągu 12 tygodni poprzedzających leczenie 2. Co najmniej 2 j. przetoczono w poprzedzających 4 tygodniach 3. Transfuzji dokonywano jedynie w przypadku liczby płytek $<$ 20 G/l	Niezależność od przetoczeń przez min. 12 tygodni z utrzymaniem się liczby płytek \geq 20 G/l

*Kryteria odpowiedzi ustalono, stosując zalecenia National Institutes of Health CTC version 4.03; **w przypadku ascites i wysięku opłucnowego radiolodzy stosują terminy „śląd” lub „minimalny ascites”; ***pomiar aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) stosuje się w celu określenia wtróbowego lub szpikowego wzrostu aktywności fosfatazy alkalicznej, ale nie może być stosowany do laboratoryjnej oceny uszkodzenia wątroby: ALAT (alanine aminotransferase) — aminotransferaza alaninowa; AspAT (aspartate aminotransferase) — aminotransferaza asparaginianowa; ALP (alkaline phosphatase) — fosfataza alkaliczna; ANC (absolute neutrophil count) — bezwzględna liczba granulocytów; Hb — hemoglobina

1.7.5.1. Indolentna postać mastocytozy

W większości przypadków postępowanie ma charakter profilaktyczny lub objawowy. Po analizie wywiadu chorobowego zaleca się unikanie czynników inicjujących degranulację komórek tucznych, takich jak leki (kwas acetylosalicylowy, środki znieczulające), ukąszeń (jady), a także spożywania alkoholu i zażywania narkotyków. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących MCMRS należy jak najszybciej zastosować leki antyhistaminowe (antagoniści receptora H₁), kromoglikan dwusodowy i/lub epinefrynę (IIIB) [4].

1.7.5.2. Agresywna postać mastocytozy

Dane dotyczące skuteczności interferonu alfa (IFN α) w leczeniu chorych na SM opublikowano w 1992 roku [6]. Wykazano skuteczność leku w łagodzeniu nasilenia objawów związanych z degranulacją komórek tucznych. Później potwierdzono skuteczność IFN α_{2b} w zakresie zmniejszenia stopnia nacieczenia szpiku kostnego, nasilenia cytopenii, zmniejszenia nasilenia procesu osteoporozy, organomegalii, wodobrzusza, a także zmian skórnych [7]. Jednak nie u wszystkich chorych podanie tego leku powoduje poprawę kliniczną. Odsetek odpowiedzi większych, rozumianych jako całkowite ustąpienie przynajmniej jednego z objawów C stwierdzanych wyjściowo, ocenia się na 20–30%. Jego skuteczność i tolerancję stosowania poprawia jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów [8, 9]. Jak dotąd nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jaki jest optymalny czas stosowania IFN α oraz jaka jest odpowiednia dawka. Zauważono bowiem, że efekt terapeutyczny stosowania leku u większości chorych jest nietrwały, a do utraty uzyskanych odpowiedzi w większości przypadków dochodzi kilka miesięcy po zaprzestaniu jego podawania. Według ostatnio opublikowanych zaleceń leczenie IFN α należy rozpoczynać od dawki 1–3 mln j. podskórnie 3 razy w tygodniu, zwiększając dawkę w miarę tolerancji oraz odpowiedzi do 3–5 mln j. 3–5 razy w tygodniu (IIIB). Jednocześnie należy stosować prednizolon w dawce 30–60 mg/dobę doustnie przez pierwsze 2–3 miesiące. W przypadku dobrej tolerancji terapię za pomocą IFN α należy kontynuować do czasu utrzymywania się odpowiedzi [10].

