

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-78-89>

Таргетная терапия продвинутых форм системного мастоцитоза в реальной клинической практике

Д.И. Шихбабаева¹, О.Ю. Виноградова^{1, 2, 3}, А.Л. Неверова¹, М.М. Панкрашкина¹, М.В. Черников¹,
Е.О. Деткина¹, Ю.Н. Кобзев¹, С.Г. Малахов¹, В.В. Птушкин^{1, 2, 3, 4}

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 17;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴кафедра гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Джарият Исмаиловна Шихбабаева djeri.shih@mail.ru

Введение. Мастоцитоз – гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются чрезмерной пролиферацией и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток в одном или нескольких органах. Продвинутое варианты системного мастоцитоза (агрессивный системный мастоцитоз, системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим новообразованием, и тучноклеточный лейкоз) отличаются инфильтрацией органов тучными клетками, которая ведет к нарушению функции органов. Для таких пациентов требуются более активный подход и применение циторедуктивной терапии. Доступные терапевтические варианты включают иматиниб, интерферон α , кладрибин. В России зарегистрирован только один из таргетных препаратов – мидостаурин. Мидостаурин является мощным мультикиназным ингибитором, активным в отношении *KIT* независимо от мутационного статуса. Мидостаурин показал свою эффективность в клинических исследованиях. Однако данные реальной клинической практики зачастую отличаются от результатов исследований в связи с особенностями пациентов, традиционно включаемых в клинические исследования (сохранный коморбидный статус, стабильные показатели заболевания).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность мидостаурина у пациентов с продвинутыми вариантами системного мастоцитоза в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проанализированы данные 13 пациентов (7 (54 %) мужчин и 6 (46 %) женщин), получавших терапию мидостаурином по поводу системного мастоцитоза: агрессивного системного мастоцитоза – 9 (69 %), системного мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим новообразованием, – 4 (31 %). Медиана возраста пациентов при верификации диагноза составила 73 (61–87) года, медиана возраста при назначении мидостаурина – 74 (61–88) года. Согласно Международной прогностической шкале оценки мастоцитоза (International prognostic scoring system for mastocytosis, IPSM) на основе клинических переменных пациенты отнесены к следующим группам: SM1 – 1 (8 %) пациент, SM2 – 3 (23 %), SM3 – 8 (61 %), SM4 – 1 (8 %).

Результаты. На фоне терапии у 10 (77 %) пациентов достигнуто клиническое улучшение, у 3 (23 %) – стабилизация состояния. При терапии мидостаурином нежелательные явления I–II степеней были отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота – у 5 (38 %) пациентов, рвота – у 2 (15 %), диарея – у 6 (46 %). Также наблюдали гематологическую токсичность I–II степеней: анемию – у 6 (46 %) больных, тромбоцитопению – у 5 (38 %). Медиана общей выживаемости в группе не достигнута. Общая 2-летняя выживаемость составила 75 %.

Заключение. Результаты настоящего исследования позволяют предположить потенциальную эффективность и безопасность применения мидостаурина у пациентов с агрессивным системным мастоцитозом и системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическими новообразованиями.

Ключевые слова: системный мастоцитоз, агрессивный системный мастоцитоз, *KIT* D816V, мидостаурин, реальная клиническая практика, таргетная терапия

Для цитирования: Шихбабаева Д.И., Виноградова О.Ю., Неверова А.Л. и др. Таргетная терапия продвинутых форм системного мастоцитоза в реальной клинической практике. Онкогематология 2023;18(4):78–89. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-78-89>

Targeted therapy for advanced forms of systemic mastocytosis in real clinical practice

D.I. Shikhbabaeva¹, O. Yu. Vinogradova^{1, 2, 3}, A.L. Neverova¹, M.M. Pankrashkina¹, M.V. Chernikov¹, E.O. Detkina¹,
Yu.N. Kobzev¹, S.G. Malakhov¹, V.V. Ptushkin^{1, 2, 3, 4}

¹Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build 17, 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

³Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Department of Hematology and Transfusiology named after. acad. I.A. Kassirskiy and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Dzhariyat Ismailovna Shikhabaeva djeri.shih@mail.ru

Background. Mastocytosis is a heterogeneous group of diseases that are characterized by excessive proliferation and accumulation of clonal (neoplastic) mast cells in one or more organs. Advanced variants of systemic mastocytosis (aggressive systemic mastocytosis, systemic mastocytosis associated with hematological neoplasm, and mast cell leukemia) are characterized by infiltration of organs by mast cells, which leads to organs dysfunction. Such patients require a more active approach and the use of cytoreductive therapy. Available therapeutic options include imatinib, interferon-alpha, cladribine. Only one of the targeted drugs is registered in Russia – midostaurin. Midostaurin is a potent multikinase inhibitor that is active against *KIT* regardless of mutation status. Midostaurin has shown its effectiveness in clinical trials, however, we know that data from real clinical practice often differ from clinical studies due to the characteristics of patients (preserved comorbid status, stable disease parameters) traditionally included in clinical trials.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of midostaurin in patients with advanced variants of systemic mastocytosis in real clinical practice.

Materials and methods. This work analyzed 13 patients (7 (54 %) men and 6 (46 %) women) who received midostaurin therapy for systemic mastocytosis (aggressive systemic mastocytosis – 9 (69 %), systemic mastocytosis associated with a hematological neoplasm – 4 (31 %)). The median age of patients when the diagnosis was verified was 73 (61–87) years, the median age when midostaurin was prescribed was 74 (61–88) years. According to the International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM) based on clinical variables, patients are classified as follows groups: SM1 – 1 (8 %) patient, SM2 – 3 (23 %), SM3 – 8 (61 %), SM4 – 1 (8 %).

Results. As a result of therapy, clinical improvement was achieved in 10 (77 %) patients, and stabilization in 3 (23 %) patients. During midostaurin therapy, grade I–II adverse events were noted from the gastrointestinal tract: nausea in 5 patients (38 %), vomiting in 2 (15 %), diarrhea in 6 (46 %). Hematological toxicity of grade I–II was also observed: anemia in 6 (46 %) patients, thrombocytopenia in 5 (38 %) patients. The median overall survival in the group was not achieved. The 2-year overall survival rate was 75 %.

Conclusion. The study results suggest the potential efficacy and safety of midostaurin in patients with aggressive systemic mastocytosis and systemic mastocytosis associated with hematological malignancies.

