

我如何诊治系统性肥大细胞增多症

陈苏宁¹ 杨小飞¹

专家简介:陈苏宁, 苏州大学附属第一医院教授、主任医师, 科技部中青年科技创新领军人才、百千万人才工程有突出贡献中青年专家、国务院特殊津贴获得者。任国家血液系统疾病临床医学研究中心副主任、江苏省血研所副所长、中华医学会血液学分会委员、白血病淋巴瘤学组副组长, 主持美国白血淋巴瘤协会项目、国家自然科学基金项目等 10 余项。在国内外期刊发表论文 100 余篇。作为主要完成人获国家科技进步奖二等奖 2 项、省部级科技进步一等奖 3 项。

[摘要] 系统性肥大细胞增多症(SM)是一类罕见病, 临床表现复杂多变, 可以累及多个系统而首诊于不同临床科室, 有着较高的漏诊和误诊率。约 90% 的 SM 患者携带 KIT 基因活化性突变, 近年来, 以阿伐替尼为代表的针对 KIT 基因突变的酪氨酸激酶抑制剂研究取得进展, SM 疗效显著提升。因此, 早期识别诊断 SM 患者, 及时予以靶向治疗, 可有效缓解患者症状, 改善患者生活质量, 延长生存。本文通过介绍 2 例典型病例诊治经过结合 SM 最新研究进展分享了本中心 SM 的临床诊疗经验。

[关键词] 系统性肥大细胞增多症; 阿伐替尼; KIT

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.007

[中图分类号] R55 **[文献标志码]** A

How do I diagnose and treat systemic mastocytosis

CHEN Suning YANG Xiaofei

(National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China)

Corresponding author: CHEN Suning, E-mail: chensuning@sina.com

Abstract Systemic mastocytosis(SM) is a rare disease with complex and variable clinical manifestations that can affect multiple systems and present initially in different clinical departments, resulting in a high rate of misdiagnosis and missed diagnosis. Approximately 90% of SM patients carry activating mutations in the KIT gene, and recent advances in research on tyrosine kinase inhibitors targeting the KIT gene mutation, such as Avapritinib, have significantly improved the efficacy of SM treatment. Therefore, early identification and diagnosis of SM patients and timely targeted therapy can effectively alleviate symptoms and improve quality of life, prolong survival. This article shares the clinical diagnostic and treatment experience of SM patients at our center through the introduction of two typical cases and the latest research progress of SM.

Key words systemic mastocytosis; avapritinib; KIT

系统性肥大细胞增多症(systemic mastocytosis, SM)是克隆性肥大细胞在真皮组织以外的一个或多个组织、器官或系统中异常增殖、浸润和释放大量血管活性介质, 引起器官功能障碍, 约占肥大细胞增多症的 10%。约 90% 的 SM 患者携带 KIT 基因活化性突变, 以 KIT D816V 突变最为常见^[1]。

SM 在成年人群中的发病率约为 1/100 000, 目前已被列入我国第二批罕见病目录。在第 5 版世界卫生组织(WHO)分型中, SM 又被划分为骨髓肥大细胞增多症(bone marrow mastocytosis, BMM)、惰性 SM(indolent SM, ISM)、冒烟型 SM(smoldering SM, SSM)、SM 伴相关血液肿瘤(SM with associated hematological neoplasm, SM-AHN)和肥大细胞白血病(mast cell leukemia, MCL), 后三者因侵袭性较强, 又合称为进展型 SM

¹ 国家血液系统疾病临床医学研究中心 江苏省血液研究所
苏州大学附属第一医院(江苏苏州, 215006)
通信作者: 陈苏宁, E-mail: chensuning@sina.com

(advanced SM, AdvSM)^[1]。由于其罕见性、可累及多个系统以及临床表现的高度异质性, SM 有着较高的漏诊和误诊率。此外, 由于大多数 SM 患者具有分子学治疗靶点, 因此早期识别、诊断和治疗能够有效地缓解患者症状, 提高生活质量并延长其生存期。在本文中, 笔者将通过介绍 2 例典型病例的诊疗经过, 与各位同道分享本中心的 SM 诊疗经验。

