

Skuteczna terapia midostauryną u pacjenta z agresywną mastocytozą układową

Effective midostaurin treatment in a patient with aggressive systemic mastocytosis

Karolina Chromik¹, Patrycja Rozwadowska², Grzegorz Helbig¹

¹Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Studenckie Koło Naukowe, Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Chromik K, Rozwadowska P, Helbig G. Effective midostaurin treatment in a patient with aggressive systemic mastocytosis. *Hematol Clin Pract.* 2021; 12(2): 72–76, DOI: 10.5603/HCP.2021.0012.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Mastocytoza układowa (SM) jest rzadką chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, której przyczyną jest mutacja somatyczna w obrębie genu KIT, prowadząca do nadmiernej proliferacji patologicznych komórek tucznych. Skutkuje to nieprawidłowym gromadzeniem się mastocytów w skórze lub innych narządach. Wyróżnia się SM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN), agresywną SM (ASM) i białaczkę z komórek tucznych (MCL), wszystkie powyższe określane są jako zaawansowana SM (AdvSM). Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu ASM w Polsce pozostaje kladrybina, która jednak nie posiada rejestracji w tym wskazaniu w odróżnieniu od inhibitora wielokinazowego — midostauryny oraz imatynibu. Ten ostatni lek może być zastosowany w przypadku pacjenta, u którego nie stwierdza się mutacji c-KIT D816V lub status tej mutacji pozostaje nieznany.

W pracy opisano 61-letnią kobietę z ASM, której towarzyszyła pancytopenia, hepatosplenomegalia i włóknienie szpiku z uogólnioną sklerotyzacją struktur kostnych. Chora rozpoczęła leczenie kladrybiną, jednak ze względu na brak efektu po 3 cyklach, w kolejnej linii zastosowano midostaurynę. Początkowo u chorej wystąpiła neutropenia, co było powodem redukcji dawki leku. Na dalszych etapach leczenia obserwowano poprawę parametrów morfotycznych krwi i regresję zmian narządowych. Pacjentka uzyskała częściową odpowiedź na leczenie, a lek był dobrze tolerowany. Midostauryna stanowi obiecującą opcję leczenia u pacjenta z ASM i nieskutecznością kladrybiny.

Słowa kluczowe: agresywna mastocytoza układowa, kladrybina, midostauryna

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 87–92

Abstract

Systemic mastocytosis (SM) is a rare neoplastic disease of the haematopoietic system characterized by the presence of a somatic mutation in the KIT gene, leading to excessive proliferation of pathological mast cells. This results in abnormal growth of mast cells in the skin and other organs. There are following variants of SM: SM with an associated haematological neoplasm (SM-AHN),

Adres do korespondencji: Karolina Chromik, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Henryka Dąbrowskiego 25, 40–032 Katowice, tel. +48 32 259 12 81, faks +48 32 255 49 85, e-mail: karolina.t11@wp.pl

aggressive SM (ASM) and mast cell leukaemia (MCL), they all are referred to as advanced SM (AdvSM). The drug of choice in the treatment of ASM in Poland is cladribine, which, however, is not approved in this indication, unlike the multikinase inhibitor — midostaurin and imatinib. The latter drug can be used when c-KIT D816V mutation remains negative or unknown.

A 61-year-old female with ASM, accompanied by pancytopenia, hepatosplenomegaly and bone marrow fibrosis with sclerotic bone lesions was reported. The patient was initially treated with cladribine, but due to lack of efficacy after 3 cycles, midostaurin was used as a second option. Initially, the patient developed neutropenia, which led to dose reduction. Treatment continuation resulted in improvement of blood counts and regression of organ changes. Finally, the patient achieved a partial response and the drug was well tolerated. Midostaurin remains a promising treatment option in a patient with ASM and cladribine ineffectiveness.

