

International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis

Gotlib J, Pardanani A, Akin C et al., Blood 2013, 121, 2393 – 2401

Úvod:

Systémová mastocytóza je heterogenní onemocnění charakterizované množením a akumulací patologických mastocytů v jednom nebo více orgánech. Mastocyty vychází z CD34+/KIT+ pluripotentních hematopoetických buněk z kostní dřeně. Mnoho dospělých nemocných s mastocytózou mají v mastocytech aktivační mutaci genu pro receptor c-kit, nejčastěji D816V v tyrozinkinázové doméně.

Fenotyp systémové mastocytózy je různorodý. Mnoho nemocných má kožní změny typu urticaria pigmentosa, které provází červenaní kůže, křeče, bolesti břicha, průjem, bolesti kostí a hepatosplenomegalie. Zejména dospělí nemocní mají velmi často systémové postižení, které je potvrzeno biopsií kostní dřeně.

Průběh nemoci je u některých typů indolentní, u jiných může být velmi agresivní.

Diagnostická kritéria systémové mastocytózy:

Velkým kritériem pro stanovení diagnózy systémové mastocytózy je nález více jak 3 denzích infiltrátů mastocytů v biopsii kostní dřeně. Malými kritérii jsou: 1) nález více jak 25 % mastocytů v kostní dřeni, 2) průkaz mutace KIT (D816V), 3) exprese znaků CD2 a/nebo CD25 na mastocytech a 4) zvýšená hladina sérové tryptázy (nad 20 ng/ml). Diagnóza systémové mastocytózy je splněna, když u nemocného zjišťujeme jedno velké a jedno malé kritérium, nebo tři malá kritéria.

Histopatologické nálezy u systémové mastocytózy

Velkým kritériem pro stanovení diagnózy systémové mastocytózy je nález více jak 3 denzích infiltrátů mastocytů v biopsii kostní dřeně. Takovýto infiltrát je agregátem více jak 15 atypických mastocytů a lze ho najít v kostní dřeni nebo v jiné tkáni či orgánu.

Dělení systémové mastocytózy a B a C nálezy/příznaky:

Systémová mastocytóza se dělí na indolentní systémovou mastocytózu (ISM), která má dvě podskupiny, tak zvanou izolovanou mastocytózu kostní dřeně (BMM) a doutnající systémovou mastocytózu (SMM), systémovou mastocytózu spojenou s dalším klonálním hematologickým onemocněním (akutní myeloidní leukemií, myelodysplastickým syndromem, myeloproliferativním onemocněním, chronickou myeloidní leukemií nebo ne-Hodgkinovými lymfomy) (SM-AHNMD), agresivní systémovou mastocytózu (ASM) a mastocytární leukemii (MCL).

ISM – naplňuje kritéria systémové mastocytózy bez průkazu AHMD a C nálezu.

SM-AHNMD – naplňuje kritéria systémové mastocytózy a kritéria AHNMD (MDS, MPN, MDS/MPN, AML nebo jiné malignity podle WHO klasifikace)

ASM – naplňuje kritéria systémové mastocytózy a jedno nebo více C nálezu. Není průkaz leukemie, kožní léze mohou být přítomny.

MCL – naplňuje kritéria systémové mastocytózy. V kostní dřeni se nachází 20% a více mastocytů.

B nálezy

- biopsie kostní dřeně s více jak 30 % mastocyty a sérová tryptáza nad 200 ng/ml

- známky dysplazie nebo myeloproliferace v jiných než mastocytárních liniích, které ale nenaplnují kritéria AHNMD

- hepatomegalie bez poruchy jaterních funkcí

C nálezy

- dysfunkce kostní dřeně manifestující se jednou nebo více cytopeniemi (ANC pod $1 \times 10^9/l$, HB pod 100 g/l, trc pod $100 \times 10^9/l$)
- hmatná hepatomegalie s poruchou jaterních funkcí, ascitem a/nebo portální hypertenzí
- postižení skeletu, osetolýzy, patologické fraktury
- hmatná splenomegalie s hypersplenismem
- malabsorpce a ztráta hmotnosti v důsledku postižení gastrointestinálního traktu mastocyty

IWG-MRT-ECNM kritéria léčebných odpovědí pro pacienty s ASL, MCL a SM-AHNMD:

Kompletní remise (CR)

Musí být naplněna všechna kritéria po dobu trvající nejméně 12 týdnů.

- bez nálezu agregátů mastocytů v kostní dřeni
- hladina sérové tryptázy pod 20 ng/ml
- úprava periferního krevního obrazu (ANC nad $1 \times 10^9/l$, HB nad 110 g/l, trc nad $100 \times 10^9/l$)
- bez hmatné hepatosplenomegalie a bez orgánového postižení

Parciální remise (PR)

Musí být naplněna všechna tři následující kritéria po dobu trvající nejméně 12 týdnů a bez průkazu CR nebo PD.

- snížení agregátů mastocytů v kostní dřeni o 50% a více
- hladina sérové tryptázy snížena o 50% a více
- úprava aspoň jednoho nebo více z orgánových postižení

Klinické zlepšení (CI)

Musí trvat nejméně 12 týdnů a déle.

Musí dojít ke zlepšení jednoho nebo více hematologických nebo nehematologických kritérií, aniž by byla naplněna kritéria CR nebo PR.

Stabilní onemocnění (SD)

Nejsou naplněna kritéria CR, PR, CI nebo PD.

Progresivní onemocnění (PD)

Musí být splněno aspoň jedno z kritérií uvedených ve skupině (1) nebo (2) a musí trvat déle než 8 týdnů.

(1)

- u pacientů se vstupní stupeň 2 nehematologickou toxicitou - horšení o 1 stupeň nebo o 100% nehematologické abnormality nebo laboratorního nálezu
- progresivní poklesu hladiny albuminu u nemocných s hypalbuminemií stupeň 2 a horší nebo jeho pokles o 0,5 g/dl u těchto pacientů
- u pacientů se vstupní stupeň 3 a vyšší nehematologickou toxicitou - horšení o 100% nehematologické abnormality nebo laboratorního nálezu
- u pacientů s anémií a trombocytopenií nezávislou na transfuzích zhoršení s potřebou transfuzí
- u pacientů s neutropenií stupeň 3 a vyšší pokles ANC o 50 % a více nebo na stupeň 4 nebo o $250/mm^3$

(2)

Rozvoj hmatné splenomegalie nad 10 cm u nemocných se svtupně nehmatnou slezinou nebo slezinou hmatnou pod 5 cm, nebo nárůst sleziny o 10 cm a více či o více jak 50 % u nemocných se vstupní slezinou nad 10 cm

Ztráta odpovědi (LOR)

Ztráta prokázané CR, PR nebo CI, která musí trvat déle jak 8 týdnů.