1 典型病例

1.1 病例 1

患者 A, 男, 52 岁, 因“腹胀、纳差 1 个月”至外院就诊。完善检查, 血常规: 白细胞计数 (white blood cell, WBC) $6.8 \times 10^9/L$, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 110 g/L, 血小板计数 (platelet, PLT) $74 \times 10^9/L$ 。生化: 谷丙转氨酶 (ALT) 62 U/L, 碱性磷酸酶 (ALP) 1 513 U/L, γ -谷氨酰转移酶 (γ -GGT) 418 U/L, 总胆红素 68 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 28.1 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 39.9 $\mu\text{mol/L}$ 。腹部 B 超和全腹平扫 CT 提示肝脏体积肿大、脾脏肿大和中大量的腹腔积液。腹腔穿刺引流液检查显示腹水性质为漏出液, 脱落细胞和流式细胞术检测到腹水中有大量成熟淋巴细胞。外周血涂片未见特异性异常。外院完善骨穿检查, 形态学: 嗜酸性粒细胞增多伴肥大细胞增多。流式检测可见 0.33% 的异常单克隆 B 细胞。染色体分析为正常核型。PDGFR β 基因重排 FISH 阴性。骨髓活检可见组织细胞增生灶。外周血 ctDNA 测序检测到 KIT、TET2、SRSF2、RUNX1 基因热点突变。外院主要诊断为肥大细胞增多症伴嗜酸性粒细胞增多, 予激素控制嗜酸性粒细胞, 同时予抗感染、保肝、腹水引流、利胆、利尿、成分输血等对症治疗, 患者症状无改善。3 周后至我院就诊, 进一步检测血清总类胰蛋白酶 11.5 ng/mL, 完善骨穿, 活检见散在或灶状聚集的异常细胞 (≥ 15 个/灶), 比例约为 30%, 伴 MF-3 级; 免疫组织化学: 异常细胞 CD117 强 (+)、Tryptase (+)、CD25 (+)、CD30 (+)、CD2 (-)、CD20 (-)、PAX5 (-)、CD3 (-)、CD5 (-)、CD10 (-)、Cyclin D1 (-)、CD23 (-)、CD34 (-)、MPO (-)、CD61 (-); CD138 浆细胞 (+)、Kappa 少量 (+)、Lambda 少量 (+)。形态: 增生活跃 (+), 粒系嗜酸细胞易见, 红系可见环铁细胞, 巨核系示成熟障碍表现伴血小板减少, 肥大细胞占 3.5%。流式: 见 8% 的 CD2 (-)、CD25 (+)、CD117 (++) 的肥大细胞群体。染色体见正常核型。RNA 测序阴性。基因突变检测到: CBL p. Pr417Ser 3.50%、KIT p. Asp816Val 12.40%、RUNX1 p. Ala147fs 3.00%、RUNX1 p. Asp332fs 21.40%、SRSF2 p. Pro95Arg 12.00%、SRSF2 p. Pro95Leu 35.00%、TET2 p. Asn275fs 43.00%、TET2 p. Gln1825Ter 10.80%。胸腹盆 CT 示: 两侧少量胸腔积液, 心包

积液; 肝脾肿大; 腹膜后及腹腔内多发肿大淋巴结; 腹、盆腔积液。腹水病理: 见淋巴细胞、中性粒细胞、间皮细胞, 未见肿瘤细胞。流式: 见 0.5% 髓系表达幼稚细胞群体。

经评估, 该患者满足了 SM 的主要诊断标准和 2 项次要标准 (KIT p. Asp816Val 突变; 肥大细胞表达 CD25), 同时又满足了 1 项“B 发现” (KIT p. Asp816Val 的变异等位基因频率 $\geq 10\%$) 和 2 项“C 发现” [肿瘤性肥大细胞浸润导致的骨髓功能失常, 表现为 ≥ 1 系血细胞减少; 可触及的肝肿大伴肝功能减退, 和 (或) 腹水, 和 (或) 门静脉高压], 因此该患者的主要诊断修正为 ASM 伴继发性 MF。逐步减停激素, 予阿伐替尼 200 mg/d 口服治疗, 患者腹水量迅速减少, 于 9 d 后拔除腹腔引流管。在住院的 2 周内患者的嗜酸粒细胞计数、ALP 和 γ -GGT 逐渐下降恢复至正常水平, 但 WBC、Hb 和 PLT 均逐渐减低至较低水平, WBC 维持在 $6.8 \times 10^9/L$ 上下, Hb 维持在 83 g/L 上下, PLT 维持在 $74 \times 10^9/L$ 。患者出院后继续口服阿伐替尼治疗, 4 个月后外院复查骨穿, 活检中肥大细胞比例下降至 10%, 肝脏较前缩小且肝功能基本正常, 但脾脏肿大, 血常规低下。根据 IWG-MRT-ECNM 共识, 该患者的疗效达到了临床改善 (CI), 且满足了部分缓解 (PR) 标准的 3 项中的 2 项 (未能获得治疗前血清类胰蛋白酶水平)。