Key words: aggressive systemic mastocytosis, cladribine, midostaurin

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 87–92

Wprowadzenie

Mastocytoza jest rzadką chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, która zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 r. należy do grupy nowotworów mieloidalnych [1]. Dokładna częstość występowania i chorobowość nie jest znana, ale na podstawie retrospektywnych europejskich badań szacuje się, że mastocytoza występuje u 1 na 10 000 osób [2]. Objawy u pacjentów z mastocytozą są różnorodne i w zależności od postaci choroby mogą ograniczać się do zmian skórnych lub mogą mieć charakter układowy, wynikający z nacieczenia narządów z ich dysfunkcją. Wśród mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) wyróżniamy następujące postaci: indolentną mastocytozę układową (ISM, *indolent systemic mastocytosis*), tłącą się mastocytozę układową (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*), mastocytozę układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*), agresywną mastocytozę układową (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*) i białaczkę mastocytową (MCL, *mast cell leukemia*). Postacie SM-AHN, ASM i MCL zaliczamy do zaawansowanej SM (AdvSM, *advanced systemic mastocytosis*) [1]. U niemal wszystkich pacjentów, niezależnie od podtypu choroby, stwierdza się obecność autoaktywującej mutacji somatycznej w obrębie genu *KIT*. W 90% przypadków jest to mutacja D816V. Pozostałe mutacje genu *KIT* (tj. V560G, D815K, D816Y) występują sporadycznie [3]. Kryteria mastocytozy układowej przedstawiono w tabeli 1 [1]. Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna zostać podjęta na podstawie obecności lub braku tak zwanych objawów B i C — tabela 2 [1].

Lekiem pierwszego wyboru w terapii pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową na świecie jest midostauryna, natomiast w Polsce — kladrybina, która nie ma rejestracji w tym wskazaniu. Inne możliwości terapeutyczne obejmują peginterferon alfa, imatynib (gdy nie stwierdza się obecności mutacji *c-KIT* D816V lub status tej mutacji pozostaje nieznany) albo hydroksykarbamid [4].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 61, po raz pierwszy została przyjęta na oddział hematologii w czerwcu 2019 roku z powodu pancytopenii. W wywiadzie obfite, przedłużone krwawienie po planowym zabiegu ginekologicznym w 2006 roku, od tamtej pory pacjentka pozostawała pod kontrolą lekarza hematologa. Z powodu nasilających się dolegliwości bólowych o charakterze ucisku pod lewym łukiem żebrowym w październiku 2014 roku zgłosiła się do lekarza internisty, w badaniu przedmiotowym śledziona wystająca na około 3 cm spod łuku żebrowego. W wykonanej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy uwidoczniło powiększoną śledzionę (w wymiarze dwubiegunowym 153 mm), poza tym wynik badania w normie. W kontrolnym badaniu CT w marcu 2019 roku, przy dodatkowo w badaniu przedmiotowym wyczuwalnej wątrobie, śledziona w wymiarze dwubiegunowym 140 mm, wątroba znacznie powiększona, w wymiarze przednio-tylnym (AP, *anterior-posterior*) 203 mm. Ponadto w ocenie miednicy uwagę zwracała uogólniona sklerotyzacja struktur kostnych dotycząca głównie kości biodrowych, a w klatce piersiowej pojedyncze podopłucnowe guzki w obu płucach oraz dość liczne niepowiększo-

Tabela 1. Kryteria rozpoznania mastocytosis układuowej (SM, *systemic mastocytosis*) [1]

Kryteria większe	Kryteria mniejsze
Obecność wielogniskowych nacieków z komórek tłuszczowych (≥ 15 w agregacie) w materiale biopsyjnym szpiku kostnego lub innych narządów poza skórą	Nieprawidłowa morfologia (komórki wrzecionowate) $> 25\%$ komórek tłuszczowych w trepanobiopsji szpiku lub innym narządzie poza skórą lub $> 25\%$ wszystkich komórek tłuszczowych w aspiracie szpiku kostnego, które wykazują morfologię niedojrzałą lub atypową
	Obecność aktywującej mutacji w kodonie 816 genu <i>c-KIT</i> (zwykle mutacja D816V) w szpiku kostnym, krwi obwodowej lub materiale pobranym z innego narządu poza skórą
	Ekspresja antygenu CD25 z lub bez obecności antygenu CD2 na powierzchni komórek tłuszczowych izolowanych ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub innego narządu poza skórą
	Zwiększone stężenie 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	

Tabela 2. Objawy B i C [1]

