

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Лечение резистентных форм грибовидного микоза и синдрома Сезари

Л.Г. Горенкова, Е.А. Пенская, С.К. Кравченко, А.М. Ковригина, Т.Н. Моисеева, А.И. Воробьев

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

Treatment of Drug-Resistant Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome

LG Gorenkova, EA Penskaya, SK Kravchenko, AM Kovrigina, TN Moiseeva, AI Vorob'ev

Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Актуальность. Наиболее распространенными заболеваниями среди кожных Т-клеточных лимфом являются грибовидный микоз (ГМ) и его лейкозный вариант — синдром Сезари (СС). Эти злокачественные опухоли имеют хроническое прогрессирующее течение. До настоящего времени эффективных методов терапии, особенно на поздних стадиях заболевания, нет.

Цель. Оценить лечение резистентных форм ГМ/СС гемцитабином в пролонгированном режиме после неэффективной предшествующей терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 14 больных с резистентными формами ГМ/СС (10 — ГМ, 3 — СС, 1 — трансформация ГМ в крупноклеточную лимфому). Медиана возраста больных составила 62 года (диапазон 34–78 лет). Мужчин было 9, женщин — 7. Гемцитабин применялся в дозе 250 мг/м² в виде 6–8-часовой инфузии 1 раз в неделю, цикл 21–28 дней.

Результаты. Общий ответ составил 79 % (полные ремиссии — 29 %, частичные ремиссии — 50 %). У 21 % больных результаты лечения соответствовали критериям стабилизации опухоли. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 2 (14 %) пациентов. В настоящем исследовании показана перспективность применения гемцитабина в пролонгированном режиме у пациентов различных возрастных групп с поздними стадиями и резистентным течением ГМ/СС, получивших как минимум две линии предшествующей терапии без эффекта. Для оценки долгосрочных результатов необходимо дальнейшее продолжение исследования.

Заключение. Гемцитабин в пролонгированном режиме может быть методом выбора при резистентных формах ГМ/СС после неэффективной предшествующей терапии, в т. ч. у пожилых пациентов.

Ключевые слова: грибовидный микоз, синдром Сезари, лечение рефрактерных форм, гемцитабин, пролонгированная инфузия.

Получено: 6 декабря 2016 г.

Принято в печать: 17 марта 2017 г.

ABSTRACT

Background. The most common diseases among cutaneous T-cell lymphomas are mycosis fungoides (MF) and its leukemic variant Sezary Syndrome (SS). These malignant tumors have a progressive character course. To date, no therapy for these diseases has proven effective, especially in the late stages of the disease.

Aim. We aimed to assess the effectiveness of treating resistant forms of MF/SS with prolonged gemcitabine regimen after initial treatment failure.

Materials & Methods. The study included 14 patients with drug-resistant forms of MF/SS (10 patients with MF, 3 patients with SS, and 1 patient with the transformation of MF into large cell lymphoma). The median age was 62 years (range 34–78 years). The study population included 9 males and 7 females. Gemcitabine was administered at a dosage of 250 mg/m² as a 6–8 hour IV infusion weekly, in a cycle of 21–28 days.

Results. The overall response was 79 % (29 % of patients with complete remission, 50 % of patients with partial remission). In 21 % of patients, the treatment results met the criteria for tumor stabilization. The disease progression was observed in 2 (14 %) patients. This study demonstrates the potential of using prolonged gemcitabine regimen in patients of different age groups with advanced resistant MF/SS who received at least two courses of previous ineffective therapy. In order to evaluate long-term results, further research is needed.

Conclusion. The administration of prolonged gemcitabine regimen may be a treatment of choice in resistant forms of MF/SS after initial treatment failure in different age groups including elderly patients.

Keywords: mycosis fungoides, Sezary syndrome, treatment of drug-resistant forms, gemcitabine, prolonged infusion.