1.2 病例 2

患者 B, 男, 15 岁, 因“反复发热、伴头痛乏力半月”于 2018 年 10 月至我院就诊, 查血常规示: WBC $13.34 \times 10^9/L$, Hb 75 g/L, PLT $12 \times 10^9/L$ 。胸部 CT 提示肺部感染。完善骨穿, 形态: 增生极度活跃, 原始细胞比例 79.5%, 考虑急性髓系白血病 (AML)-M2a; 另见 12% 的肥大细胞, 异形肥大细胞占比为 80%。免疫分型: 见 74.5% 幼稚细胞, CD13、CD33 阳性, 髓系表达; 另见 6.4% 的 CD117 强阳性细胞, CD45、CD30、CD123 阳性, 考虑为肥大细胞。染色体示: 46, XY, t(8;21)(q22;q22), -9, +M? 9q-[10]。多重 PCR 检测到 RUNX1::RUNX1T1 融合基因, 定量水平为 3 473.28%; 二代测序检测到 KIT p. Asp816Val 42.10% 和 ASXL2 p. Thr523fs 44.90%。综上, 患者诊断为 SM 伴 RUNX1::RUNX1T1 的 AML。一个疗程的 IA 方案 (去甲氧柔红霉素 10 mg/m²) 诱导结束后第 7 天复查骨穿, 骨髓形态示增生减低, 见 1.0% 的原幼细胞和 28.0% 的肥大细胞, RUNX1::RUNX1T1 融合基因定量为 610.33%; 1 周后再次复查骨穿, 形态示骨髓增生活跃, 见 13.5% 的原幼细胞和 18.5% 的肥大细胞, RUNX1::RUNX1T1 定量水平上升到 1 454.55%。同时患者的躯干及四肢出现了大量鲜红色皮疹, 予对症治疗后好转。后患者又接受了中大剂量阿糖胞苷 (2 g/m² Q12h

d1~3)的再诱导化疗,血常规恢复后复查骨穿形态见 5% 的原幼和 9.5% 的肥大细胞, RUNX1::RUNX1T1 定量为 181.61%。继续予 CLAG 方案巩固化疗一疗程,复查骨髓形态中的原始细胞和肥大细胞比例分别为 3.5% 和 8.5%, RUNX1::RUNX1T1 定量水平为 7.85%。考虑患者 AML 治疗反应不佳,治疗 SM 的靶向药物米哚妥林、阿伐替尼国内不可及,患者有一同胞全相合供体,遂予同胞全相合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)术巩固治疗。患者移植后半年内多次复查骨穿,AML 持续完全缓解(CR)状态,但持续可见肥大细胞(最高 6.5%),且 RUNX1::RUNX1T1 定量进行性升高(最高 155.77%),予米哚妥林 50 mg bid 治疗半年,期间复查骨穿肥大细胞比例逐渐减低至消失,但融合基因始终低水平阳性。考虑患者融合基因仍未转阴,靶向药更换为阿伐替尼 200 mg qd,并在 1 个月月后减量为 100 mg qd,服药 2 个月后再次复查骨穿,形态和流式均未见肥大细胞和原始细胞, RUNX1::RUNX1T1 定量阴性。后患者减量至阿伐替尼 50 mg qd 维持半年, RUNX1::RUNX1T1 定量持续阴性,目前仍分子学阴性缓解中。

2 SM 的诊断流程

SM 的临床表现主要是肥大细胞介质释放和肥大细胞异常浸润导致的一系列症状^[2]。最常见的临床表现包括皮肤症状(皮肤潮红、瘙痒、荨麻疹等)、胸闷气促、眩晕、晕厥、心血管症状(心悸、胸痛、低血压等)、消化道症状(腹泻、恶心、呕吐、腹痛、胃食管反流等)、乏力、运动系统症状(骨骼或肌肉疼痛)和神经精神症状(头痛、认知障碍、焦虑和抑郁等)^[3-6]。阳光、温度的剧烈改变、精神压力、食物、酒精、昆虫叮咬、感染和部分药物(鸦片类、非甾体类抗炎药、抗生素等)可诱发肥大细胞活化,从而出现相应的临床表现^[3,6]。

