

ИНТЕРЕСНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА

¹Кузнецова Е.Ю., ¹Соколова-Попова Т.А., ¹Черкашина И.И.,
²Ольховик Т.И., ²Сырцева Е.Б., ²Лень З.Н.

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: office@krascnil.ru;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», Красноярск, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

Цель работы – ознакомить специалистов гематологического, терапевтического профиля с примером развития редкого заболевания системным мастоцитозом. У пациента в течение года присутствовали слабость, потливость, беспричинное постепенное снижение массы тела. Работоспособность не страдала, за медицинской помощью пациент не обращался. Во время прохождения диспансеризации в гемограмме впервые выявлена анемия нормохромного характера, лейкомоидная реакция со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, синдром ускоренной СОЭ. Также присутствовала спленомегалия. Неоднократно проводился онкологический поиск с отрицательным результатом. На мультиспиральной компьютерной томографии выявлялась гепатоспленомегалия и лимфаденопатия, наличие множественных остеодеструктивных изменений в костях скелета. После трепанобиопсии с иммуногистохимическим исследованием был диагностирован агрессивный системный мастоцитоз. Был установлен диагноз: системный мастоцитоз, ассоциированный с миелодиспластическим синдромом. Была назначена химиотерапия мидостаурином и азациитидином. Описание данного клинического случая показывает трудность диагностики системного мастоцитоза, так как симптоматика этого заболевания неспецифична и гетерогенна. Монотерапия ингибитором протеинкиназы мидостаурином в течение 6 месяцев не привела к успеху. К лечению был добавлен азациитидин подкожно. Учитывая наличие донора, совместимого по HLA генотипа, пациенту планируется трансплантация стволовых кроветворных клеток.

Ключевые слова: системный мастоцитоз, остеолитические изменения, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, химиотерапия

AN INTERESTING CLINICAL CASE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC MASTOCYTOSIS

¹Kuznetsova E.Yu., ¹Sokolova-Popova T.A., ¹Cherkashina I.I.,
²Oikhovik T.I., ²Syrtseva E.B., ²Len Z.N.

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: office@krascnil.ru;

²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 7, Krasnoyarsk, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

The purpose of the work – to familiarize specialists of the hematological and therapeutic profile with an example of the development of a rare disease systemic mastocytosis. Research materials. The patient had weakness, sweating, and an unreasonable gradual decrease in body weight for a year. Performance did not suffer, the patient did not seek medical help. During the medical examination, anemia of a normochromic nature, a leukemoid reaction with a shift of the leukocyte formula to the left, and accelerated ESR syndrome were detected in the hemogram for the first time. Splenomegaly was also present. An ontological search was repeatedly conducted with a negative result. Multispiral computed tomography revealed hepatosplenomegaly and lymphadenopathy, the presence of multiple osteodestructive changes in the bones of the skeleton. After trepanobiopsy with immunohistochemical examination, aggressive systemic mastocytosis was diagnosed. A diagnosis was made: systemic mastocytosis associated with myelodysplastic syndrome. Chemotherapy with Midostaurin and Azacitidine was prescribed. Conclusion. The description of this clinical case shows the difficulty of diagnosing systemic mastocytosis, since the symptoms of this disease are nonspecific and heterogeneous. Monotherapy with the protein kinase inhibitor Midostaurin for 6 months did not lead to success. Azacitidine was additionally added subcutaneously to the treatment. Given the availability of donors compatible with the HLA genotype, the patient will be considered for bone marrow allotransplantation in the future. The treatment courses have been continued, and the patient has been monitored. Given the presence of a donor compatible with the HLA genotype, the patient is scheduled for hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: systemic mastocytosis, osteolytic changes, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, chemotherapy