Received: December 6, 2016

Accepted: March 17, 2017

Для переписки: Лилия Гамильевна Горенкова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: 8(495)612-23-61; e-mail: l.aitova@mail.ru

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Пенская Е.А., Кравченко С.К. и др. Лечение резистентных форм грибвидного микоза и синдрома Сезари. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):366–71.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371

For correspondence: Liliya Gamilevna Gorenkova, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: 8(495)612-23-61; e-mail: l.aitova@mail.ru

For citation: Gorenkova LG, Penskaya EA, Kravchenko SK, et al. Treatment of Drug-Resistant Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. Clinical oncohematology. 2017;10(3):366–71 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371

ВВЕДЕНИЕ

Т-клеточные лимфомы кожи — лимфопролиферативные заболевания, характеризующиеся инфильтрацией опухолевыми Т-лимфоцитами эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки. В структуре лимфом кожи Т-клеточные опухоли преобладают и составляют около 80 %. Наиболее часто, в $2/3$ случаев, встречается грибвидный микоз (ГМ) и его лейкозный вариант — синдром Сезари (СС). Распространенность составляет 4–6 случаев на 1 млн человек. ГМ представляет собой первичную эпидермотропную Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся пролиферацией в ней лимфоидных клеток небольшого размера с ядрами мозговидной формы (клетки Сезари—Лютцнера). Болезнь характеризуется прогрессирующим течением с постепенной сменой эритематозно-сквамозной, инфильтративно-бляшечной и опухолевой стадий, часто с последующей внекожной генерализацией процесса. Диагноз устанавливается на основании комплексной оценки клинико-анамнестических данных, иммуноморфотипического исследования опухолевых клеток и наличия клональности по генам γ - или β -цепей Т-клеточного рецептора [1].

СС относили к лейкозному варианту ГМ, т. к. это заболевание может развиваться не только *de novo*, но и после многолетнего существования в анамнезе ГМ. Согласно классификации кожных лимфом ВОЗ-ЕОРТС 2005 г., СС относится к самостоятельному нозологическому типу Т-клеточных кожных лимфом. В диагностике СС имеет значение сочетание эритродермии, периферической лимфаденопатии и опухолевого лимфоцитоза более 1000/мкл [2].

В соответствии с Российскими рекомендациями по лечению Т-клеточных лимфом кожи иммунотерапия интерфероном- $\alpha 2b$ позволяет получить эффект у 40–60 % больных, но лишь у 10 % удается достичь полной ремиссии [3]. Сходные результаты получены при использовании других вариантов иммуно- и химиотерапии: низких доз метотрексата, алемтузумаба, ретиноидов, гемцитабина, липосомального доксорубина, системных короткоимпульсных курсов химиотерапии [4–7]. Для улучшения клинических результатов и качества жизни пациентов применяют лучевую терапию на резидуальные кожные очаги. Комбинированные схемы, включающие последовательное применение курсов химиотерапии, тотальное облучение кожи и поддерживающее лечение интерфероном и ретиноидами, с успехом применяются в мировой практике. Американские коллеги (профессор М. Duvic)

доказали эффективность режима изотретиноин + интерферон- α или 6 курсов СVP для поздних стадий с последующим тотальным облучением кожи и поддерживающей терапией интерфероном- α и хлорметином [8]. Тем не менее репрезентативность протокола низкая, учитывая отсутствие технических возможностей проводить тотальное облучение кожи быстрыми электронами в большинстве центров, в т. ч. и в России. Облучение кожи быстрыми электронами отдельными полями занимает много времени, что приводит к прогрессированию болезни в необлучаемых областях. В таких ситуациях поддерживающая терапия интерфероном- $\alpha 2b$ на фоне проводимого облучения показала хорошие результаты (неопубликованные данные). В то же время неэффективность интерферона у половины больных заставляет задуматься о поиске других вариантов поддерживающей терапии во время проведения лучевого воздействия. Кроме того, опубликованы исследования Стэнфордского университета в США об эффективности более низких доз лучевой терапии у пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи, даже на опухолевой стадии, что позволит улучшить переносимость и ускорить процесс облучения всех пораженных областей [9]. Проведение широкопольной лучевой терапии быстрыми электронами в низких дозах одновременно с поддерживающей системной терапией представляется перспективным направлением в лечении Т-клеточных лимфом кожи.

