

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

## Лечение пациентов с мастоцитозом: обзор литературы

**К.М. Чернавина<sup>1</sup>, А.С. Орлова<sup>1</sup>, Е.А. Никитин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

## Treatment of Mastocytosis: A Literature Review

**KM Chernavina<sup>1</sup>, AS Orlova<sup>1</sup>, EA Nikitin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya str., Moscow, Russian Federation, 125993

## РЕФЕРАТ

Термин «мастоцитоз» объединяет группу редких гетерогенных расстройств, возникающих в результате пролиферации и накопления неопластических тучных клеток в различных органах. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют три вида заболевания: кожный мастоцитоз, системный мастоцитоз (СМ) и тучноклеточная саркома (ТКС). СМ в зависимости от степени агрессивности может быть индолентным, тлеющим, агрессивным (АСМ) или ассоциированным с другим пролиферативным гематологическим заболеванием нетучноклеточной линии (СМ-АГЗ). СМ также включает тучноклеточный лейкоз (ТКЛ). В многочисленных исследованиях подтверждается прогностическое значение классификации ВОЗ. Все пациенты с мастоцитозом нуждаются в лечении, направленном на купирование симптомов активации тучных клеток. При прогностически неблагоприятных формах мастоцитоза, таких как АСМ, СМ-АГЗ, ТКЛ и ТКС, также необходимо рассмотреть более интенсивные методы лечения, включающие применение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, циторедуктивной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), интерфероном- $\alpha$  и кладрибином. Ведущую роль в патогенезе мастоцитоза играют мутации в различных экзонах гена *KIT*. Наиболее часто обнаруживается активирующая мутация *KITD816V* (80–90 % случаев СМ). Разработан ряд ИТК, некоторые из которых (иматиниб мезилат и мидостаурин) успешно использовались в рамках клинических исследований и были одобрены для лечения пациентов с прогностически неблагоприятными формами мастоцитоза. Однако применение только ИТК не обеспечивает длительную ремиссию заболевания у ряда пациентов ввиду развития резистентности к лечению, обусловленной активирующими мутациями *KIT*, а также наличием других дополнительных соматических мутаций и молекулярных изменений. В обзоре для сравнительной оценки приводятся результаты наиболее крупных клинических исследований, касающихся различных методов лечения пациентов с мастоцитозом.

## ABSTRACT

The term “mastocytosis” refers to a group of rare heterogeneous disorders resulting from proliferation and accumulation of neoplastic mast cells in various organs. The World Health Organization (WHO) classifies these diseases into three types: cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis (SM), and mast cell sarcoma (MCS). Depending on the degree of aggressiveness SM can be indolent, smoldering, aggressive (ASM), or associated with another proliferative hematological disease of non-mast cell line (SM-AHD). SM also includes mast cell leukemia (MCL). Numerous studies confirm the prognostic value of the WHO classification. All mastocytosis patients require treatment aimed at reducing the symptoms of mast cell activation. In case of prognostically unfavorable types of mastocytosis, such as ASM, SM-AHD, MCL, and MCS, more intensive treatment methods should come into consideration, which include allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, cytoreductive therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI), interferon- $\alpha$ , and cladribine. In the pathogenesis of mastocytosis, mutations in different *KIT* gene exons have a dominating role. Most common is *KITD816V* activating mutation (80–90 % of SM cases). Some of TKIs (imatinib mesylate and midostaurin) had been successfully used in clinical trials and were approved for treating prognostically unfavorable mastocytosis. However, in some patients exclusive TKI treatment does not result in long-lasting remission due to therapy resistance induced by *KIT* activating mutations as well as other additional somatic mutations and molecular changes. For the purpose of comparative analysis, the review provides the results of major clinical trials dealing with various methods of mastocytosis treatment.

**Ключевые слова:** тучные клетки, мастоцитоз, мутация *KITD816V*, таргетное лечение, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, мидостаурин.

**Keywords:** mast cells, mastocytosis, *KITD816V* mutation, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, midostaurin.

**Получено:** 12 марта 2021 г.

**Принято в печать:** 10 июня 2021 г.

**Received:** March 12, 2021

**Accepted:** June 10, 2021

*Для переписки:* Карина Максимовна Чернавина, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119992; e-mail: Shkyrlak@gmail.com

*For correspondence:* Karina Maksimovna Chernavina, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119992; e-mail: Shkyrlak@gmail.com

*Для цитирования:* Чернавина К.М., Орлова А.С., Никитин Е.А. Лечение пациентов с мастоцитозом: обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):361–9.

*For citation:* Chernavina KM, Orlova AS, Nikitin EA. Treatment of Mastocytosis: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2021;14(3):361–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-361-369

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-361-369

## ВВЕДЕНИЕ

Термин «мастоцитоз» объединяет группу редких гетерогенных расстройств, возникающих в результате пролиферации и накопления неопластических тучных клеток (ТК) в коже и/или в различных внутренних органах [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г., выделяют три вида заболевания в зависимости от распространенности процесса и его клинических проявлений: кожный мастоцитоз (КМ), системный мастоцитоз (СМ) и тучноклеточная саркома (ТКС) [1–5] (табл. 1). Ряд исследователей подтверждают прогностическое значение классификации ВОЗ относительно продолжительности жизни пациентов с мастоцитозом [6, 7].

При КМ патологический процесс ограничен кожей [1, 2]. При СМ неопластические ТК образуют фокальные и/или диффузные инфильтраты в различных внутренних органах, чаще поражаются костный мозг, лимфатические узлы, селезенка, печень и слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта [2, 6, 8–12]. Критерии ВОЗ для диагностики КМ и СМ представлены в табл. 2.

В зависимости от времени постановки диагноза заболевание условно делится на *мастоцитоз у детей* и *мастоцитоз у взрослых* [16–18]. У детей диагно-

стируют преимущественно КМ с тенденцией к спонтанному разрешению в период полового созревания. Взрослые же чаще страдают СМ, прогноз которого зависит от его формы [2, 6, 12] (см. табл. 1).

