

Patogenéza, klinická symptomatológia a liečba systémovej mastocytózy dospelých

Pathogenesis, Clinical Symptomatology and Treatment of System Mastocytosis of Adults

Péč, J.¹, Bukovinská, Z.¹, Nemilová, Š.¹, Vorčáková, K.¹, Péč, M.², Martinásková, K.³, Adamicová, K.⁴

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzita Komenského v Bratislave

²Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzita Komenského v Bratislave

³Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana, Prešov

⁴Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: kaja.martin@post.sk

Súhrn

Autori prezentujú 5 podtypov systémovej mastocytózy. Stručne sa zaoberajú patogenézou, diagnózou a modernými trendmi liečby takýchto stavov. Okrem iného sa tiež zaberajú problematikou liečby určitých foriem systémovej mastocytózy midostaurínom a avaprinibom.

Kľúčové slová: systémovej mastocytóza, patogenéza, diagnostika, liečba

Abstract

The authors present 5 subtypes of system mastocytosis. They briefly deal with pathogenesis, diagnosis and modern trends of treatment of such conditions. Besides they are also concerned with the treatment problems of certain forms of system mastocytosis with midostaurin and avaprinib.

Key words: systemic mastocytosis, pathogenesis, diagnosis, treatment

Úvod

Ako sme už uviedli v predchádzajúcom článku, podľa klasifikácie WHO [1] systémovej mastocytóza predstavuje heterogénnu skupinu klonových neoplázií mastocytov s piatimi subtypmi, ako sú indolentná (lenivá) systémovej mastocytóza (ďalej ISM), tlejúca (*smoldering*) systémovej mastocytóza (ďalej SSM), agresívna systémovej mastocytóza (ďalej ASM), systémovej mastocytóza asociovaná hematologickou neopláziou (ďalej SM-AHM) a mastocytárna leukémia (ďalej MCL) [2].

Patogenéza

Patogenéza systémovej mastocytózy závisí od proliferácie mastocytov, uvoľňovania a degranulácie ich granúl obsahujúcich veľa vazoaktívnych mediátorov, ako sú histamín, heparín, leukotriény, prostaglandíny, trombocyty aktivujúci faktor, proteázy, cytokíny ako TNF-alfa a ďalšie [3]. Molekulárne mechanizmy určitých systémovej mastocytózy vedú ku nekontrolovateľnému rastu (proliferácii) s narastajúcou degranuláciou mastocytov pod vplyvom KIT mutácií. Objavenie aktivácie KIT mutácií u systémovej mastocytózy otvorilo cestu k liečbe niektorých z nich viacerými molekulami, napríklad v prípade ASM až v 95 % prípadov, kde je exprimovaná mutácia KIT D816V je veľmi efektívna onkologická liečba [4]. Indolentné subtypy mastocytózy sú definované viac symptómami odvodenými z degranulácie mastocytov s menším sklonom zaangažovať

sa do liečby týchto symptómov. V prípade agresívnych subtypov mastocytózy je orgánové postihnutie sekundárnou dominantnosťou proliferácia mastocytov. Orgánové postihnutie je viac u pokročilých foriem mastocytózy vrátane postihnutia kostnej drene, gastrointestinálneho traktu, pečene, sleziny a skeletu. Postihnutie kostnej drene sa manifestuje cypopéniou gastrointestinálneho traktu peptických ulkusov a malabsorpciou. Infiltrácia pečene môže viesť k pečenej dysfunkcii resp. hepatálnemu zlyhaniu, ascitu a portálnej hypertenzii [5].

