

Agresywna mastocytoza układowa oporna na leczenie

Treatment-resistant aggressive systemic mastocytosis

Karolina Chromik¹, Paulina Lis², Patryk Węglarz¹, Grzegorz Helbig¹

¹Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

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

Streszczenie

Mastocytoza układowa (SM) jest rzadką chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, spowodowaną nadmierną proliferacją patologicznych komórek tucznych, które gromadząc się w różnych narządach, doprowadzają do uszkodzenia wielonarządowego. Przebieg choroby może być przewlekły, wymagający jedynie leczenia objawowego lub agresywny, kiedy konieczne jest zastosowanie terapii cytoredukcyjnej.

W pracy opisano przypadek 79-letniego mężczyzny z zaawansowaną agresywną mastocytozą układową. Chory początkowo otrzymał 2 cykle kladrybiny, jednak ze względu na progresję choroby w II linii leczenia wdrożono midostaurynę. Dawka leku była zredukowana ze względu na nasiloną cytopenię, dodatkowo występowały nasilone działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Pomimo leczenia u pacjenta obserwowano pogorszenie stanu ogólnego i stała się zależność od substytucji preparatów krwiopochodnych, a w dalszym etapie doszło do niewydolności wielonarządowej i zgonu chorego.

Agresywna mastocytoza układowa może wyjściowo przebiegać ze znacznym zaawansowaniem choroby i opornością na zastosowane leczenie. Brak efektu terapeutycznego po podaniu kladrybiny i midostauryny wiąże się z bardzo złym rokowaniem i w konsekwencji krótkim okresem przeżycia.

Słowa kluczowe: mastocytoza układowa, midostauryna, kladrybina, oporność na leczenie

Hematologia 2021; 12, supl. C: C15–C20

Abstract

Systemic mastocytosis (SM) is a rare neoplastic disease of the haematopoietic system caused by an excessive proliferation of pathological mast cells which accumulate in various organs and lead to multi-organ damage. The course of the disease may be chronic, requiring only symptomatic treatment, or aggressive, when cytoreductive therapy is required.

The case study describes a 79-year-old male with advanced aggressive systemic mastocytosis. The patient initially received 2 cycles of cladribine, but due to disease progression, midostaurin was given as a second line of the treatment. The starting dose of the drug was reduced due to cytopenia. Additionally, severe gastrointestinal side effects were observed. Despite the treatment, the patient's

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

general condition deteriorated, he was constantly dependent on blood transfusion. Later, he developed multiple organ failure and eventually died.

Aggressive systemic mastocytosis may initially present at advanced disease stage and be associated with resistance to treatment. The lack of therapeutic effect after cladribine and midostaurin is associated with very poor prognosis and short survival.

Key words: systemic mastocytosis, midostaurin, cladribine, resistance to treatment

Hematologia 2021; 12, supl. C: C15–C20

Wprowadzenie

Mastocytoza to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się klonalną proliferacją i gromadzeniem nieprawidłowych komórek tucznych w narządach. Podłożem molekularnym choroby jest mutacja somatyczna w kodonie 816 genu receptora KIT. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) mastocytozę dzielimy na mastocytozę skórą (CM, *cutaneous mastocytosis*), mastocytozę układową (SM, *systemic mastocytosis*) i mięsaka mastocytowego (MCS, *mast cell sarcoma*). Do rozpoznania SM konieczne jest spełnienie 1 większego i 1 mniejszego lub 3 mniejszych kryteriów diagnostycznych według WHO z 2016 roku, przedstawionych w tabeli 1 [1]. Pacjent z SM może prezentować tzw. objawy B, kiedy zaawansowanie choroby jest niewielkie i nie występuje istotne uszkodzenie narządów, oraz objawy C — funkcja narządów jest upośledzona i chory kwalifikuje się do wdrożenia leczenia cytoredukcyjnego. Objawy B i C zostały przedstawione w tabeli 2 [1].

