

Zastosowanie midostauryny w leczeniu chorych z zaawansowaną mastocytozą układową

The use of midostaurin in the treatment of advanced systemic mastocytosis

Marek Hus, Aneta Szudy-Szczyrek, Justyna Kozińska, Oliwia Bachanek-Mitura

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Mastocytoza układowa (SM) jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym (MPN), charakteryzującym się klonalnym rozrostem i gromadzeniem się komórek tucznych w różnych narządach, głównie w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie czy węzłach chłonnych. W zaawansowanej postaci SM prowadzi do upośledzenia ich funkcji. Przebieg kliniczny jest wysoce różnorodny, od powolnego do bardzo agresywnego z postępującą niewydolnością wielonarządową i istotnym ryzykiem transformacji białaczkowej. Rozpoznanie zaawansowanej SM stanowi wskazanie do podjęcia terapii cytoredukcyjnej. Dotychczas stosowano różne strategie leczenia, w tym kładrybinę (2-CDA), imatynib, interferon alfa (IFN- α), a także klasyczne cytostatyki (hydroksykarbamid, cytarabina lub fludarabina). Żadne z wymienionych opcji nie przynosiły jednak zadowalających wskaźników odpowiedzi. Obecnie największe nadzieje budzi midostauryna — wielotorowy inhibitor kinazy tyrozynowej. Lek został zatwierdzony do terapii zaawansowanych postaci SM przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w kwietniu 2017 roku na podstawie wyników badania klinicznego II fazy #CPKC412D2201. W niniejszej pracy przedstawiliśmy opisy przypadków dwojga chorych z rozpoznaniami agresywnej SM (ASM) oraz SM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) leczonych midostauryną w ramach programu wczesnego dostępu do leku.

Słowa kluczowe: mastocytoza układowa, agresywna mastocytoza układowa, mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym, midostauryna

Hematologia 2021; 12, supl. C: C7–C14

Abstract

Systemic mastocytosis (SM) is a rare myeloproliferative neoplasms (MPN) characterized by clonal growth and accumulation of mast cells in various organs, mainly in the skin, bone marrow, liver, spleen, and lymph nodes. In its advanced form, SM leads to impairment of their function. The clinical course is highly variable, ranging from slow to very aggressive with progressive multi-organ failure and a significant risk of leukemic transformation. Advanced SM is an indication for cytoreductive therapy. So far, various treatment strategies have been used, including cladribine (2-CDA), imatinib, interferon alpha (IFN- α), as well as classic cytostatics (hydroxycarbamide, cytarabine or fludarabine). However, none of the options mentioned provided satisfactory response rates. Currently, high hopes are related to midostaurin — a multi-pathway tyrosine kinase inhibitor.

Adres do korespondencji: Marek Hus, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20–080 Lublin, tel. +48 81 534 54 68, faks 81 534 56 05, e-mail: markhus@o2.pl

The drug was approved for the treatment of advanced forms of SM by the US Food and Drug Administration (FDA) in April 2017 based on the satisfactory results of phase II clinical trial #CPKC412D2201. In this paper, we present case reports of two patients diagnosed with aggressive systemic mastocytosis (ASM) and systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm (SM-AHN) treated with midostaurin as part of the early access program.

Key words: systemic mastocytosis, aggressive systemic mastocytosis, systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm, midostaurin

Hematologia 2021; 12, supl. C: C7–C14

Wprowadzenie

Mastocytoza układowa (SM, *systemic mastocytosis*) zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*). Charakteryzuje się klonalną proliferacją i gromadzeniem się komórek tucznych w różnych narządach, głównie w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych. Postaci SM dzieli się na dwie zasadnicze grupy: niezaawansowaną, w której rozróżniamy indolentną/łagodną (ISM, *indolent systemic mastocytosis*), tłącą się (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*) oraz mastocytozę szpiku kostnego (BMM, *bone marrow mastocytosis*); a także zaawansowaną, do której zaliczamy agresywną (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*) oraz białaczkę mastocytową (MCL, *mast cell leukemia*) (tab. 1) [1–3].

W patogenezie SM kluczową rolę odgrywają aktywujące mutacje protoonkogenu *KIT*, które prowadzą do niezależnej od czynnika wzrostu komórek pnia (SCF, *stem cell factor*) aktywacji receptora *KIT* i niekontrolowanego rozrostu komórek tucznych. Mutacja somatyczna w obrębie genu *KIT* w kodonie 816 obserwowana jest u większości chorych (> 90%) z SM [5–7].