Diagnóza

Diagnóza systémovej mastocytózy vychádza z klinickej anamnézy mastocytózy a z nálezov spĺňajúcich WHO kritériá. Na diagnózu systémovej mastocytózy musí byť splnené jedno hlavné a podstatné kritérium - multifokálne (mnohohožiskové) denzné infiltráty mastocytov v kostnej dreni alebo v inom orgáne, a jedno alebo tri vedľajšie kritériá (viac ako 25 % infiltrácia mastocytmi, expresia CD2/CD25, KIT mutácia, sérová tryptáza nad 20 ng/mL [2]. „B“ nálezy, zahŕňajúce infiltráty orgánov ale bez porúch ich funkcie a „C“ nálezy sú definované nie iba infiltráciou, ale aj orgánovou dysfunkciou [2]. Od splnenia týchto kritérií závisí aj liečba systémovej mastocytózy, ktorá je individuálna a líši sa od prípadu k prípadu [6]. Pre lepšie pochopenie problematiky liečby systémovej mastocytózy ešte raz uvádzame podrobnejšiu WHO klasifikáciu mastocytózy (Tabuľka č. 1) [7].

Tabuľka č.1 • WHO klasifikácia mastocytóz

1. Kutánná mastocytóza (CM)
a) <i>Urticaria pigmentosa</i> (UP) / Makulopapulózna kutánná mastocytóza (MPCM); b) Difúzna kutánná mastocytóza; c) Solitárny mastocytóm kože.
2. Indolentná (lenivá) systémová mastocytóza (ISM)
Má kritériá pre systémovú mastocytózu (SM), nie však „C“ nálezy, bez evidencie asociácie s hematologickými neopláziami. Izolovaná mastocytóza kostnej drene. Ako hore uvádzaná ISM, ale bez postihnutia kostnej drene a kože, všeobecne s nízkym bremenom mastocytov.
3. Tlejúca (smoldering) systémová mastocytóza (SSM)
Ako už bolo uvedené (ISM), ale s 2 alebo viacerými „B“ náleznami, nie však „C“ náleznami, všeobecne s vysokým bremenom mastocytov.
4. Systémová mastocytóza s asociovanou hematologickou malignitou (SM-AHN)
Má (spĺňa) kritériá pre SM a kritériá pre AHN s určitou entitou WHO klasifikácie.
5. Agresívna systémová mastocytóza (ASM)
Má kritériá SM, jedno alebo viac "C" nálezov, bez evidencie mastocytárnej leukémie.
6. Mastocytárna leukémia (MCL)
Má kritériá SM. Biopsia kostnej drene vykazuje difúznu infiltráciu, obyčajne tvorenú denznými (hustými) infiltrátmi zloženými z atypických nezrelých mastocytov. Vzorky získané aspiráciou kostnej drene obsahujú 20 % a viac mastocytov. V klasických prípadoch počet mastocytov v periférnej krvi tvorí 10 % a viac a to vo frakcii bielych krviniek. Aleukemická varianta MCL tvorí viac ako 10 % cirkulujúcich mastocytov.
7. Mastocytárny sarkóm (MCS)
Bez evidencie SM, obyčajne lokalizovaný deštruktívny rast, vysoký stupeň patologickej cytológie.

Diagnóza SM môže byť stanovená vtedy, ak sú prítomné aspoň jedno z hlavných, alebo najmenej 3 z vedľajších kritérií (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2 • Hlavné a vedľajšie kritériá na stanovenie diagnózy SM

Hlavné kritérium
Mnoholožiskové denzné (husté) infiltráty mastocytov (15 a viac mastocytov v mastocytárnych agregátoch detegované vo vzorkách kostnej drene a/alebo v iných extrakutánných orgánoch).
Vedľajšie kritériá
a) v bioptických vzorkách kostnej drene alebo extrakutánných orgánov je v infiltrátoch prítomných viac ako 25 % mastocytov s ostnítym (<i>spindle</i>) tvarom, alebo majú atypickú morfológiu, alebo všetky mastocyty v aspirátoch kostnej drene vo viac ako 25% sú nezrelé a atypické;
b) je detegovaná aktivita kódu 816 KIT v kostnej dreni, krvi, alebo v iných extrakutánných orgánoch;
c) mastocyty v kostnej dreni, v krvi, alebo v iných extrakutánných orgánoch exprimujú CD25 s alebo bez CD2 markera s prítomnosťou aj normálnych mastocytárnych markerov;
d) sérová tryptáza permanentne prekračuje hodnotu 20 ng/mL. V prípade, že nie je asociácia s myeloidnou neopláziou, v takých prípadoch tento parameter nie je validný.
„B“ nálezy
1. vysoká záťaž b-remeno mastocytmi ukazuje, že biopsia kostnej drene je vo viac ako v 30% infiltrovaná mastocytmi (ložiskovo, aj denznými infiltrátmi) a celková sérová hodnota tryptázy je nad 200 ng/mL;
2. prítomné sú známky dysplázie alebo myeloproliferácie v nemastocytárnych líniiach, sú však insuficientné kritériá pre definitívnu diagnózu asociovej hematologickej neoplázie (AHN), s normálnou, alebo iba mierne abnormálnou celulizáciou v periférnej krvi;
3. hepatomegália bez postihnutia pečeneových funkcií, bez palpačne prítomnej splenomegálie, bez hypersplenizmu a alebo z palpačnej lymfadenopatie.