Agresywna mastocytoza układowa (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), rozpoznawana głównie u starszych osób, charakteryzuje się dysfunkcją szpiku kostnego z cytopenią i/lub powiększeniem wątroby z wodobrzuszem, powiększe-

niem śledziony z hipersplenizmem, zaburzeniami wchłaniania z utratą masy ciała oraz osteolizą z patologicznymi złamaniami (objawy C). Zwraca uwagę znaczny stopień wieloogniskowego lub rozproszonego zajęcia szpiku przy diagnozie, wynoszący najczęściej powyżej 30-procentowego nacieku wrzecionowatymi komórkami tuczными. Szacuje się, że wśród pacjentów z SM 12% ma postać agresywną choroby [2]. Mediana czasu przeżycia w postaci agresywnej wynosi około 3,5 roku, natomiast u części chorych można zaobserwować szybką progresję choroby i zgon w okresie 12–24 miesięcy od rozpoznania [3].

W niniejszej pracy przedstawiono opis pacjenta z ASM oporną na dwa najczęściej stosowane obecnie leki cytoredukcyjne.

Opis przypadku

Pacjent, lat 79, został przyjęty w styczniu 2020 roku na oddział hematologii z podejrzeniem mastocytozy. W wywiadzie od lipca 2018 roku narastające osłabienie, biegunki, wymioty i utrata około 20 kg masy ciała w okresie 4 miesięcy. W październiku 2018 roku w morfologii krwi wykazano umiarkowaną niedokrwistość [hemoglobina (Hgb) = 9 g/dl] z małopłytkowością: liczba płytek (PLT, *platelets*) = $60 \times 10^9/l$. Pacjent nie kontynuow-

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

Table 1. Diagnostic criteria for systemic mastocytosis according to the World Health Organization [1]

Kryterium większe	Kryteria mniejsze
Wieloogniskowe, gęste nacieki mastocytów (skupiska minimum 15 mastocytów) w trepanobiopsji szpiku kostnego i/lub biopsjach innych narządów (z wyjątkiem skóry)	Obecność atypowych mastocytów w rozmazach szpiku lub wrzecionowatych mastocytów w biopsjach narządów wewnętrznych (z wyjątkiem skóry) stanowiących > 25% wszystkich postaci mastocytów
	Obecność mutacji D816V genu <i>KIT</i> w szpiku lub innym narządzie (z wyjątkiem skóry)
	Mastocyty w szpiku kostnym, krwi lub innych narządach (z wyjątkiem skóry) wykazujące ekspresję CD2 i/lub CD25
	Stężenie tryptazy w surowicy > 20 ng/ml (nie dotyczy chorych z towarzyszącym mastocytozie innym nowotworem układu krwiotwórczego)

Tabela 2. Objawy mastocytozy układowej według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia [1]**Table 2.** Symptoms of systemic mastocytosis according to the criteria of the World Health Organization [1]

Objawy B	Objawy C
Powyżej 30% mastocytów w trepanobiopsji szpiku i/lub stężenie tryptazy w surowicy > 200 ng/ml	Cytopenie: neutropenia (ANC < 1000/ μ l) i/lub niedokrwistość (Hgb < 10 g/dl) i/lub małopłytkowość (PLT < 100 g/l)
Cechy dysplazji lub mieloproliferacji linii komórek niemastocytowych, ale niespełniające kryteriów rozpoznania innej choroby	Powiększenie wątroby z upośledzeniem funkcji, wodobrzuszem i/lub nadciśnieniem wrotnym
Powiększenie wątroby bez upośledzenia czynności biochemicznej i/lub powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym bez hipersplenizmu, i/lub powiększenie węzłów chłonnych w badaniu palpacyjnym lub obrazowym	Powiększenie śledziony w badaniu przedmiotowym i hipersplenizm Upośledzone wchłanianie z utratą masy ciała Rozległe zmiany osteolityczne i/lub złamania patologiczne kości