Введение

Системный мастоцитоз (СМ) – сложное гетерогенное мультисистемное заболевание, характеризующееся патологической активацией или накоплением неопластических тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах. Эта клональная экспансия ТК часто связана с соматической мутацией усиления функции (в большинстве случаев D816V) в гене КИТ, кодирующем поверхностный рецептор ТК КИТ (CD117), рецептор фактора роста стволовых клеток. На основании клинических и биохимических критериев Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разделила мастоцитоз на различные подклассы. Точная распространенность мастоцитоза остается неясной, этим заболеванием страдает примерно 1 из 10000 чел. Клинические проявления мастоцитоза значительно варьируются: от бессимптомных пациентов до опасного для жизни заболевания с поражением многих органов, потенциально приводящего к цитопении, мальабсорбции, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, асциту или остеолитическому поражению костей с патологическими переломами [1]. Пациенты с мастоцитозом могут испытывать симптомы, связанные с высвобождением медиаторов ТК, такие как приливы крови к лицу или диарея, или даже более серьезные симптомы, такие как анафилаксия. Недавно был описан новый генетический признак – наследственная альфа-триптаземия (НаТ), которая включает изменение числа копий в гене TPSAB1. Его роль как отдельного мультисистемного синдрома активно обсуждается. Появляются данные, позволяющие предположить, что может существовать связь между НаТ и увеличением распространенности НаТ у пациентов со СМ [1, 2].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Германии, установлено, что 23 % пациентов с системным мастоцитозом изначально были поставлены неверные диагнозы [3]. Симптоматика системного мастоцитоза неспецифична, поэтому для правильной постановки диагноза требуется междисциплинарный подход с проведением точных и своевременных оценок триптазы в сыворотке крови, анализа на мутацию КИТ, изучения костного мозга [4].

На основании гистологических данных и поражений органов, связанных с заболеванием, СМ классифицируют на вялотекущую форму СМ (ISM), тлеющую форму СМ (SSM), СМ с сопутствующим гематологическим заболеванием, не относящимся к ТК-линии (SM-AHNMD), агрессивную СМ (ASM) и лейкемию ТК (MCL). Кроме того, выделяется особая форма – тучноклеточная саркома, которая представляет собой редкую агрессивную форму мастоцитоза, которая может как проявляться на коже, так и иметь внекожную локализацию [5]. Клиническая картина, течение и прогноз у пациентов сильно различаются. Тем не менее, независимо от категории СМ, неопластические клетки обычно обнаруживают точечную мутацию КИТ D816V. Однако при распространенной СМ часто выявляются дополнительные молекулярные дефекты, которые, как считается, способствуют прогрессированию заболевания и развитию лекарственной устойчивости. Эти поражения включают, среди

прочего, соматические мутации в TET2, SRSF2, ASXL1, CBL, RUNX1 и RAS. При SM-AHNMD такие мутации часто обнаруживаются в «компоненте АHNMD» заболевания. Клинические симптомы мастоцитоза обусловлены высвобождением провоспалительных и вазоактивных медиаторов из ТК и повреждением органов, вызванным СМ. Терапия СМ должна быть адаптирована к индивидуальному пациенту и категории СМ: у пациентов с ISM и SSM цель состоит в том, чтобы контролировать секрецию медиаторов и/или эффекты медиаторов, держать под контролем сопутствующие аллергии и противодействовать остеопорозу, тогда как современные противоопухолевые препараты СМ (ASM, MCL и SM-AHNMD) назначаются для подавления роста ТК и/или для поддержания контроля над клетками АHNMD. В настоящее время с участием этих пациентов тестируются новые препараты, направленные против мутировавшего КИТ и/или других мишеней онкогенной киназы. В быстро прогрессирующих и устойчивых к лекарствам случаях необходимо рассмотреть возможность применения высокодозной полихимиотерапии и трансплантации стволовых кроветворных клеток [6].

На начало 2021 г. мидостаурин – единственный зарегистрированный препарат для лечения системного мастоцитоза вне зависимости от мутационного статуса КИТ [7]. Мидостаурин, низкомолекулярный ингибитор нескольких тирозинкиназ, подавляет пролиферацию и выживаемость тучных клеток путем целенаправленного действия на КИТ (как дикого типа, так и с мутацией D816V), а также подавляет выброс гистамина, индуцированный IgE [7, 8]. По данным ряда исследований терапия мидостаурином позволила добиться высокой частоты ответов при системном мастоцитозе: уменьшение опухолевой нагрузки, то есть снижение числа тучных клеток в костном мозге и уменьшение объема селезенки, а также уменьшение уровней триптазы в сыворотке крови, что сопровождалось улучшением качества жизни [9–11].