Для дифференциальной диагностики типов СМ применяются следующие критерии: выраженность инфильтрации ТК (В-признаки), вовлечение нетучноклеточных линий (наличие АГЗ) и дисфункция внутренних органов, опосредованная инфильтрацией тканей ТК (С-признаки) (табл. 3) [2, 5, 7, 13].

Индолентный системный мастоцитоз (ИСМ) является наиболее распространенной формой СМ [20]. Из 548 взрослых пациентов с СМ в 82 % случаев наблюдается ИСМ [21]. ИСМ отличается от других форм благоприятным прогнозом: средняя продолжительность жизни существенно не отличается от таковой в общей популяции [22]. Клинические проявления ИСМ в основном связаны с симптомами, вызванными активацией ТК [2, 12, 23, 24].

Прогностически неблагоприятными формами мастоцитоза являются агрессивный системный мастоцитоз (АСМ), системный мастоцитоз, ассоциированный с другим пролиферативным гематологическим заболеванием нетучноклеточной линии (СМ-АГЗ), и тучноклеточный лейкоз (ТКЛ), при которых достаточно быстро развивается нарушение функции различных систем и органов в результате

**Таблица 1.** Классификация и прогноз различных форм мастоцитоза [2–5]

Вид	Тип	Прогноз
Кожный мастоцитоз (КМ)	1. Пигментная крапивница/пятнисто-папулезный КМ	Благоприятный
	● Мономорфный подтип	
	● Полиморфный подтип	
	2. Диффузный КМ	
	3. Мастоцитомы кожи	
Системный мастоцитоз (СМ)	1. Индолентный СМ (ИСМ)*	Благоприятный
	2. Тлеющий СМ (ТСМ)*	Благоприятный
	3. СМ, ассоциированный с другим пролиферативным гематологическим заболеванием нетучноклеточной линии (СМ-АГЗ)	Зависит от степени агрессивности подтипа СМ и АГЗ
	4. Агрессивный СМ (АСМ)*	Неблагоприятный
	5. Тучноклеточный лейкоз (ТКЛ)	Крайне неблагоприятный
Тучноклеточная саркома		Крайне неблагоприятный

\* Для постановки окончательного диагноза необходима информация относительно наличия В- и С-признаков (см. табл. 3).

**Таблица 2.** Диагностические критерии мастоцитоза [5, 13–15]

<b>Кожный мастоцитоз</b>	
1. Типичные для мастоцитоза кожные высыпания с положительным симптомом Дарье	
2. Мультифокальные или диффузные инфильтраты тучных клеток в дерме*	
3. Отсутствие критериев системного мастоцитоза	
<b>Системный мастоцитоз</b>	
1 основной + 1 второстепенный критерий или ≥ 3 второстепенных критериев	
Основной критерий	Плотные мультифокальные инфильтраты тучных клеток (≥ 15 в агрегате) в костном мозге и/или других органах, кроме кожи
Второстепенные критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. В биоптате костного мозга или других органов, кроме кожи, &gt; 25 % тучных клеток имеют атипичную морфологию (незрелые, веретеновидные)</li> <li>2. Наличие мутации в кодоне 816 гена <i>KIT</i> (чаще <i>KITD816V</i>) в костном мозге, крови и других органах, кроме кожи</li> <li>3. Экспрессия тучными клетками CD25 с/без CD2 в костном мозге, крови, других органах, кроме кожи**</li> <li>4. Стойкое повышение сывороточной триптазы &gt; 20 нг/мл***</li> </ol>

\* Для постановки диагноза проведение гистологического исследования кожи необязательно.

\*\* CD25 — более чувствительный маркер как при использовании метода проточной цитометрии, так и при иммуногистохимическом исследовании.

\*\*\* Если увеличение уровня триптазы связано с миелопролиферативным заболеванием, то в такой ситуации критерий недействителен.

их инфильтрации неопластическими ТК [2, 3, 12, 23]. При исследовании течения заболевания у 342 пациентов с СМ средняя продолжительность жизни составила всего 2 мес. при ТКЛ, 24 мес. при СМ-АГЗ и 41 мес. при АСМ [22].

ТКЛ является наиболее неблагоприятной формой. Выделяют острый ТКЛ с массивным повреждением органов и хронический ТКЛ, когда процесс развивается постепенно (без С-признаков) [7].

ТКС — чрезвычайно редкая опухоль с локальным характером роста, имеющая, несмотря на это, неблагоприятный прогноз, т. к. в результате пролиферации высокоатипичных ТК в течение короткого периода времени (несколько месяцев) происходит генерализация процесса и трансформация заболевания в терминальную фазу с развитием вторичного ТКЛ [5, 6] (см. табл. 1).

## ПАТОГЕНЕЗ

Ведущую роль в патогенезе мастоцитоза занимают активирующие мутации в различных экзонах гена *KIT* [3, 16, 25]. Наиболее часто обнаруживается мутация *KITD816V* (80–90 % случаев СМ) [2, 3, 17, 25]. Мутации в гене *KIT* приводят к структурным изменениям рецептора с-Kit на мембране ТК, в результате чего данный рецептор приобретает способность активироваться вне зависимости от своего лиганда — фактора стволовых клеток [19, 25]. Взаимодействие рецептора с-Kit