Keywords: systemic mastocytosis, aggressive systemic mastocytosis, *KIT* D816V, midostaurin, real clinical practice, targeted therapy

For citation: Shikhabaeva D.I., Vinogradova O.Yu., Neverova A.L. et al. Targeted therapy for advanced forms of systemic mastocytosis in real clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):78–89. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-78-89>

Введение

Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются чрезмерной пролиферацией и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток в одном или нескольких органах [1].

Первое описание кожной сыпи, типичной для системного мастоцитоза, у девочки 2 лет опубликовали E. Nettleship и W. Tay в 1869 г. [2]. Несколькими годами позднее был введен термин «пигментная крапивница». В 1879 г. P. Ehrlich впервые описал тучные клетки на основе их уникальной морфологии и характерной окраски [3]. В 1887 г. P.G. Unna обозначил тучные клетки как основной субстрат при кожных поражениях, характерных для пигментной крапивницы [4].

Последующие несколько десятков лет мастоцитоз расценивался как кожное заболевание. В 1949 г., основываясь на данных аутопсии, J.M. Ellis опубликовал случай кожного мастоцитоза с накоплением тучных

клеток во внутренних органах [5]. В следующие десятилетия с учетом поражения помимо кожи других органов и систем была разработана классификация мастоцитоза, в результате которой мастоцитоз был разделен на кожный мастоцитоз и системный мастоцитоз [6] и которая стала основой для последующих классификаций.

С 1991 по 2000 г. международным консорциумом специалистов (гематологи, дерматологи, патологи, иммунологи) из Европы и США разрабатывались диагностические критерии и проводилось определение важных биомаркеров. В 2000 г. диагностические критерии были сформулированы, обсуждены и утверждены на рабочей конференции по мастоцитозу, в которой участвовали не только представители консенсусных групп Европы и США, но и эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7]. Предложенные критерии были утверждены ВОЗ в 2001 г. [8]. Классификация ВОЗ

системного мастоцитоза (2001) на последующих заседаниях ВОЗ в 2008 и 2016 гг. совершенствовалась и дополнялась [9, 10]. В настоящее время актуальной является классификация ВОЗ, обновленная в 2022 г. [11]. Варианты мастоцитоза согласно классификации ВОЗ (2022) представлены в табл. 1.

Критерии постановки диагноза системного мастоцитоза также были обновлены в 2022 г. [11] (табл. 2).

Таблица 1. Классификация мастоцитоза Всемирной организации здравоохранения 2022 г.
Table 1. World Health Organization 2022 classification of mastocytosis

1. Кожный мастоцитоз 1. Cutaneous mastocytosis
Пигментная крапивница/пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз Urticaria pigmentosa/maculopapular cutaneous mastocytosis
Диффузный кожный мастоцитоз Diffuse cutaneous mastocytosis
Солитарная мастоцитома кожи Solitary cutaneous mastocytoma
2. Системный мастоцитоз 2. Systemic mastocytosis
Индолентный системный мастоцитоз Indolent systemic mastocytosis
Тлеющий системный мастоцитоз Smoldering systemic mastocytosis
Изолированный мастоцитоз с поражением костного мозга Isolated mastocytosis with bone marrow involvement
Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическими неоплазиями Systemic mastocytosis associated with hematological malignancies
Агрессивный системный мастоцитоз Aggressive systemic mastocytosis
Тучноклеточный (мастоцитарный) лейкоз Mast cell (mastocytic) leukemia
3. Тучноклеточная саркома 3. Mast cell sarcoma

Вариант системного мастоцитоза определяется с учетом наличия или отсутствия В- (burden of disease) и С- (cytoreduction requiring) критериев [11]. В- и С- критерии с учетом поправок ВОЗ 2022 г. представлены в табл. 3.

При наличии менее 2 В-критериев пациента относят к группе индолентного системного мастоцитоза (ИСМ), 2 и более симптомов — к группе тлеющего системного мастоцитоза (ТСМ). Достаточно наличия 1 из С-симптомов, чтобы диагностировать у пациента агрессивный системный мастоцитоз (АСМ). Обнаружение ≥20 % тучных клеток в костном мозге позволяет установить диагноз тучноклеточного лейкоза (ТКЛ).

АСМ, системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическими неоплазиями (СМ-АГН), и ТКЛ относят к продвинутым вариантам системного мастоцитоза. Эти варианты системного мастоцитоза отличаются инфильтрацией органов тучными клетками, которая ведет к нарушению функций органов. Такие пациенты нуждаются в циторедуктивной терапии.

Крайне важно при диагностике определить вариант системного мастоцитоза, так как его формы отличаются друг от друга характером течения и общей выживаемостью. Выживаемость пациентов с ИСМ превосходит таковую у пациентов с АСМ и СМ-АГН [12]. Системный мастоцитоз с изолированным поражением костного мозга и ТСМ в предыдущих классификациях относились к ИСМ. В последней классификации они выделены в группу в связи с их клиническими особенностями и отличающимся прогнозом. При ТСМ прогноз более благоприятный по сравнению с АСМ, но менее благоприятный, чем при ИСМ [13]. При системном мастоцитозе с изолированным поражением костного мозга прогноз наиболее благоприятный, даже по сравнению с ИСМ. Однако для этого варианта системного мастоцитоза характерны частые эпизоды анафилаксии, особенно если течение сопровождается аллергией на укусы перепончатокрылых насекомых [14].

Более чем у 90 % пациентов с ИСМ, ТСМ и СМ-АГН выявляется мутация D816V в гене *KIT* [15]. Также есть описания других мутаций в гене *KIT*, расположенных за пределами кодона 816 (F522C, K509I, V560G, V559G и del419) [16,17]. Наиболее известная из них — K509I, при наличии которой эффективны иматиниб. При этом часть этих мутаций описываются как герминальные [18–20].

У пациентов с системным мастоцитозом неопластические (стволовые) клетки обычно имеют множественные мутации. В патогенетических механизмах опухолевых процессов задействованы как *KIT*-зависимые, так и *KIT*-независимые сигнальные пути [15, 21]. Наиболее частым ассоциированным гематологическим новообразованием является хронический миеломоноцитарный лейкоз, следующими по частоте — острый миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные новообразования и миелодиспластический синдром/миелопролиферативные новообразования [22, 23].

Для оценки прогноза используются различные шкалы, одна из которых ориентируется на клинические показатели, — Международная прогностическая шкала оценки мастоцитоза (International prognostic scoring system for mastocytosis, IPSM) (табл. 4). Две другие включают и молекулярные маркеры: Mayo Alliance Prognostic System (MAPS) и Mutation Adjusted Risk Score for advanced mastocytosis (MARS) [23–25].