Цель исследования – ознакомить специалистов гематологического, терапевтического профиля с примером развития редкого заболевания системным мастоцитозом.

Материалы и методы исследования

У пациента И., 1983 г.р., присутствовала в течение одного года слабость, потливость, беспричинное постепенное снижение массы тела на 10 кг за 6 месяцев. Работоспособность не страдала, и за медицинской помощью пациент не обращался. Во время прохождения диспансеризации в марте 2022 г. в гемограмме впервые выявлена анемия нормохромного характера, лейкомоидная реакция со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, синдром ускоренной скорости оседания эритроцитов (СОЭ): эритроциты $3,93 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 107 г/л, тромбоциты $197 \times 10^9/л$, лейкоциты $22,8 \times 10^9/л$, эозинофилы 15 %, миелоциты 1 %, метамиелоциты 1 %, палочкоядерные нейтрофилы 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 22 %,

моноциты 5 %, лимфоциты 53 %, базофилы 1 %, нормоциты 35/100, СОЭ 49 мм/час. Анизоцитоз ++, пойкилоцитоз +, гипохромия +, полихромазия ++). Селезенка пальпируется на 4 см из-под края ребра. Пациент при сборе анамнеза отрицал, что ранее отмечались изменения в гемограммах, наличие хронических заболеваний, трудовые обязанности, связанные с профессиональной вредностью.

Амбулаторно проведен онкопоиск (фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, ирригоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза). Патологии у пациента не выявлено. Маркеры гепатитов В, С, ВИЧ не выявлены.

Пациент консультирован гематологом, было диагностировано хроническое миелопролиферативное заболевание и рекомендовано дополнительное обследование. Первичная госпитализация в гематологическое отделение с 13.04.22 по 25.04.22 с диагнозом: Миелодиспластический синдром, неклассифицируемый с линейной дисплазией и панцитопенией, не исключается вторичный генез.

При исследовании трепанобиоптата были получены следующие результаты: бласты 0,2 %, пунктат резко сниженной клеточности. Тип кроветворения – нормобластический. Гранулоцитопоз сужен – 22,7 %. Увеличено количество лимфоцитов – 32,2 %. Отмечается гиперплазия эритроидного ростка, сумма клеток эритропоза – 37,0 %. Мегакарициты не найдены. Пробы Кумбса (прямая, непрямая) – отрицательные.

При молекулярно-генетическом исследовании крови гены миелопролиферации, такие как BCR/ABL (варианты p210 и p230), Jak2, MPL, CALR, не были обнаружены.

Также были получены следующие данные: лимфопролиферативное заболевание не было подтверждено (при фенотипировании периферической крови 62 % – гранулоциты, 38 % – лимфоциты, их них Т-лимфоцитов – 82 %, NK-клеток – 15 %, В-лимфоцитов – 3 % (CD19+, CD103-, CD11c-, CD25-, CD23-, CDFMC7-). Но были выявлены бласты 1,3 % (CD34+, CD33+).

Дифференциальный поиск таких заболеваний, как болезнь Гоше, а также болезни накопления: болезнь Краббе, Помпе, Фабри, Ниманна – Пика, мукополисахаридоз I типа, дал отрицательный результат (активность измеряемых лизосомных ферментов была в пределах референсных значений). Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии также не обнаружен.

Молекулярно-генетическое исследование крови на мутацию BRAF V 600E – отрицательное (мутация не обнаружена). Также не были обнаружены и другие генетические транслокации: BCR/ABL – t(9;22)(q34;q11), вариант p 210, CBFB/MYH11 – inv(16)(p13;q22), RUNX1-RUNX1T1- t(8;21)(q22;q 22), MLL/AF4 – t(4;11)(q21;q23), SIL/TAL1-t(4;11)(q21;q23), ETV6\RUNX1 – t(12;21)(p13;q22), PML/RARa – t(15;17)(q24;q21), MLL/AF9 – t(9;11)(q22;q23), MLL/AF10-t(10;11)(p12;q23), MLL/ENL – t(11;19)(q23;p13.3), E2A/PBX1 – t(1;19)(q23;p13),

MLL/AF6 – t(6;11)(q27;q23), MLL/ELL – t(11;19)(q23;p13.1), PICALM/MLLT10 – t(10;11)(p12;q14) – не обнаружены.