**Таблица 3.** Подтипы системного мастоцитоза\* [5, 19]

<b>Подтип СМ</b>	<b>Верификация типа</b>
ИСМ	≤ 2 В-признаков, нет С-признаков
ТСМ	≥ 2 В-признаков, нет С-признаков
СМ-АГЗ	Критерии СМ + критерии АГЗ, выделенного отдельно в классификации ВОЗ
АСМ	≥ 1 С-признака <ul style="list-style-type: none"> <li>● АСМ, не трансформирующийся в ТКЛ</li> <li>● АСМ, трансформирующийся в ТКЛ: в аспирате костного мозга ТК ≥ 5, но &lt; 20 %</li> </ul>
ТКЛ	Биопсия костного мозга: диффузная инфильтрация атипичными незрелыми ТК В аспирате костного мозга ТК ≥ 20 % <ul style="list-style-type: none"> <li>● Лейкемический вариант: в мазках периферической крови ТК ≥ 10 %</li> <li>● Алейкемический вариант: в мазках периферической крови ТК &lt; 10 % (встречается чаще)</li> </ul>
<b>В-признаки</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &gt; 30 % костного мозга инфильтрировано ТК (плотные мультифокальные агрегаты) и/или уровень сывороточной триптазы &gt; 200 нг/мл</li> <li>2. Признаки миелодисплазии или миелопролиферации нетучноклеточной линии, однако недостаточно оснований для постановки диагноза СМ-АГЗ</li> <li>3. Гепатомегалия, спленомегалия без нарушения функции органа и/или лимфаденопатия</li> </ol>	
<b>С-признаки</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дисфункция костного мозга, вызванная инфильтрацией ТК, проявляемая ≥ 1 цитопенией</li> <li>2. Гепатомегалия с нарушением функции печени, асцит, портальная гипертензия</li> <li>3. Спленомегалия с гиперспленизмом</li> <li>4. Синдром мальабсорбции с гипоальбуминемией и потерей массы тела из-за инфильтрации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта ТК</li> <li>5. Поражение костей: крупные очаги остеолитизиса с/без патологических переломов (переломы, вызванные остеопорозом, не классифицируются как С-признаки)</li> </ol>	

АСМ — агрессивный системный мастоцитоз; ИСМ — индолентный системный мастоцитоз; СМ-АГЗ — системный мастоцитоз, ассоциированный с другим пролиферативным гематологическим заболеванием нетучноклеточной линии; ТК — тучные клетки; ТКЛ — тучноклеточный лейкоз; ТСМ — тлеющий системный мастоцитоз.

\* При условии выполнения критериев для постановки диагноза СМ: 1 основной + 1 второстепенный критерий или ≥ 3 второстепенных критериев.

с фактором стволовых клеток ведет к изменениям во внутриклеточных сигнальных путях, ответственных за пролиферацию и дифференцировку ТК. Наиболее изученными с-Kit-индуцированными путями являются PI3K-AKT, JAK-STAT и MAPK [3, 5, 9, 25]. Кроме того, у пациентов с мастоцитозом обнаруживаются и другие соматические мутации (чаще в генах *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *TET2*, *JAK2*, *N/K-RAS*, *CBL*; реже в генах *EZH2*, *IDH2*, *ETV6*, *U2AF*, *SF3B1*), которые способствуют развитию более агрессивных форм заболевания, а также возникновению лекарственной устойчивости к отдельным препаратам [2, 6, 25].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Кожные высыпания нередко бывают первым признаком заболевания как у пациентов с КМ, так и с СМ [5]. Специфическим симптомом, помогающим заподозрить мастоцитоз, считается положительный

Таблица 4. Симптоматическая терапия мастоцитоза [1, 13, 26, 28, 29]

Симптомы	Линии лечения
<b>Кожные проявления</b> (зуд, приливы, появление пузырей, эритема)	1. Блокаторы H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов 2. Стабилизаторы мембран тучных клеток, антагонисты лейкотриеновых рецепторов 3. ПУВА-терапия, УФБ 311 н. м. 4. Местные кортикостероидные препараты, омализумаб
<b>Сердечно-сосудистые проявления</b> (периодическая гипотензия, тахикардия)	1. Блокаторы H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов 2. Кортикостероидные препараты 3. Ацетилсалициловая кислота (при переносимости) Адреналин в экстренных ситуациях*
<b>Диспептические расстройства</b> (боль в животе, изжога, спазмы, диарея, тошнота, рвота)	1. Блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов 2. Ингибиторы протонной помпы 3. Стабилизаторы мембран тучных клеток
<b>Костно-мышечные расстройства</b> (остеопороз, спонтанные переломы)	1. Бисфосфонаты 2. Ингибиторы RANKL 3. Интерферон-α 4. Кладрибин Средства, купирующие болевой синдром (анальгетики, НПВП, опиаты)*
<b>Неврологические проявления</b> (головная боль, когнитивные нарушения, депрессия)	1. Блокаторы H <sub>1</sub> - и H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов 2. Стабилизаторы мембран тучных клеток

RANKL — рецепторный активатор лиганда ядерного фактора κВ; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ПУВА — псорален + ультрафиолет; УФБ — ультрафиолет спектра Б.

\* Средства, применяемые на любом этапе лечения.

**симптом Дарье:** высыпания отекают и краснеют после трения [13].

Для дифференциальной диагностики сыпи при КМ и СМ было предложено разделить пятнисто-папулезный КМ на два подтипа: мономорфный и полиморфный (см. табл. 1). Данное деление оправдано, т. к. в ходе клинических наблюдений было выявлено, что при КМ чаще наблюдаются крупные и различные по форме и размеру высыпания, которые обычно исчезают в пубертатный период. При СМ чаще обнаруживаются мелкие, одинаковые по форме и размеру пятнисто-папулезные высыпания красного цвета [2, 14]. Стоит отметить, что поражение кожи при СМ в основном наблюдается у пациентов с ИСМ, реже — при АСМ и совсем редко встречается при ТКЛ [2, 6, 8, 9, 12].

Кроме того, при СМ могут наблюдаться симптомы, вызванные дегрануляцией ТК, включающие кожные проявления (зуд, волдыри, дермографизм, приливы, ангионевротический отек) и системные проявления, такие как диспептические расстройства (боль в животе, тошнота, рвота, диарея), а также анафилактические реакции, гипотензия, тахикардия, обморок, головная боль, респираторные симптомы [5, 26]. При прогрессировании заболевания выявляются симптомы, связанные с нарушением функции органов, опосредованные их инфильтрацией ТК (В- и С-признаки) (см. табл. 3) [5].

## ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения пациентов с мастоцитозом необходим междисциплинарный подход с участием дерматолога, гематолога, аллерголога-иммунолога, гастроэнтеролога и терапевта [1]. В первую очередь пациентам рекомендуется избегать воздействия триггеров дегрануляции ТК, таких как стресс, высокие и низкие температуры, интенсивные физические нагрузки, алкоголь и т. д. [27]. При наличии симптомов активации ТК препаратами выбора являются антигис-

таминные средства; дополнительно могут применяться кромолин натрия, кетотифен и антагонисты лейкотриеновых рецепторов, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и кортикостероидные препараты (табл. 4) [7].