Терапия вялотекущих вариантов системного мастоцитоза (ИСМ и ТСМ) нацелена на профилактику и лечение анафилактических реакций и контроль

Таблица 2. Диагностические критерии системного мастоцитоза Всемирной организации здравоохранения 2022 г.

Table 2. World Health Organization 2022 diagnostic criteria for systemic mastocytosis

Критерий Parameter	Описание Description
Большой Major	Мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из тучных клеток (кластеры ≥ 15 % тучных клеток), определяемые при морфологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга и/или других органов Multifocal dense infiltrates consisting of mast cells (clusters ≥ 15 % of mast cells), determined by morphological examination of trephine biopsy of bone marrow and/or other organs
Малые Minor	В трепанобиоптатах костного мозга или других органов обнаруживают >25 % тучных клеток, расположенных в инфильтрате, имеющих веретеновидную форму или атипичную морфологию. Или в мазках, полученных из аспирата костного мозга, более 25 % тучных клеток имеют незрелую или атипичную морфологию In trephine biopsy samples of bone marrow or other organs, >25 % of mast cells are found located in the infiltrate, having a spindle shape or atypical morphology. Or in smears obtained from bone marrow aspirate, more than 25 % of mast cells have immature or atypical morphology
	Выявление активирующей точечной мутации кодона 816 (или другого участка) гена <i>KIT</i> в клетках костного мозга, крови или других органов Detection of an activating point mutation at codon 816 (or other region) of the <i>KIT</i> gene in cells of the bone marrow, blood or other organs
	Тучные клетки костного мозга, крови или других органов экспрессируют один или более из 3 антигенов: CD2, CD25 и CD30 Mast cells in the bone marrow, blood, or other organs express one or more of 3 antigens: CD2, CD25, and CD30
	Базальный уровень триптазы в сыворотке крови постоянно превышает 20 нг/мл (за исключением случаев мастоцитоза, ассоциированного с клональным заболеванием других клеточных гемопоэтических линий, при которых данный параметр не учитывается) Basal serum tryptase level consistently exceeds 20 ng/mL (except in cases of mastocytosis associated with clonal disease of other hematopoietic cell lines, in which this parameter is not taken into account)

Примечание. Диагноз правомочен при наличии 1 большого и 1 малого или 3 малых критериев.

Note. The diagnosis is valid if there are 1 major and 1 minor or 3 minor criteria.

Таблица 3. B- и C-критерии системного мастоцитоза

Table 3. B- and C-criteria for systemic mastocytosis

Критерий Parameter	Описание Description
B	>30 % тучных клеток в биоптате костного мозга и общий уровень сывороточной триптазы >200 нг/мл >30 % mast cells in bone marrow biopsy and total serum tryptase >200 ng/mL
	Признаки дисплазии/миелопролиферации со стороны ростков, не относящихся к тучным клеткам, но недостаточных для постановки диагноза мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим новообразованием, при нормальных или слегка измененных гематологических показателях Signs of dysplasia/myeloproliferation from non-mast cell lineages, but insufficient to make a diagnosis of mastocytosis associated with a hematological malignancies, in the presence of normal or slightly altered hematological parameters
	Пальпируемая гепатомегалия, спленомегалия без гиперспленизма и/или лимфаденопатия без нарушения функции органов Palpable hepatomegaly, splenomegaly without hypersplenism and/or lymphadenopathy without organ dysfunction
	Аллельная нагрузка D816V в клетках костного мозга или лейкоцитах периферической крови >10 % D816V allelic burden in bone marrow cells or peripheral blood leukocytes >10 %
C	Цитопении (абсолютное число нейтрофилов $<1,0 \times 10^9$ /л, и/или концентрация гемоглобина <100 г/л, и/или количество тромбоцитов крови $<100 \times 10^9$ /л) Cytopenia (absolute neutrophil count $<1.0 \times 10^9$ /L, and/or hemoglobin concentration <100 g/L, and/or blood platelet count $<100 \times 10^9$ /L)

Критерий Parameter	Описание Description
С	Гепатомегалия с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией Hepatomegaly with liver dysfunction, ascites and/or portal hypertension
	Крупные остеолитические очаги (≥ 2 см) + патологические переломы \pm боли в костях Large osteolytic lesions (≥ 2 cm) + pathological fractures \pm bone pain
	Пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом Palpable splenomegaly with hypersplenism
	Мальабсорбция с гипоальбуминемией и снижением массы тела Malabsorption with hypoalbuminemia and weight loss

Таблица 4. Международная прогностическая шкала оценки мастоцитоза (IPSM)

Table 4. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM)

Критерий Parameter	Балл Score
Возраст ≥ 60 лет Age ≥ 60 years	1
Триптаза ≥ 125 нг/мл Tryptase ≥ 125 ng/mL	1
Лейкоциты $\geq 16 \times 10^9$ /л Leukocytes $\geq 16 \times 10^9$ /L	1
Гемоглобин ≤ 110 г/л Hemoglobin ≤ 110 g/L	1
Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ /л Platelets $\leq 100 \times 10^9$ /L	1
Вовлечение кожи Skin involvement	-1
Группы риска Risk groups	
Распространенный системный мастоцитоз: Advanced systemic mastocytosis:	
CM1	0
CM2	1
CM3	2-3
CM4	4

симптомов активации тучных клеток (кожные симптомы, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, анафилаксии, остеопороз, неврологические симптомы). Если симптомы не поддаются коррекции с помощью симптоматической терапии (антигистаминными препаратами, ингибиторами протонной помпы, глюкокортикоидами, бисфосфонатами и др.), рассматривается вопрос о циторедуктивной терапии.

Для пациентов с продвинутыми вариантами системного мастоцитоза требуются более активный подход и применение циторедуктивной терапии. Подходы и методы циторедуктивного лечения при агрессивных

вариантах системного мастоцитоза исторически претерпели много изменений. До сих пор не существует высокоэффективных препаратов для лечения продвинутых форм системного мастоцитоза. Доступные терапевтические варианты включают интерферон α , гидроксикарбамид и кладрибин, из доступных в мире таргетных препаратов — иматиниб, мидостаурин и авапритиниб. В России для лечения системного мастоцитоза зарегистрирован только один из таргетных препаратов — мидостаурин. У части пациентов применяется гидроксикарбамид, чаще всего это пациенты с ассоциированным гематологическим заболеванием из группы миелоидных новообразований. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток применяется крайне редко, как правило, у молодых пациентов [26].