Objawy chorobowe w zaawansowanej SM mogą wynikać zarówno z uwalniania mediatorów z komórek tucznych, jak i z uszkodzenia narządowego związanego z naciekaniem przez mastocyty. Do klinicznych objawów wynikających z naciekania nowotworowego (tzw. objawów „C”) należą cytopenie, zmiany kostne, powiększenie wątroby z upośledzoną czynnością wątroby i/lub nadciśnieniem wrotnym, powiększenie śledziony z hipersplenizmem oraz utrata masy ciała z powodu zajęcia przewodu pokarmowego. Niezależnie od postaci choroby czy stężenia surowiczej tryptazy ob-

serwowane są ponadto symptomy związane z uwalnianiem mediatorów, takie jak świąd, napadowy rumień („flushing”) oraz zależne od mediatorów: nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha, epizody niedociśnienia, zmęczenie, bóle głowy, gorączka, duszność, osteopenia, osteoporoza oraz reakcje anafilaktyczne. Objawy mogą być łagodne, umiarkowane, znaczne, a nawet zagrażające życiu.

Celem terapii cytoredukcyjnej jest spowodowanie ustąpienia objawów „C”, zmniejszenie nacieczenia szpiku kostnego przez komórki tuczne, organomegalii oraz objawów związanych z mediatorami. Kluczowym jest ustalenie, czy chory jest kandydatem do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), które stanowi jedyną, jak dotychczas, opcję wyleczenia. U pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji należy dążyć do długoterminowej kontroli choroby. W każdym przypadku plan leczenia powinien być ustalony w sposób dostosowany do danego chorego [3, 8].

Opis przypadku 1.

W maju 2018 roku do Kliniki Endokrynologii w Lublinie został przyjęty 66-letni mężczyzna, z około 30-letnim wywiadem objawów sugerujących zespół rakowiaka, z powodu nagłego zaczerwienienia górnej połowy twarzy, z towarzyszącym niepokojem i gorączką do 40°C. Podobne epizody występowały wcześniej, z różną częstością, ostatnio około 6 lat temu. W wywiadzie: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, okresowo dolegliwości gastryczne, przewlekłe biegunki, splenomegalia, depresja.

Z dokumentacji chorego wynikało, że podejrzenie rakowiaka wysunięto wyłącznie na podstawie objawów klinicznych i niejednoznacznych wyników badań laboratoryjnych z 2000 roku: podwyższone stężenie kwasu 5-hydroksyindoloctowego (5-HIAA) — 11,8 mg/dobę (norma 5,5–10,3) i serotoniny — 0,89 µg/ml (norma 0,55–0,75).

Tabela 1. Klasyfikacja mastocytozy układowej [4]
Table 1. Classification of systemic mastocytosis [4]

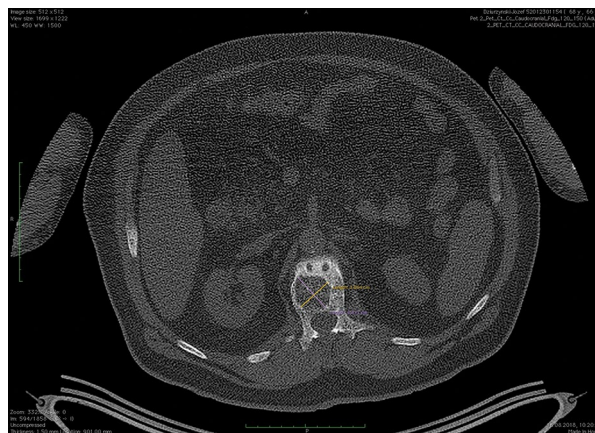
1. Mastocytoza skórna (CM)
Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry MPCM/pokrzywka barwnikowa UP
Uogólniona mastocytoza skóry DCM
Mastocytoma
2. Niezaawansowana mastocytoza układowa
Indolentna/łagodna mastocytoza układowa (ISM)
Mastocytoza szpiku kostnego (BMM)
Tłąca się mastocytoza układowa (SSM)
3. Zaawansowana mastocytoza układowa
Agresywna mastocytoza układowa (ASM)
ASM bez cech transformacji
ASM w fazie transformacji do MCL (ASM-T)
Układowa mastocytoza z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (nie z komórek tucznych) (SM-AHN)
SM-AHN z nowotworem mieloidalnym
SM-AHN z nowotworem limfoidalnym
Białaczka mastocytowa (MCL)
Pierwotna (<i>de novo</i>) MCL vs. wtórna MCL
Typowa MCL vs. aleukemiczna MCL
Ostra MCL vs. przewlekła MCL
4. Mięsak z komórek tucznych (MCS)

ASM — aggressive systemic mastocytosis; ASM-T — ASM in transformation to MCL; BMM — bone marrow mastocytosis; CM — cutaneous mastocytosis; DCM — diffuse cutaneous mastocytosis; ISM — indolent systemic mastocytosis; MCL — mast cell leukemia; MCS — mast cell sarcoma; MPCM — maculopapular cutaneous mastocytosis; SM-AHN — systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm; SSM — smouldering systemic mastocytosis; UP — urticaria pigmentosa