В случае возникновения тяжелых симптомов активации ТК рекомендуется рассмотреть лечение омализумабом [7], который доказал свою эффективность при хронической крапивнице и тяжелой бронхиальной астме [30]. Омализумаб содержит гуманизированные моноклональные антитела, обладающие способностью селективно связывать IgE и тем самым предотвращать его взаимодействие с FcεRI-рецептором на поверхности ТК и базофилов [16].

Пациенты с СМ нередко страдают остеопорозом [7], который обусловлен нарушением баланса между остеобластами и остеокластами в сторону активации последних под воздействием ТК [28]. Для лечения остеопороза показаны бисфосфонаты и ингибиторы RANKL (Receptor activator of nuclear factor κB ligand, рецепторный активатор лиганда ядерного фактора κВ) (см. табл. 4) [7].

### Лечение системного мастоцитоза

Все пациенты с мастоцитозом нуждаются в динамическом наблюдении. У больных с прогностически неблагоприятными формами мастоцитоза применима трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), циторедуктивная терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), интерфероном-α и кладрибином [6, 7, 27]. Пациенты с благоприятными формами мастоцитоза (ИСМ и ТСМ) имеют повышенный риск анафилактических реакций, поэтому лечащий врач индивидуально решает вопрос о возможности назначения более агрессивной терапии или же апробированных в клинике методов лечения, включающих применение омализумаба [7], авапритиниба [42], АК002.

В табл. 5 приводятся наиболее крупные клинические исследования у пациентов с мастоцитозом



Таблица 5. Сравнительная оценка эффективности методов, применяемых для лечения пациентов с прогностически неблагоприятными формами мастоцитоза

Метод лечения	ОЧП + (ответ не был оценен), n		Форма мастоцитоза, n	Мутационный статус КИТ* (подтип мастоцитоза), n	ОЧО [ОЧО для отдельных форм мастоцитоза] (n)	Ответ на лечение (n)	Источник
	22 + (4)	40 + (7)					
АллоТСК	57	7 АСМ, 38 СМ-АГЗ, 12 ТКЛ	24 КИТ (21 КИТD816V*); 1 АСМ, 19 СМ-АГЗ, 4 ТКЛ	70 % (40/57)	ПР 28 % (16; 2 из них КИТD816V*); стабилизация 21 % (12), первичная рефрактерность 9 % (5)	[34]	
Интерферон-α	20	4 ИСМ, 16 АСМ	Неизвестен	65 % (13)	ЧО 35 % (7), нЗЧО 30 % (6)	[35]	
	40 + (7)	11 ИСМ, 14 АСМ, 22 СМ-АГЗ	Неизвестен	53 % (21) [ИСМ 60 % (6), АСМ 60 % (6), СМ-АГЗ 45 % (9)]	ПР 3 % (1), ПО 15 % (6), ЧО 35 % (14)	[36]	
Кларидин	22 + (4)	10 ИСМ, 3 АСМ, 13 СМ-АГЗ	Неизвестен	55 % (12) [ИСМ 56 % (5), АСМ 50 % (1), СМ-АГЗ 55 % (6)]	ПР 5 % (1), ПО 32 % (7), ЧО 18 % (4)	[36]	
	68	6 КМ, 28 ИСМ, 2 ТСМ, 14 АСМ, 17 СМ-АГЗ, 1 ТКЛ	58 КИТD816V*	72 % (49) [КМ, ИСМ, ТСМ — 92 %; АСМ, СМ-АГЗ, ТКЛ — 50 %]	ПР 0 %, ПО 47 % (32), ЧО 25 % (17) КМ, ИСМ, ТСМ; ПО 56 %, ЧО 36 % АСМ, СМ-АГЗ, ТКЛ, ТСМ; ПО 37,5 %, ЧО 12,5 %	[37]	
Иматиниб	22 + (5)	8 ИСМ, 4 АСМ, 14 СМ-АГЗ, 1 ТКЛ	18 КИТD816V*, 3 КИТD816V*, 1 неизвестен	18 % (4) [ИСМ 14 % (1), АСМ 50 % (2), СМ-АГЗ 9 % (1)]	ПО 9 % (2 КИТD816V*), ЧО 9 % (2: 1 КИТD816V*, 1 КИТD816V*)	[36]	
	10	3 КМ, 3 ИСМ, 3 ТКЛ, 1 СМ-АГЗ	3 КИТK5091*, 7 КИТ WT*	50 % (5)	ПР (4; 3 из них КИТK5091*), ЧО (1)	[32]	
Нилотиниб	61	19 ИСМ, 37 АСМ (все КИТD816V*), 3 ТКЛ, 2 СМ-АГЗ	48 КИТD816V*, 13 КИТD816V*	21,6 % (8) при АСМ	АСМ: нПР 2,7 % (1), СО 2,7 % (1), зЧО 8 % (3), нЗЧО 8 % (3), стабильное течение 43 %, прогрессирующие 8 % (3)	[38]	
Дазатиниб	33	18 ИСМ, 9 АСМ, 6 СМ-АГЗ	28 КИТD816V*	33 % (11)	ПР (2 КИТD816V*), улучшение симптомов (9), из них 8 КИТD816V*	[39]	
Мидостаурин	89	16 АСМ, 57 СМ-АГЗ, 16 ТКЛ	73 КИТD816V*, 3 КИТD816V*, 1 КИТD816L*, 10 КИТD816V*, 1 неизвестен	60 % (53) [АСМ 75 % (12), СМ-АГЗ 58 % (33), ТКЛ 50 % (8)]; 63 % КИТD816V*, 44 % КИТD816V* или статус неизвестен	ПО 45 % (40): нПР 21 % (19), СО 17 % (15), другое 7 % (6); ЧО 15 % (13); зЧО 12 % (11), нЗЧО 2 % (2)	[40]	
	26	3 АСМ, 17 СМ-АГЗ, 6 ТКЛ	19 КИТD816V*, 1 КИТD816V*, 1 КИТS451C*, 5 КИТ*, 1 FLT3*	69 % (18) [АСМ 33 % (1), СМ-АГЗ 76 % (13), ТКЛ 67 % (4)]	ПО 50 % (13): нПР (10), СО (3); ЧО 19 % (5); зЧО (4), нЗЧО (1); стабильное течение 19 % (5), прогрессирующие 12 % (3)	[41]	
Авапритиниб	32	2 ТСМ, 17 АСМ, 9 СМ-АГЗ, 3 ТКЛ, 1 другая	88 % КИТD816V*	72 %	ПР 58 % (15/26), ЧО 23 % (6/26), регрессия кожных высыпаний 87 % (13/15)	[42]	

аллоТСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; АСМ — агрессивный системный мастоцитоз; зЧО — значительный частичный ответ; ИСМ — индолентный системный мастоцитоз; КМ — кожный мастоцитоз; нЗЧО — незначительный частичный ответ; нПР — неполная ремиссия; ОЧО — общая частота ответа на лечение; ОЧП — общее число пациентов; ПО — полная ремиссия; СМ-АГЗ — системный мастоцитоз, ассоциированный с другим пролиферативным гематологическим заболеванием не опухолевой линии; СО — симптоматический ответ; ТКЛ — тучноклеточный лейкоз; ТСМ — тлеющий системный мастоцитоз; ЧО — частичный ответ.

Таблица 6. Критерии ответа на терапию при агрессивном системном мастоцитозе и тучноклеточном лейкозе [13]

Категория	Подкатегория
<b>Полный ответ (ПО)</b> — полная ремиссия $\geq 1$ С-признака	<b>1. Полная ремиссия (ПР)</b> — исчезновение инфильтратов ТК в пораженных органах, и снижение уровня триптазы в сыворотке до $< 20$ нг/мл, и регрессия органомегалии <b>2. Неполная ремиссия (нПР)</b> — уменьшение инфильтратов ТК в пораженных органах, и/или значительное снижение уровня триптазы в сыворотке, и/или значительная регрессия органомегалии <b>3. Симптоматический ответ (СО)</b> — нет уменьшения инфильтратов ТК, нет снижения уровня триптазы, нет регрессии органомегалии
<b>Частичный ответ (ЧО)</b> — неполное разрешение $\geq 1$ С-признака с/без уменьшения инфильтратов ТК, уровня триптазы и органомегалии, без прогрессирования	<b>1. Значительный ЧО (зЧО)</b> — $> 50$ % разрешения + нет прогрессирования С-признаков <b>2. Незначительный ЧО (нзЧО)</b> — $< 50$ % разрешения + нет прогрессирования С-признаков
<b>Ответ отсутствует</b> — С-признаки без изменений или прогрессируют	<b>1. Стабильное течение заболевания</b> — С-признаки без изменений <b>2. Прогрессирование заболевания</b> — $\geq 1$ С-признака прогрессирует

ТК — тучные клетки.

с целью сравнить эффективность применения различных методов лечения. Стоит отметить, что в ряде исследований использовались достаточно разнородные критерии для оценки клинического ответа на терапию. Такая вариабельность обусловлена отсутствием согласованных параметров до 2003 г., когда впервые были определены основные критерии для оценки ответа на лечение при прогностически неблагоприятных формах мастоцитоза [31]. В последующем они были подтверждены в 2007 г. (табл. 6) [13, 32, 33]. Однако до сих пор отсутствуют критерии для оценки ответа на лечение у пациентов с прогностически благоприятными формами мастоцитоза, такими как КМ и ИСМ [32, 33].

После применения аллоТГСК отмечается увеличение продолжительности жизни без дальнейшего прогрессирования заболевания [26, 34, 43]. В исследовании С. Ustun и соавт. (см. табл. 5) общая выживаемость в течение 3 лет у пациентов с СМ-АГЗ, АСМ и ТКЛ составила 74, 43 и 17 % соответственно. АГЗ было наиболее чувствительно к лечению: у всех 38 пациентов с СМ-АГЗ наблюдалась полная ремиссия АГЗ. Первичная резистентность к лечению в основном регистрировалась у пациентов с ТКЛ [34]. Основываясь на результатах исследования, С. Ustun и соавт. рекомендуют рассматривать аллоТГСК в первую очередь у пациентов с СМ-АГЗ, однако необходимо учитывать форму как СМ, так и АГЗ [34, 43]. АллоТГСК также может рекомендоваться пациентам с острой ТКЛ и АСМ (особенно при быстро прогрессирующем или рефрактерном к другим методам лечения АСМ) [6, 26, 43]. Кроме того, С. Ustun и соавт. указывают на возможность применения мидостаурина как до, так и после аллоТГСК, особенно у пациентов с ТКЛ (см. табл. 5) [43].

**Интерферон- $\alpha$**  показал свою эффективность в отношении симптомов, вызванных активацией ТК (кожных, гематологических, желудочно-кишечных и т. д.). Кроме того, при использовании препарата отмечается увеличение плотности костей, что немаловажно при остеопорозе, который нередко присутствует у пациентов с мастоцитозом [26, 27]. Однако при применении интерферона- $\alpha$  полного ответа в виде уменьшения инфильтрации ТК не наблюдается (см. табл. 5). После прекращения лечения симптомы мастоцитоза возвращаются в течение

короткого периода времени [26]. Кроме того, около половины больных на фоне лечения интерфероном- $\alpha$  испытывают нежелательные лекарственные реакции, включая гриппоподобные симптомы, лихорадку, боль в костях, цитопению, депрессию, гипотериоз. Сочетание интерферона- $\alpha$  с преднизолоном способствует улучшению переносимости препарата, а также незначительному увеличению его эффективности [26]. В исследовании К.Н. Lim и соавт. частота ответа при сочетанном использовании обоих препаратов выше (57 %), чем при применении только интерферона- $\alpha$  (47 %) [36].