Мидостаурин является мощным мультикиназным ингибитором, активным в отношении *KIT* независимо от мутационного статуса. Регистрационным для этого препарата при системном мастоцитозе явилось международное многоцентровое открытое однокрупное исследование II фазы #CPKC412D2201, в которое были включены 116 пациентов с продвинутыми вариантами системного мастоцитоза (эффективность лечения оценена у 89 пациентов, из них только у 16 — с «чистым» АСМ). Пациенты получали терапию мидостаурином в дозе 100 мг 2 раза в день, согласно данным предварительного отчета об эффективности частота общего ответа составила 60 %. В группе пациентов, у которых получен ответ на лечение, медиана продолжительности ответа составила 24,1 мес. В зависимости от варианта системного мастоцитоза частота ответа составила 75, 58 и 50 % для пациентов с АСМ, СМ-АГН и ТКЛ соответственно. Ответы были достигнуты независимо от статуса мутации *KIT* D816V. Медиана общей выживаемости составила 28,7 мес, медиана выживаемости без прогрессирования — 14,1 мес [27]. На основании данных этого исследования Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило мидостаурин для лечения продвинутых форм системного мастоцитоза.

О долгосрочных результатах лечения 26 пациентов с продвинутыми вариантами системного мастоцитоза сообщалось в другом многоцентровом исследовании II фазы, в котором пациенты получили терапию мидостаурином по 100 мг 2 раза в день в течение 12 циклов и более в случае ответа. При этом общая частота ответа составила 69 %, у 5 пациентов достигнута стабилизация заболевания, у 3 пациентов наблюдалось прогрессирование. Наилучшая частота ответа была отмечена у пациентов с СМ-АГН (76 %) и ТКЛ (67 %), при АСМ результаты были хуже — 33 %. Медиана выживаемости без прогрессирования составила в этом исследовании 41 мес [28].

В одной из работ польской группы авторов были представлены данные о применении мидостаурина в реальной клинической практике. В этом исследовании были пролечены 13 пациентов. При средней продолжительности лечения 9 (1–21) мес клинический эффект был констатирован у 77 % пациентов. При медиане периода наблюдения 19 мес продолжили терапию 7 пациентов. От прогрессирования заболевания умерли 3 больных [29].

По данным опубликованных исследований, основными нежелательными явлениями лечения мидостаурином были тошнота, рвота, диарея, повышение активности трансаминаз и цитопении. Выраженность желудочно-кишечных симптомов обычно уменьшалась после первых месяцев лечения.

Гематологическая токсичность, такая как нейтропения, анемия и тромбоцитопения, III или IV степени наблюдалась у 24, 41 и 29 % пациентов соответственно, в основном у пациентов с уже имеющейся ранее цитопенией [27]. Цитопения и нарушение функции печени купировались путем прекращения приема препарата и снижения дозы в соответствии со степенью токсичности [27–29].

На конгрессе Американского общества гематологов в 2019 г. А. Gajra и соавт. представили данные реальной клинической практики по применению мидостаурина у пациентов с системным мастоцитозом. В группе из 38 пациентов, получавших мидостаурин, у 33 был диагностирован АСМ. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 63 (27–79) года, большинство больных были женщинами. Мидостаурин в 1-й линии применялся у 63 % больных, во 2-й — у 32 %, в 3-й — у 5 %. При медиане наблюдения 13,4 мес от начала терапии мидостаурином медиана продолжительности лечения мидостаурином составила всего 2,4 мес (95 % доверительный интервал 1,1–4,6). Авторы указали на потенциальные препятствия для правильного использования мидостаурина при системном мастоцитозе, такие как недостаточная осведомленность врачей, отсутствие доступа к препарату и трудности диагностики системного мастоцитоза ввиду ограниченной встречаемости заболевания [30].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность мидостаурина у пациентов с продвинутыми

вариантами системного мастоцитоза в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Проанализированы данные 13 пациентов (7 (54 %) мужчин и 6 (46 %) женщин), получавших терапию мидостаурином по поводу системного мастоцитоза в Московском городском гематологическом центре Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. У всех пациентов были диагностированы продвинутые формы системного мастоцитоза: АСМ — у 9 (69 %), СМ-АГН — у 4 (31 %). У 3 пациентов системный мастоцитоз был ассоциирован с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, у 1 — с первичным миелофиброзом (табл. 5).

Верификацию диагноза проводили согласно критериям ВОЗ (2016) [10]. Всем пациентам для подтверждения диагноза выполняли трепанобиопсию костного мозга.

Мутация *KIT* D816V обнаружена у 10 (77 %) пациентов, не выявлена — у 3 (23 %). Для исследования мутации *KIT* D816V использовали периферическую кровь и пунктат костного мозга. У 2 пациентов с отсутствием мутации *KIT* D816V выявлена мутация *JAK2*.

Таблица 5. Варианты системного мастоцитоза
Table 5. Clinical variants of systemic mastocytosis

Вариант системного мастоцитоза Systemic mastocytosis variant	n (%)
Агрессивный системный мастоцитоз Aggressive systemic mastocytosis	9 (69)
Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим новообразованием: Systemic mastocytosis associated with hematological malignancies:	4 (31)
с хроническим миеломоноцитарным лейкозом with chronic myelomonocytic leukemia	3
с первичным миелофиброзом with primary myelofibrosis	1

Медиана возраста пациентов при верификации диагноза составила 73 (61–87) года, медиана времени с момента появления первого симптома до постановки диагноза — 24 (0–120) мес, медиана возраста при назначении мидостаурина — 74 (61–88) года. Характеристика пациентов представлена в табл. 6.

Согласно прогностической шкале IPSM для распространенных форм мастоцитоза на основе клинических переменных пациенты отнесены к следующим группам: СМ1 — 1 (8 %) пациент, СМ2 — 3 (23 %), СМ3 — 8 (61 %), СМ4 — 1 (8 %).

До начала лечения мидостаурином часть пациентов получали предшествующую циторедуктивную терапию: гидроксикарбамид — 3 пациента, гидроксикарбамид и иматиниб — 1. В 1-й линии терапии мидостаурином получали 9 (69 %) пациентов.