Objawy B	Objawy C
Obecność nacieku z komórek tłuszczowych w obrębie szpiku ($> 30\%$) w formie ogniskowych, gęstych agregatów ze stężeniem całkowitym tryptazy we krwi > 200 ng/ml	Nieprawidłowa funkcja szpiku pod postacią jedno- lub wieloliniowej cytopenii (PLT $< 100 \times 10^9/l$, Hb < 10 g/dl ANC $< 1 \times 10^9/l$)
Obecność objawów dysplazji lub mieloproliferacji w linii innej niż linia komórek tłuszczowych, niespełniających jednak kryterium rozpoznania innego nowotworu układu krwiotwórczego przy prawidłowych wynikach morfologii i rozmazu krwi	Hepatomegalia w badaniu przedmiotowym ze wzrostem aktywności enzymów wątrobowych z wodobrzuszem i/lub nadciśnieniem wrotnym
Hepatomegalia bez zaburzenia funkcji wątroby i/lub splenomegalia w badaniu przedmiotowym bez cech hipersplenizmu i/lub powiększenie węzłów chłonnych w badaniu przedmiotowym lub obrazowym (> 2 cm)	Powiększenie śledziony w badaniu przedmiotowym z cechami hipersplenizmu
	Zajęcie układu kostnego z dużymi ogniskami osteolizy z towarzyszącymi patologicznymi złamaniami lub bez nich (osteoporoza z złamaniami kości nie jest objawem typu C)
	Zaburzenia wchłaniania z utratą masy ciała
	Zagrażające życiu uszkodzenie innego narządu lokalnym naciekiem komórek tłuszczowych

ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba neutrofilii; Hb — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi

ne węzły chłonne w śródpiersiu do 7 mm w osi krótkiej. Od maja 2019 roku w morfologii obserwowano pancytopenię [płytki krwi (PLT, *platelets*) = $120 \times 10^9/l$, hemoglobina (Hb) = 9,7 g/dl, białe krwinki (WBC, *white blood cells*) = $2,9 \times 10^9/l$, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC, *absolute neutrophil count*) = $1,34 \times 10^9/l$]. W toku badań wykluczono niedobory witaminy B12, kwasu foliowego i żelaza. Celem poszerzenia diagnostyki, z podejrzeniem nowotworu układu krwiotwórczego, pacjentka została skierowana na oddziału hematologii.

W trakcie pierwszej hospitalizacji w czerwcu 2019 roku w morfologii obserwowano dalsze spadki

wartości morfotycznych krwi (PLT = $100 \times 10^9/l$, Hb = 8,5 g/dl, WBC = $2,4 \times 10^9/l$, ANC = $1,15 \times 10^9/l$). W rozmazie krwi obwodowej i wynikach badań biochemicznych nie stwierdzono istotnych odchyśleń. Palpacyjnie śledziona wystająca na 5 cm spod łuku żeberowego. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej powiększona śledziona (w wymiarze dwubiegunowym 178 mm), wątroba o wymiarach jak poprzednio. Aspiracja szpiku trudna, szpik bezgrudkowy, nie do oceny cytologicznej, wykonano trepanobiopsję szpiku. Immunofenotypowo wykluczono obecność komórek blastycznych, stwierdzono 28,6% mastocytów o patologicznym

fenotypie CD117+, CD2+/CD25+. W ocenie histopatologicznej szpiku we wszystkich przestrzeniach międzybełczkowych stwierdzono rozlane włóknienie retikulino-III stopnia oraz ogniskowe włóknienie kolagenowe I stopnia (Masson +). Ponadto około 80% szpiku zajmowały gęste, rozlane, wieloogniskowe nacieki z komórek tucznych (CD117+), w których dominowały komórki wrzecionowate. W badaniu z zastosowaniem reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) krwi obwodowej wykluczono obecność onkogenów JAK2 V617F i BCR/ABL.