По данным УЗИ органов брюшной полости была выявлена гепатоспленомегалия. Размеры печени: КВР 183 мм толщина левой доли 116 мм, ККР 110 мм, селезенка 163*76 мм, S = 8761 мм². Что подтвердилось полученными данными с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и органов грудной клетки, выявлена медиастинальная и подмышечная лимфоаденопатия до 9 мм в диаметре, подмышечные лимфоузлы до 14 мм, а также гепатоспленомегалия: печень плотностью 62–64 HU (N 60-70 HU), переднезадний размер левой доли на аксиальном срезе 75 мм (норма до 50 мм), краниокаудальный размер 200 мм (норма до 135 мм); селезенка расположена обычно, контуры четкие, внутренняя структура однородная, плотность 40–45 HU (норма 40–50 HU), краниокаудальный размер 140 мм (норма 110–115 мм), толщина 60 мм (норма 40–60 мм), ширина 106 мм (норма 70–100 мм).

Также была выполнена МСКТ костей скелета, на которой отмечалось наличие множественных остеодеструктивных изменений в костях скелета:

- многочисленные участки остеолитических изменений в грудине, грудинных концах ключиц, телах и отростках позвонков грудного отдела позвоночника, передних отрезках ребер размерами до 1,7x1,4x1,0 см;
- многочисленные участки остеолитических изменений в телах и отростках позвонков шейного отдела позвоночника, наибольшим размером до 0,4x0,5 см;
- в костях свода и основания черепа многочисленные участки остеодеструкции округлой и неправильной формы, до 0,7 см в диаметре;
- многочисленные участки деструктивных изменений в костях таза, крестца, шейках бедренных костей, телах и отростках пояснично-крестцового отдела позвоночника;
- тела L1, L3, L4, L5 деформированы, высота снижена на 1/3–1/2 в средних отделах.

Пациенту была проведена трепанобиопсия с иммуногистохимическим исследованием (ИГХ), которое было показано с целью дифференциальной диагностики миело-, лимфопролиферативных опухолей. Результатом исследования с учетом ИГХ явилась морфологическая картина, соответствующая субстрату поражения костного мозга при мастоцитозе. По этим же показаниям проводилась биопсия периферического лимфоузла с ИГХ в условиях Красноярского краевого онкологического диспансера. Было выявлено значимое увеличение числа тучных клеток, инфильтрирующих ткань лимфоузла.

Итак, принимая во внимание ранее проведенное исследование костного мозга у пациента, обнаруженные изменения в лимфатическом узле расцениваются как вторичное поражение лимфоузла при системном мастоцитозе.

Кроме того, пациенту выполнялся молекулярный анализ на мутацию С-КІТ методом ПЦР. Обнаружена мутация в области активирующей петли (A-loop) цитоплазматического фосфотрансферного домена в 816-м кодоне 17-го экзона. Отметим, что замена аспарагиновой кислоты валином в кодоне D816V делает рецептор независимым от лиганда для активации и передачи сигналов [12].

Таким образом, учитывая наличие большого критерия диагностики по результатам трепанобиопсии и биопсии лимфоузла (значимое увеличение числа тучных клеток), наличие малых критериев (выявленная мутация кодона 816 гена С-КІТ, триптаза 117 мкг/л), установлен диагноз – системный мастоцитоз (СМ).

С наличием В-признаков: периферическая лимфаденопатия (подчелюстные лимфоузлы размером до 0,5 см, подмышечные – 1–1,5 см единичные, плотные, подвижные, с кожей не спаяны, безболезненные), уровень триптазы составил 117 мкг/л. И наличие С-признаков: инфильтрация костного мозга тучными клетками, цитопения: гемоглобин < 100 г/л, тромбоциты < $100 \cdot 10^9$, гепатоспленомегалия (данные МРТ, УЗИ, пальпаторно на 4 см из-под ребра), синдром мальабсорбции (снижение массы тела на 10 кг при сохраненном аппетите, эпизоды диареи), патологические изменения костей с крупными остеолитическими очагами.

