

Ryzyko rozwoju chorób nowotworowych u pacjentów z mastocytozą

Risk of cancers in patients with mastocytosis

Maciej Milewczyk¹, Michał Joskowski¹, Justyna Czarny², Magdalena Lange²

¹Dermatologiczne Studenckie Koło Naukowe Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

STRESZCZENIE

Mastocytoza jest heterogenną chorobą polegającą na klonalnej proliferacji i nieprawidłowym gromadzeniu się mastocytów w różnych tkankach, najczęściej w skórze i szpiku kostnym. Do spektrum klinicznego mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) zalicza się między innymi postać SM z towarzyszącą nowotworową chorobą hematologiczną (SM-AHD, *SM with associated hematologic neoplasm*) oraz białaczkę mastocytarną (MCL, *mast cell leukemia*). Niewiele natomiast wiadomo o częstości występowania i patogenezie innych niż hematologiczne chorób nowotworowych u chorych na mastocytozę. Na ryzyko rozwoju nowotworów w tej grupie chorych mogą wpływać między innymi stosowane w tej chorobie terapie. Prawdopodobny wydaje się związek pomiędzy PUVA — terapią stosowaną w leczeniu mastocytozy skóry (CM, *cutaneous mastocytosis*) — oraz wpływem leków immunosupresyjnych i cytoredukcyjnych zalecanych w zaawansowanych postaciach klinicznych SM na rozwój procesów nowotworowych. Analiza dostępnej literatury wykazała częstsze występowanie złośliwych nowotworów skóry i narządów wewnętrznych u chorych na mastocytozę. Aktualny stan wiedzy sugeruje holistyczne podejście i konieczność nadzoru onkologicznego u chorych na mastocytozę, szczególnie pod kątem ryzyka rozwoju czerniaka złośliwego.

Forum Derm. 2020; 6, 3: 77–81

Słowa kluczowe: mastocytoza, nowotwory, czerniak złośliwy

ABSTRACT

Mastocytosis is a heterogeneous disease characterized by clonal proliferation and abnormal mast cells accumulation in various tissues, particularly in the skin and bone marrow. The clinical spectrum of systemic mastocytosis (SM) includes, among others, SM with associated hematologic neoplasm (SM-AHD) and mast cell leukemia (MCL). However, little is known about the incidence and pathogenesis of non-hematological malignancies in patients with mastocytosis. Increased risk of carcinogenesis in this group of patients could be associated with treatment methods of this disease. PUVA-therapy, as one of cutaneous mastocytosis (CM) treatment options, and the influence of immunosuppression and cytoreductive treatment in advanced forms of SM may influence carcinogenesis. According to the recent publications, increased risk of malignant neoplasms of the skin and internal organs in patients with mastocytosis has been observed. The current state of knowledge suggests a holistic approach and the need of oncological assessment of mastocytosis patients, particularly as far as malignant melanoma is concerned.

Forum Derm. 2020; 6, 3: 77–81

Key words: mastocytosis, cancers, melanoma malignum

WPROWADZENIE

Mastocytoza stanowi heterogenną grupę chorób, u podłoża której leży klonalna proliferacja i nieprawidłowe gromadzenie się mastocytów (MCs, *mast cells*) w narządach, głównie w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych i przewodzie pokarmowym [1–3]. Mastocyty wywodzą się z komórek macierzystych CD34+ szpiku kostnego, które pod wpływem czynnika wzrostu komórek

pnia (SCF, *stem cell factor*) ulegają wzrostowi i dojrzewaniu. Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają aktywujące mutacje protoonkogenu *KIT*, które w efekcie prowadzą do niezależnej od SCF aktywacji receptora *KIT*, skutkując niekontrolowaną proliferacją MCs. Mutacja punktowa D816V genu *KIT* oraz nieprawidłowy immunofenotyp MCs, wykazujących ekspresję CD2 i/lub CD25, świadczy o klonalnym charakterze choroby [1–3]. Mastocytoza cechuje się

Adres do korespondencji:

