

i wildtype), ale také na geny *PDGFRA/β*, *VEGFR2*, a *FLT3* (13). Midostaurin je vhodný jako první linie léčby, stejně jako salvage terapie u pacientů progredujících nebo refrakterních na terapii interferonem alfa nebo kladribinem (viz níže). Vedlejšími účinky jsou gastrointestinální obtíže, cytopenie, vyšší hodnoty jaterních testů nebo prodloužení QTc intervalu.

V červnu roku 2021 byl schválen pro léčbu SM TKi avapritinib, který inhibuje aktivační smyčku mutovaného receptoru KIT. Avapritinib rovněž inhibuje mutace v genu *PDGFRA* p.(D842V), který se vyskytuje u imatinib refrakterních gastrointestinálních stromálních tumorů. Avapritinib je účinný u ASM, SM-AMN a v nižší dávce také u ISM (16). Kromě klinické odpovědi lze u některých pacientů dosáhnout avapritinibem hluboké molekulární odpovědi. Vedlejšími účinky této látky jsou nejčastěji periorbitální edém (69 %), anémie (55 %), průjem (45 %) a trombocytopenie (44 %). U 13 % pacientů se vyskytlo jako nejzávažnější vedlejší účinek intrakraniální krvácení, tento přípravek není indikován u pacientů s významnějším stupněm trombocytopenie (13).

Neselektivní cytoredukční terapií je kladribin (2-chlorodeoxyadenosin). Před vstupem TKi do léčby SM to byla hlavní modalita v terapii pokročilých SM, zejména ASM a MCL. Retrospektivní analýza prokázala vyšší přežití u pacientů léčených midostaurinem v porovnání s kladribinem. Kladribin je neselektivní cytoredukční lék, jehož výhodou je časově omezená terapie (3–6 měsíců) a rychlý nástup účinku (tzv. debulking effect). Nevýhodou kladribinu je myelotoxicita, imunosuprese a vznik možných oportunních infekcí. Využívá se v první linii při nutnosti debulkingu a dále jako salvage terapie u pacientů po selhání léčby TKi nebo jiné cytoredukční terapie (13).

Interferon alfa (dnes pegylované formy) s kortikosteroidy nebo bez nich hraje v léčbě SM dnes spíše okrajovou roli. Jeho použití bylo testováno na malých souborech, odpovědi u SM vč. ASM zaznamenány byly (53 %), častěji u pacientů s mediátorovým syndromem, a může vést k ústupu kostního postižení. Jeho použití ale limituje špatná tolerance, zejména v psychické oblasti (deprese), která je a priori často u pacientů se SM postižená. Pozitivní efekt na kostní denzitu a bolesti kostí je dnes dosažitelný spíše použitím bisfosfonátů (17).

Prvním TKi zkoušeným u SM byl imatinib. Jeho významnější efekt byl zaznamenán pouze u *KIT* p.(D816V) negativních pacientů, zejména u vzácných mutací *KIT* p.(F522C) nebo p.(K509I). V těchto raritních případech může jít o lék volby (18). V současné době jsou vyvíjeny další TKi s potenciálem menších nežádoucích účinků (16).

Léčba SM-AMN je založena na ovlivnění převažující složky tohoto onemocnění s dvojitým fenotypem. Většinou je v popředí myeloidní složka, kterou je nutno léčit, nicméně midostaurin prokázal účinnost u této formy SM (13).

V léčbě akutní varianty MCL se bez úspěchu zkoušela indukční terapie jako u AML. Opět pouze kladribin vedl k navození odpovědi, která u fit pacientů s dárce umožnila časnou alogenní transplantaci krvetvorných buněk (AloHSCT). Bohužel, i po alogenní transplantaci je tříleté přežití neuspokojivých 17 % (15).

AloHSCT je teoreticky jedinou potenciálně kurativní léčbou u pokročilých forem. Výsledky této metody u MCL byly zmíněny výše. Nedávná analýza výsledků aloHSCT u 71 pacientů s pokročilou SM (ASM, SM-AMN a MCL) z německého registru ukázala 30% mortalitu nesouvisející s relapsem, při tom během nebo po transplantaci 42 % pacientů zrelabovalo nebo bylo refrakterní na léčbu. Medián celkového přežití u pacientů s odpovědí byl 4,6 roku, u pacientů bez odpovědi 1,1 rok. Lepší prognózu měli ti pacienti se SM-AMN, jejichž AMN byla před transplantací v remisi, horší prognózu, kromě pacientů s MCL, měli pacienti s komplexním karyotypem, negativní pro *KIT* p.(D816V) a ti, u nichž nebyl v době před transplantací použit TKi. V současnosti se diskutuje o potenciálu použití TKi (midostaurin, avapritinib) v po-transplantační léčbě ve formě udržovací/preemptivní terapie (19).

Závěr

SM je stále poddiagnostikované onemocnění s pestrou škálou klinických symptomů. Pomyšlení na tuto diagnózu je v současné době největší výzvou. Diagnostický proces je klíčový pro terapii, která se opírá o nové cílené molekuly TKi, jež mohou dramaticky zlepšit kvalitu života pacientů se SM.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Tato práce vznikla za podpory Univerzity Karlovy (Projekt Cooperatio Onkologie a hematologie a Cooperatio Medicínská diagnostika). **Poděkování:** Za odbornou pomoc a vedení prof. MUDr. Tomáši Kozákovi, Ph.D., MBA, a doc. RNDr. Markétě Kalinové, Ph.D. **Registrace v databázích:** N/A **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. ISSN 0887-6924. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
2. Cohen S, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British Journal of Haematology*. 2014;166(4):521-528. ISSN 0007-1048. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.12916>.
3. Beyens M, Elst J, Van der Poorten ML, et al. Mastocytosis and related entities: a practical roadmap. *Acta Clinica Belgica*. 2023;78(4):325-335. ISSN 1784-3286. Available from DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2022.2137631>.
4. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(2):622-632. ISSN 00916749. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.035>.
5. Leguit RJ, Wang SA, George TI, et al. The international consensus classification of mastocytosis and related entities. *Virchows Archiv*. 2023;482(1):99-112. ISSN 0945-6317. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03423-3>.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11) 1200-1228. ISSN 0006-4971. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>.
7. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, et al. Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2022;183(7):693-705. ISSN 1018-2438. Available from: <https://doi.org/10.1159/000524532>.
8. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: Mediator-Related Signs and Symptoms. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002;127(2):147-152. ISSN 1018-2438. Available from: <https://doi.org/10.1159/000048188>.
9. Wang M, Seibel MJ. Skin and bone: systemic mastocytosis and bone. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2023(2):22-0408. Available from: <https://doi.org/10.1530/EDM-22-0408>.