**Кладрибин** — синтетический аналог пурина [37], который обладает терапевтической активностью относительно всех подтипов СМ, включая ТКЛ [26]. Препарат способен уменьшать симптомы активации ТК, а также инфильтрацию органов ТК. Однако, как и при применении интерферона- $\alpha$ , полного ответа на лечение не наблюдается. В исследовании S. Varette и соавт. наибольшая эффективность кладрибина отмечалась при прогностически благоприятных формах мастоцитоза (КМ, ИСМ, ТСМ) (см. табл. 5) [37].

#### Ингибиторы тирозинкиназ

Многочисленные клинические исследования подтверждают эффективность ИТК при лечении пациентов с мастоцитозом. Данные препараты целенаправленно воздействуют на рецепторы c-Kit, тем самым способствуя уменьшению выраженности пролиферации неопластических ТК.

ИТК делятся на два типа. ИТК I типа способны связываться с рецептором как в активной, так и неактивной его форме, в то время как ИТК II типа связываются с рецептором только в его неактивной форме [44]. Такое подразделение ИТК имеет особое значение для пациентов с мастоцитозом, поскольку выявляемые у них активирующие мутации гена *KIT* изменяют сайт связывания ИТК II типа, делая данные препараты менее или вовсе неэффективными [2, 6, 22].

**Иматиниба мезилат** — мощный ИТК II типа, который был одобрен в 2006 г. для лечения пациентов с АСМ без активирующей мутации *KITD816V* [16, 32, 44]. Предполагалось, что препарат обладал активностью относительно мутаций, локализующихся вне домена активации *KIT* или при *KIT* дикого типа, а также

против других соматических изменений [2, 6, 44–47]. Однако последующие исследования продемонстрировали отсутствие ответа на иматиниб у пациентов с мутацией *KITD816V*<sup>-</sup> [32]. В исследовании IV фазы I. Alvarez-Twose и соавт. отобрали 10 кандидатов из 453 пациентов с мастоцитозом без мутаций в экзоне 17 гена *KIT* и обнаружили, что резистентность к иматинибу наблюдалась у 5 пациентов с *KIT* дикого типа. Полная ремиссия достигнута у 4 пациентов, при этом у 3 из них выявлена мутация в экзоне 9, а именно *KITK509I*, кодирующая внеклеточный домен рецептора (см. табл. 5) [32]. I. Alvarez-Twose и соавт. указывают на важность изучения мутационного статуса всего гена *KIT* перед назначением иматиниба пациентам с мастоцитозом [32].

**Нилотиниб** является аминопиримидином, который *in vitro* продемонстрировал эффективность относительно мутации *KITD814V* у мышей, которая эквивалентна мутации *KITD816V* у человека, а также относительно *KIT* дикого типа и мутации *KITV560G*. Кроме того, препарат способен ингибировать Vcr-Abl и PDGFR (рецептор фактора роста тромбоцитов) [27]. В исследовании II фазы A. Hochhaus и соавт. общая частота ответа составила 21,6 % (8/37 пациентов, все с *KITD816V*<sup>+</sup> АСМ) (см. табл. 5). Авторы предположили, что, возможно, нилотиниб проявит большую эффективность у пациентов без мутации *KITD816V* [38].

**Дазатиниб** — мультикиназный ингибитор, способный ингибировать Vcr-Abl, различные мутации *KIT* (дикого типа, D816V), а также PDGFR, ARG, SRC, LCK [2, 39, 44]. Препарат подтвердил свою клиническую значимость как агонист Vcr-Abl-тирозинкиназы и был одобрен для лечения хронического миелоидного лейкоза и Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза [44]. В исследовании II фазы S. Verstovsek и соавт. полная ремиссия наблюдалась только у 2 *KITD816V*<sup>-</sup> пациентов с СМ-АГЗ (СМ, ассоциированным с первичным миелофиброзом, и СМ, ассоциированным с хроническим эозинофильным лейкозом). Кроме того, дазатиниб продемонстрировал эффективность в отношении симптомов активации у 9 пациентов (из них 6 с ИСМ, 3 с АСМ; кроме того, 8 *KITD816V*<sup>+</sup>) (см. табл. 5) [39]. Несмотря на значительную эффективность дазатиниба *in vitro*, аналогичного ответа *in vivo* у пациентов с мастоцитозом не наблюдается, что, возможно, связано с коротким периодом полувыведения, который в отличие от других ИТК составляет всего 3–5 ч [2, 27, 44].

Из-за умеренной эффективности и многочисленных побочных реакций исследования эффективности и безопасности **нилотиниба** и **дазатиниба** для лечения пациентов с мастоцитозом не получили дальнейшего развития [2, 44].

**Мидостаурин** — мощный мультикиназный ингибитор, который *in vitro* способен подавлять киназную активность как *KIT* дикого типа, так и других различных мутантных форм *KIT*, включая D816V [2, 44].

Впервые для лечения пациентов с мастоцитозом мидостаурин был использован J. Gotlib и соавт. в 2003 г. у пациента с *KITD816V*<sup>+</sup> ТКЛ, связанным с миелодиспластическим синдромом. Применение препарата у этого пациента привело к частичной ремиссии с существенным снижением доли циркулирующих ТК

и уровня гистамина в крови за счет уменьшения нагрузки *KITD816V*-мутантными аллелями [48].

В последующем открытом многоцентровом исследовании J. Gotlib и соавт. доказали эффективность и безопасность мидостаурина у пациентов с прогностически неблагоприятными формами мастоцитоза (АСМ, СМ-АГЗ, ТКЛ) (см. табл. 5). Ответ не зависел от типа СМ, статуса мутации гена *KIT* и воздействия предыдущих методов лечения [40]. У большинства пациентов отмечалось значительное уменьшение инфильтрации ТК в костном мозге и снижение уровня триптазы в сыворотке на 50 % и более. У 30 (77 %) из 39 пациентов, имевших до начала лечения спленомегалию, в результате терапии наблюдалось уменьшение объема селезенки. Кроме того, мидостаурин эффективен в отношении симптомов активации ТК. В 2017 г. мидостаурин был одобрен для лечения взрослых пациентов с АСМ, СМ-АГЗ и ТКЛ [49].