W ciągu ostatnich kilku miesięcy pojawiły się ponadto dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej kręgosłupa, osłabienie, spadek masy ciała o kilka kilogramów. Z tego powodu w marcu 2018 wykonano badanie radiologiczne (RTG) i tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) kości, w których stwierdzono niejednorodną osteolityczno-sklerotyczną przebudowę szkieletu (ryc. 1), oraz badanie scyntygrafii, które uwidocznilo podwyższone rozlane gromadzenie się znacznika (ryc. 2). Na podstawie wyników badań obrazowych sugerowano obecność zmian przerzutowych.

W kontrolnych oznaczeniach chromograniny A, neuroswoistej enolazy (NSE, *neuron specific enolase*), serotoniny i 5-HIAA uzyskano prawidłowe wyniki. W badaniu scyntygrafii receptorów somatostatynowych nie stwierdzono zmian o zwiększonej ekspresji. Uzyskane wyniki stanowiły o wykluczeniu rozpoznania rakowiaka i konieczności pogłębienia diagnostyki w kierunku ogniska pierwotnego.

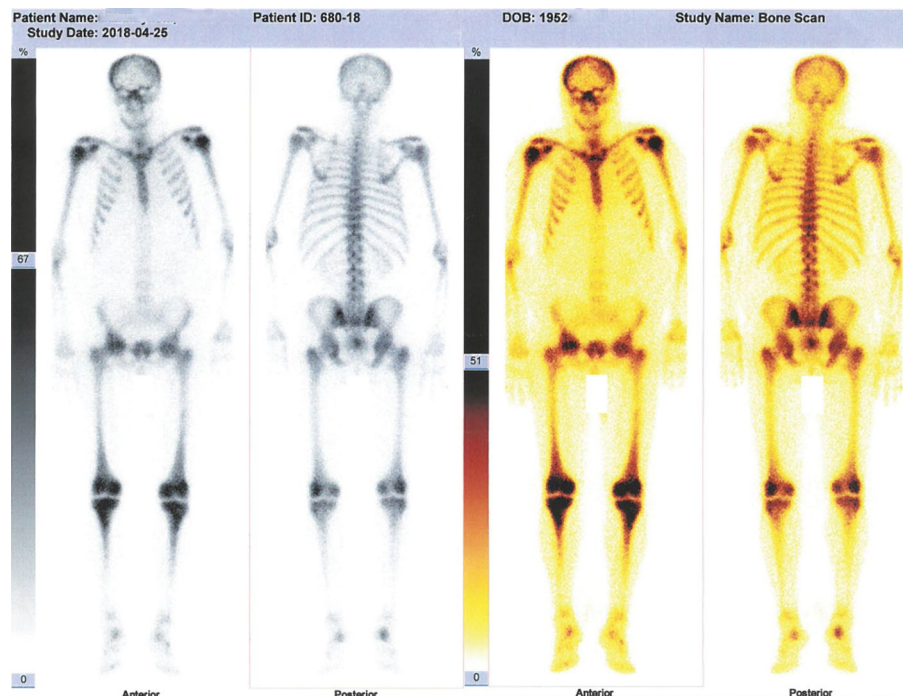
W badaniu PET-CT w sierpniu 2018 roku opisano powiększoną śledzionę (o wymiarze podłużnym 170 mm), sklerotyczną przebudowę szkieletu, rozsiane zmiany lityczne z największym ogniskiem



Rycina 1. Ognisko osteolityczne trzonu kręgu L1 w badaniu CT (pacjent 1.)

Figure 1. Osteolytic focus in the L1 vertebral body on CT scan (patient 1)

o średnicy 29 mm w trzonie kręgu L1 oraz podwyższoną akumulację radioizotopu w okolicy prawego stawu biodrowego (SUVmax 5,9).



Rycina 2. Zwiększone, rozlane gromadzenie znacznika w układzie kostnym w badaniu scyntygraficznym (pacjent 1.)
Figure 2. Increased, diffuse radiotracer accumulation in the bones on scintigraphy (patient 1)

W listopadzie 2018 roku wykonano diagnostyczną biopsję kości. W materiale z talerza kości biodrowej opisano liczne ogniska i pola wrzecionowatych komórek (CD117+, CD45+ słabo, panCK-) odpowiadające mastocytom.