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

wał diagnostyki, okresowo wykonywał jedynie morfologię krwi. Stężenia hemoglobiny utrzymywały się w przedziale 8,8–9,4 g/dl, liczba PLT około $50\text{--}70 \times 10^9/l$. Z powodu znacznego osłabienia i wyniszczenia w grudniu 2019 roku pacjent był hospitalizowany w Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Rejonowego, gdzie wymagał przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) z powodu głębokiej niedokrwistości. Przy przyjęciu stwierdzono wówczas niewielką hepatosplenomegalię (wątroba wyczuwalna na 2 cm, śledziona na 1 cm spod łuków żeberowych). W morfologii poza niedokrwistością utrzymywała się małopłytkowość (PLT = $50 \times 10^9/l$) i prawidłowa liczba leukocytów. W badaniach dodatkowych wykazano wydłużony czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) = 17 s (norma: 9–13,6) i zwiększone stężenie D-dimerów (1983 ng/ml, N: 0–500). W badaniach biochemicznych obserwowano zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej (FA, *alkaline phosphatase*) = 160 j.m./l, (N: 30–120), zaburzenia elektrolitowe z hipokaliemią i hipomagnezją, niedobiałczenie (stężenie albuminy 2,8 g/dl, N: 3,5–5,2). W badaniach obrazowych stwierdzono hepatosplenomegalię wątroba w wymiarze przednio-tylnym (AP, *anterior-posterior*) 170 mm, śledziona w wymiarze dwubiegunowym 143 mm), cechy przebytych złamań trzonów kręgów piersiowych i lędźwiowych oraz osteopenię bez limfadenopatii. W ocenie cytologicznej szpiku wykluczono nacieki komórkami blastycznymi, stwierdzono dyskretne cechy dysplazji w linii erytroidalnej, obniżony odsetek megakariocytów oraz przewagę (> 50%) komórek limfoidalnych. W ocenie histologicznej szpiku stwierdzono drobnoguzkowy, około 20-procentowy nacieki złożony z owalnych komórek tucznych. Nie potwierdzono cech dysplazji ani obecności limfo-

cytów. Pacjenta w trybie pilnym skierowano na oddział hematologii celem poszerzenia diagnostyki i leczenia.

Przy przyjęciu na oddział hematologii w styczniu 2020 roku pacjent w stanie ciężkim, 2.–3. stopnia skali sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), zgłaszał obniżenie apetytu, znaczne osłabienie, okresowo zawroty głowy, świąd całej skóry, zwłaszcza w godzinach nocnych i po kąpieli, oraz obfite nocne poty. W badaniu fizykalnym cechy niedożywienia z indeksem masy ciała (BMI, *body mass index*) 17,5; bladeść skóry, bez widocznej wysypki na skórze. Wątroba wystająca na około 3 cm spod łuku żeberowego, śledziona na 1–2 cm, obrzęki ciastowate kończyn dolnych. W morfologii krwi niedokrwistość i małopłytkowość przy prawidłowej liczbie leukocytów (Hgb = 8,4 g/dl, PLT = $56 \times 10^9/l$, leukocyty = $8,09 \times 10^9/l$). W rozmazie krwi obwodowej przewaga segmentów (42%), znaczna eozynofilia (31%). Pozostałe komórki rozmazu stanowiły małe limfocyty (23%) i monocyty (4%). W wynikach badań dodatkowych zaburzenia koagulologiczne (PT = 18 s, D-dimery = 3251 ng/ml), zwiększona aktywność FA (156 j.m./l). Stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 196 ng/ml (N: < 11,4 ng/ml). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wątroba w wymiarze AP 175 mm, śledziona w wymiarze dwubiegunowym 145 mm. W radiogramie kości stwierdzono obustronnie rozsiane, drobnopunktowe ogniska niewielkiego rozrzedzenia utkania kostnego w trzonach kości ramiennych i cechy zmniejszonej mineralizacji. Poza tym bez odchyień. W ocenie cytologicznej szpiku kostnego wykazano 31-procentowy nacieki wrzecionowatymi komórkami o morfologii mastocyta. Ponadto wśród komórek układu granulocytarnego 17,5% stanowiły segmenty neutrofilowe,