Podczas kolejnego pobytu w morfologii stabilna pancytopenia (PLT = $114 \times 10^9/l$, Hb = 9,7 g/dl, WBC = $3,4 \times 10^9/l$, ANC = $2,6 \times 10^9/l$), rozmaz krwi obwodowej w normie. W wynikach badań biochemicznych zwracała uwagę nieznacznie zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP, *alkaline phosphatase*) = 154,5 j.m./l, N: 30–120). Potwierdzono u chorej obecność mutacji D816V w obrębie genu *KIT* w szpiku kostnym za pomocą RT-PCR oraz stwierdzono zwiększone stężenie tryptazy w surowicy (245 ng/ml, N: < 11,4 ng/ml). U pacjentki w leczeniu I linii zastosowano kładrybinę (2-CdA) w dawce 0,14 mg/kg m.c. przez 5 dni (50 mg kładrybiny/cykl). Leczenie było dość dobrze tolerowane, jednak pacjentka w okresie pomiędzy hospitalizacjami wymagała substytucji koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Po 3 cyklach terapii 2-CdA w morfologii wykazano pogłębiającą się pancytopenię (PLT = $88 \times 10^9/l$, Hb = 8,1 g/dl, WBC = $2,56 \times 10^9/l$, ANC = $1,28 \times 10^9/l$), pacjentka częściej pozostawała zależna od przetoczeń KKCz, w ciągu 8 tygodni wymagała podania 4 j. KKCz. W wynikach badań dodatkowych zwracały uwagę cechy hemolizy: zwiększone stężenie bilirubiny wolnej (23,54 $\mu\text{mol/l}$, N: 1,7–17,7), zmniejszone stężenie haptoglobiny (< 0,07 g/l, N: 0,3–2), zwiększona retikulocytoza (6,94%, N: 0,5–2). W badaniu palpacyjnym śledziona sięgająca dołu biodrowego. W USG jamy brzusznej stwierdzono progresję wielkości śledziona (220 mm), wątroba AP 160 mm. Z powodu hemolizy do leczenia włączono prednizon w dawce 20 mg/dobę. Kontrolne stężenie tryptazy po 3 cyklach leczenia kładrybiną 142 $\mu\text{g/l}$.

Wobec cech progresji mastocytozy w połowie maja 2020 roku zmieniono leczenie na midostaurynę w dawce 2 \times 100 mg/dobę. Po miesiącu stosowania leku w morfologii stwierdzono PLT = $112 \times 10^9/l$, Hb = 9,3 g/dl, WBC = $1,7 \times 10^9/l$, ANC = $0,98 \times 10^9/l$. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)

z powodu neutropenii odstawiono lek na okres dwóch tygodni, a po osiągnięciu wartości ANC > $1,0 \times 10^9/l$ włączono ponownie midostaurynę w dawce zredukowanej 2 \times 50 mg/dobę. Tolerancja leczenia dobra; pacjentka nie wymagała przetoczeń krwi i jej składników. Ponadto nie zaobserwowano u chorej podczas pół roku stosowania leku żadnych działań niepożądanych. Chora pozostaje pod kontrolą poradni hematologicznej, monitorowana co najmniej raz w miesiącu. Podczas ostatniej oceny stanu choroby stwierdzono stabilne wartości parametrów morfotycznych, w USG jamy brzusznej znaczną regresję wielkości wątroby i śledziona (wątroba w wymiarze AP 115 mm, śledziona w wymiarze dwubiegunowym 132 mm). Pacjentka neguje jakiegokolwiek dolegliwości i skutki uboczne leku. Wobec dobrego efektu leczenia przy braku działań niepożądanych utrzymano dawkę leku 2 \times 50 mg/dobę. Chora aktualnie nie wyraża zgody na zaproponowaną procedurę allotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dyskusja

Agresywna mastocytoza układowa jest rzadką postacią mastocytozy układowej, stanowiącą około 5% wszystkich przypadków SM [5]. Rozpoznanie ASM niejednokrotnie stanowi poważne wyzwanie diagnostyczne nawet dla doświadczonych klinicystów, ponieważ u większości chorych nie występują typowe zmiany skórne, a objawy układowe są mało charakterystyczne. Rokowanie w tym podtypie jest znacznie gorsze niż w ISM czy SSM. Mediana przeżycia wynosi około 41 miesięcy, a ryzyko transformacji do ostrej białaczki 5% [6].