根据是否合并 SM 相关的器官侵犯和功能损害,可将其临床表现划分为 B 类发现和 C 类发现^[7]。B 类发现和 C 类发现的评估有助于对 SM 进行诊断分型。B 类发现提示 SM 患者存在高肿瘤负荷,主要包括:①骨髓病理免疫组织化学显示肥大细胞浸润 $\geq 30\%$ 和(或)血清总类胰蛋白酶水平 ≥ 200 ng/mL 和(或)骨髓或外周血白细胞中 KIT D816V VAF $\geq 10\%$;②非肥大细胞系存在病态发育或过度增殖的征象,且不满足其他血液肿瘤的诊断标准,血细胞计数正常或轻度异常;③无肝功能损害或腹水的肝肿大和(或)无脾亢的脾肿大,和(或)可触及或影像可见的淋巴结肿大。C 类发现定义为肿瘤性肥大细胞浸润导致的器官功能损害的临床表现,主要包括:①由肿瘤性肥大细胞浸润导致的 ≥ 1 系的血细胞减少(如中性粒细胞计数 $<1 \times 10^9/L$, Hb <100 g/L, PLT $<100 \times 10^9/L$);

②可触及的脾肿大伴脾功能亢进;③骨骼侵犯(>2 cm 骨质缺损)伴病理性骨折;④腹水和肝酶升高;⑤肥大细胞侵犯消化道导致的吸收不良伴低蛋白血症。

建议采用第 5 版 WHO 的诊断标准^[1],主要诊断标准为:骨髓和(或)其他皮肤外器官的活检切片中发现多灶性致密聚集的肥大细胞(≥ 15 个肥大细胞/簇)。次要诊断标准:①骨髓涂片和(或)其他皮肤外器官的活检切片中幼稚、梭形或不典型的肥大细胞相较正常肥大细胞的比例 $>25\%$;② KIT D816 位点或其他关键区域的功能激活性突变阳性;③肥大细胞表达 CD2 和(或) CD25 和(或) CD30;④血清总类胰蛋白酶 >20 mg/mL(不适用于 SM-AHN);若合并遗传性 α -胰蛋白酶血症时,界值需进行校正。满足主要标准+1 条次要标准或 ≥ 3 条次要标准即可诊断 SM。

在确诊 SM 后需进行分型,首先,需评估患者是否同时满足其他血液肿瘤的诊断标准,若满足则诊断为 SM-AHN;否则需评估骨髓涂片中肥大细胞的比例是否 $\geq 20\%$,若满足,则诊断为 MCL;若不满足,需评估患者是否有 C 类发现,若有则诊断为 ASM;若无 C 类发现,则需评估患者是否有 ≥ 2 个 B 类发现,符合即诊断为 SSM;若仅有 ≤ 1 个 B 类发现,需评估肥大细胞是否累及髓外器官,有髓外累及的为 ISM。若仅累及骨髓,常常无 B 类发现,则为 BMM。

3 SM 的预后分层

ASM、SM-AHN 和 MCL 因其疾病进展风险高,预后差,统称为 AdvSM。而 BMM、ISM、SSM 因病程相对惰性,统称为非进展型 SM。总体上,非进展型 SM 患者的预后显著优于 AdvSM。梅奥诊所的回顾性研究显示,ISM 患者的中位总生存期(OS)为 198 个月,与性别、年龄匹配的对照人群比较,差异无统计学意义^[8]。而一项来自丹麦的人群匹配性研究显示,ISM 患者的死亡率显著高于总人群[HR 1.9(95%CI 1.4~2.5)]^[9]。在 ECNM 的队列中,655 例 ISM 患者在随访 4.3 年后的中位 OS 为 28.4 年,死亡率为 22/655(3.4%),且转化为 ASM、SM-AMN 和肥大细胞肉瘤的比例分别为 1.2%、1.8% 和 0.1%。该项研究同时显示 ISM、BMM 和 SSM 的生存和疾病进展率差异无统计学意义^[10]。根据 ECNM 的数据,ASM、SM-AHN 和 MCL 的中位 OS 分别为 5.7 年、2.9 年和 1.9 年,10 年 OS 率分别为 44.0%、11.2% 和 29.9%^[11]。研究发现合并高龄、血细胞减少、骨髓原始细胞比例 $>5\%$ 、嗜酸性粒细胞增多、脾大和 ALP 增高等临床特征的 SM 患者预后较差^[8,12-14]。此外,高危核型(如-7、复杂核型等)、KIT D816V 突变多系累及、SRSF2/ASXL1/RUNX1 和(或) EZH2 等基因突变也是 SM 的不良预后因素^[15-20]。