Тем не менее при начальном лечении больных ГМ/СС, осуществляемом на территории РФ, около 30 % из них оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно при поздних стадиях.

Применение гемцитабина при грибвидном микозе

Гемцитабин относится к антиметаболитам из группы аналогов пиримидина. Препарат подавляет синтез ДНК с помощью нескольких механизмов. Он необратимо ингибирует рибонуклеотидредуктазу и, превратившись в клетке в трифосфат гемцитабина, встраивается в синтезируемую цепочку ДНК, что блокирует дальнейший ее синтез. Таким образом, гемцитабин представляет собой циклоспецифический препарат, действующий в S- и G1/S-фазах клеточного цикла.

Гемцитабин — одно из немногих противоопухолевых средств, эффективность которого доказана при ГМ. Следует отметить, что препарат эффективен при опухолевой стадии и внекожной генерализации процесса. В мире выполнено 2 больших исследования по применению гемцитабина при ГМ. P.L. Zinzani и

соавт. проводили лечение гемцитабином (по схеме 1200 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла, всего 6 циклов) 30 больным с резистентными формами ГМ/СС. Частота ремиссий составила 70 %, из которых 11 % — полные [10]. Применение гемцитабина у пациентов с ГМ в первой линии системной терапии позволило увеличить частоту полных ремиссий до 22 % при уровне общего ответа 70 % [11]. В итальянское исследование включены 80 % пациентов с Т3 и Т4 стадиями заболевания.

M. Duvic и соавт. проанализировали результаты монотерапии гемцитабином в дозе 1000 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла, всего 6 циклов, у 31 пациента с ГМ. Больные были из прогностически крайне неблагоприятной группы. У 28 (90 %) из 31 пациента имели место поздние стадии ГМ (IIB–IVB). Все пациенты были резистентными к нескольким линиям предшествующего гемцитабину противоопухолевого лечения. Уровень общего ответа составил 68 %, полных ответов — 8 %. У 7 из 13 больных с опухолевой стадией и у 8 из 11 с СС получен ответ на лечение [12].

В настоящее время при солидных опухолях и онкогематологических заболеваниях нет единого подхода к назначению гемцитабина. Различия касаются как дозы препарата, так и продолжительности инфузий (табл. 1). Целесообразность применения высоких доз препарата в виде короткой 30-минутной инфузии вызывает сомнения. Это связано с тем, что активная форма гемцитабина в виде гемцитабина трифосфата образуется в процессе внутриклеточного метаболизма препарата, интенсивность которого зависит от количества и активности дезоксицитидинкиназы. Поскольку насыщение клетки ферментом невелико, непродолжительная, 30-минутная, инфузия высокой дозы гемцитабина (1000 мг/м²) теоретически не имеет преимуществ перед введением меньших доз препарата, а также перед более продолжительными инфузиями, например в течение 100 мин (фиксированная доза 10 мг/м² в минуту) либо длительностью 3, 6 или 24 ч. Варианты применения гемцитабина при солидных опухолях суммированы в статье Z.Y. Wu и соавт. [13] (табл. 1).

В доступной литературе мы нашли лишь 4 сообщения о применении пролонгированных инфузий гемцитабина при лимфомах. Так, O. Sezer и соавт. сообщили об успешном лечении лимфомы Ходжкина с прогрессированием после BEACOPP-esc несколькими курсами гемцитабина в дозе 250 мг/м² в течение 4 ч каждые 7 дней [20]. Ни одного сообщения о терапии СС и ГМ пролонгированными инфузиями гемцитабина нам обнаружить не удалось.

Снижение дозы позволяет увеличить частоту введений препарата и уменьшить токсичность, что важно у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами. Из побочных эффектов гемцитабина наиболее выраженным, ограничивающим лечебные возможности является миелотоксичность. В исследованиях M. Duvic и P.L. Zinzani у 25 % больных отмечалась панцитопения III степени, в основном лейкопения.