U każdego pacjenta z podejrzeniem SM należy ocenić rozmaz krwi obwodowej celem wykluczenia obecności towarzyszącego/innego nowotworu hematologicznego lub w poszukiwaniu komórek tucznych. W opisywanym przypadku we krwi obwodowej nie stwierdzono odchyłań. Następnym krokiem w ocenie przyczyny pancytopenii i hepatosplenomegalii jest badanie szpiku kostnego. Typowo u pacjentów z SM w badaniu histopatologicznym stwierdza się wrzecionowate komórki tuczne, a nacieki mastocytami są przeplatane komórkami limfocytarnymi, granulocytami eozynofilowymi i komórkami plazmatycznymi. Nacieki często gromadzą się wokół naczyń krwionośnych, a towarzyszy im gęsta sieć włókien retikuliny. U większości chorych w naciekach komórek tucznych obserwuje się nadmierną angiogenezę. Składnik limfocytarny może być bardzo wyraźny w niektórych przypadkach, tak że począt-

kowo można błędnie podejrzewać rozpoznanie indolentnego chłoniaka niezziarnicznego, zwłaszcza w postaci ISM. Pacjenci z jednym z agresywnych podtypów SM mogą wykazywać liczniejsze, większe i czasami zlewające się nacieki mastocytarne. Rozległej infiltracji szpiku kostnego może towarzyszyć cytopenia, obejmująca wszystkie elementy komórkowe krwi [7]. Wykazano, że nowotworowe mastocyty szpiku kostnego wytwarzają czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, co jest zgodne z opisanym powyżej stwierdzeniem nadmiernej angiogenezy. Włóknienie szpiku jest szczególnie nasilone w postaciach AdvSM, co zaobserwowano u opisywanej pacjentki [8]. Hepatosplenomegalia występuje u połowy pacjentów z SM, a jej diagnostyka stanowi trudność, ponieważ jako objaw niespecyficzny może świadczyć o innych chorobach układowych niż nowotwory układu krwiotwórczego, wliczając w to schorzenia autoimmunologiczne, sercowo-naczyniowe, lite nowotwory/przerzuty czy choroby infekcyjne [9]. Wyniki badań obrazowych, takich jak rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) czy TK są mało charakterystyczne dla mastocytosy, a podejrzane nowotworowo zmiany w wątrobie bądź śledzionie w pierwszej kolejności wymagają różnicowania ze zmianami metastatycznymi. Hepatosplenomegalia występująca u pacjentki wynikała najpewniej z naciekania wątroby i śledziony przez komórki tuczne, co pogorszyło funkcje tych narządów. W efekcie uszkodzenia wątroby obserwowano podwyższoną aktywność fosfatazy alkalicznej. To odchylenie często występuje u pacjentów z SM [10]. Naukowcy z Mayo przeanalizowali 580 pacjentów z SM. Liczba płytek $< 150 \times 10^9/l$, niedokrwistość poniżej normy skorygowanej o płeć i zwiększona aktywność ALP to 3 niezależne od wieku i kategorii morfologicznej czynniki ryzyka, które determinowały przeżycie zarówno w przypadku ISM/SSM, jak i zaawansowanej SM [11].

Należy zwrócić uwagę na występowanie u opisywanej chorej uogólnionej sklerotyzacji struktur kostnych, ponieważ zmiany te występują tylko w około 1/3 przypadków ASM [10]. W każdym przypadku wymagałyby one jednak potwierdzenia histologicznego.

W terapii, niezależnie od rodzaju SM, należy przede wszystkim unikać czynników, które mogą aktywować komórki tuczne, między innymi substancji uczulających, oraz leczyć pacjentów objawowo. Midostauryna jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej FLT3 i wykazuje aktywność przeciwko zmutowanym formom kinazy tyrozynowej receptora protoonkogenu *KIT* w zaawansowanych posta-