2021年西班牙肥大细胞协作网提出了GPSM-OS和GPSM-无进展生存期(PFS)预后系统,与其他预后分层系统相比,GPSM-PFS对PFS的预测能力最佳,同时GPSM-OS对AdvSM患者的OS预测表现也是最佳之一^[21]。GPSM-OS依据Hb $\leq$ 110 g/L(1分)、血清ALP $\geq$ 110 U/L(1.5分)和存在SRSF2/ASXL1/RUNX1/DNMT3A突变(1分),分为低危(0分)、中危(1~1.5分)和高危组($\geq$ 2分),3组在验证队列的10年OS率分别为97%、35%和23%;对于PFS,依据PLT $\leq$ 100 $\times$ 10⁹/L(1分)、血清基线类胰蛋白酶 $\geq$ 125 μ g/L(2分)和血清 β 2微球蛋白 $\geq$ 2.5 μ g/mL(3.5分),分为低危(0分)、中危(1.0~3.5分)和高危组($>$ 3.5分),3组在验证队列的10年PFS率依次为96%、81%和18%。

4 SM的治疗

4.1 一般治疗原则

对于非进展型SM患者,无明显临床症状时推荐以密切的观察随访为主;若出现肥大细胞活化的临床表现,推荐以抗细胞介质药物对症处理,严重过敏反应者可注射肾上腺素抢救;常规对症治疗无效的患者,可考虑予以小剂量阿伐替尼、克拉屈滨、干扰素等,或者参加临床试验,反应不佳或失去治疗反应的患者应重新评估疾病分型。

对于AdvSM患者,在对症处理肥大细胞活化症状的同时,还需治疗SM相关的器官损害,同时积极应用KIT通路抑制剂(阿伐替尼、米哚妥林等)、克拉屈滨、干扰素 $\pm$ 激素等减细胞治疗手段,部分患者可考虑接受allo-HSCT或临床试验。合并AHN的患者,需仔细评估SM和AHN两部分的治疗优先顺序,以病程侵袭性较强的疾病部分的治疗方案为主,同时做好另一疾病部分的监测或同时进行相关治疗。

4.2 抗细胞介质药物

4.2.1 组胺受体抑制剂 H1受体抑制剂(苯海拉明、西替利嗪、氯雷他定等)和H2受体抑制剂(西咪替丁、法莫替丁等),可控制皮肤、消化道、神经、心血管、肺部及眼鼻等多系统的症状^[22]。

4.2.2 肥大细胞膜稳定剂 色苷酸钠可有效控制皮肤、消化道及神经系统症状^[23-26]。

4.2.3 白三烯受体拮抗剂 如孟鲁斯特等,可用于控制当其他抗介质药物无效时的皮肤或消化道症状^[27-28]。

4.2.4 阿司匹林 阿司匹林可有效控制由尿前列腺素升高导致的症状^[29],但在部分患者中可诱发肥大细胞活化。

4.2.5 奥马珠单抗 可控制经传统治疗无效的由肥大细胞介质释放导致的过敏、消化道和皮肤症状^[30]。

4.2.6 糖皮质激素 主要用于处理其他难治的

症状^[22]。

4.3 骨质疏松的处理

首选推荐补充钙质和维生素D^[31-32]。双膦酸盐可解决骨痛并改善脊椎骨密度^[33]。帕米膦酸和唑来膦酸也同样增加了SM患者的脊椎及髌骨的骨密度^[34-35]。地舒单抗可用于双膦酸盐无效的骨痛,或因肾功能不全而禁用双膦酸盐的患者的二线治疗^[36-37]。

4.4 减细胞治疗

4.4.1 阿伐替尼 是一种高效的选择性KIT D816V突变抑制剂,对ISM和AdvSM患者均有效,是AdvSM的一线治疗选择,但对于PLT $<$ 50 $\times$ 10⁹/L的患者需谨慎使用,警惕颅内出血^[38-40]。1期EXPLORER临床试验结果显示48例可评估的AdvSM患者总反应率(ORR)为77%,其中92%的患者KIT D816V突变水平降低 $\geq$ 50%;2期PATHFINDER临床研究中分析32例AdvSM患者,ORR为75%。主要的不良反应为血液学毒性和外周水肿。