Następnie chorego zakwalifikowano do trepanobiopsji szpiku kostnego. W uzyskanym materiale stwierdzono zwiększoną komórkowość szpiku (ok. 70–80% powierzchni jamki), układy czerwonekrwinkowy (glikoforyna+) i granulocytarny (MPO+, CD34+ w pojedynczych komórkach < 1%) proporcjonalnie reprezentowane z zachowanym dojrzewaniem. Megakariocyty (FVIII+) po kilka w jamce, rozproszone, komórki średniej wielkości z wielopłatowymi jądrami. Limfocyty (CD45+) małe, rozproszone, stanowiące około 20% komórek. Wśród utkania szpiku obecne mastocyty (CD117+) o prawidłowej morfologii i wrzecionowate, tworzące duże pola lub rozproszone, z towarzyszącym przyrostem liczby włókien siateczki, stanowiły około 40% utkania.

W badaniu molekularnym wykryto mutacje *D816V KIT* oraz *D816H KIT*.

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami ustalono rozpoznanie ASM (tab. 2).

W leczeniu pierwszej linii zastosowano chemioterapię kładrybiną w dawce 10 mg *i.v.* w dniach

1.–5. 28-dniowych cykli. Obserwowano dobrą tolerancję leczenia.

Ocenę zaawansowania choroby wykonano po zakończonym 3. podaniu chemioterapii. W kontrolnej trepanobiopsji nacieczenie szpiku kostnego przez mastocyty wyniosło 50%. W ocenie immunofenotypowej stwierdzono obecność mastocytów (CD17+, CD2+, CD25+, CD33+) w odsetku 2,34% w szpiku kostnym oraz 0,23% w krwi obwodowej. Kontrolne stężenie tryptazy wynosiło 99,8 $\mu\text{g/l}$. Zdecydowano o zakończeniu leczenia kładrybiną i kwalifikacji chorego do chemioterapii drugiego rzutu.

Leczenie midostauryną chory rozpoczął w maju 2019 roku. Stosowano dawkowanie należne $2 \times 100 \text{ mg } p.o.$, z profilaktyką choroby kostnej bisfosfonianami *i.v.* (pamidronian disodowy co 4 tygodnie). W 2. miesiącu leczenia wystąpiło zapalenie płuc w stopniu 3. z zatorowością płucną. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię szerokospektralną (ceftriakson, lewofloksacylna), leki przeciwkrzepliwie (heparyna drobnocząsteczkowa). Uzyskano poprawę stanu klinicznego, po 10-dniowej przerwie w leczeniu powrócono do chemioterapii. Objawy niepożądane w postaci nudności, wymiotów utrzymywały się przez cały okres leczenia. Korzyść kliniczną przyniosło sto-

Tabela 2. Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej [4]

Table 2. Diagnostic criteria for systemic mastocytosis [4]

Kryterium duże	Kryteria małe
Obecność wielogniskowych, gęstych nacieków z komórek tucznych (≥ 15 komórek tucznych w skupisku) wykazanych w szpiku kostnym lub innym narządzie poza skórą	Stwierdzenie w biopsji szpiku kostnego lub w innym narządzie poza skórą $\geq 25\%$ wrzecionowatych lub atypowych komórek tucznych lub $> 25\%$ wszystkich komórek tucznych w aspiracie szpiku kostnego ma morfologię niedojrzałą lub atypową
	Wykrycie mutacji punktowej <i>D816V</i> genu <i>KIT</i> w szpiku, krwi obwodowej lub innym narządzie poza skórą
	Wykazanie ekspresji CD25 z lub bez CD2 na komórkach tucznych ze szpiku, krwi obwodowej lub innego narządu poza skórą
	Wykazanie zwiększonego stężenia tryptazy w surowicy krwi > 20 ng/ml (z wyjątkiem przypadków, w których stwierdzono obecność towarzyszącego nowotworu układu krwiotwórczego)

Rozpoznanie SM: 1 kryterium duże + 1 małe lub 3 małe

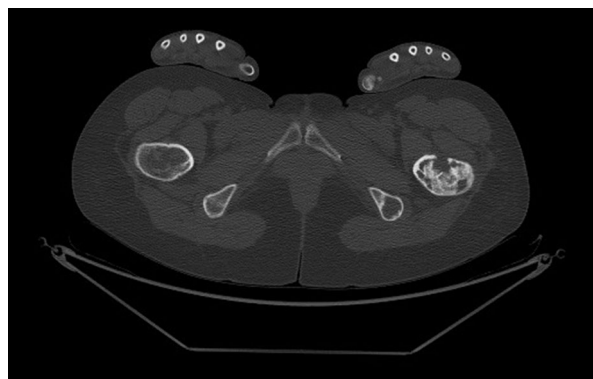
SM (systemic mastocytosis) — mastocytoza układowa

sowanie leków przeciwwymiotnych (ondestron) oraz modyfikacja leczenia depresji (duloksetyna).