a 4,5% eozynofile. Nie zaobserwowano ewidentnych cech dysplazji. W badaniu cytometrii przepływowej aspiratu szpiku immunofenotypowo wykryto 5,4% mastocytów o nieprawidłowym fenotypie CD117+, CD2-/+, CD25+. Potwierdzono obecność mutacji D816V w obrębie genu *KIT* w szpiku kostnym za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*). FIP1L1-PDGFR α był ujemny na podstawie RT-PCR we krwi obwodowej. U chorego rozpoznano ASM i rozpoczęto leczenie cytoredukcyjne z zastosowaniem kladrybiny (2-CdA) w dawce indywidualizowanej 0,01 mg/kg kg m.c. ze względu na zły stan ogólny, to jest 5 mg dożylnie przez 5 dni (25 mg kladrybiny/cykl). Tolerancja leczenia była dość dobra, pacjent podczas pobytu wymagał suplementacji preparatów krwi. Łącznie chory otrzymał 2 cykle 2-CdA. W kwietniu 2020 roku w morfologii wykazano pogłębiającą się małopłytkowość i niedokrwistość (PLT = $40 \times 10^9/l$, Hgb = 7,7 g/dl). Pacjent był zależny od przetoczeń KKCz. W badaniu przedmiotowym nadal obserwowano hepatosplenomegalię i postępujące wyniszczenie. Ze względu na brak efektu dotychczasowego leczenia, podano midostaurynę (Rydapt[®], Novartis) w dawce 2×50 mg doustnie (dawka leku zredukowana ze względu na towarzyszącą duopenię). Tolerancja leczenia zła — już w pierwszej dobie terapii u chorego obserwowano biegunki, które po zastosowaniu leczenia objawowego ustąpiły. Pacjent pozostawał pod kontrolą Poradni Hematologicznej, regularnie przyjmował lek. Po ponad tygodniu stosowania midostauryny zgłosił nasilenie nudności, wymiotów i biegunek, pomimo profilaktyki i leczenia objawowego. Lek odstawiono na tydzień, dzięki czemu uzyskano ustąpienie dolegliwości. Po tygodniu przerwy ponownie włączono midostaurynę w dawce jak dotąd 2×50 mg doustnie. W kontrolnej morfologii pomimo stosowania leku nadal głęboka duopenia, pacjent pozostawał zależny od przetoczeń KKCz i koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Niestety stan ogólny pacjenta stopniowo pogarszał się, postępowo ogólne wyniszczenie, fizycznie nasilająca się hepatosplenomegalia, pacjent coraz częściej wymagał przetoczeń krwi i jej składników. Ostatni raz zgłosił się do Poradni Hematologicznej w pierwszej połowie czerwca 2020 roku po 2 miesiącach stosowania midostauryny. Pacjent wyniszczony, osłabiony, ECOG 4, poruszał się na wózku inwalidzkim. W badaniu przedmiotowym wątroba wystająca na 5–6 cm, śledziona 4 cm spod łuków żeberowych, obrzęki podudzi. Chory skarżył się na biegunki, nudności

i wymioty przy stosowaniu midostauryny ze słabą poprawą po lekach objawowych. Wobec progresji narządowej pomimo leczenia midostauryną, przy istotnych działaniach niepożądanych, lek odstawiono i pacjenta poinformowano o wyczerpaniu opcji terapeutycznych i wdrożonym leczeniu paliatywnym. Pacjent pozostawał pod obserwacją lekarza rodzinnego, po 2 tygodniach zmarł w domu.