Tabuľka č. 2 • Hlavné a vedľajšie kritériá na stanovenie diagnózy SM (pokračovanie)

„C“ nálezy
1. dysfunkcia kostnej drene spôsobená infiltráciou neoplastickými plazmocytmi manifestujúca sa leukopéniou (ANC menej ako $1 \times 10^9/L$, anémiou Hgb menej ako 10,0 g/dL, trombocytopéniou trombocyty menej ako $100 \times 10^9/L$);
2. palpačne prítomná hepatomegália s postihnutím pečeneových funkcií, ascites a/alebo portálna hypertenzia;
3. postihnutie skeletu v podobe veľkých osteolytických ložísk s alebo bez patologických fraktúr (patologické fraktúry spôsobené osteoporózou nekvalifikované ako „C“ nálezy);
4. palpačne prítomná splenomegália s hypersplenizmom;
5. malabsorpcia so stratou hmotnosti spôsobená mastocytárnou infiltráciou gastrointestinálneho traktu.

Skratky: ANC - absolútny počet neutrofilov, Hgb - hemoglobín, ng - nanogramy, mL - mililiter, L - liter, dL - deciliter

Mastocytárny CD25 je najsenzitívnejší marker dokázaný v cytometrickom aj imunohistochemickom vyšetrení.

Liečba

Liečba systémovej mastocytózy dospelých je mimoriadne individuálna. Okrem kauzálnej liečby mastocytárných orgánových infiltrátov SM napríklad sprevádzajúcich hematologické komorbidity sa liečba musí zamerať aj na ovplyvnenie symptómov navodených mediátormi uvoľnenými degranuláciou mastocytov, predovšetkým u tlejúcej a lenivej (*smoldering* a *indolent*) SM [8].

Najčastejšie vzniknutý pruritus/ľasť: prvolíniová liečba H1- antagonistami (cetirizín, fexofenadine, hydroxyzín), druholíniová liečba antagonistami leukotriénov (montelukast, zafirlukast), treťolíniová liečba nesteroidnými protizápalovými liekmi (aspirín) alebo fotochemoterapiou PUVA (psoralen).

Abnormálna bolesť, kŕče, hnačka, búšenie srdca, nauzea, zvracanie: prvolíniová liečba H2-antagonistami (ranitidín, famotidín, cimetidín), druholíniová liečba inhibítormi protónovej pumpy (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol), treťolíniová liečba chromoglykátom sodným, ktorý sa podáva 30 minút pred jedlom alebo pred spaním, štvrtolíniová liečba kortikosteroidmi (prednison).

Bolesť hlavy, depresia, slabosť: prvolíniová liečba H1 a H2 antagonistami, druholíniová liečba chromoglykátom sodným.

Opakujúca (rekurentná) hypotenzia: prvolíniová liečba epinefrinom, druholíniová liečba antagonistami H1 a H2 receptorov, treťolíniová liečba kortikosteroidmi, štvrtolíniová liečba cytoredukčnou liečbou (interferón alfa, alebo 2-chlorodeoxyadenozín).