Учитывая соответствие диагностическим критериям СМ, отсутствие критериев за ассоциированное гематологическое заболевание, наличие более одного С-признака, отсутствие признаков тучноклеточного лейкоза, отсутствие поражения кожных покровов был поставлен диагноз: Агрессивный системный мастоцитоз (D816V)+ впервые выявленный от 04.2022 г. Продвинутый СМ 3 риск по IPSM (3 балла). Промежуточный-2 риск по Мейо (4 балла).

Осложнения: Гиперлейкоцитоз. Анемия I–II стадии, тромбоцитопения III–IV стадии, без геморрагического синдрома. Лейкозная интоксикация. Множественные остеолитические изменения в костях свода и основания черепа, телах и отростках шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника, ключицах, груди, ребрах, костях таза, бедренных костях.

С октября 2022 г. пациенту было назначено лечение мидостаурином 200 мг в сутки, которое проводилось в течение 6 месяцев.

С мая 2023 г. начато проведение курсов химиотерапии мидостаурин 200 мг в сутки + азациитидин 100 мг в сутки подкожно ежедневно на протяжении 7 дней с последующим перерывом в течение 21 дня (28-дневный терапевтический цикл). Лечение проводилось на фоне аллопуринола, инфузионной поддержки, симптоматической, гемоконпонентной терапии. Было проведено 5 курсов терапии мидостаурином и азациитидином. В дальнейшем при амбулаторном визите к врачу пациенту было предложено продлить прием мидостаурина 200 мг в день.

После регулярной терапии в течение 11 месяцев пациенту был поставлен диагноз: Агрессивный системный мастоцитоз (D816V)+, WT+, с поражением кожи, ассоциированный с миелодиспластическим синдромом, впервые выявленный от 04.2022 г. Продвинутый SM 3 риск по IPSSM (3 балла). Промежуточный-2 риск по Мейо (4 балла). Терапия мидостаурином с 27.10.22 г. в течение 6 мес. Состояние после 5-го курса «азациитидин+мидостаурин».

Результаты исследования и их обсуждение

Описание данного клинического случая показывает трудность диагностики системного мастоцитоза, так как симптоматика этого заболевания неспецифична и гетерогенна. Заболевание может ограничиваться кожной формой мастоцитоза, которое чаще всего наблюдается в детстве и обычно протекает в доброкачественной форме [5]. У взрослых пациентов чаще всего наблюдается системное заболевание с поражением кожи или без указанного поражения. В эту группу входят вялотекущие формы, такие как вялотекущий системный мастоцитоз и его подвариантная костномозговая форма, тлеющий системный мастоцитоз, а также агрессивные формы, включая агрессивный системный мастоцитоз, системный мастоцитоз с ассоциированным миелоидным новообразованием (ранее называвшийся системным мастоцитозом с ассоциированным гематологическим новообразованием) и тучноклеточный лейкоз.

В проведенном авторами статьи исследовании у пациента отмечался длительный ежедневный субфебрилитет, снижение массы тела, гепатоспленомегалия, цитопения, периферическая и внутригрудная лимфаденопатия, повышенная плотность костей скелета с наличием множественных остеодеструктивных изменений.

Монотерапия ингибитором протеинкиназы мидостаурином в течение 6 месяцев не привела к длительной ремиссии. В гемограмме наблюдалась анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз с появлением бластов до 2 %. С мая 2023 г. к лечению добавлен азациитидин подкожно в суточной дозе по 7 дней ежемесячно, также было проведено 5 курсов терапии «мидостаурин + азациитидин».

Заключение

На фоне проведенной терапии ремиссии заболевания достичь не удалось, но регистрируется некоторая стабилизация процесса. Качество жизни пациента улучшилось: на протяжении двух лет не наблюдается интоксикационный синдром, купирована диспепсия, пациент набрал вес, работоспособен. Однако лабораторно сохраняются данные за цитопению: анемия I–II стадии, тромбоцитопения III–IV стадии без геморрагического синдрома. Курсы лечения и наблюдение за пациентом продолжены. Учитывая наличие доноров, совместимых по HLA генотипу (данные ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова), в дальнейшем пациенту будет предложена аллотрансплантация стволовых кроветворных клеток.