Dyskusja

Agresywna mastocytoza układowa to heterogenna, rzadka choroba proliferacyjna, w przebiegu której dochodzi do namnażania się mastocytów, czyli komórek tłuszcznych. Wraz z białaczką z komórek tłuszcznych (MCL, *mast cell leukemia*) i układową mastocytozą z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*), ASM wchodzi w skład zaawansowanych układowych mastocytoz (AdvSM, *advanced systemic mastocytosis*) [1]. Mastocyty, ulegając degranulacji, uwalniają ze swoich ziarnistości liczne mediatory. Substancje uwolnione przez mastocyt powodują degradację składników istoty międzykomórkowej, poszerzenie kapilar, napływ granulocytów, skutkiem czego jest powstanie miejscowego i uogólnionego stanu zapalnego [4], co u opisywanego pacjenta manifestowało się obniżeniem apetytu, znacznym osłabieniem z zawrotami głowy, uogólnionym świądem skóry i obfitymi nocnymi potami. Obecność mutacji D816V w obrębie genu *KIT*, ocena histopatologiczna szpiku kostnego oraz zwiększone stężenie tryptazy w surowicy pozwoliły na postawienie w tej sytuacji rozpoznania ASM zgodnie z kryteriami WHO z 2016 roku [1]. Poza leczeniem objawowym w SM stosuje się terapię mającą na celu ograniczenie liczby komórek tłuszcznych i przywrócenie prawidłowego funkcjonowania narządów z poprawą jakości życia. W leczeniu pierwszego rzutu u omawianego chorego zastosowano kladrybinę (2-CdA). Pierwszy opis skuteczności 2-CdA w leczeniu pacjenta z AdvSM został opublikowany przez Tefferi i wsp. [5] w 2001 roku i dotyczył 57-letniego mężczyzny, u którego po zastosowaniu 4 cykli $0,13$ mg/kg m.c. przez 5 dni uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych i znaczną redukcję ilości mastocytów w szpiku kostnym. W oparciu o tą obserwację Kluijn-Nelemans i wsp. [6] potwierdzili skuteczność 2-CdA w leczeniu pacjentów z AdvSM. Kladrybina, jako inhibitor zasad purynowych, hamuje zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* proliferację nowotworowo zmienionych komórek tłuszcznych, niezależnie od obecności mutacji *KIT*

816V. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem 2-CdA, należy mielo- i immunosupresja z występowaniem zakażeń oportunistycznych [7]. Leczenie 2-CdA nie zawsze przynosi zamierzone efekty, w związku z czym decyzja o jej podaniu musi zostać poprzedzona oceną ryzyka i korzyści. W badaniu *Mayo Clinic*, 16 chorych z zaawansowaną mastocytozą układową otrzymywało 2-CdA. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na zastosowaną terapię (ORR, *overall response rate*) wyniósł 50%, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 11 miesięcy [8]. W badaniu grupy francuskiej analizie poddano 68 pacjentów, w tym 1 z agresywną postacią mastocytozy układowej. ORR u pacjentów z ASM wyniósł 43%, a mediana czasu trwania odpowiedzi 2,5 roku. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były cytopenie i infekcje oportunistyczne [9]. Podobne wyniki uzyskano w naszym ośrodku, gdzie retrospektywnie oceniono 9 pacjentów z AdvSM (ASM = 7, SM-AHN = 2), leczonych 2-CdA w dawce 0,14 mg/kg m.c./dzień przez 5 dni z medianą dawki na cykl 45 mg. Pacjenci otrzymali od 1–7 cykli leku (mediana 6). W grupie tej ORR wyniósł 66% (6/9 chorych), w tym 3 pacjentów z częściową odpowiedzią (PR, *partial response*) i 3 z poprawą kliniczną (CI, *clinical improvement*). Mediana czasu otrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,98 roku (zakres 0,2–11,2) [10].