Maciej Milewczyk, Katedra i Klinika Dermatologii Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk, e-mail: maciej.milewczyk@gumed.edu.pl

mnożnością postaci klinicznych. W przypadku, gdy zajęta jest jedynie skóra, rozpoznaje się mastocytozę skóry (CM, *cutaneous mastocytosis*). Wyróżnia się następujące postaci CM: plamisto-grudkowa/pokrzywka barwnikowa (MPCM/UP, *maculopapular cutaneous mastocytosis/urticaria pigmentosa*), uogólniona skórna mastocytoza (DCM, *diffuse cutaneous mastocytosis*) oraz mastocytoma skóry (*mastocytoma of the skin*). Do rozpoznania CM konieczne jest spełnienie kryterium głównego, polegającego na występowaniu typowych zmian skórnych z dodatnim objawem Dariera, oraz wykluczenie układowego charakteru choroby. Kryteria mniejsze mogą być stosowane jako kolejne, pomocnicze etapy diagnostyki; stanowią je: a) zwiększona liczba MCs w badaniu histopatologicznym wycinka ze zmian skórnych oraz b) obecność aktywującej mutacji genu *KIT* w zmienionej chorobowo skórze [4, 5]. Mastocytoza układowa (SM, *systemic mastocytosis*) polega na zajęciu narządów mięszszowych, przede wszystkim szpiku kostnego (BM, *bone marrow*); może ona przebiegać z obecnością lub bez obecności objawów ze strony skóry. Zgodnie z najnowszą klasyfikacją wyróżniamy niezaawansowane oraz zaawansowane postaci SM [3]. Do postaci niezaawansowanych zalicza się: indolentną mastocytozę układową (ISM, *indolent systemic mastocytosis*), mastocytozę szpiku kostnego (BMM, *bone marrow mastocytosis*) oraz SM o podstępny przebiegu klinicznym (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*). Do postaci zaawansowanych należą: SM z towarzyszącą hematologiczną chorobą nowotworową (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*), agresywna SM (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*) oraz białaczka mastocytarna (MCL, *mast cell leukemia*) [3]. Odrębną postacią mastocytozy jest mięsak mastocytarny (MCS, *mast cell sarcoma*) [6]. Szacuje się, że typowe zmiany skórne występują u około 80% wszystkich chorych na mastocytozę. U dzieci występuje przede wszystkim CM, natomiast u większości dorosłych dominuje SM. Kryteria diagnostyczne SM rekomendowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zawierają 1 kryterium większe i 4 kryteria mniejsze przedstawione w tabeli 1 [2].

Rozpoznanie SM można postawić po stwierdzeniu występowania 1 kryterium większego i 1 mniejszego lub 3 kryteriów mniejszych [1–3]. U około 30% chorych na SM rozwija się inna hematologiczna choroba nowotworowa (SM-AHN). Do najczęściej współwystępujących chorób należą zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*), przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*), ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) i przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL, *chronic eosinophilic leukemia*) [7]. Nowotwory limfoproliferacyjne towarzyszą SM znacznie rzadziej. Rokowanie i leczenie w przypadku SM-AHN zależy od towarzyszącej choroby hematologicznej oraz postaci klinicznej SM [8]. Białaczka mastocytowa jest najrzadszą postacią, stanowiącą poniżej 1% przypadków SM. Występuje w postaci ostrej oraz przewlekłej. Postać przewlekła charakteryzuje się nieznacznie lepszym rokowaniem. Dla MCL typowa jest częsta lekooporność oraz złe rokowanie, mediana czasu przeżycia wynosi bowiem poniżej 1 roku [1, 7, 8].