Skuteczność kladrybiny potwierdzono we wszystkich postaciach SM (IIIB). Lek wykazuje aktywność cytostatyczną w odniesieniu do komórek tucznych zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* [11]. Doświadczenia kliniczne wskazują, że lek należy stosować w przypadkach wymagających szybkiej redukcji masy guza, a także u chorych z opornością na IFN α lub jego nietolerancją. Zalecana dawka kladrybiny wynosi 5 mg/m² (w 2-godz. infuzji lub podskórnie) przez kolejnych 5 dni co 4–6 tygodni [12–14]. Lek wykazuje aktywność *in vitro* zarówno w odniesieniu do komórek z typem dzikim *KIT*, jak też do form zmutowanych (F522C, V560G). Nie stwierdzono jednak jego aktywności w stosunku do komórek z najczęściej występującą mutacją D816V.

Imatynib został zaaprobowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia dorosłych chorych na ASM z nieobecną mutacją *KIT* D816V lub nieznanym stanem mutacyjnym genu *KIT* (IIB). Zalecana dawka leku wynosi 400 mg/dobę. Istnieją doniesienia wskazujące, że z powodzeniem można go stosować również u chorych z potwierdzoną obecnością mutacji *c-KIT* wrażliwych na imatynib [15].

W badaniach eksperymentalnych dasatynib okazał się skuteczny w przypadku komórek z obecnymi mutacjami *c-KIT*, w tym z mutacją D816V (IIIB) [16]. Lek wykazuje jednak umiarkowaną aktywność w SM z obecną mutacją D816V [17, 18]. Jak dotąd nie ustalono, w jakich postaciach SM zastosowanie leku przynosi istotną korzyść. Rekomendowaną dawką jest 70–140 mg/dobę doustnie.

W warunkach *in vitro* midostaurin (PKC412) hamuje aktywność zmutowanej kinazy KIT (D816Y, D816V) [19]. W niedawno przedstawionych wynikach badania II fazy wykazano, że podanie leku w dawce 100 mg 2 razy/dobę u chorych z zaawansowanymi postaciami SM pozwala uzyskać większą odpowiedź u ponad 60% z nich (IIB). Po obserwacji trwającej 27 miesięcy nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi oraz mediany przeżycia. Do redukcji dawek leku w związku z wystąpieniem objawów toksycznych doszło u 56% chorych (nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, cytopenie) [20]. Wskazaniem do stosowania leku w monoterapii według aktualnej charakterystyki produktu leczniczego są ASM u osób dorosłych, mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*) oraz MCL.

1.7.5.3. Mastocytoza z towarzyszącym nowotworem mieloproliferacyjnym FIP1L1-PDGFR α -dodatnim

Doświadczenia w zakresie leczenia chorych na tę postać mastocytozy są ograniczone (IIIB). W jednym z doniesień z *Mayo Clinic* imatynib stosowano w dawce 400 mg w okresie indukcji remisji oraz 200–400 mg/dobę w okresie podtrzymywania uzyskanej odpowiedzi. W grupie 27 pacjentów całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 18%, a mediana czasu trwania odpowiedzi była równa 19,6 miesiąca. Najwyższy odsetek odpowiedzi potwierdzono dla chorych z ASM (50%) (IIIB) [13].

1.7.5.4. Mastocytoza układowa z obecnością innego nowotworu hematologicznego

Postępowanie w przypadkach SM z obecnością innego nowotworu hematologicznego powinno być nakierowane na leczenie typowe dla określonej choroby towarzyszącej [4].

1.7.6. Obserwacja po leczeniu

Monitorowanie aktywności procesu chorobowego powinno uwzględniać badanie podmiotowe, przedmiotowe i laboratoryjne. W przypadkach ze zidentyfikowanym defektem molekularnym wskazana jest ocena jego obecności metodą jakościową. Podobnie w przypadku progresji choroby lub utraty uprzednio uzyskanej odpowiedzi należy rozważyć celowość ponownego wykonania badań laboratoryjnych (w tym molekularnych) w celu identyfikacji zmian odpowiedzialnych za niepowodzenie terapii/progresję choroby.