Таблица 6. Характеристика пациентов (n = 13)
Table 6. Patient characteristics (n = 13)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	7 (54) 6 (46)
Медиана возраста на момент постановки диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis (range), years	73 (61–87)
Медиана возраста на момент начала лечения (диапазон), лет Median age at start of treatment (range), years	74 (61–88)
Медиана длительности терапии мидостаурином (диапазон), мес Median duration of midostaurin therapy (range), months	6 (2–26)
Статус по шкале IPSM: IPSM status: CM1 CM2 CM3 CM4	1 (8 %) 3 (23 %) 8 (61 %) 1 (8 %)
Статус на момент проведения анализа: Status at the time of analysis: продолжают терапию continue therapy прекратили терапию (по причине смерти) discontinued therapy (due to death)	10 (77 %) 3 (23 %)
Причина смерти: Cause of death: COVID-19 неизвестна unknown	2 1

Примечание. IPSM – Международная прогностическая шкала оценки мастоцитоза.
Note. IPSM—International prognostic scoring system for mastocytosis.

Инициальная доза мидостаурина составила 100 мг 2 раза в сутки. Медиана продолжительности терапии соответствовала 6 (2–26) мес.

Характеристику исследуемых групп, длительность терапии, частоту достижения ответов оценивали с помощью методов описательной статистики. Для построения кривой общей выживаемости продолжительность жизни больных рассчитывали от даты начала терапии до смерти по любой причине. Кривая выживаемости построена методом Каплана–Майера. Сбор и анализ данных проводили в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010.

Результаты

Перед началом терапии мидостаурином у всех пациентов наблюдали клиническую симптоматику.

Поражение кожи отмечали у 8 (62 %) пациентов, симптомы активации тучных клеток (кожный зуд, покраснение кожи, диспепсические расстройства) имели место у 10 (70 %) больных. В 1 случае были проблемы, связанные с еженедельными реакциями идиопатической анафилаксии.

Распределение больных в соответствии с В-критериями было следующим: увеличение концентрации триптазы >200 нг/мл – у 8 (62 %) пациентов, недостаточные для постановки диагноза СМ-АГН признаки дисплазии/миелопролиферации ростков гемопоэза, не включающих тучные клетки, – у 3 (23 %), пальпируемые гепатомегалия, спленомегалия или лимфаденопатия без нарушения функции органов – у 10 (77 %). С-критерии были представлены в следующем соотношении: цитопении – 9 (69 %), гепатомегалия в сочетании с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией – 8 (62 %), пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом – 1 (8 %), литические очаги и/или патологические переломы – 9 (69 %), синдром мальабсорбции с гипоальбуминемией в сочетании со снижением массы тела – 8 (62 %). Выраженность В- и С-критериев представлена в табл. 7.

Оценку ответа проводили в соответствии с критериями IWG-MRT-ECNM (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis) [31].

На фоне терапии у 10 (77 %) пациентов достигнуто клиническое улучшение, у 3 (23 %) – стабилизация состояния. У всех пациентов с симптомами активации тучных клеток отмечена положительная динамика по уменьшению выраженности симптоматики. У пациентки с идиопатической анафилаксией отмечено снижение частоты анафилаксий с еженедельных до ежемесячных. С учетом того, что повторно трепанобиопсия была выполнена не всем больным, частичный ответ на терапию не оценивался.

Привлекает внимание течение заболевания пациента с системным мастоцитозом, ассоциированным с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, которому с учетом отрицательного статуса по *KIT* D816V до терапии мидостаурином была предпринята попытка лечения иматинибом, однако ответ достигнут не был. У этого же пациента еще до начала терапии мидостаурином развилась трансформация в острый миелобластный лейкоз. Пациенту начаты комбинированная терапия азациитидином и венетоклаком по поводу острого миелобластного лейкоза и параллельно лечение системного мастоцитоза мидостаурином. Достигнуты ремиссия острого миелобластного лейкоза и клиническое улучшение системного мастоцитоза.

К моменту проведения анализа данных продолжают терапию 10 пациентов, 3 пациента умерли. Причина смерти 2 больных связана с инфекцией COVID-19, у пациента 88 лет причина смерти неизвестна (со слов родственников имели место кишечная инфекция и последующее нарушение ритма сердца).

Таблица 7. Распределение пациентов в соответствии с наличием В- и С- критериев

Table 7. Distribution of patients according to the presence of B- and C-criteria

Показатель Parameter	n (%)
В-критерии B-criteria	
Увеличение концентрации триптазы >200 нг/мл Increase in tryptase concentration >200 ng/mL	8 (62)
Признаки дисплазии/миелопролиферации со стороны ростков, не относящихся к тучным клеткам, но недостаточные для постановки диагноза мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим новообразованием Signs of dysplasia/myeloproliferation from non-mast cell lineages, but insufficient to make a diagnosis of mastocytosis associated with a hematological malignancies	3 (23)
Пальпируемая гепатомегалия, спленомегалия или лимфаденопатия без нарушения функции органов Palpable hepatomegaly, splenomegaly or lymphadenopathy without organ dysfunction	10 (77)
С-критерии C-criteria	
Цитопении Cytopenia	9 (69)
Гепатомегалия в сочетании с нарушением функции, асцитом и/или портальной гипертензией Hepatomegaly with liver dysfunction, ascites and/or portal hypertension	8 (62)
Пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом Palpable splenomegaly with hypersplenism	1 (8)
Литические очаги и/или патологические переломы Lytic lesions and/or pathological fractures	9 (69)
Синдром мальабсорбции с гипоальбуминемией в сочетании со снижением массы тела Malabsorption with hypoalbuminemia and weight loss	8 (62)

У всех пациентов с наличием асцита до начала и в процессе лечения мидостаурином отмечена положительная динамика. У 3 больных, получающих мидостаурин в течение 7 мес, наблюдался полный регресс асцита (рис. 1).

У 10 пациентов до начала терапии мидостаурином наблюдалось повышение уровня щелочной фосфатазы в крови. Средний уровень щелочной фосфатазы до начала терапии составил 455 ЕД/л (норма 40–150 ЕД/л). На фоне терапии у всех больных, достигших как минимум клинического улучшения, отмечено снижение уровня щелочной фосфатазы в динамике (рис. 2).

Уровень триптазы до начала терапии мидостаурином у 8 пациентов составлял >200 нг/мл (лаборатория, в которой выполнялось исследование, не рассчитывала показатели выше этого значения), у 1 пациента

с СМ-АГН (хроническим миеломоноцитарным лейкозом) он был в норме, у 4 больных показатель триптазы был >90 нг/мл. В процессе лечения у 4 пациентов отмечено снижение уровня триптазы, у 5 больных он остался прежним (>200 нг/мл), в 2 случаях уровень триптазы увеличился, несмотря на клиническое улучшение общей симптоматики (рис. 3).

Медиана общей выживаемости в группе не достигнута. Общая 2-летняя выживаемость составила 75 % (рис. 4).