Osteoporóza: prvolíniová liečba bifosfátmi (alendronát, risendronát, kyselina pamidronová, kyselina zolendronová), kalcium, vitamín D, druholíniová liečba cytokínmi/ imunomodulátormi (interferón alfa), treťolíniová liečba analógmi purínových nukleozidov (cladribín – chlorodeoxyadenozín) [8].

V liečbe mastocytózy sa môže využívať **omalizumab**. Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1 κ) cieleňá na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE), v dôsledku čoho predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorom (Fc ϵ RI, Fc ϵ RII) a v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [9, 10]. Molekuly IgE sa

vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov. Omalizumab svojím účinkom teda znižuje hladiny cirkulujúcich IgE väzbou na konštantný región (Ce3) IgE molekuly, v dôsledku čoho nedochádza k interakcii voľného IgE s vysoko a nízko afinitnými receptorami (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) [10, 11]. Redukciou hladín voľných IgE znižuje reguláciu expresie Fc ϵ RI na bunkách zápalu, ako aj *in vivo* expresiu Fc ϵ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukciu tvorby alergén prezentujúcich T-buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [10]. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov, ako aj eozinofilov a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. V klinickej praxi sa používa v liečbe chronickej spontánnej urtikárie a astmy a tiež ako „*off label*“ v liečbe mastocytózy.

Ďalším liekom používaným v liečbe SM sú **interferóny**. Interferón alfa má vplyv na klinickú aktivitu SM, zlepšuje symptomatológiu degranuláciou, poklesom MC infiltrátov kostnej drene. Liečebne ovplyvňuje ascites/hepatosplenomegáliu, cytopéniu aj osteoporózu. Účinok interferónov na mastocyty je v centre súčasného výskumu. Bolo pozorované, že INF ako imunomodulátory môžu redukovať produkciu IgE a tým aj proliferáciu mastocytov [12]. Interferóny alfa inhibujú uvoľňovanie histamínu z mastocytov, po ich predchádzajúcej antigénnej stimulácii [13]. Interferóny gama cez supresiu CD34+ buniek kostnej drene suprimujú rast a pomnožovanie mastocytov [14] a INF alfa 2b v obraze magnetickej rezonancie redukoval počty mastocytových infiltrátov kostnej drene a kože u pacientov s *urticaria pigmentosa* a systémovou mastocytózou [13]. Z uvedeného vyplýva, že podávanie interferónov (INF alfa 2b) v liečbe mastocytóz môže mať veľmi dobrý terapeutický efekt, a sú preto v plnom rozsahu indikované.

V súčasnosti sa vyrábajú aj tzv. pegylované interferóny alfa – Pegasys a Peginteron. Pegasys je peginterferónom-alfa 2a (pegINF-alfa2a; Roche) a Peginteron je peginterferónom-alfa 2b (pegINF-alfa2b; MSD). Ide o syntetizovanú molekulu s pridaním poetylén glykolu ku štandardnej molekule interferónu, čím sa dosiahne väčšia stabilita a predĺženie polčasu rozpadu v cirkulácii [15]. Kutánne nežiaduce účinky

interferónov a pegylovaných interferónov sú podobné. V mieste aplikácie injekciou interferónu sa pozoruje vznik alopecie, pruritus, vaskulitída, nekróza kože a ekzém. Interferóny môžu zriedka navodiť vznik autoimunitnej thyreoiditídy, systémového *lupus like* syndrómu, reumatoidnej artritídy aj sarkoidózy [16]. Všeobecne sa odporúča viacero schém podávania INF [17].

Kauzálna antineoplastická liečba SM inhibítormi proteínkináz malými molekulami inhibítormi kináz zameranými na KIT receptory ovplyvňujúcimi mutácie KITD816V. Táto liečba vychádza z klinického obrazu a histológie SM.