Po 6 cyklach terapii stwierdzono istotne zmniejszenie nacieczenia szpiku kostnego przez patologiczne mastocyty do około 15% utkania w trepanobiopsji, do 0,37% w badaniu immunofenotypowym. Kontrolne stężenie tryptazy wynosiło 21,6 $\mu\text{g/l}$. Pacjent kontynuuje leczenie w dawce należącej. Aktualnie zakończył 17. cykl leczenia. Chory jest w dobrym stanie ogólnym, zgłasza dobre samopoczucie. Dotychczas nie obserwowano nasilonych objawów związanych z mediatorami komórek tucznych. Utrzymuje się odpowiedź kliniczna.

Opis przypadku 2.

W maju 2019 roku do Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie została przyjęta 32-letnia pacjentka z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy, po zakończonej chemioterapii pierwszej linii celem kwalifikacji do auto-HSCT. Pacjentka początkowo diagnozowana i leczona we Lwowie zgłosiła się bez pełnej dokumentacji medycznej. Rozpoznanie choroby było ustalone na podstawie biopsji z guza kości udowej i szpiku kostnego w grudniu 2018 roku. W leczeniu zastosowano 3 cykle chemioterapii VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). Pomimo leczenia obserwowano nadal nasilone dolegliwości bólowe kości. Celem oceny zaawansowania choroby przed planowaną procedurą auto-HSCT wykonano kontrolną trepanobiopsję szpiku kostnego i CT kości (maj 2019). W obrazie CT kości udowej uwidoczniła się rozсіяne ogniska osteolityczno-sklerotyczne średnicy do 28 mm



Rycina 3. Zmiana naciekowa trzonu kości udowej lewej w badaniu CT (pacjentka 2.)

Figure 3. Infiltrative lesion in the left femoral shaft in CT scan (patient 2)

w obrębie kości czaszki, trzonów kręgow szyjnych, piersiowych, lędźwiowych kręgosłupa oraz kości biodrowych. W okolicy międzykrętażowej oraz w części bliższej trzonu kości udowej uwidoczniła się największą zmianę o wymiarach około 42 × 31 mm zawierającą zarówno obszary sklerotycznych zagęszczeń, jak i rozrzedzeń (ryc. 3). W trepanobiopunktacie opisano ogniskowe, guzkowe i przybeleczkowe skupienia mastocytów (CD117+, CD45+ słabo) o typowej morfologii i wrzecionowate, w tym > 15 komórek/skupienie, a także rozproszone poliklonalne plazmocyty. Wysunięto podejrzenie mastocytozy układowej.

W sierpniu 2019 roku wykonano biopsję guza kości udowej — w obrazie histopatologicznym

stwierdzono dodatni odczyn CD138 oraz niejednoznaczny odczyn CD117. W materiale z biopsji szpiku kostnego nie stwierdzono mutacji *c-KIT*, w ocenie immunofenotypowej opisano 0,1% plazmocytoz (CD 138+) oraz 0,4% mastocytów (CD2+/CD117+/CD 25+) (norma 0,005–0,024%). W elektroforezie białek surowicy stwierdzono obecność białka M IgA kappa 0,47 g/dl, stężenia immunoglobulin oraz wolnych łańcuchów lekkich (sFLC, *serum free light chain*) w normie. Stężenie surowiczej tryptazy wynosiło 31,1 $\mu\text{g/l}$ (norma 5–11,4 $\mu\text{g/l}$). Ustalono rozpoznanie mastocytozy układowej towarzyszącej nowotworowi hematologicznemu — szpiczakowi plazmocytozemu (SM-AHN) (tab. 2). Wdrożono profilaktykę choroby kostnej bisfosfonianami (pamidronian disodowy *i.v.* co 4 tygodnie) oraz profilaktykę objawów związanych z uwalnianiem mediatorów antagonistami receptorów H_1 i H_2 (feksofenadyna + famotydyna). Pacjentkę zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii miednicy, podano dawkę 20 Gy w 5 frakcjach w grudniu 2019 roku. Wystosowano wnioski o leczenie midostauryną w ramach programu wczesnego dostępu do leku. Po szybkiej akceptacji wniosku rozpoczęto terapię midostauryną w dawce $2 \times 100 \text{ mg } p.o.$ W ciągu pierwszych 10 dni leczenia wystąpiła nasilona biegunka ze spadkiem masy ciała około 6 kg. Dawkę leku zredukowano do $2 \times 50 \text{ mg } p.o.$ Równocześnie z wdrożeniem leczenia, w badaniach laboratoryjnych zaobserwowano wzrost białka M IgA kappa z 0,47 g/dl do 1,05 g/dl, sFLC kappa z 33,07 mg/l do 62,03 mg/l. Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, zdecydowano o kontynuacji leczenia midostauryną w dawce $2 \times 50 \text{ mg } p.o.$ w skojarzeniu z bortezomibem w dawce $1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ s.c.}$ w dniach 1., 4., 8., 11. oraz deksametazonem $20 \text{ mg } p.o.$ w dniach 1.–4., 8.–11. w 28-dniowych cyklach.