4.4.2 米哚妥林 一种口服的多激酶抑制剂,对KIT D816V突变有抑制作用。已经被证实对AdvSM患者有效,并被FDA批准用于治疗ASM、SM-AHN和MCL^[41-43]。在一项总共纳入116例AdvSM患者的开放标签研究中,其中89例患者(16例ASM、57例SM-AHN和16例MCL)接受了肥大细胞相关的器官损害的疗效评估,按照修订版Valent-Cheson反应标准,接受米哚妥林治疗(100 mg bid)的ORR为60%^[41]。中位OS和PFS分别为29个月和14个月。最常见的不良事件为低级别的恶心、呕吐和腹泻。新发或3级以上的粒缺、贫血和血小板减少的发生率分别为24%、41%和29%。

4.4.3 克拉屈滨 克拉屈滨可超适应证用于一线TKI治疗反应不佳的所有亚型的SM患者^[44-46],也可用于需要迅速减低疾病负荷的AdvSM患者。在一项研究中,ISM、ASM和SM-AHN患者的ORR分别为56%、50%和55%^[45]。一项研究报道了克拉屈滨对SM患者的长期疗效及安全性,68例SM患者的ORR为72%,其中ISM组的ORR为92%,AdvSM组为50%^[46]。ISM组和ASM组的中位反应持续时间分别为4年和3年。最常见的3级以上不良事件为淋巴细胞减少(82%)、中性粒细胞减少(47%)和机会性感染(13%)。

4.4.4 伊马替尼 伊马替尼可用于治疗无KIT D816V突变或KIT突变状况不明的成年ASM患者^[47-48],其对KIT基因的F522C跨膜区突变、V560G近膜区突变、K509I胚系突变、D419位点的缺失性突变,以及A502_Y503dup突变均有疗效^[49-54]。一项研究评估了伊马替尼对10例无KIT D816V突变的SM患者的疗效,ORR为50%,包

括了 4 例早期获得且持续性的 CR 和 1 例 PR(KIT 基因野生型患者)^[49]。

4.4.5 聚乙二醇干扰素 α ±糖皮质激素 干扰素 α (加或不加糖皮质激素)会显著抑制肥大细胞释放出的介质在血清和尿液中的代谢过程,从而减轻所有 SM 亚型患者的皮肤症状,改善骨骼病变、骨髓肥大细胞负荷以及 C 类发现等^[55-58]。然而,因为干扰素 α 和激素发挥细胞抑制作用需要较长的时间,因此其适用于无需立即减细胞处理的进展相对缓慢的 SM 患者。

4.5 allo-HSCT

所有亚型的 AdvSM 都可接受 allo-HSCT,且移植的结局受 SM 亚型和预处理方案的影响^[59-60]。在迄今为止最大规模的回顾性研究中,57 例接受 allo-HSCT 的 AdvSM 患者(中位年龄 46 岁;7 例 ASM,38 例 SM-AHN 和 12 例 MCL)在移植后的 ORR 为 70%(CR 率 28%,疾病稳定率 21%),3 年 OS 率为 57%(ASM 组 43%,SM-AHN 组 74%,MCL 组 17%)^[60]。但以上研究是在 KIT 通路抑制剂广泛应用于 SM 治疗前发表的,allo-HSCT 在 KIT 通路抑制剂时代下的地位仍需前瞻性的研究来揭示。在 2024 年,欧洲血液与骨髓移植学会(EBMT)也发布了针对 AdvSM 患者的 allo-HSCT 实践专家意见^[61]。EBMT 认为 AdvSM 患者需在一线 KIT 通路抑制剂治疗取得充分的治疗反应后再评估 allo-HSCT 的可能性。对于一线治疗反应不充分或失去反应的患者,可在重新评估本病后考虑二线方案和 allo-HSCT。对于 SM-AHN 患者,若 AHN 部分本身需要移植或疾病进展时,应尽早评估 allo-HSCT 的可行性。此外,应在移植预处理方案中预防性加入抗细胞介质药物(如激素、抗组胺药、抗 IgE 抗体等)^[62]。在移植后应继续服用 KIT 突变抑制剂来减低复发风险,但目前也缺乏相关的研究数据。