Соответственно, возможность применения потенциально эффективного противоопухолевого средства со снижением миелотоксичности имеет большую перспективу в лечении ГМ/СС, учитывая возраст и предшествующее лечение данной группы пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 14 больных с диагнозом ГМ/СС, наблюдавшихся в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с июня 2014 г. по июнь 2016 г. Мужчин было 9, женщин — 7. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 34–78 лет).

Диагноз ГМ верифицирован у 10 пациентов, у 3 — установлен СС, у 1 — имела место трансформация ГМ в крупноклеточную лимфому. Диагноз ГМ верифицирован в соответствии с критериями Международного общества специалистов по лимфомам кожи (ISCL) и Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, результатов гистологического и иммунофенотипического исследований биоптатов из очагов поражения кожи, а также определения перестройки гена Т-клеточного рецептора [21]. На рис. 1–3 представлены микрофотографии, отражающие изменения в коже при Т-клеточных лимфомах.

Таблица 1. Варианты применения гемцитабина в лечении солидных опухолей

Автор, год	Нозология	Число пациентов	Доза и режим введения, эффективность
C.F. Pollera et al., 1997 [14]	Солидные опухоли	47	Гемцитабин в дозе 300 мг/м ² 6-часовая инфузия
J. Maurel et al., 2001 [15]	Солидные опухоли	27	Гемцитабин в дозе 450 мг/м ² 3-часовая инфузия. Миелотоксичность и астения согласно вводимому количеству химиопрепарата
K. Akrivakis et al., 1999 [16]	Новообразования органов грудной клетки	16	Гемцитабин в дозе 250 мг/м ² 6-часовая инфузия. Минимальные признаки миелосупрессии
S. von Delius et al., 2005 [17]	Новообразования желчного пузыря и желчевыводящей системы	19	Еженедельная 24-часовая инфузия гемцитабина, хороший противоопухолевый ответ
F. Eckel et al., 2003 [18]	Новообразования поджелудочной железы	18	24-часовая инфузия гемцитабина в 1, 8 и 15-й дни, преимущество перед стандартными введениями (продолжительность среднего времени до прогрессирования, качество жизни)
P. Schmid et al., 1999 [19]	Новообразования органов грудной клетки	20	Пролонгированное введение гемцитабина в дозе 250 мг/м ² — эффективный метод лечения при метастатическом раке молочной железы. Минимальные признаки миелосупрессии

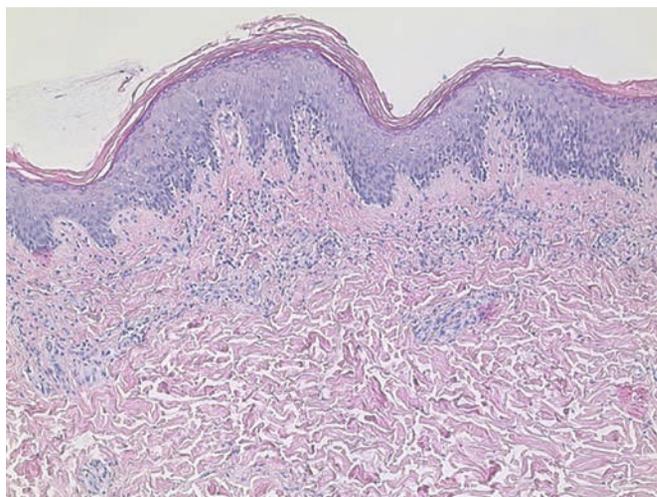


Рис. 1. Инфильтрация базального слоя атипичными мелкими клетками, признаки эпидермотропизма. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 1. Basal layer infiltration with atypical small cells, signs of epidermotropism. Haematoxylin and eosin stain, $\times 100$