Odpowiedź odnotowano już po 2 cyklach leczenia, nie stwierdzono białka M w surowicy, uzyskano spadek stężenia sFLC i tryptazy do wartości prawidłowych (sFLC kappa 16,34 mg/l; tryptaza do 8,4 $\mu\text{g/l}$). W trepanobiopsji wykonanej po 4. cyklu leczenia opisano szpik o zmniejszonej komórkowości, zajmujący do 5–10% powierzchni jamek. Układ granulocytarny (MP0+, CD15+, CD34+) relatywnie liczny z zachowanym dojrzewaniem. Układ czerwokrwinkowy (glikoforyna +) skąpo reprezentowany. Megakariocyty (FVIIT+) po kilka w jamce, rozproszone komórki średniej wielkości i małe. Mastocyty (CD117+) pojedyncze w preparacie (1%). Plazmocyty (CD138+, łańcuchy lekkie immunoglobulin kappa+) rozproszone, stanowiące około 10% komórek szpiku. Limfocyty (CD45+)

małe, rozproszone, około 15% wszystkich komórek. Układ włókien siateczki prawidłowy.

W trakcie leczenia obserwowano poprawę kliniczną, ustąpienie dolegliwości bólowych kości. Nie odnotowano powikłań. Leczenie było kontynuowane do 6 cykli.

Pacjentkę zakwalifikowano do allo-HSCT od zgodnego w zakresie układu ludzkich antygenów leukocytowych (HLA, *human leukocyte antigens*) brata. W leczeniu kondycjonującym zastosowano schemat chemioterapii CyBuMEL (cyklofosamid, busulfan, melfalan). W lipcu 2020 roku przeszczepiono 2 preparaty po $3 \times 10^6 \text{ CD34+}$. W okresie potransplantacyjnym obserwowano zapalenie błon śluzowych jamy ustnej w stopniu 3. Według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). W +12. dobie po allo-SCT wystąpiła ostra postać skórnej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*), w leczeniu stosowano metotreksat 10 mg/kg i miejscowo glikokortykosteroidy. Obserwowano prawidłową regenerację hematopozy, chora nie wymagała transfuzji preparatów krwiopochodnych.

W +32. dobie wykonano kontrolną biopsję szpiku. Opisano szpik średniobogatokomórkowy, układy hematopojezy z zachowanym dojrzewaniem, w badaniu immunofenotypowym plazmocyty monoklonalne stanowiły 0,09%, a mastocyty 0,01%. Chimeryzm dawcy stanowił 99,8%. Stężenie tryptazy — 11 $\mu\text{g/l}$, białka M nie stwierdzono, sFLC w normie. Od +40. doby po przeszczepieniu wdrożono podtrzymujące leczenie midostauryną w dawce $2 \times 50 \text{ mg/dobę}$.

We wrześniu 2020 roku pacjentka doznała patologicznego złamania podkrętarzowego lewej kości udowej bez przemieszczenia, w miejscu pierwotnej zmiany naciekowej. Odstąpiono od leczenia operacyjnego. Nie stwierdzono progresji choroby.

W ocenie w +100. dobie po allo-HSCT odnotowano 99,7% chimeryzmu dawcy oraz obraz remisji choroby. W ocenie immunofenotypowej plazmocyty monoklonalne stanowiły 0,09%, mastocytów nie stwierdzono. Obserwuje się prawidłowy obraz morfologii krwi. Pacjentka aktualnie w dobrym stanie ogólnym, nie zgłasza istotnych dolegliwości.

Dyskusja

Terapia chorych z zaawansowaną SM stanowi duże wyzwanie dla klinicystów. Brakuje nadal jasnych algorytmów postępowania terapeutycznego, a dane dotyczące doświadczeń w leczeniu są bardzo ograniczone.

Kladrybina (2-CdA) wykazała aktywność terapeutyczną we wszystkich podtypach SM, w tym MCL. W badaniu Mayo Clinic, u 22 pacjentów leczonych kladrybiną ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 55% [całkowita odpowiedź (CR, *complete response*) 5%, minimalna odpowiedź (MR, *minimal response*) 32% i odpowiedź częściowa (PR, *partial response*) 18%], przy średnim czasie trwania odpowiedzi 11 miesięcy (zakres 3–74). Główne działania niepożądane stanowiły mielosupresja i infekcje [9]. Barete i wsp. w późniejszej pracy zaobserwowali poprawę wskaźników odpowiedzi: w badaniu z udziałem 68 pacjentów (36 z ISM, i 32 z zaawansowaną SM) leczonych 2-CdA uzyskano 72% ORR, 92% u chorych z ISM (poprzez zmniejszenie objawów i zajęcia skóry), a 50% u osób z zaawansowaną SM. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 3,7 i 2,47 roku dla ISM i zaawansowanej SM. Podawana dawka wynosiła 0,14 mg/kg dożylnie lub podskórnie przez 5 dni, powtarzana po 4–12 tygodniach, przy medianie liczby cykli 3,7 (zakres 1–9). Do najpoważniejszych działań ubocznych należały leukopenia i infekcje oportunistyczne [10].