1.7.7. Rokowanie

W przypadku CM zarówno u dorosłych, jak i u dzieci rokowanie jest dobre. W większości przypadków SM przeżycie całkowite jest zbliżone do przeżycia osób z populacji

ogólnej. Przeciwnie u chorych z postaciami SM o agresywnym przebiegu — w porównaniu z osobami z populacji ogólnej ich przeżycie całkowite jest krótsze i wynosi 41 miesięcy w przypadku pacjentów z ASM, 24 miesiące w SM-AHNMD oraz 2 miesiące u chorych z MCL. W przypadkach SM-AHNMD przeżycie jest bardzo zróżnicowane i wynosi średnio 31 miesięcy u chorych na nowotwór mieloproliferacyjny, 15 miesięcy w przypadkach z towarzyszącą przewlekłą białaczką mielomonocytową, 13 miesięcy w przypadkach z zespołem mielodysplastycznym oraz 11 miesięcy w przypadkach z towarzyszącą ostrą białaczką. Ostatnio wykazano także, że zarówno obecność mutacji *c-KIT* D816V w więcej niż jednej linii komórkowej, jak i zawartość allelu *c-KIT* D816V mają istotny wpływ na przebieg i fenotyp choroby [21].

Piśmiennictwo

1. Amon U., Hartmann K., Horny H.P., Nowak A. Mastocytosis — an update. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010; 8: 695–711.
2. Hartmann K., Henz B.M. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br. J. Dermatol.* 2001; 144: 682–695.
3. Jawhar M., Schwaab J., Schnittger S. i wsp. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia* 2015; 29: 1115–1122.
4. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2016; 91: 1147–1159.
5. Gotlib J., Pardanani A., Akin C. i wsp. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013; 121: 2393–2401.
6. Kluin-Nelemans H.C., Jansen J.H., Breukelman H. i wsp. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 619–623.
7. Butterfield J.H. Response of severe systemic mastocytosis to interferon alpha. *Br. J. Dermatol.* 1998; 138: 489–495.
8. Delaporte E., Pierard E., Wolthers B.G. i wsp. Interferon-alpha in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132: 479–482.
9. Hauswirth A.W., Simonitsch-Klupp I., Uffmann M. i wsp. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res* 2004; 28: 249–257.
10. Butterfield J.H., Tefferi A., Kozuh G.F. Successful treatment of systemic mastocytosis with high-dose interferon-alfa: long-term follow-up of a case. *Leuk. Res.* 2005; 29: 131–134.
11. Bohm A., Sonneck K., Gleixner K.V. i wsp. In vitro and in vivo growth-inhibitory effects of cladribine on neoplastic mast cells exhibiting the imatinib-resistant KIT mutation D816V. *Exp. Hematol.* 2010; 38: 744–755.
12. Kluin-Nelemans H.C., Oldhoff J.M., Van Doormaal J.J. i wsp. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003; 102: 4270–4276.
13. Lim K.H., Pardanani A., Butterfield J.H. i wsp. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am. J. Hematol.* 2009; 84: 790–794.
14. Pardanani A., Hoffbrand A.V., Butterfield J.H., Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk. Res.* 2004; 28: 127–131.
15. Zermati Y., De Sepulveda P., Feger F. i wsp. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 on the kinase activity of wild-type and various mutated c-kit receptors found in mast cell neoplasms. *Oncogene* 2003; 22: 660–664.
16. Shah N.P., Lee F.Y., Luo R. i wsp. Dasatinib (BMS-354825) inhibits KIT D816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis. *Blood* 2006; 108: 286–291.

17. Verstovsek S., Tefferi A., Cortes J. i wsp. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 3906–3915.
18. Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur. J. Haematol.* 2012; 90: 89–98.
19. Gleixner K.V., Mayerhofer M., Aichberger K.J. i wsp. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood* 2006; 107: 752–759.
20. Gotlib J., Kluin-Nelemans H.C., George T.I. i wsp. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2530–2541.
21. Lim K.H., Tefferi A., Lasho T.L. i wsp. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113: 5727–5736.