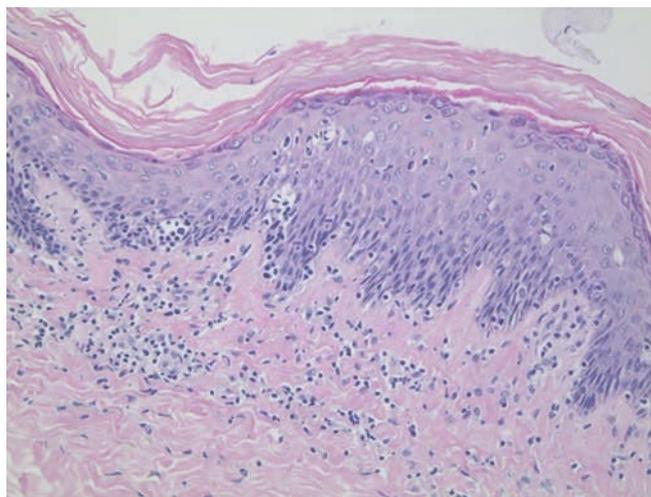


Рис. 2. Формирование микроабсцессов Потрие. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Pautrier microabscesses formation. Haematoxylin and eosin stain, $\times 200$

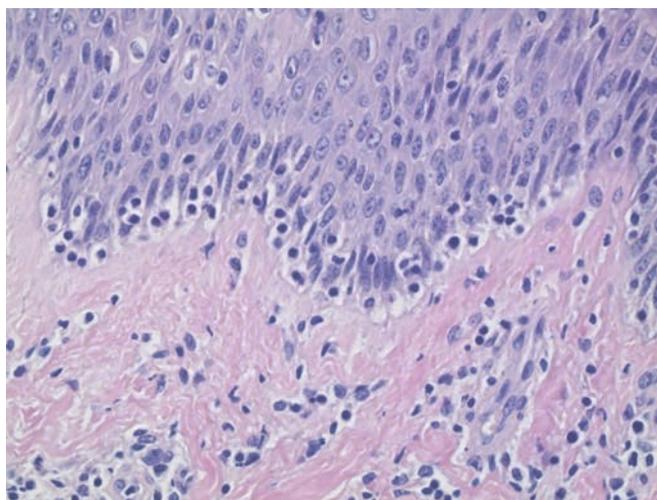


Рис. 3. Атипичные плеоморфные лимфоидные клетки мелкого и среднего размера с церебриформными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. Atypical pleomorphic lymphoid cells of small and medium size with cerebriform nuclei. Haematoxylin and eosin stain, $\times 400$

При диагностике СС учитывались следующие параметры:

- отсутствие ГМ в анамнезе;
- генерализованная эритродермия (диффузная эритема, покрывающая не менее 80 % поверхности тела с или без шелушения);
- наличие в крови доминантного клона Т-лимфоцитов (Т-клеточная клональность, определяемая методом полимеразной цепной реакции);
- абсолютное число клеток Сезари в крови 1000/мкл и более.

Стадии ГМ/СС определялись в соответствии с рекомендациями ISCL и EORTC.

Пациенты получали монотерапию гемцитабином в дозе 250 мг/м² внутривенно капельно в виде длительной инфузии в течение 6–8 ч 1 раз в неделю,

цикл 21–28 дней. Минимальное количество курсов составило 2, максимальное — 10.

Ответ на лечение определялся в соответствии с критериями ISCL, EORTC и Американского консорциума по кожным лимфомам (USCLC) [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При рефрактерном течении ГМ/СС, согласно рекомендациям EORTC, у 71 % пациентов заболевание диагностируется на поздних (IIВ–IVВ) стадиях.

К началу лечения гемцитабином 10 из 14 больных получили две и более линий предшествующей терапии. У 4 пациентов гемцитабин назначался в качестве терапии первой линии. У всех больных на момент начала лечения гемцитабином отмечалось рефрактерное течение заболевания.

Как правило, в первой линии терапии пациенты получали моно- или комбинированную терапию. Для этого использовались препараты интерферона- α с малыми дозами цитостатических средств (метотрексат) или с ретиноидами (ацитретин, изотретиноин). Кроме того, применялись ПУВА-терапия либо глюкокортикостероиды.