W przypadku prezentowanego przez nas chorego zastosowanie kladrybiny nie przyniosło oczekiwanego efektu terapeutycznego.

Midostauryna (PKC412) jest pierwszym wielotorowym inhibitorem kinazy tyrozynowej. Wykazuje zdolność hamowania szlaków przekazywania sygnału i proliferacji komórkowych drogą receptora FLT3. Indukuje mechanizmy apoptozy w komórkach białaczkowych, które wykazują mutacje w genie *FLT3* o typie duplikacji tandemowych w obrębie domeny przezbłonowej (ITD, *internal tandem duplication*) oraz mutacje domeny kinazowej (TKD, *tyrosine kinase domain*). Wykazuje zdolność hamowania szlaków sygnałowych *KIT* (typu dzikiego i mutanta *D816V*), proliferacji komórek i uwalniania histaminy oraz indukuje apoptozę w komórkach tucznych. W badaniach *in vitro* hamuje aktywność kilku innych receptorowych kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR α/β , VEGFR2, i rodziny kinaz PKC [11].

Do badania rejestracyjnego midostauryny CPKC412D2201 włączono 116 chorych z zaawansowaną SM. Skuteczność leczenia oceniono u 89 pacjentów, w tym u 16 z ASM, 57 z SM-AHN i 16 z MCL. Lek był stosowany w dawce 100 mg 2 razy dziennie doustnie. Mediana okresu obserwacji wynosiła 26 miesięcy (zakres 12–54). Ogółem ORR oszacowano na 60%, przy czym 45% chorych uzyskało MR, a 15% PR. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wyniosła 28,7

miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) 14,1 miesiąca. W grupie chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) wyniosła 24,1 miesiąca, a mediana OS 44,4 miesiąca, przy czym najlepszą odpowiedź obserwowano u chorych z ASM — 75%, a średni czas trwania odpowiedzi nie został osiągnięty. Odpowiedzi wystąpiły niezależnie od statusu mutacji *D816V* w genie *KIT*. W trakcie leczenia obserwowano ustąpienie hipoalbuminemii (58%), osiągnięcie niezależności od przetoczeń krwinek czerwonych (40%) i płytek krwi (100%), poprawę funkcji wątroby (44–58%) i/lub przyrost masy ciała (25%). Zaobserwowano znaczące (> 50%) zmniejszenie nacieczenia szpiku kostnego przez mastocyty oraz spadek stężeń tryptazy. Redukcja dawki związana z działaniem toksycznym leku była konieczna u 56% pacjentów; ponowne zwiększenie dawki początkowej było możliwe u 32% chorych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, wymioty i biegunka. Powikłania hematologiczne — neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia stopnia 3. lub 4. — wystąpiły odpowiednio u 24%, 41% i 29% pacjentów, głównie tych z występującą wcześniej cytopenią [12].

Zastosowanie midostauryny w przypadku prezentowanego pacjenta z ASM przyniosło korzyść kliniczną, uzyskano poprawę stanu ogólnego, ustąpienie objawów związanych z mediatorem, a także istotny spadek stężenia surowiczej tryptazy oraz nacieczenia szpiku kostnego przez nowotworowe mastocyty. Obserwowane w trakcie leczenia nudności i wymioty zdarzają się sporadycznie i najczęściej ustępują po zastosowaniu leków objawowych, tak jak w opisanym przypadku naszego chorego. Wystąpienie powikłania w postaci zatorowości płucnej nie jest typowym dla midostauryny. Niemniej jednak jest to cenna wiedza dla praktykujących klinicystów, a ewentualne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wymaga dalszych obserwacji.

Midostaurynę w skojarzeniu z bortezomibem stosowano u chorych z rozpoznaniem odpornej/nawrotowej ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) w badaniu klinicznym I fazy NCT01174888. Chorych podzielono na dwie grupy: otrzymujących midostaurynę 50 mg dwa razy na dobę i wzrastające dawki bortezomibu (1 do 1,3 mg/m²) oraz otrzymujących midostaurynę i bortezomib po chemioterapii MEC (mitoksantron, etopozyd, cytarabina). U żadnego z pacjentów zakwalifikowanych do chemioterapii midostauryną z bortezomibem nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę (DLT, *dose-limiting toxicities*)

ani odpowiedzi klinicznej. Wśród pacjentów zakwalifikowanych do zintensyfikowanego leczenia DLT obejmowały neuropatię obwodową, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i biegunkę. Zaobserwowano natomiast CR u 56,5% chorych, a ORR wynosił 82,5% (CR + CR z niepełną regeneracją neutrofilii lub płytek krwi) [13].