**Авапритиниб** — мощный, высокоселективный ИТК, активный в отношении *KITD816V* и *KIT* дикого типа [42, 44]. Препарат помимо c-Kit способен ингибировать похожие по структуре рецепторы, такие как PDGFR и тирозинкиназы III класса [44]. В исследовании I фазы M.W. Deininger и соавт. выявили, что авапритиниб обладает высокой подавляющей активностью при всех злокачественных формах мастоцитоза с общей частотой ответа, равной 72 % (см. табл. 5) [42]. В настоящее время препарат проходит рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы у больных ИСМ.

**Маситиниб** *in vitro* продемонстрировал активность относительно *KIT* дикого типа, PDGFR, LYN [27] и FYN [44, 50]. В исследовании II фазы C. Paul и соавт. маситиниб применялся для лечения 25 пациентов (7 КМ, 17 ИСМ, 1 ТСМ), из которых 24 % (6) *KITD816V*<sup>+</sup>, 76 % (19) *KITD816V*<sup>-</sup> и 32 % (18) с *KIT* дикого типа. Общее улучшение показателей качества жизни было зарегистрировано у 14 (56 %) пациентов [51]. На данный момент клинические исследования по применению маситиниба у пациентов с прогностически неблагоприятными формами СМ отсутствуют [44].

**Рипретиниб** — ингибитор c-Kit и PDGFR, обладающий активностью против мутаций в гене *KIT*, локализующихся во внеклеточном (экзон 9), трансмембранном и околомембранном доменах (экзон 11), АТФ-связывающем кармане (экзоны 13 и 14) и сайте активации (экзоны 17 и 18). Однако к настоящему времени отсутствуют клинические исследования по оценке безопасности и эффективности рипретиниба у пациентов с прогностически неблагоприятными формами мастоцитоза [44].

#### Другие мишени для таргетного лечения пациентов с мастоцитозом

В настоящее время ведутся разработки и исследования новых таргетных препаратов для лечения больных с мастоцитозом. Идентифицирован ряд различных терапевтических мишеней в ТК, в клетках-предшественницах ТК, а также в стволовых клетках. Основное внимание направлено на блокирование ключевых онкогенных молекул внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за проли-



ферацию неопластических ТК и их предшественников [2, 6], таких как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) [2], протеинкиназа В (АКТ) [52], mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) [22]. Кроме того, разработан ряд препаратов на основе антител, такие как брентуксимаб ведотин (анти-CD30), гемтузумаб озогомицин (анти-CD33) и алемтузумаб (анти-CD52), которые способны взаимодействовать с иммуногенными мишенями на поверхности неопластических ТК и тем самым способствовать активации лизиса и апоптоза ТК [6]. Кроме того, выделены эпигенетические молекулы, связанные с прогрессированием заболевания, такие как BRD4 (бромодоменсодержащий белок 4), апоптотические белки семейства BCL-2, белки теплового шока (HSP32 и HSP90) [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лечения пациентов с мастоцитозом необходимо четкое понимание патогенеза заболевания. Рекомендуется индивидуализированный подход, учитывающий клиническую картину, подтип заболевания и мутационный статус.

На данный момент для лечения всех пациентов с мастоцитозом применяется симптоматическая терапия, а в случае прогностически неблагоприятных форм с агрессивным течением — аллотГСК и/или циторедуктивная терапия. Остается актуальным вопрос о лечении пациентов с прогностически благоприятными и наиболее распространенными формами мастоцитоза, такими как ИСМ и ТСМ, но имеющими риск развития анафилактических реакций. Многообещающие результаты продемонстрировали омализумаб, аваптитиниб и АК002В. Однако указанные препараты на данный момент могут рассматриваться только как исследовательский метод лечения.

Особое внимание в лечении прогностически неблагоприятных форм мастоцитоза занимают ИТК, которые способны влиять на ведущее звено в патогенезе заболевания — мутации *KIT*. Иматиниба мезилат и мидостаурин успешно прошли клинические исследования и были одобрены для лечения. Однако данные препараты не могут обеспечить длительную ремиссию у всех пациентов. Это связано с тем, что в подавляющем большинстве случаев у пациентов с мастоцитозом обнаруживается активирующая мутация *KITD816V*, обуславливающая резистентность к ИТК II типа. Препараты II типа, включая одобренный иматиниба мезилат, способны связываться с рецептором с-Kit только в его неактивной форме. Мидостаурин продемонстрировал более многообещающие результаты: полная регрессия заболевания наблюдается более чем у 50 % больных, включая *KITD816V*<sup>+</sup>. Применение только ИТК показало противоречивые результаты при лечении ряда пациентов, что может быть связано с наличием других дополнительных мутаций и молекулярных изменений, играющих роль в формировании резистентности. Таким образом, до настоящего времени остаются актуальными выявление новых молекулярных мишеней и разработка новых препаратов, которые могут быть использованы совместно с ИТК.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gotlib J, Gerds AT, Bose P, et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(12):1500–37. doi: 10.6004/jnccn.2018.0088.
2. Bibi S, Arock M. Tyrosine Kinase Inhibition in Mastocytosis: KIT and Beyond KIT. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):527–43. doi: 10.1016/j.iac.2018.04.007.
3. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1146–59. doi: 10.1002/ajh.24553.
4. Valent P, Sotlar K, Blatt K, et al. Proposed diagnostic criteria and classification of basophilic leukemias and related disorders. *Leukemia*. 2017;31(4):788–97. doi: 10.1038/leu.2017.15.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris N, et al. (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017. 586 p.
6. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420–7. doi: 10.1182/blood-2016-09-731893.
7. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res*. 2017;77(6):1261–70. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234.
8. Parwaresch MR, Horny HP, Lennert K. Tissue mast cells in health and disease. *Pathol Res Pract*. 1985;179(4–5):439–61. doi: 10.1016/s0344-0338(85)80184-9.
9. Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol*. 2003;122(5):695–717. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04575.x.
10. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946–56. doi: 10.1182/blood-2007-11-078097.
11. Horny HP, Parwaresch MR, Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Hum Pathol*. 1985;16(8):808–14. doi: 10.1016/s0046-8177(85)80252-5.
12. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):181–96. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.001.
13. 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):435–53. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x.
14. 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 Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35–45. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
15. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25(7):603–25. doi: 10.1016/s0145-2126(01)00038-8.
16. Komi DEA, Rambasek T, Wohrl S. Mastocytosis: from a molecular point of view. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):397–411. doi: 10.1007/s12016-017-8619-2.
17. Lange M, Nedoszytko B, Gorska A, et al. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci*. 2012;8(3):533–41. doi: 10.5114/aoms.2012.29409.