ciach choroby [12]. Pacjentka w pierwszej kolejności była leczona kladrybiną (2-CdA). Kladrybina do czasu pojawienia się na rynku midostauryny była lekiem I wyboru ze względu na dużą skuteczność obserwowaną we wszystkich wariantach AdvSM. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie wynoszą 50–60% w zależności od wariantu SM i są nieco wyższe u chorych na SM-AHN w porównaniu z chorymi na ASM. Dotychczas nie przeprowadzono badań, które umożliwiłyby bezpośrednie porównanie kladrybiny z midostauryną co do skuteczności leczenia AdvSM [13]. Pacjentka dobrze tolerowała wlew leku, jednak pomiędzy kolejnymi cyklami obserwowano pogłębiającą się pancytopenię, a pacjentka stała się zależna od przetoczeń KKCz. Dodatkowo w badaniach laboratoryjnych wystąpiła hemoliza. Cechy progresji mastocytosy zadecydowały o zmianie leczenia i przejściu na terapię midostauryną. Po miesiącu jej stosowania z powodu neutropenii lek musiał zostać czasowo odstawiony. U opisywanej pacjentki neutropenia ciężka III stopnia była jedynym objawem niepożądanym leczenia midostauryną. Objaw ten występuje u 24% pacjentów. Statystycznie leczeniu midostauryną najczęściej towarzyszą objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), w drugiej kolejności cytopenie obwodowe [14]. W badaniu rejestracyjnym midostauryny, obejmującym 89 chorych (16 na ASM, 57 na SM-AHN oraz 16 na MCL), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, wymioty i biegunka o niskim nasileniu. Nowa lub pogarszająca się neutropenia III lub IV stopnia, niedokrwistość i trombocytopenia wystąpiły odpowiednio u 24%, 41% i 29% pacjentów, głównie u osób z wcześniej występującą cytopenią. Całkowity odsetek odpowiedzi w tym badaniu wyniósł 60%. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 28,7 miesiąca, a mediana czasu wolnego od progresji 14,1 miesiąca [15].

Podsumowanie

Midostauryna pozostaje skutecznym lekiem u pacjenta z zaawansowaną mastocytosą i wcześniejszą nieskutecznością kladrybiny.

Piśmiennictwo

1. 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-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544), indexed in Pubmed: 27069254.
2. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014; 166(4): 521–528, doi: [10.1111/bjh.12916](https://doi.org/10.1111/bjh.12916), indexed in Pubmed: 24761987.

3. 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. *Blood*. 2006; 108(7): 2366–2372, doi: [10.1182/blood-2006-04-015545](https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-015545), indexed in Pubmed: [16741248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16741248/).
4. 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. *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/).
5. Pieri L, Bonadonna P, Elena C, et al. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(7): 692–699, doi: [10.1002/ajh.24382](https://doi.org/10.1002/ajh.24382), indexed in Pubmed: [27060898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27060898/).
6. 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/).
7. Horny HP, Valent P. Histopathological and Immunohistochemical Aspects of Mastocytosis. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002; 127(2): 115–117, doi: [10.1159/000048180](https://doi.org/10.1159/000048180).
8. Horny HP, Valent P, Horny HP, et al. Recent advances in mastocytosis research. Summary of the Vienna Mastocytosis Meeting 1998. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999; 120(1): 1–7, doi: [10.1159/000024214](https://doi.org/10.1159/000024214), indexed in Pubmed: [10529583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529583/).
9. Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17(2): 125–132, doi: [10.1097/MOH.0b013e3283366c59](https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283366c59), indexed in Pubmed: [20075725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20075725/).
10. 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. *Leukemia*. 2016; 30(12): 2342–2350, doi: [10.1038/leu.2016.190](https://doi.org/10.1038/leu.2016.190), indexed in Pubmed: [27416984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416984/).
11. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2964–2972, doi: [10.1182/bloodadvances.2018026245](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026245), indexed in Pubmed: [30413432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413432/).
12. 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. *Leukemia*. 2018; 32(2): 470–478, doi: [10.1038/leu.2017.234](https://doi.org/10.1038/leu.2017.234), indexed in Pubmed: [28744009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28744009/).
13. Pardanani 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/).
14. Stone RM, Manley PW, Larson RA, et al. Midostaurin: its odyssey from discovery to approval for treating acute myeloid leukemia and advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv*. 2018; 2(4): 444–453, doi: [10.1182/bloodadvances.2017011080](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017011080), indexed in Pubmed: [29487059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487059/).
15. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, Akin C, 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/).