Ze względu na brak efektu leczenia 2-CdA oraz cechy progresji narządowej zdecydowano u pacjenta o zmianie leczenia. Midostauryna wykazuje aktywność w zaawansowanej SM oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. W kwietniu 2017 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) udzieliła zgody na leczenie midostauryną pacjentów z agresywną mastocytozą układową [11]. W badaniu II fazy z udziałem 116 pacjentów z AdvSM, w tym 16 z agresywną postacią, ORR dla tego ostatniego wariantu wyniósł 75%. Po medianie obserwacji wynoszącej 26 miesięcy (zakres 12–54), mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Odwrócenie uszkodzenia narządów znalazło odzwierciedlenie w normalizacji hipalbuminemii (58%), uzyskaniu niezależności od transfuzji KKCz (40%) lub niezależności od transfuzji KKP (100%) oraz poprawie nieprawidłowości w testach czynności wątroby (44%–58%). Do objawów niepożądanych leczenia midostauryną należą w pierwszej kolejności nudności, wymioty i biegunki, dalej ból brzucha, zmęczenie, gorączki, świąd, kaszel czy pojawienie się duszności. Ponadto w wyniku stosowania midostauryny mogą występować lub

pogłębiać się już istniejące cytopenie komórkowe, w tym małopłytkowość, niedokrwistość i agranulocytoza [12].

Podsumowanie

U opisywanego pacjenta z agresywną mastocytozą układową leczenie cytoredukcyjne, zarówno 2-CdA, jak i midostauryną nie przyniosło oczekiwanych rezultatów, w efekcie czego doszło do progresji narządowej choroby. Opisany pacjent może stanowić przykład nieskuteczności zastosowanego leczenia, jednak wyjściowy stan zaawansowania choroby był znaczący. W dalszym ciągu jedynym postępowaniem, które daje szansę na wyleczenie chorego z ASM, pozostaje allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych [13].

Piśmiennictwo

1. Sangiorgio VF, Arber DA, Orazi A, 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/).
2. 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/).
3. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res*. 2003; 27(7): 635–641, doi: [10.1016/s0145-2126\(02\)00168-6](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(02)00168-6), indexed in PubMed: [12681363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12681363/).
4. Payne V, Kam PCA. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia*. 2004; 59(7): 695–703, doi: [10.1111/j.1365-2044.2004.03757.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03757.x), indexed in PubMed: [15200544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200544/).
5. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, et al. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med*. 2001; 344(4): 307–309, doi: [10.1056/NEJM200101253440415](https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440415), indexed in PubMed: [11191665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11191665/).
6. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*. 2003; 102(13): 4270–4276, doi: [10.1182/blood-2003-05-1699](https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1699), indexed in PubMed: [12933573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12933573/).
7. Böhm A, Sonneck K, Gleixner KV, et al. In vitro and in vivo growth-inhibitory effects of cladribine on neoplastic mast cells exhibiting the imatinib-resistant KIT mutation D816V. *Exp Hematol*. 2010; 38(9): 744–755, doi: [10.1016/j.exphem.2010.05.006](https://doi.org/10.1016/j.exphem.2010.05.006), indexed in PubMed: [20553795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553795/).
8. 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/).

9. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015; 126(8): 1009–16; quiz 1050, doi: [10.1182/blood-2014-12-614743](https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-614743), indexed in Pubmed: [26002962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26002962/).
10. Helbig G, Kocęga A, Gawel WB, et al. The Efficacy of Cladribine (2-CdA) in Advanced Systemic Mastocytosis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020; 36(4): 661–666, doi: [10.1007/s12288-020-01279-8](https://doi.org/10.1007/s12288-020-01279-8), indexed in Pubmed: [33093752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093752/).
11. Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S, et al. FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist*. 2018; 23(12): 1511–1519, doi: [10.1634/theoncologist.2018-0222](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0222), indexed in Pubmed: [30115735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115735/).
12. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, 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/).
13. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22(8): 1348–1356, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.018).