Istotną rolę w procesie leczniczym odgrywa profilaktyka obejmująca rozpoznanie i unikanie potencjalnych czynników powodujących zaostrzenie choroby i/lub wystąpienia reakcji anafilaktycznej oraz edukacja w zakresie postępowania w razie wystąpienia anafilaksji. Podstawą leczenia CM oraz ISM jest terapia antymediatorowa z zastosowaniem blokerów receptorów histaminowych H1 i H2 [8, 9]. W przypadku, gdy leki przeciwhistaminowe nie przynoszą oczekiwanego rezultatu, można rozważyć fototerapię UVA1, NB-UVB lub PUVA. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że są to metody o ograniczonej skuteczności w leczeniu CM. Fototerapia w tej jednostce chorobowej nie powoduje trwałej poprawy stanu skóry oraz wymaga długiego czasu leczenia, co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów skóry [9–13]. W pracy polskich autorów dotyczącej leczenia metodą PUVA chorych na mastocytozę do oceny skuteczności terapii wykorzystano stężenie tryptazy w surowicy chorych [11]. Analizując odrębnie wartości stężenia tryptazy w surowicy przed terapią PUVA i po niej, wykazano, że u pacjentów z SM średnie stężenie tryptazy w surowicy wzrosło podczas terapii PUVA, a u pacjentów

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne dotyczące mastocytozy układowej według Światowej Organizacji Zdrowia [2]

Kryterium większe:
Wieloogniskowe, gęste nacieki z MCs (> 15 komórek w agregacie) w preparacie biopsyjnym szpiku kostnego i/lub innych narządów poza skórą
Kryteria mniejsze:
Stwierdzenie, że w rozmazie szpiku kostnego > 25% wszystkich MCs ma atypową morfologię (typu I lub II) lub występują nacieki z wrzecionowatych MCs w materiale biopsyjnym z innych narządów
Wykrycie punktowej mutacji w kodonie 816 genu <i>KIT</i> w szpiku kostnym lub innych niż skóra narządach
Mastocyty w szpiku kostnym, krwi obwodowej lub innych niż skóra narządach wykazują ekspresję CD2 i/lub CD25
Stężenie tryptazy w surowicy utrzymujące się powyżej 20 ng/ml (nie dotyczy przypadków SM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym)

MCs (*mast cells*) — mastocyty

z CM się nie zmieniło [11]. W dostępnej literaturze niewiele jest danych na temat bezpieczeństwa stosowania terapii PUVA u chorych na mastocytozę. Niemieccy badacze, Siebenhaar i wsp., nie są zwolennikami fototerapii u chorych na mastocytozę przebiegającą z zajęciem skóry [10]. W polskich rekomendacjach dotyczących fototerapii i fotochemoterapii wśród wskazań do leczenia PUVA i UVA1 wymienia się CM (pokrzywkę barwnikową), przy czym kancerogenezę zalicza się do potencjalnych następstw przewlekłej fotochemoterapii [14]. Z uwagi na fakt, że poprawa stanu skóry u chorych na mastocytozę wymaga stosunkowo długiego leczenia, terapia PUVA nie jest rekomendowana jako leczenie pierwszego wyboru u tych chorych [3, 4, 10, 13]. W terapii zaawansowanych postaci SM stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (m.in. imatynib, midostaurin, dasatinib), leczenie cytoredukcyjne (kladrybina, interferon- α), allogeniczny przeszczep szpiku oraz polichemioterapię [1, 3, 10]. Badania wykazują, że proonkogenne działania leków immunosupresyjnych należy upatrywać w sumarycznej sile immunosupresji, a nie w bezpośrednim działaniu konkretnego leku [15]. Z danych epidemiologicznych wynika, że ryzyko rozwoju nowotworów skóry wzrasta po przeszczepieniu narządu ponad stukrotnie w porównaniu z populacją ogólną w podobnym wieku i tej samej płci, a jako jeden z głównych czynników ryzyka rozwoju tych nowotworów wymienia się leki immunosupresyjne [16, 17].