При терапии мидостаурином нежелательные явления I–II степеней были отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота — у 5 (38 %) пациентов, рвота — у 2 (15 %), диарея — у 6 (46 %). Также наблюдали гематологическую токсичность I–II степеней: анемию — у 6 (46 %) больных, тромбоцитопению — у 5 (38 %). Нежелательные явления не требовали снижения дозы или отмены терапии. Нежелательных явлений III–IV степеней не зарегистрировано.

Обсуждение

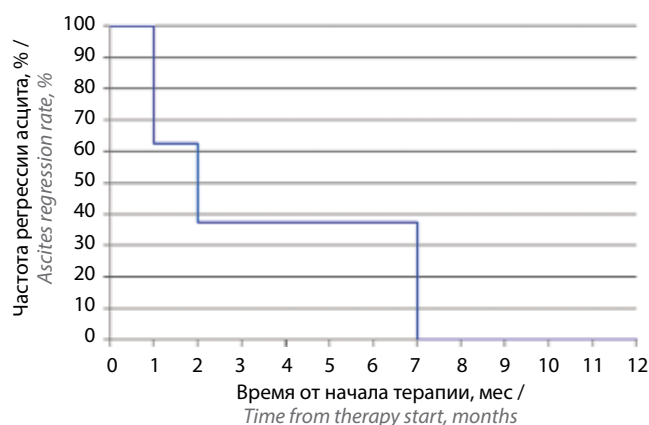


Рис. 1. Динамика регрессии асцита в процессе терапии мидостаурином (n = 8)

Fig. 1. Dynamics of ascites regression during therapy with midostaurin (n = 8)

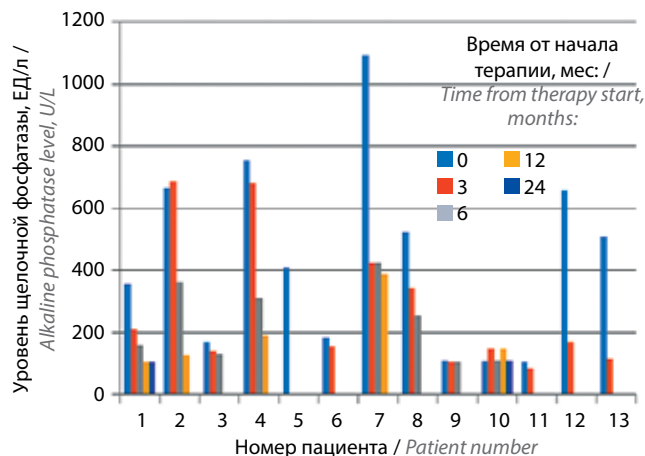


Рис. 2. Динамика уровня щелочной фосфатазы у пациентов с системным мастоцитозом (n = 13)

Fig. 2. Dynamics of alkaline phosphatase levels in patients with systemic mastocytosis (n = 13)

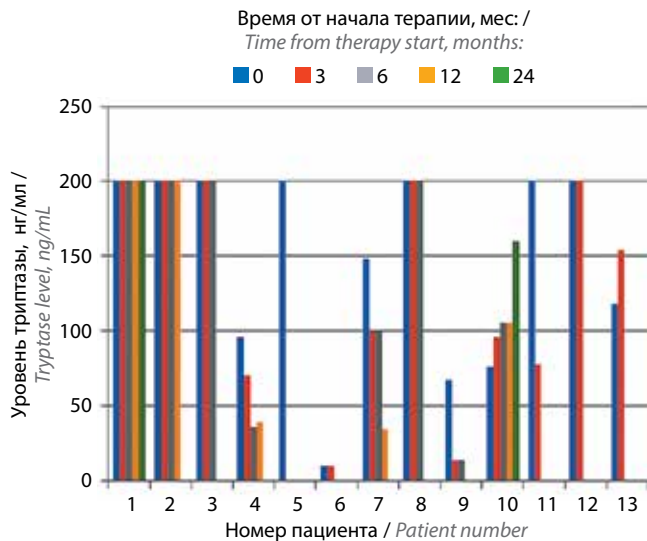


Рис. 3. Динамика уровня триптазы у пациентов с системным мастоцитозом ($n = 13$)

Fig. 3. Dynamics of tryptase levels in patients with systemic mastocytosis ($n = 13$)

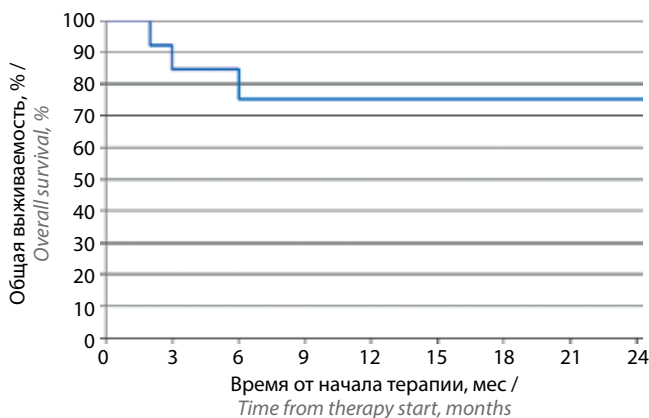


Рис. 4. Общая выживаемость по методу Каплана–Майера ($n = 13$)

Fig. 4. Overall survival according to Kaplan–Meier ($n = 13$)

Проанализированная в настоящем исследовании группа пациентов с системным мастоцитозом была небольшой ($n = 13$). Однако известно, что системный мастоцитоз, особенно его продвинутые варианты, является довольно редким заболеванием, которое не всегда диагностируется или диагностируется зачастую на поздних сроках. По данным ретроспективного исследования в Германии, заболеваемость и распространенность продвинутых форм системного мастоцитоза составляют 0,9 и 7 на 1 млн жителей соответственно [32].

Продвинутое варианты системного мастоцитоза (АСМ, СМ-АГН и ТКЛ) требуют проведения циторедуктивной терапии с учетом их агрессивного течения, органного поражения и низкой общей выживаемости. Возможности выбора препаратов для циторедуктивной терапии очень ограничены их эффективностью и переносимостью. В связи с этим выбор терапии при продвинутых формах системного мастоцитоза — довольно сложная задача для клинициста.

Применение гидроксикарбамида до начала терапии мидостаурином у 3 пациентов в нашей группе не дало значимого эффекта.