Zgodnie z najlepszą wiedzą autorów w literaturze nie ma doniesień dotyczących zastosowania midostauryny z bortezomibem i deksametazonem u chorych na SM-AHN. Wydaje się, że nasze obserwacje są pierwszymi na świecie. Należy przyznać, że samo rozpoznanie SM z towarzyszącym szpiczakiem plazmocytowym jest wyjątkowo rzadkie, a wiedza dotycząca strategii postępowania w tej grupie chorych oparta jest wyłącznie na pracach kazuistycznych [14, 15]. Wysoce agresywny przebieg kliniczny, obraz aktywnych obu składowych choroby, młody wiek pacjentki wymusiły zindywidualizowane podejście do leczenia. Celem terapii było uzyskanie remisji choroby z następczym allo-HSCT, co jest jedyną szansą na wyleczenie [16]. Zastosowanie skojarzonej chemioterapii midostauryną z bortezomibem i deksametazonem przyniosło satysfakcjonujący efekt, bez działań niepożądanych.

Wnioski

Rozpoznanie oraz leczenie chorych z zaawansowaną SM jest dużym wyzwaniem. Niska świadomość choroby, nietypowy, różnorodny obraz kliniczny powodują opóźnienia w postawieniu właściwej diagnozy. Leczenie powinno być dobierane w sposób multidyscyplinarny oraz indywidualnie dostosowany do danego pacjenta.

Źródła finansowania/udział w grantach

Nie dotyczy.

Piśmiennictwo

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi: [10.1182/blood-2016-06-721662](https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-721662), indexed in Pubmed: [31659364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31659364/).
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009; 113(23): 5727-5736, doi: [10.1182/blood-2009-02-205237](https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237), indexed in Pubmed: [19363219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363219/).
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015; 90(3): 250-262, doi: [10.1002/ajh.23931](https://doi.org/10.1002/ajh.23931), indexed in Pubmed: [25688753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25688753/).
- Horny HP, Akin C, Arber D, et al. Mastocytosis. In WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; IARC Press: Lyon, France. ; 2017: 62-69.
- Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, et al. Mastocytosis Centre, Odense University Hospital (MastOUH). Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol*. 2014; 89(5): 493-498, doi: [10.1002/ajh.23672](https://doi.org/10.1002/ajh.23672), indexed in Pubmed: [24443360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443360/).
- Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez-Muñoz L, et al. Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications. *Mod Pathol*. 2015; 28(8): 1138-1149, doi: [10.1038/modpathol.2015.72](https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.72), indexed in Pubmed: [26067933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067933/).
- Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015; 29(6): 1223-1232, doi: [10.1038/leu.2015.24](https://doi.org/10.1038/leu.2015.24), indexed in Pubmed: [25650093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650093/).
- Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(8): 1348-1356, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.018), indexed in Pubmed: [27131865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27131865/).
- Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cyto-reductive 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(12): 790-794, doi: [10.1002/ajh.21561](https://doi.org/10.1002/ajh.21561), indexed in Pubmed: [19890907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19890907/).
- Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Group AFIRMM (Association française pour les initiatives de recherche sur le mastocyte et les mastocytoses). Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris)*. 2004; 52(5): 294-299, doi: [10.1016/j.patbio.2004.04.012](https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.04.012), indexed in Pubmed: [15217717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217717/).
- Gallogly MM, Lazarus HM, Cooper BW. Midostaurin: a novel therapeutic agent for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(9): 245-261, doi: [10.1177/2040620717721459](https://doi.org/10.1177/2040620717721459), indexed in Pubmed: [29051803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051803/).
- Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2530-2541, doi: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098), indexed in Pubmed: [27355533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355533/).
- Walker AR, Wang H, Walsh K, et al. Midostaurin, bortezomib and MEC in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(9): 2100-2108, doi: [10.3109/10428194.2015.1135435](https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1135435), indexed in Pubmed: [26784138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26784138/).
- Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood*. 2009; 114(18): 3769-3772, doi: [10.1182/blood-2009-05-220145](https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-220145), indexed in Pubmed: [19713463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713463/).
- Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37(6): 435-453, doi: [10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x), indexed in Pubmed: [17537151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17537151/).
- Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2010; 116(26): 5812-5817, doi: [10.1182/blood-2010-08-292144](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-292144), indexed in Pubmed: [20855864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855864/).