WYSTĘPOWANIE NOWOTWORÓW NARZĄDÓW WEWNĘTRZNYCH U CHORYCH NA MASTOCYTOŻĘ

Z analizy danych literaturowych dotyczących występowania nowotworów skóry i guzów litych wynika, że niewiele jest doniesień na ten temat. Pierwsze badania nad częstością występowania chorób nowotworowych u chorych na mastocytozę przeprowadzono w Danii. Broesby-Olsen i wsp. objęli badaniem 4,5 miliona osób populacji duńskiej powyżej 15. roku życia [18]. Badacze ci wykazali, że chorzy z SM mają ogólny wskaźnik zachorowalności na nowotwory wynoszący 18,5 na 1000 osób rocznie (95% CI: 15,2–22,2). Jest on ponad dwukrotnie większy niż ryzyko zachorowania w populacji ogólnej, w której wynosi on 9,0 na 1000 osób rocznie (95% CI: 8,8–9,3). Częściej niż w ogólnej populacji występowały także nowotwory narządów wewnętrznych jak rak piersi (HR: 1,4; 95% CI: 0,7–2,5), rak płuc (HR: 1,2; 95% CI: 0,5–2,8) oraz rak jelita grubego (HR: 1,7; 95% CI: 0,8–3,5). Wyniki badania przeprowadzonego w oparciu o populację chorych z USA i Niemiec wskazuje na zwiększoną zachorowalność na nowotwory u chorych na zespoły aktywacji MCs (MCAS, *mast cell activation syndrome*), do spektrum których należy również mastocytoza. W populacji niemieckiej chorobę nowotworową rozwinęło 18 osób spośród 417 z MCAS, a w amerykańskiej — 63 osoby spośród 411 z MCAS poddanych analizie [19]. Do nowotworów narządów

wewnętrznych częściej występujących u chorych na MCAS należały: rak płuc, piersi, szyjki macicy, pęcherza moczowego i jąder [19].

UDZIAŁ MASTOCYTÓW W PROCESIE KARCINOGENEZY

Sto czterdzieści lat temu Paul Ehrlich, odkrywca MCs, jako pierwszy zwrócił uwagę, że komórki te gromadzą się wokół naczyń krwionośnych zaopatrujących guzy nowotworowe. Dziś wiadomo, że liczba MCs w otoczeniu guzów litych i nowotworów hematologicznych koreluje z nowotworzeniem naczyń krwionośnych, szybkością wzrostu nowotworu i powstawaniem przerzutów [20]. W SM, podobnie jak w przypadku niektórych chorób mieloproliferacyjnych, występuje ryzyko rozwoju guzów litych, czerniaka złośliwego (MM, *melanoma malignum*) i nieczerniakowych raków skóry (NMSC, *non-melanoma skin cancer*). Zdaniem Broesby'ego-Olsena i wsp. wynika to z klonalnego charakteru choroby, mutacji molekuł sygnałowych i zmian w profilu cytokin uwalnianych do otoczenia przez MCs [18]. Szczególne znaczenie tego zjawiska jest widoczne w procesie rozwoju MM i NMSC [18]. Mastocyty są bowiem źródłem wielu substancji mediatorowych, między innymi substancji angiogenicznych i czynników wzrostowych takich jak EGF (*epidermal growth factor*), NGF (*nerve growth factor*), PDGF (*platelet-derived growth factor*), SCF (*stem-cell factor*), angiopoetyna, heparyna, histamina, IL-8 (*interleukin 8*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), TNF- α (*tumor necrosis factor- α*). Mastocyty, gromadząc się w otoczeniu nowotworów złośliwych, wpływają na ich wzrost, rozwój, angiogenezę i odpowiedź immunologiczną ustroju na obecność guza [19, 21, 22]. Tth i wsp. wykazali, że najwyższe stężenie VEGF występowało w tkance otaczającej nowotwór [22]. Wraz ze zwiększaniem się odległości od tkanki nowotworowej obserwowano spadek stężenia tego czynnika aż do znikomej jego ilości w tkance zdrowej. Potwierdzono, że zwiększona akumulacja MCs w okolicy guza nowotworowego koreluje ze złym rokowaniem, zwiększoną liczbą przerzutów i umieralnością u chorych na MM, nowotwory wielu narządów wewnętrznych oraz raka skóry z komórek Merkela [19]. Mastocyty odgrywają rolę w procesie karcinogenezy w skórze. Co istotne, stwierdzono, że zwiększona liczba MCs w skórze nienarażonej na promieniowanie UV jest ważnym czynnikiem predysponującym do rozwoju raka podstawokomórkowego [12].