5 SM 的疗效评估

目前常用的 SM 疗效评估标准为 mIWG-MRT-ECNM 反应标准^[63]。近期国际上也发表了针对 AdvSM 患者的 ECNM-AIM 治疗反应专家共识^[64],其通过将治疗反应分层来评估疾病疗效的不同层面。其中,IA 层为 SM 本病的反应,可作为临床试验的主要终点,主要通过骨髓肥大细胞比例、血清类胰蛋白酶和血常规等指标来判定;IB 层为 AHN 部分的治疗反应;II 层为分子学反应,主要评估 KIT D816V 突变的变化,若初诊携带异常核型,则细胞遗传学反应也可纳入 II 层;III 层为临床反应,主要基于 mIWG-MRT-ECNM 反应标准的 CI 标准;IV 层主要为症状及相应评分的反应。IB-IV 层可作为临床试验的次要终点。该反应标准可有效解决持续存在的 C 类发现导致 SM 患者治疗获益被低估的现象(如持续存在的 C 类发现可能

系存在 AHN 或其他合并症所导致,抑或是该器官损害恢复时间较长)。

综上所述,SM 是一组临床表现复杂多样的疾病,囊括了肿瘤性肥大细胞异常增生和功能活化所导致的各种症状。SM 的诊治需要皮肤科、血液科、病理科、变态反应科、消化科等多学科团队的综合管理。对于携带 KIT 基因功能活化性突变的各类患者,应注重完善 SM 的筛查,并选择合适的靶向药物予以治疗。高危 SM 患者应在合适的时机启动 allo-HSCT。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [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[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719.
- [2] Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002, 127(2): 147-152.
- [3] Brockow K, Jofer C, Behrendt H, et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients[J]. *Allergy*, 2008, 63(2): 226-232.
- [4] Jennings S, Russell N, Jennings B, et al. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(1): 70-76.
- [5] Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, et al. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease[J]. *J Intern Med*, 2016, 279(3): 211-228.
- [6] van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, et al. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis[J]. *Allergy*, 2016, 71(11): 1585-1593.
- [7] Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(7): 1097-1116.
- [8] Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors [J]. *Blood*, 2009, 113(23): 5727-5736.
- [9] Kibsgaard L, Deleuran M, Flohr C, et al. How “benign” is cutaneous mastocytosis? A Danish registry-based matched cohort study[J]. *Int J Women's Dermatol*, 2020, 6(4): 294-300.
- [10] Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindová L, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification[J]. *Allergy*, 2020, 75(8): 1927-1938.
- [11] Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis(IP-SM): a retrospective cohort study[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12): e638-e649.

- [12] Böhm A, Födinger M, Wimazal F, et al. Eosinophilia in systemic mastocytosis: clinical and molecular correlates and prognostic significance[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(1): 192-199.
- [13] Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Illerhaus A, et al. Prognostic impact of eosinophils in mastocytosis: a analysis of 2350 patients collected in the ECNM Registry[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4): 1090-1101.
- [14] Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the *SRSF2/ASXL1/RUNX1* gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis[J]. *Leukemia*, 2016, 30(12): 2342-2350.
- [15] Naumann N, Jawhar M, Schwaab J, et al. Incidence and prognostic impact of cytogenetic aberrations in patients with systemic mastocytosis[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(5): 252-259.
- [16] Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis(REMA) in a series of 113 patients[J]. *Blood*, 2006, 108(7): 2366-2372.
- [17] Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis[J]. *Blood*, 2013, 122(14): 2460-2466.
- [18] Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Additional mutations in *SRSF2*, *ASXL1* and/or *RUNX1* identify a high-risk group of patients with *KIT* D816V(+) advanced systemic mastocytosis[J]. *Leukemia*, 2016, 30(1): 136-143.
- [19] Pardanani AD, Lasho TL, Finke C, et al. *ASXL1* and *CBL* mutations are independently predictive of inferior survival in advanced systemic mastocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(3): 534-536.
- [20] Muñoz-González JI, Jara-Acevedo M, Alvarez-Twose I, et al. Impact of somatic and germline mutations on the outcome of systemic mastocytosis[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(21): 2814-2828.
- [21] Muñoz-González JI, Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: a retrospective prognostic modelling study[J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(3): e194-e204.
- [22] Cardet JC, Akin C, Lee MJ. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(15): 2033-2045.
- [23] Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis[J]. *N Engl J Med*, 1979, 301(9): 465-469.
- [24] Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 85(5): 852-855.
- [25] Vieira Dos Santos R, Magerl M, Martus P, et al. Topical sodium cromoglicate relieves allergen-and histamine-induced dermal pruritus [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(3): 674-676.
- [26] Edwards AM, Stevens MT, Church MK. The effects of topical sodium cromoglicate on itch and flare in human skin induced by intradermal histamine: a randomised double-blind vehicle controlled intra-subject design trial[J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4: 47.
- [27] Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 735-736.
- [28] Turner PJ, Kemp AS, Rogers M, et al. Refractory symptoms successfully treated with leukotriene inhibition in a child with systemic mastocytosis[J]. *Pediatr Dermatol*, 2012, 29(2): 222-223.
- [29] Butterfield JH. Survey of aspirin administration in systemic mastocytosis[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, 88(3-4): 122-124.
- [30] Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, et al. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systematic review[J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(6): 654-661.
- [31] Orsolini G, Viapiana O, Rossini M, et al. Bone Disease in Mastocytosis[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38(3): 443-454.
- [32] Shah A, Bhan R, Pey EP, et al. Systemic Mastocytosis Presenting as Pathologic Intertrochanteric Femur Fracture[J]. *JAAOS Glob Res Rev*, 2022, 6(1): e21. 00137.
- [33] Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, et al. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(8): 2411-2421.
- [34] Marshall A, Kavanagh RT, Crisp AJ. The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis[J]. *Br J Rheumatol*, 1997, 36(3): 393-396.
- [35] Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Zoledronic acid in osteoporosis secondary to mastocytosis[J]. *Am J Med*, 2014, 127(11): 1127. e1-1127. e4.
- [36] Weide R, Ehlenz K, Lorenz W, et al. Successful treatment of osteoporosis in systemic mastocytosis with interferon alpha-2b[J]. *Ann Hematol*, 1996, 72(1): 41-43.
- [37] Laroche M, Livideanu C, Paul C, et al. Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis [J]. *Am J Med*, 2011, 124(8): 776-778.
- [38] DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(12): 2183-2191.
- [39] Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(12): 2192-2199.
- [40] Gotlib J, Castells M, Elberink HO, et al. Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis[J]. *NEJM Evid*, 2023, 2(6): EVIDo2200339.