18. Brockow K, Metcalfe DD. Mastocytosis. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:110–24. doi: 10.1159/000315946.
19. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1691–700. doi: 10.1093/annonc/mdu047.
20. Falchi L, Verstovsek S. Kit Mutations: New Insights and Diagnostic Value. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):411–28. doi: 10.1016/j.jiac.2018.04.005.
21. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521–8. doi: 10.1111/bjh.12916.
22. Morales JK, Falanga YT, Depczynski A, et al. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway. *Genes Immun*. 2010;11(8):599–608. doi: 10.1038/gene.2010.35.
23. Sperr WR, Horny HP, Valent P. Spectrum of associated clonal hematologic non-mast cell lineage disorders occurring in patients with systemic mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127(2):140–2. doi: 10.1159/000048186.
24. Arock M, Akin C, Hermine O, et al. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015;94(6):474–90. doi: 10.1111/ejh.12544.
25. Шкурлатовская К.М., Орлова А.С., Силина Е.В. и др. Молекулярно-генетические механизмы мастоцитоза. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019;63(3):127–33. doi: 10.25557/0031-2991.2019.03.127-133.
- [Shkurlatovskaia KM, Orlova AS, Silina EV, et al. Molecular and genetic mechanisms of mastocytosis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2019;63(3):127–33. doi: 10.25557/0031-2991.2019.03.127-133. (In Russ)]
26. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(3):363–77. doi: 10.1002/ajh.25371.
27. Cardet JC, Akin C, Lee MJ. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(15):2033–45. doi: 10.1517/14656566.2013.824424.
28. Халиулин Г.Ю. Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов. *Лечащий врач*. 2012;8:83.
- [Khaliulin GYu. Mastocytosis: clinical manifestations, diagnostic methods, and patient management strategy. *Lechashchii vrach*. 2012;8:83. (In Russ)]
29. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 2018;180(1):11–23. doi: 10.1111/bjh.14967.
30. Дробик О.С., Воронова М.Ю. Омализумаб: новые горизонты в терапии хронической спонтанной крапивницы. Эффективная фармакотерапия. 2014;44:36–43.
- [Drobik OS, Voronova MYu. Omalizumab: new horizons in the therapy of chronic spontaneous urticaria. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;44:36–43. (In Russ)]
31. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res*. 2003;27(7):635–41. doi: 10.1016/s0145-2126(02)00168-6.
32. Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17. *Oncotarget*. 2017;8(40):68950–63. doi: 10.18632/oncotarget.10711.
33. 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. *Blood*. 2013;121(13):2393–401. doi: 10.1182/blood-2012-09-458521.
34. Ustun C, Reiter A, Scott BL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3264–74. doi: 10.1200/JCO.2014.55.2018.
35. Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52(5):294–9. doi: 10.1016/j.patbio.2004.04.012.
36. 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):790–4. doi: 10.1002/ajh.21561.
37. 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. doi: 10.1182/blood-2014-12-614743.
38. Hochhaus A, Baccarani M, Giles FJ, et al. Nilotinib in patients with systemic mastocytosis: analysis of the phase 2, open-label, single-arm nilotinib registration study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(11):2047–60. doi: 10.1007/s00432-015-1988-0.
39. Verstovsek S, Tefferi A, Cortes J, et al. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res*. 2008;14(12):3906–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0366.
40. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530–41. doi: 10.1056/NEJMoa1513098.
41. 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):470–8. doi: 10.1038/leu.2017.234.
42. Deininger MW, Gotlib J, Robinson WA, et al. A vapritinib (BLU-285), a selective kit inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis (ADVSM): results of a phase 1 study. 2018. [Internet] Available from: [https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2018/12/2018\\_EHA\\_EXPLORER\\_Ph1\\_Avapritinib\\_AdvSM.pdf](https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2018/12/2018_EHA_EXPLORER_Ph1_Avapritinib_AdvSM.pdf) (accessed 15.03.2021).
43. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1348–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.04.018.
44. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019;11:77–92. doi: 10.2147/CPAA.S206615.
45. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood*. 2002;99(5):1741–4. doi: 10.1182/blood.v99.5.1741.
46. Dubreuil P, Letard S, Ciufolini M, et al. Masitinib (A81010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT. *PLoS One*. 2009;4(9):e7258. doi: 10.1371/journal.pone.0007258.
47. Saleh R, Wedeh G, Herrmann H, et al. A new human mast cell line expressing a functional IgE receptor converts to tumorigenic growth by KIT D816V transfection. *Blood*. 2014;124(1):111–20. doi: 10.1182/blood-2013-10-534685.
48. Gotlib J, Berube C, Growney JD, et al. Activity of the tyrosine kinase inhibitor PKC412 in a patient with mast cell leukemia with the D816V KIT mutation. *Blood*. 2005;106(8):2865–70. doi: 10.1182/blood-2005-04-1568.
49. U.S. Food and Drug Administration. [Internet] Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/midostaurin> (accessed 15.03.2021).
50. Lortholary O, Chandesaris MO, Bulai Livideanu C, et al. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10069):612–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31403-9.
51. Paul C, Sans B, Suarez F, et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol*. 2010;85(12):921–5. doi: 10.1002/ajh.21894.
52. Bibi S, Arslanhan MD, Langenfeld F, et al. Co-operating STAT5 and AKT signaling pathways in chronic myeloid leukemia and mastocytosis: possible new targets of therapy. *Haematologica*. 2014;99(3):417–29. doi: 10.3324/haematol.2013.098442.