Мы не рассматривали варианты терапии кладрибином с учетом возраста больных. Все пациенты в данном исследовании были старше 60 лет, большая часть — старше 70 лет (медиана возраста 74 (61–88) года). Это ограничило возможности применения токсичных вариантов терапии, особенно с учетом того факта, что применение кладрибина в ранее проведенных исследованиях показало высокую частоту ответа при АСМ и СМ-АГН (50 и 55 % соответственно), однако сопровождалось нежелательными явлениями в виде миелосупрессии и инфекционных осложнений [33].

Терапию интерфероном α мы также не применяли, несмотря на то что в течение многих лет он считался препаратом 1-й линии при всех формах распространенного мастоцитоза. Этот вариант терапии не рассматривали прежде всего потому, что результаты ранее опубликованных исследований показали его недостаточную эффективность, неопределенность по дозировкам (от 0,5 до 10 млн МЕ 3 раза в неделю), длительный период (1 год и более) до достижения ответа и высокий процент (50 %) нежелательных явлений (гриппоподобные симптомы, лихорадка, боль в костях, депрессия и тромбоцитопения) [33].

С учетом влияния мутаций *KIT* на патогенез системного мастоцитоза довольно привлекательным новым направлением его лечения является использование ингибиторов тирозинкиназной активности [34]. В настоящее время в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями России для системного мастоцитоза в качестве таргетной терапии можно использовать иматиниб и мидостаурин [35].

Иматиниб эффективен при наличии варианта *KIT* «дикого» типа, *PDGFR* и *BCRABL*, но неактивен в отношении мутации *KIT* D816V [36]. Если рассматривать системный мастоцитоз, то иматиниб эффективен у ограниченного числа пациентов, преимущественно с отрицательным статусом по *KIT* D816V. По данным исследования К.Н. Lim и соавт., частота общего ответа при ИСМ, АСМ и СМ-АГЗ составила 14, 50 и 9 % соответственно. При этом частота общего ответа у больных с наличием и отсутствием мутации *KIT* D816V составила 17 и 33 % соответственно. В нашем исследовании попытка применения иматиниба у 1 пациента с отрицательным статусом по *KIT* D816V не увенчалась успехом [33].

По описанным причинам большинство исследуемых пациентов (69 %) получили терапию мидостаурином в 1-й линии. В связи с ограниченностью численности больных мы не сравнивали группы в зависимости от линий терапии мидостаурином.

Помимо возраста отличительной особенностью пациентов в нашем исследовании является то, что в соответствии со шкалой IPSM их большая часть отнесены к неблагоприятным прогностическим группам

(группы СМ3 и СМ4 суммарно составили 69 %). Несмотря на это, клиническое улучшение достигнуто у 10 (77 %) пациентов, что согласуется с данными регистрационного исследования, в котором частота ответа при АСМ и СМ-АГН составила 75 и 58 % соответственно [27]. С учетом малочисленности группы в настоящем исследовании в соответствии с вариантами системного мастоцитоза пациентов не разделяли. Полученные результаты также не противоречат данным польских исследователей, в работе которых клиническая эффективность была констатирована у 77 % пациентов такой же немногочисленной группы [29]. В этом же исследовании (медиана периода наблюдения 19 мес) 7 пациентов продолжили терапию мидостаурином, 3 погибли из-за прогрессирования заболевания. В настоящем исследовании медиана наблюдения и продолжительности терапии составила 6 мес, лечение мидостаурином продолжают 10 пациентов, ни у одного больного не зарегистрировано прогрессирования заболевания. Исключение составил случай трансформации хронического миеломоноцитарного лейкоза в острый миеломонобластный лейкоз у 1 больного, однако он не был расценен как прогрессирование непосредственно системного мастоцитоза. В процессе терапии у этого пациента отмечены снижение уровня триптазы, регресс асцита и уменьшение интенсивности кожной сыпи, диагностировано клиническое улучшение системного мастоцитоза. По данным регистрационного исследования, в общей группе частота прогрессирования составила 11 %, в группах АСМ и СМ-АГН — 6 и 11 % соответственно [27].

В данной работе обращает на себя внимание увеличение уровня щелочной фосфатазы выше нормы у большинства больных. Уровень щелочной фосфатазы входит в прогностическую шкалу MAPS, что свидетельствует о значимости этого показателя для прогноза заболевания. Его снижение на фоне клинического улучшения также свидетельствует о том, что этот показатель отражает динамику заболевания и, возможно, в перспективе может быть использован как предиктор ответа на терапию. В исследовании A. Szudy-Szczyrek и соавт. средний уровень щелочной фосфатазы у пациентов с системным мастоцитозом до начала терапии был 137 (36–293,8) ЕД/л, что, возможно, указывает на менее агрессивное течение заболевания. В той же

работе асцит определялся в меньшем числе случаев ($n = 3$) в отличие от нашего исследования ($n = 8$) при одинаковом числе больных в группе, что также может свидетельствовать о более тяжелом течении системного мастоцитоза в группе пациентов настоящего исследования, при этом асцит также регрессировал у пациентов с клиническим улучшением.

Данные о динамике триптазы в группе пациентов в настоящей работе были довольно неоднозначные. В ряде случаев, несмотря на клиническое улучшение, не наблюдали снижения уровня триптазы <200 нг/мл. Сравнивая полученные данные с результатами ранее проведенных исследований, обращает внимание тот факт, что практически все авторы отмечают снижение уровня триптазы на фоне терапии. В исследовании A. Szudy-Szczyrek и соавт. наблюдалось снижение уровня триптазы у всех пациентов после 6 мес лечения, при этом у большинства больных этот показатель исходно был <200 нг/мл [29]. Отсутствие такой динамики у части пациентов в нашей работе требует дополнительного анализа и, возможно, связано с более агрессивным течением заболевания, так как отсутствие динамики этого показателя преимущественно отмечалось у пациентов с исходными значениями >200 нг/мл.

Нежелательные явления на фоне терапии мидостаурином наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и диареи. Выраженность симптомов не превышала I–II степеней токсичности. Нежелательные явления купировались назначением антиэметиков и противодиарейных препаратов, не требовали снижения дозы или отмены терапии. По данным большинства исследований, тошнота, рвота и диарея являются наиболее частыми нежелательными явлениями и хорошо поддаются коррекции.