В результате применения низких доз гемцитабина с увеличением продолжительности инфузии до 8 ч у 12 (86 %) из 14 пациентов получен отчетливый противоопухольевый эффект (полные ремиссии — 4, частичные ремиссии — 7). У 3 пациентов ответ соответствовал критериям стабилизации. Только у 2 из 14 больных отмечалось прогрессирование заболевания — появление новых кожных образований на фоне лечения. Среднее время достижения эффекта составило 3–6 нед.

Из побочных эффектов наиболее частой была миелотоксическая цитопения — агранулоцитоз (< 500 нейтрофилов/мкл), а также тромбоцитопения и анемия.

У 2 пациентов в связи с тяжелой переносимостью гемцитабина (миелотоксический агранулоцитоз, ин-

фекционные осложнения — пневмония, развернутая форма пиодермии) терапия прервана, несмотря на достижение противоопухолевого эффекта.

Медиана общей и бессобытийной выживаемости составила 20 и 7 мес. соответственно при сроках наблюдения 1–31 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наиболее оптимальные варианты лечения пациентов с рефрактерным течением ГМ/СС не определены.

Применяют сочетание иммуно- и химиотерапии (интерферона- α и малых доз химиопрепаратов), короткоимпульсную системную полихимиотерапию (СНОР и СНОР-подобные схемы), сочетание различных видов лучевой терапии, эпигенетические препараты (вориностат).

Возраст пациентов (обычно старше 60 лет), несколько линий предшествующей терапии способствуют развитию резистентности опухолевых клеток. Использование противоопухолевых препаратов в сниженных или малых дозах с уменьшением токсичности (в первую очередь, миелотоксичности) представляет научную и практическую ценность.

Гемцитабин является антиметаболитом, успешно применяется при опухолевой стадии и внекожной генерализации ГМ/СС. Схема применения данного препарата стандартная при всех вариантах злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний — 1000–1200 мг/м² 30-минутная инфузия в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла, всего 6 циклов. В исследованиях P.L. Zinzani и соавт., M. Duvic и соавт. показано увеличение общего ответа при рецидивах и поздних стадиях ГМ/СС.

Впервые при солидных опухолях применены малые дозы гемцитабина с увеличением продолжительности введения. Исследования являются единичными, нерандомизированными, и в каждом из них доза для пролонгированного введения препарата варьирует от 250 до 450 мг/м². Продолжительность инфузии также варьирует — 3, 6 и 24 ч. Все работы объединяет один общий вывод: при использовании гемцитабина в малых дозах в виде продолжительной инфузии эффективность остается прежней, однако улучшается переносимость за счет снижения частоты развития миелотоксической цитопении. Последний факт играет важную роль в лечении ГМ/СС, поскольку это пожилой контингент больных, когда гемцитабин назначается до достижения противоопухолевого ответа, т. е. обычно длительно.

В данном исследовании по оценке эффективности и безопасности низких доз гемцитабина с длительным введением включено 14 пациентов с ГМ/СС. Во всех случаях отмечалось резистентное течение заболевания — отсутствие ответа, прогрессирование на фоне предшествующей терапии. Как правило, в качестве первой-второй линии терапии применялись иммуно-, химиотерапия и их комбинации.

В результате 6-часовой инфузии гемцитабина в дозе 250 мг/м² у 14 больных общий ответ составил 79 %. Как правило, положительная динамика по основному заболеванию в виде уменьшения интен-

сивности зуда, регрессия высыпаний достигались как минимум через 3 нед.

Таким образом, пролонгированные инфузии малых доз гемцитабина обеспечивают возможность достижения общего ответа на уровне 79 % при рецидивах и рефрактерных формах ГМ/СС. Данная схема представляется особенно актуальной в лечении пожилых пациентов, учитывая ее более низкую миелотоксичность.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Л.Г. Горенкова, Е.А. Пенская, С.К. Кравченко.