WYSTĘPOWANIE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO I INNYCH NOWOTWORÓW SKÓRY U CHORYCH NA MASTOCYTOŻĘ

W 1991 roku Todd i wsp. po raz pierwszy donieśli o rozwoju MM u chorej cierpiącej od 16 lat na CM (pokrzywkę barwnikową) [23]. Biopsja wykazała masywne nacieki z MCs

na obwodzie zmiany nowotworowej. Nie stwierdzono natomiast komórek mających równocześnie histochemiczne cechy MCs i melanocytów, jak to obserwowali Okun i wsp., którzy opisali błękitne znamię barwnikowe złożone z 2 typów komórek: MCs i melanocytów, określili je terminem „melanocytoma — mastocytoma” oraz sugerowali histogenetyczne pokrewieństwo między tymi komórkami [24]. Rozważając możliwość koincydencji 2 jednostek chorobowych SM i MM, Todd i wsp. podkreślali, że u chorej nie stosowano terapii PUVA ani też nie występowały obciążenia rodzinne czy środowiskowe mogące mieć wpływ na rozwój złośliwego procesu nowotworowego w skórze [23]. Uwzględniając doniesienia dotyczące występowania zmian melanocytowych u chorych na mastocytozę, Todd i wsp. konkludowali, że mastocytoza może predysponować do rozwoju MM [23]. Ze stanowiskiem tym zgadzają się również współcześni badacze. Zwracają oni uwagę, że stosowana często u chorych na mastocytozę fototerapia czy fotochemoterapia mogą przyczynić się do rozwoju MM [7, 25, 26]. Możliwy jest również udział peptydów sygnałowych produkowanych przez MCs, pobudzających proliferację melanocytów oraz wzajemne oddziaływanie na siebie tych komórek [7, 22, 23, 26]. Wyniki badań Tth i wsp. nad patogenezą MM, przeprowadzanych przy użyciu metod immunohistochemicznych, wykazały gromadzenie się MCs wykazujących wzmożoną ekspresję receptora dla VEGF i obecność sieci patologicznych naczyń włosowatych na obwodzie masy nowotworowej [22]. Udowodniono również, że uwalniany przez MCs czynnik NGF wpływający na wzrost i różnicowanie tych komórek stymuluje również proliferację melanocytów [27]. Co ciekawe, Donati i wsp. [26], którzy opisali współistnienie CM z MM, stoją na stanowisku, że istnieje wspólny patogenetyczny szlak dla MCs i melanocytów. W jednej z najnowszych prac, dotyczących współwystępowania mastocytozy i MM, Vojvodic i wsp. wskazują na zwiększenie częstości występowania MM, zwłaszcza u pacjentów z SM. Zauważają jednak, że związek patogenetyczny obu tych jednostek chorobowych nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Wydaje się, iż kluczowym dla rozwoju obu chorób jest występowanie zarówno na MCs, jak i na melanocytach receptora KIT, którego ligand SCF wpływa na proliferację wzrost i dojrzewanie tych komórek. Autorzy zwracają również uwagę na znaczenie ekspresji STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) oraz czynników transkrypcyjnych (MITF, *microphthalmia-associated transcription factor*) w patogenezie mastocytozy i MM [28]. Wyniki dalszych badań dotyczących tego zagadnienia mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w opracowywaniu nowych rozwiązań w terapii obu jednostek chorobowych. Zwiększone ryzyko wystąpienia MM w przebiegu mastocytozy raportują szwedzcy badacze Hagelund i wsp. [25]. Badana przez nich grupa obejmowała 81 chorych z SM, spośród których