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют предположить потенциальную эффективность и безопасность применения мидостаурина у пациентов с АСМ и СМ-АГН. Дальнейшее наблюдение и изучение клинических, лабораторных, морфологических и молекулярно-генетических параметров позволят выявить возможные прогностические маркеры ответа на терапию мидостаурином.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Nettleship E., Tay W. Rare forms of urticaria. *Br Med J* 1869;2:323.
3. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocyten [Contributions to the knowledge of granulated connective tissue cells and eosinophilic leukocytes (In German)]. *Arch Anat Physiol* 1879;7:166–9.
4. Unna P.G. Beiträge zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria Simplex und Pigmentosa [Contributions to the anatomy and pathogenesis of urticaria simplex and pigmentosa (In German)]. *Monatschr Prakt Dermatol Suppl Dermatol Stud* 1887;3:9.

5. Ellis J.M. Urticaria pigmentosa; a report of a case with autopsy. *Arch Pathol* 1949;48(5):426–35.
6. Metcalfe D.D. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol* 1991;96(3):2S–4S.
7. Valent P., Horny H.P., 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
8. Valent P., Horny H.P., Li C.Y. et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds.: E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman. Lyon, France: IARC Press, 2001. Pp. 291–302.
9. Horny H.P., Akin C., Metcalfe D.D. et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon, France: IARC Press, 2008. Pp. 54–63.
10. Horny H.P., Akin C., Arber D. et al. Mastocytosis. In: World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon, France: IARC Press, 2017. Pp. 62–69.
11. Valent P., Akin C., Sperr W.R. et al. New insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy. *Ann Rev Pathol* 2023;18:361–86. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618
12. Lim K.H., Tefferi A., Lasho T.L. et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113(23):5727–36. DOI: 10.1182/blood-2009-02-205237
13. Trizuljak J., Sperr W.R., Nekvindová L. et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy* 2020;75(8):1927–38. DOI: 10.1111/all.14248
14. Zanotti R., Bonifacio M., Lucchini G. et al. Refined diagnostic criteria for bone marrow mastocytosis: a proposal of the European competence network on mastocytosis. *Leukemia* 2021;36(2):516–24. DOI: 10.1038/s41375-021-01406-y
15. Arock M., Sotlar K., Akin C. et al. *KIT* mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia* 2015;29(6):1223–32. DOI: 10.1038/leu.2015.24
16. Akin C., Fumo G., Yavuz A.S. et al. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane *c-kit* mutation and response to imatinib. *Blood* 2004;103(8):3222–5. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3816
17. Alvarez-Twose I., González P., Morgado J.M. et al. Complete response after imatinib mesylate therapy in a patient with well-differentiated systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2012;30:e126–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.9973
18. Zhang L.Y., Smith M.L., Schultheis B. et al. A novel K509I mutation of *KIT* identified in familial mastocytosis – *in vitro* and *in vivo* responsiveness to imatinib therapy. *Leuk Res* 2006;30(4):373–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.08.015
19. Chan E.C., Bai Y., Kirshenbaum A.S. et al. Mastocytosis associated with a rare germline *KIT* K509I mutation displays a well-differentiated mast cell phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1):178–87. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1090
20. De Melo Campos P., Machado-Neto J.A., Scopim-Ribeiro R. et al. Familial systemic mastocytosis with germline *KIT* K509I mutation is sensitive to treatment with imatinib, dasatinib and PKC412. *Leuk Res* 2014;38(10):1245–51. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.07.010
21. Nedoszytko B., Arock M., Lyons J.J. et al. Clinical impact of inherited and acquired genetic variants in mastocytosis. *Int J Mol Sci* 2021;22(1):411–28. DOI: 10.3390/ijms22010411
22. Pardanani A., Lim K.H., Lasho T.L. et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood* 2009;114(18):3769–72. DOI: 10.1182/blood-2009-05-220145
23. Sperr W.R., Kundi M., Alvarez-Twose I. et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2019;6(12):e638–49. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30166-8
24. Pardanani A., Shah S., Mannelli F. et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: Clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv* 2018;2(21):2964–72. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018026245
25. Jawhar M., Schwaab J., Alvarez-Twose I. et al. Mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2846–56. DOI: 10.1200/JCO.19.00640
26. Buonomo A., Nucera E., Criscuolo M. Treatment of indolent and advanced systemic mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022;14(1):e2022040. DOI: 10.4084/MJHID.2022.040
27. Gotlib J., Kluin-Nelemans H.C., George T.I. et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374(26):2530–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1513098
28. DeAngelo D.J., George T.I., 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
29. Szudy-Szczyrek A., Bachanek-Mitura O., Gromek T. et al. Real-world efficacy of midostaurin in aggressive systemic mastocytosis. *J Clin Med* 2021;10(5):1109. DOI: 10.3390/jcm10051109
30. Gajra A., Klink A.J., Chopra D., Feinberg B. Real-world utilization of midostaurin among patients with systemic mastocytosis (SM). *Blood* 2019;134(Suppl 1):5378.
31. 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
32. Schwaab J., do O. Hartmann N.C., Naumann N. et al. Importance of adequate diagnostic workup for correct diagnosis of advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(9):3121–7.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.005
33. Lim K.H., Pardanani A., Butterfield J.H. 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
34. 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
35. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза. Гематология и трансфузиология 2021;66(2):280–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311 National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of mastocytosis. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):280–311. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311
36. Longley B.J., Reguera M.J., Ma Y. Classes of *c-KIT* activating mutations: Proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001;25(7):571–6. DOI: 10.1016/S0145-2126(01)00028-5

Вклад авторов

Д.И. Шихбабаева: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка;

А.Л. Неверова, М.В. Черников, Е.О. Деткина: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

М.М. Панкрашкина: сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

Ю.Н. Кобзев, С.Г. Малахо: сбор и обработка данных, написание статьи;

В.В. Птушкин: окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

D.I. Shikhbabaeva: concept and design development, data collection and processing, patient management, data analysis and interpretation, article writing;

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data collection and processing, patient management, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;

A.L. Neverova, M.V. Chernikov, E.O. Detkina: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

M.M. Pankrashkina: data collection and processing, patient management, data analysis and interpretation, article writing;

Yu.N. Kobzev, S.G. Malakho: data collection and processing, article writing;

V.V. Ptushkin: final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>

М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>

М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>

Е.О. Деткина / E.O. Detkina: <https://orcid.org/0009-0005-7665-4160>

В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

Д.И. Шихбабаева, О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма».

В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

D.I. Shikhbabaeva, O.Yu. Vinogradova, M.M. Pankrashkina: lecture fees, participation in clinical studies of Novartis Pharma LLC.

V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma LLC.

The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств по государственному заданию ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Funding. The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds on the state assignment of the S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

All patients gave written informed consent to participate in the study.