Сбор и обработка данных: Л.Г. Горенкова.

Предоставление материалов исследования: Т.Н. Моисеева, А.М. Ковригина.

Анализ и интерпретация данных: Л.Г. Горенкова, С.К. Кравченко, А.М. Ковригина.

Подготовка рукописи: Л.Г. Горенкова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Виноградова Ю.Е., Потеев Н.С., Виноградов Д.Л. Лимфомы кожи: диагностика и лечение. М.: Практическая медицина, 2014. 176 с. [Vinogradova YuE, Potekaev NS, Vinogradov DL. Limfomy kozhi: diagnostika i lechenie. (Skin lymphomas: diagnosis and treatment.) Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2014. 176 p. (In Russ)]
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768–85. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502.
3. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):311–21. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01643.
4. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):873–8. doi: 10.1016/s0190-9622(03)01591-3.
5. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003;98(5):993–1001. doi: 10.1002/cncr.11593.
6. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther*. 2006;19(5):264–71. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00083.
7. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Combination chemotherapy in the tumor stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (COP, CHOP, CAVOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(6):542–4.
8. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, et al. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):35–49. doi: 10.1067/mjd.2003.449.
9. Hoppe RT, Harrison C, Tavallaee M, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase – II clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):286–92. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.014.

- 10.** Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2603–6. doi: 10.1200/jco.2000.18.13.2603.
- 11.** Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer.* 2005;104(11):2437–41. doi: 10.1002/cncr.21449.
- 12.** Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymph Myel.* 2006;7(1):51–8. doi: 10.3816/CLM.2006.n.039.
- 13.** Wu ZY, Guan HH, Lin ZX, et al. Combination of low-dose gemcitabine in 6-hour infusion and carboplatin is a favorable option for patients in poor performance status with advanced non-small cell lung cancer. *J Chemother.* 2014;26(5):306–11. doi: 10.1179/1973947813y.0000000139.
- 14.** Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, Oliva C. Prolonged infusion gemcitabine: a clinical phase I study at low- (300 mg/m²) and high-dose (875 mg/m²) levels. *Invest New Drugs.* 1997;15(2):115–21. doi: 10.1023/a:1005817024382.
- 15.** Maurel J, Zorrilla M, Puertolas T, et al. Phase I trial of weekly gemcitabine at 3-h infusion in refractory, heavily pretreated advanced solid tumors. *Anticancer Drugs.* 2001;12(9):713–7. doi: 10.1097/00001813-200110000-00001.
- 16.** Akrivakis K, Schmid P, Flath B, et al. Prolonged infusion of gemcitabine in stage IV breast cancer. *Anticancer Drugs.* 1999;10(6):525–32. doi: 10.1097/00001813-199907000-00003.
- 17.** Von Delius S, Lersch Ch, Schulte-Frohlinde E, et al. Phase II trial of weekly 24-hour infusion of gemcitabine in patients with advanced gallbladder and biliary tract carcinoma. *BMC Cancer.* 2005;5(1):61. doi: 10.1186/1471-2407-5-61.
- 18.** Eckel F, Schmelz R, Erdmann J, et al. Phase II trial of a 24-hour infusion of gemcitabine in previously untreated patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Invest.* 2003;21(5):690–4. doi: 10.1081/cnv-120023767.
- 19.** Schmid P, Akrivakis K, Flath B, et al. A phase II trial of gemcitabine as prolonged infusion in metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs.* 1999;10(7):625–31. doi: 10.1097/00001813-199908000-00001.
- 20.** Sezer O, Eucker J, Jakob C, et al. Achievement of complete remission in refractory Hodgkin's disease with prolonged infusion of gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2001;19(1):101–4.
- 21.** Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. С. 85–91.
[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zaboolevanii. (Russian clinical guidelines in diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders). Moscow: Buki Vedi Publ.; 2016. pp. 85–91. (In Russ)]
- 22.** Olsen E, Vonderheid E, Pimpineli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110:1713–22. doi: 10.1182/blood-2008-02-142653.