Список литературы

1. Beyens M., Elst J., Van der Poorten M-L., Van Gasse A., Toscano A., Verlinden A., Vermeulen K., Maes M-B., Hanneke Oude Elberink J.N.G., Ebo D., Sabato V. Mastocytosis and related entities: a practical roadmap // *Acta Clin. Belg.* 2023. Vol. 78, Is. 4. P. 325–335. DOI: 10.1080/17843286.2022.2137631.
2. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management // *Am. J. Hematol.* 2018. Vol. 94. P. 363–377. DOI: 10.1002/ajh.25371.
3. Jawhar M., Schwaab J., Horny H-P., Sotlar K., Naumann N., Fabarius A., Valent P., Cross N.C.P., Hofmann W-K., Metzgeroth G., Reiter A. Impact of centralized evaluation of bone marrow histology in systemic mastocytosis // *Eur J Clin Invest.* 2016. Vol. 46, Is. 5. P. 392–397. DOI: 10.1111/eci.12607.
4. Gotlib J., Pardanani A., Akin C., Reiter A., George T., Hermine O., Kluin-Nelemans H., Hartmann K., Sperr W.R., Brockow K., Schwartz L.B., Orfao A., Deangelo D.J., Arock M., Sotlar K., Horny H-P., Metcalfe D.D., Escribano L., Verstovsek S., Tefferi A., Valent P. 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. Vol. 28, Is. 121 (13). P. 2393–2401. DOI: 10.1182/blood-2012-09-458521.
5. Leguit R.J., Wang S.A., George T.I., Tzankov A., Orazi A. The international consensus classification of mastocytosis and related entities // *Virchows Arch.* 2023. Vol. 482, Is. 1. P. 99–112. DOI: 10.1007/s00428-022-03423-3.
6. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015. 2015. P. 98-105. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.98.
7. Мидостаурин (Midostaurini) описание. Энциклопедия РЛС России [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/midostaurin-3939> (дата обращения: 22.04.2024).
8. Krauth M-T., Mirkina I., Herrmann H., Baumgartner C., Kneidinger M., Valent P. Midostaurin (PKC412) inhibits immunoglobulin E-dependent activation and mediator release in human blood basophils and mast cells // *Clin Exp Allergy.* 2009. Vol. 39, Is. 11. P. 1711–1720. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03353.x.
9. Gotlib J., Kluin-Nelemans H.C., George T.I., Akin G., Sotlar K., Hermine O., Awan F.T., Hexner E., Mauro M.J., Sternberg D.W., Villeneuve M., Labeid A.H., Stanek E.J., Hartmann

K., Horny H-P., Valent P., Reiter A.. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis // *Engl. J. Med.* 2016. Vol. 30, Is. 374 (26). P. 2530–2541. DOI: 10.1056/NEJMoa1513098.

10. DeAngelo D.J., George T.I., Linder A., Langford C., Perkins C., Ma J., Westervelt P., Merker J.D., Berube C., Coutre S., Liedtke M., Medeiros B., Sternberg D., Dutreix C., Ruffie P-A., Corless C., Graubert T.J., Gotlib J. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. // *Leukemia*. 2018. Vol. 32, Is. 2. P. 470–478. DOI: 10.1038/leu.2017.234.

11. Sotlar K., George T.I., Klun P., Reiter A., Schwaab J., Panse J., Brockow K., Hartmann K., Sperr W.R., Kristensen T., Nedoszytko B., Carter M., Bonadonna P., Lyons J.J., Hanneke C.K-N., Hermine O., Akin C., Broesby-Olsen S., Hoermann G., Triggiani M., Butterfield J.H., Jawhar M., Gotlib J., Metcalfe D.D., Orfao A., Arock M., Valent P., Horny H-P. Standards of Pathology in the Diagnosis of Systemic Mastocytosis: Recommendations of the EU-US Cooperative Group // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022. Vol. 10, Is. 8. P. 1986–1998.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.05.036.

12. Рукша Т.Г., Сергеева Е.Ю., Фефелова Ю.А., Хоржевский В.А. Значение мутаций гена C-KIT в диагностике и прогнозе течения злокачественных опухолей // *Архив патологии*. 2021. № 83 (4). С. 61–68. DOI: 10.17116/patol20218304161.