5% rozwinęło MM, podczas gdy w szwedzkiej populacji ogólnej zapadalność na MM wynosi 1,2–1,6%. Autorzy nadmienią, że u żadnego z badanych nie stosowano terapii PUVA. Podobnie w populacji duńskiej u 687 chorych z SM stwierdzono częstsze niż w populacji ogólnej występowanie złośliwych nowotworów skóry takich jak MM (HR: 7,5; 95% CI: 4,4–13,0) i NMSC (HR: 2,5; 95% CI: 1,7–3,5) [18]. Co istotne, badania, przeprowadzone w ostatnich latach w USA i Niemczech również wykazały znaczący wzrost częstości występowania MM oraz raka podstawnkomórkowego i kolczystokomórkowego skóry u chorych na MCAS [19]. W związku z powyższym obecnie wielu badaczy postuluje konieczność szczegółowej kontroli zmian skórnych u chorych na mastocytozę w związku z ryzykiem rozwoju procesu nowotworowego w skórze [18, 19, 25].

PODSUMOWANIE

Najnowsze doniesienia podkreślają znaczenie holistycznego podejścia do chorych na mastocytozę oraz ich leczenie przez interdyscyplinarne zespoły lekarzy. W świetle przedstawionych w tej pracy danych konieczne wydaje się również prowadzenie nadzoru onkologicznego. Ze względu na podwyższone ryzyko rozwoju MM i NMSC chorzy na mastocytozę wymagają regularnej kontroli dermatologicznej.

Konflikt interesów

Autorzy pracy deklarują, że nie zachodzi żaden konflikt interesów w związku z publikowaną pracą.

PIŚMIENNICTWO

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017; 129(11): 1420–1427, doi: [10.1182/blood-2016-09-731893](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893), indexed in Pubmed: [28031180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031180/).
2. 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/).
3. Pardani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019; 94(3): 363–377, doi: [10.1002/ajh.25371](https://doi.org/10.1002/ajh.25371), indexed in Pubmed: [30536695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536695/).
4. Lange M, Flisiak I, Kapinska-Mrowiecka ML, et al. Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol*. 2018; 105(3): 358–383.
5. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(1): 35–45, doi: [10.1016/j.jaci.2015.08.034](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034), indexed in Pubmed: [26476479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476479/).
6. Valent P, Akin C, Gleixner KV, et al. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(12), doi: [10.3390/ijms20122976](https://doi.org/10.3390/ijms20122976), indexed in Pubmed: [31216696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216696/).
7. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T, et al. Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic Expert Group consensus. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(5): 602–612, doi: [10.2340/00015555-2325](https://doi.org/10.2340/00015555-2325), indexed in Pubmed: [26694951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694951/).
8. Wagner N, Staubach P. Mastocytosis - pathogenesis, clinical manifestation and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018; 16(1): 42–57, doi: [10.1111/ddg.13418](https://doi.org/10.1111/ddg.13418), indexed in Pubmed: [29314691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314691/).