Midostaurín (PKC412) používa sa v liečbe ASM, SM-AHN a MCL, IMC [18]. Midostaurín inhibuje viaceré receptory tyrozínkinázy, vrátane FLT3 a KIT kinázy, čím indukuje zastavenie bunkového cyklu a apoptózu v leukemických bunkách exprimujúcich uvedené mutančné receptory [5]. *In vitro* štúdie naznačujú, že midostaurín inhibuje D816V mutančné KIT receptory. Midostaurín interferuje s aberantnou KITD816V- sprostredkovanou signalizáciou a inhibuje proliferáciu a prežívanie mastocytov a uvoľňovanie histamínu. Okrem toho midostaurín inhibuje niekoľko ďalších receptorov tyrozínkinázy ako je receptor pre rastový faktor ovplyvnený trombocytmi (PDGFR) alebo receptor 2 pre vaskulárny endoteliálny faktor (VEGFR2), ako aj členov skupiny serín/tyreonínkináz – proteínkinázy C (PKC). Midostaurín sa viaže na katalytické domény týchto kináz a inhibuje mitogénnu signalizáciu príslušných rastových faktorov v bunkách, čo vedie k zastaveniu ich rastu. Najčastejšími vedľajšími účinkami liečby midostaurínom sú nauzea, zvracanie, hnačka a cytopénia [19]. Midostaurín v kombinácii s chemoterapeutikami (cytarabín, doxorubicín, idarubicín a daunorubicín) môže viesť k synergetickej inhibícii rastu bunkových línií AML s expresiou FLT3-ITD.

Avapritinib (BLUE-285) patrí do druhej generácie inhibítorov KIT D816V [5] a tiež tých, ktoré majú multikinázovú aktivitu, v dôsledku čoho účinne pôsobí proti mutácii KIT D816V s následnou redukcii symptómov SM, redukcii mastocytárnych infiltrátov kostnej drene, výrazným znížením hladín sérovej tryptázy, liečbou hypersplenizmu a tiež výrazne znižuje záťaž mutovanej alely KIT D816V. Avapritinib je v súčasnosti ešte v štádiu klinických štúdií a ďalšieho výskumu [20]. Kombinácia avapritinibu s polychemoterapiou, podobne ako v prípade midostaurínu, je možná a zvyšuje účinnosť molekuly. Nežiaduce účinky liečby avapritinibom sú podobné ako pri liečbe midostaurínom. Sú to gastrointestinálny diskomfort (abdominálna bolesť, nauzea), periférne edémy a cytopénia (anémia, trombocytopénia, neutropénia [5]).

DCC-2618. Táto molekula bola vyvinutá iba v roku 2016 [5]. DCC-2618 je inhibítor KIT D816V. V štúdiách *in vitro* sa pozorovala inhibícia fosforylácie KIT induko-

vanej apoptózy na líniách mastocytov (HMC-1, ROSA, MCPV-1) a tiež inhibícia rastu neoplastických mastocytov [21].

Imatinib mesylat na základe *in vitro* štúdií je efektívny proti divokému typu KIT a určitým transmembránovým (F522C) a juxtamembránovým (V560G) KIT mutáciám, ale nie spoločným mutáciám kináz D816V. Podobne nie všetky juxtamembránové mutácie môžu byť citlivé na imatinib mesylát u indolentnej mastocytózy [22, 23]. V takýchto prípadoch sa odporúča liečba midostaurínom. FDA špecifikovala liečbu imatinib mesylátom u dospelých pacientov s ASM, ktorí nemajú mutáciu KITD816V, alebo majú neznámu mutáciu KIT. Hlavnou toxicitou imatinib mesylátu je hnačka, periférny edém. V prípade dvoch pacientov sa vyvinula intersticiálna pneumónia [5].

2-Chlorodeoxyadenosin (clabridii, alebo 2-CdA). Na základe *in vitro* štúdií bola pozorovaná aktivita 2-CdA proti neoplastickým mastocytom a liečebný efekt u všetkých subtypov SM vrátane MLC [24]. Napriek tomu, že neboli robené komparatívne štúdie, liečebný efekt 2-CdA je zrovnateľný s liečebným efektom midostaurínu. Za najvýraznejší vedľajší liečebný efekt 2-CdA je považovaná myelosupresia a infekcia.

V liečbe systémovej mastocytózy, konkrétne SM-AHM pre myelosupresívnu aktivitu, je pomerne úspešne testovaná aj hydroxyurea [25].