- [41] Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (26): 2530-2541.
- [42] Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(26):2605-2607.
- [43] DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year Median follow-up of a phase II trial [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2):470-478.
- [44] Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis [J]. *Blood*, 2003, 102(13):4270-4276.
- [45] Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(12):790-794.
- [46] Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine(2-CdA) in adult patients with mastocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126 (8): 1009-1016.
- [47] Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1 L1-PDGFR fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy [J]. *Blood*, 2003, 102(9):3093-3096.
- [48] Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, et al. FIP1 L1-PDGFR fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia [J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3038-3045.
- [49] Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17KIT mutations and review of the literature [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68950-68963.
- [50] Frost MJ, Ferrao PT, Hughes TP, et al. Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant [J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(12):1115-1124.
- [51] Akin C, Fumo G, Yavuz AS, et al. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib [J]. *Blood*, 2004, 103(8):3222-3225.
- [52] Zhang LY, Smith ML, Schultheis B, et al. A novel K509I mutation of KIT identified in familial mastocytosis-in vitro and *in vivo* responsiveness to imatinib therapy [J]. *Leuk Res*, 2006, 30(4):373-378.
- [53] Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9):2717-2725.
- [54] Mital A, Piskorz A, Lewandowski K, et al. A case of mast cell leukaemia with exon 9 KIT mutation and good response to imatinib [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86(6):531-535.
- [55] Delaporte E, Piérard E, Wolthers BG, et al. Interferon-alpha in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease [J]. *Br J Dermatol*, 1995, 132(3):479-482.
- [56] Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients [J]. *Br J Haematol*, 2002, 119 (4): 1090-1097.
- [57] Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature [J]. *Leuk Res*, 2004, 28(3):249-257.
- [58] Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature [J]. *Pathol Biol*, 2004, 52(5):294-299.
- [59] Nakamura R, Chakrabarti S, Akin C, et al. A pilot study of nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for advanced systemic mastocytosis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37 (4): 353-358.
- [60] Ustun C, Reiter A, Scott BL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(29):3264-3274.
- [61] McLornan DP, Czerw T, Damaj G, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for advanced systemic mastocytosis: Best practice recommendations on behalf of the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee [J]. *Leukemia*, 2024, 38 (4): 699-711.
- [62] Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(8):1348-1356.
- [63] Gotlib J, Pardanani A, Akin C, et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis [J]. *Blood*, 2013, 121(13):2393-2401.
- [64] Gotlib J, Schwaab J, Shomali W, et al. Proposed European Competence Network on Mastocytosis-American Initiative in Mast Cell Diseases (ECNM-AIM) Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(8):2025-2038, e1.