9. Czarny J, Lange M, Ługowska-Umer H, et al. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018; 35(6): 541–545, doi: [10.5114/ada.2018.77605](https://doi.org/10.5114/ada.2018.77605), indexed in Pubmed: [30618520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618520/).
10. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jensen C, et al. Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 433–447, doi: [10.1016/j.jac.2014.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jac.2014.01.012), indexed in Pubmed: [24745685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745685/).
11. Obtulowicz A, Pirowska MM, Woźniacka A, et al. Suitability of tryptase concentration determination during PUVA therapy in patients with cutaneous and systemic mastocytosis. *Przegl Dermatol.* 2018; 105(1): 41–50.
12. Siiskonen H, Smorodchenko A, Krause K, et al. Ultraviolet radiation and skin mast cells: Effects, mechanisms and relevance for skin diseases. *Exp Dermatol.* 2018; 27(1): 3–8, doi: [10.1111/exd.13402](https://doi.org/10.1111/exd.13402), indexed in Pubmed: [28677275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677275/).
13. Brazzelli V, Grassi S, Merante S, et al. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016; 32(5-6): 238–246, doi: [10.1111/phpp.12248](https://doi.org/10.1111/phpp.12248), indexed in Pubmed: [27353865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353865/).
14. Placek W, Kaszuba A, Lesiak A, et al. Phototherapy and photochemotherapy in dermatology. Recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review.* 2019; 106(3): 237–256, doi: [10.5114/dr.2019.86906](https://doi.org/10.5114/dr.2019.86906).
15. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet.* 1998; 351(9103): 623–628, doi: [10.1016/S0140-6736\(97\)08496-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08496-1), indexed in Pubmed: [9500317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9500317/).
16. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer.* 2009; 125(8): 1747–1754, doi: [10.1002/ijc.24439](https://doi.org/10.1002/ijc.24439), indexed in Pubmed: [19444916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19444916/).
17. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, et al. The janus face of immunosuppression — de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int.* 2007; 71(12): 1271–1278, doi: [10.1038/sj.ki.5002154](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002154), indexed in Pubmed: [17332737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17332737/).
18. Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H, et al. Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: A nationwide population-based study. *Am J Hematol.* 2016; 91(11): 1069–1075, doi: [10.1002/ajh.24490](https://doi.org/10.1002/ajh.24490), indexed in Pubmed: [27428296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428296/).
19. Molderings GJ, Zienkiewicz T, Homann J, et al. Risk of solid cancer in patients with mast cell activation syndrome: Results from Germany and USA. *F1000Res.* 2017; 6: 1889, doi: [10.12688/f1000research.12730.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.12730.1), indexed in Pubmed: [29225779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225779/).
20. Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S, et al. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy.* 2019; 74(1): 53–63, doi: [10.1111/all.13657](https://doi.org/10.1111/all.13657), indexed in Pubmed: [30390314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390314/).
21. Kopeć-Szłęczak J. Mastocyty i ich znaczenie w procesach odpornościowych i nowotworowych. *J Transf Med.* 2015; 8: 49–59.
22. Tóth-Jakatics R, Jimi S, Takebayashi S, et al. Cutaneous malignant melanoma: correlation between neovascularization and peritumor accumulation of mast cells overexpressing vascular endothelial growth factor. *Hum Pathol.* 2000; 31(8): 955–960, doi: [10.1053/hupa.2000.16658](https://doi.org/10.1053/hupa.2000.16658), indexed in Pubmed: [10987256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987256/).
23. Todd P, Garioch J, Seywright M, et al. Malignant melanoma and systemic mastocytosis—a possible association? *Clin Exp Dermatol.* 1991; 16(6): 455–457, doi: [10.1111/j.1365-2230.1991.tb01235.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1991.tb01235.x), indexed in Pubmed: [1806323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1806323/).
24. Okun M, Bhawan J. Combined melanocytoma-mastocytoma in a case of nodular mastocytosis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1979; 1(4): 338–347, doi: [10.1016/s0190-9622\(79\)70027-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(79)70027-2).
25. Hägglund H, Sander B, Gülen T, et al. Increased risk of malignant melanoma in patients with systemic mastocytosis? *Acta Derm Venereol.* 2014; 94(5): 583–584, doi: [10.2340/00015555-1788](https://doi.org/10.2340/00015555-1788), indexed in Pubmed: [24473924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473924/).
26. Donati P, Paolino G, Donati M, et al. Cutaneous mastocytosis combined with eruptive melanocytic nevi and melanoma. Coincidence or a linkage in the pathogenesis? *J Dermatol Case Rep.* 2014; 8(3): 70–74, doi: [10.3315/jdcr.2014.1179](https://doi.org/10.3315/jdcr.2014.1179), indexed in Pubmed: [25324908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25324908/).
27. Longley BJ, Morganroth GS, Tyrrell L, et al. Altered metabolism of mast-cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis. *New Engl J Med.* 1993; 18(328): 1302–1307, doi: [10.1056/NEJM199305063281803](https://doi.org/10.1056/NEJM199305063281803), indexed in Pubmed: [7682288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7682288/).
28. Vojvodic A, Vlaskovic-Jovicevic T, Vojvodic P, et al. Melanoma and mastocytosis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(18): 3050–3052, doi: [10.3889/oamjms.2019.772](https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.772), indexed in Pubmed: [31850121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31850121/).