U pacientov s veľmi agresívnym variantom SM (transformujúca ASM a MCL) je indikovaná polychemoterapia a následne alogénna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (HSCT). Táto liečba sa indikuje s vierou v kompletnú remisiu ochorenia, v skutočnosti však nie všetci pacienti s progredujúcou SM môžu byť liečení HSCT, napríklad pre komorbidity a vek [26].

Záver

U pacientov s diagnostikovanou mastocytózou v dospelosti je vždy potrebné myslieť na rôzne formy systémovej mastocytózy, a preto okrem posúdenia klinického obrazu ochorenia a vyšetrenia biochemických parametrov je potrebné vyšetriť aj hladiny sérovej tryptázy a pristúpiť ku trepanobiopsii kostnej drene. V prípadoch dokázanej infiltrácie kostnej drene mastocytmi je potrebné ďalej podrobne vyšetrovať pacienta aj so stanovením mutácie KIT D816V. V prípadoch, že systémová mastocytóza progreduje s postihnutím orgánov, je to obvyčajne indikácia na zahájenie intervenčnej antineoplastickej liečby. V súčasnej dobe sa veľa vedeckých tímov na medziodborovej spolupráci (hematológ, patológ, dermatológ, molekulárny genetik) zaoberá problematikou výskumu mastocytóz so snahou vypracovať čo najdokonalejšiu klasifikáciu ochorenia, a na základe nových poznatkov vyvinúť nové vysoko účinné molekuly v liečbe SM.

Literatúra

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concept (Review) Blood 2017;129(11):1420-1427.

2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391.
3. Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast cell mediators of significance in clinical practice in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:397-410.
4. Kristensen T, Vestergaard H, Moller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time PCR assay. *J mol Diagn* 2011;13:180-188.
5. Fletcher L, Borate U. Novel approaches for systemic mastocytosis. *Curr Opin Hematol* 2019;26(2):112-118.
6. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019;94:363-377.
7. Horny HP, Metcalfe DD, Akin C, et al. Mastocytosis. In Swerdlow SH, et al. Eds WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International agency for research and cancer (IARC); 2017:62-69.
8. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood* 2013;20:2013-3094.
9. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(4):406-411.
10. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924-935.
11. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(2):171-180.
12. Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S, Haas N, Nurnberg W, Muller K, Kropp JD. Interferon treatment of patient with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:500-501.
13. Kluijn-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluijn P, Kroon HM, Wilemze R. Response to interferon alfa-2b in patients with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992;326:619-623.
14. Kirshenbaum AS, Worobec AS, Davis TA, Goff JP, Semere T, Metcalfe DD. Inhibition of human mast cell growth and differentiation by interferon gamma-1b. *Experimental Hematol* 1998;26:245-251.
15. Kim GW, Jwa SW, Song M, Kim HS, Kim BS, Kim MB, Ko HCh. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Dermatol* 2013;25(4):479-482.
16. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
17. Fierlbeck G, Rassner G. Treatment of condylomata acuminata with subcutaneous applied recombinant gamma-interferon. *Z Hautkr* 1987;62:1280-1287.
18. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-464.
19. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2530-2541.
20. Deininger MW, Gotlib J, Robinson WA, et al. Avapritinib (BLUE-285) a selective KIT inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis: results from a phase 1 study. EHA Annual Meeting, 2018.
21. Smith BD, Hood MM, Wise SC, et al. DCC-2618 is a potent inhibitor of wild-type and mutant KIT, including refractory exon 17 D816 KIT mutations, and exhibits efficacy in refractory GIST and AML xenograft models. *Cancer Res* 2015;75:2690.
22. Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol* 2003;31:686-692.
23. Nakagomi N, Hirota S. Juxtamembrane-type c-KIT gene mutation found in aggressive systemic mastocytosis induces imatinib-resistant constitutive KIT activation. *Lab Invest* 2007;87:365-371.
24. Pardanani A, Hoffbrand AV, Butterfield JH, Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Res* 2004;28:127-131.
25. Lim KH, Pardanani AV, Li Cy, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alfa, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-794.
26. 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):1348-1356.