

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЕМТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ Т-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Бессмельцев С.С.¹, Загоскина Т.П.², Карягина Е.В.³

¹Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии;

²Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови;

³Городская больница 15, Санкт-Петербург

bsshem@hotmail.com

Резюме. Т-клеточные неходжкинские лимфомы обычно характеризуются агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В данной работе сообщается об использовании алемтузумаба (Кэмпаса) в лечении 14 пациентов с Т-клеточными лимфомами, у восьми из которых установлен грибовидный микоз/синдром Сезари. Алемтузумаб - человеческое моноклональное антитело, направленное против CD52 мембранного антигена лимфоцитов. Антиген CD52 экспрессирован на мембране большинства зрелых нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов. В исследование включены больные с впервые выявленным заболеванием (n = 4) и с рефрактерностью/рецидивом заболевания (n = 10). Алемтузумаб назначался в виде монотерапии, либо в комбинации с флударабином (FluCam). Обязательным была терапия сопровождения – больные принимали бисептол для профилактики пневмоцистной пневмонии и противовирусные средства (валацикловир) для предупреждения герпетической инфекции. Оценивали ответ, общую выживаемость и переносимость алемтузумаба. Среди 8 больных, получавших монотерапию алемтузумабом, общий ответ составил 100%, включая 6 больных, достигших полной ремиссии. В группе больных, получавших FluCam, общий ответ составил 50% (полная и частичная ремиссия). Медиана наблюдения за больными колебалась от 6 мес до 42 мес. Медиана общей выживаемости всех больных, вошедших в исследование, не достигнута. Наиболее высокие результаты лечения зарегистрированы у больных с грибовидным микозом. У 5 больных получена полная ремиссия. Медиана общей выживаемости среди больных с грибовидным микозом не достигнута, а 3-летняя выживаемость – 100%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности алемтузумаба как среди больных с впервые выявленным заболеванием, так и среди тяжело предлеченных больных Т-клеточными лимфомами. Среди осложнений следует обратить внимание на развитие миелосупрессии и инфекций. В целом, следует

отметить, что алектумумаб высоко активный препарат, существенно улучшающий результаты лечения Т-клеточных лимфом.

Ключевые слова: Т-клеточные лимфомы, грибовидный микоз/синдром Сезари, алектумумаб, полная ремиссия

THE USE OF ALEMTUZUMAB IN THERAPY OF T-CELL LYMPHOMA

¹Bessmeltsev S.S., ²Zagoskina T.P., ³Kariagina E.V.

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, ²Kirov's Institute of Hematology and Transfusiology, ³City Hospital 15

Abstract. The clinical course of T-cell lymphoma is usually aggressive and the prognosis unfavorable. We report the activity of alemtuzumab (Campath) in 14 patients with T-cell lymphoma including 8 patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. Alemtuzumab (Campath-1H) is a monoclonal antibody directed against the lymphocytic antigen CD52, expressed on B- and T-cells. Patients with newly diagnosed (n = 4) or refractory/relapsed (n = 10) T-cell lymphoma received alemtuzumab or alemtuzumab in combination with fludarabine (FluCam). Patients received valacyclovir and trimethoprim/sulfamethoxazole for antiinfective prophylaxis. Response to therapy, overall survival, as well as adverse events were assessed. 8 patients received alemtuzumab. The overall response rate (ORR) was 100%. 6 patients had complete response. 6 patients received FluCam. The ORR was 50% (complete response+ partial response). Median duration of follow-up of patients still alive was 6-42 months. Median overall survival in patients treated with alemtuzumab or alemtuzumab in combination with fludarabine has been not reached. Extremely high efficiency алектумумаба in group of patients with mycosis fungoides attracts attention. 5 patients had complete response. Median overall survival in patients with mycosis fungoides has been not reached. The 3-year overall survival was 100%. Preliminary data also suggest that alemtuzumab may have activity in newly diagnosed patients and patients with heavily pretreated patients with T-cell lymphoma who are refractory to conventional chemotherapy. The main complication of therapy was related to myelosuppression and infection. We conclude that the alemtuzumab demonstrated significant efficacy in patients with T-cell lymphoma, with tolerable toxicity.

Key words: T-cell lymphoma, mycosis fungoides/Sézary syndrome, alemtuzumab, complete response

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – наиболее распространенные злокачественные заболевания из группы лимфоидных неоплазий, отличающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. Разделение НХЛ на опухоли В- и Т-клеточной природы нашло отражение в разных терапевтических подходах. На долю Т-клеточных лимфом приходится около 12% от всех НХЛ [1]. Выработка общих принципов лечения Т-клеточных НХЛ встречает большие трудности, что связано с разнообразием морфологических и клинических вариантов. Привлекают к себе внимание сообщения об использовании флударабина в сочетании с циклофосфамидом или митоксантроном при Т- и НК-клеточных опухолях, в том числе грибовидного микоза и синдрома Сезари [2]. Открытие специфических кластеров дифференцировки на поверхности опухолевых клеток сделало их мишенями для лекарственных средств и привело к созданию нового класса препаратов с принципиально иным механизмом действия – моноклональных антител. В связи с этим обращают на себя внимание результаты лечения Т-клеточных кожных лимфом алемтузумабом [3]. Алемтузумаб - человеческое моноклональное антитело, направленное против CD52 мембранного антигена лимфоцитов. Антиген CD52 экспрессирован на мембране большинства зрелых нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов. По данным J. E. Frampton и A.J. Wagstaff, у 50% больных Т-клеточными лимфомами, резистентных к другой терапии, при назначении алемтузумаба удалось получить полную или частичную ремиссию [4]. В последние годы в лечении грибовидного микоза и синдрома Сезари также получают применение биологические препараты, механизм действия которых основан на специфическом связывании с различными антигенами на мембране опухолевых клеток. Основанием для использования алемтузумаба при грибовидном микозе и синдроме Сезари является его успешное применение при других Т-клеточных опухолях [5, 6].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность алемтузумаба (Кэмпаса) при лечении различных форм Т-клеточных лимфом, оценить его безопасность и проанализировать частоту и характер неблагоприятных побочных явлений.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 14 больных с Т-клеточными лимфомами в возрасте 44 – 73 лет. Среди них у 2 пациентов установлена периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная, у 2-х – первичная кожная CD4 позитивная Т-клеточная лимфома из малых и средних лимфоцитов, у 1-го – Т-клеточная лимфома с поражением печени и селезенки, у 1-го – Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов. Длительность заболевания колебалась от 7 до 32 мес. У 6 наблюдаемых больных диагностирован грибвидный микоз (ГМ) и у 2 – синдром (болезнь) Сезари с длительностью заболевания от 36 мес до 97 мес. У всех больных с лимфомами, вошедших в исследование, определялась распространенная стадия заболевания (IV ст. по классификации Ann Arbor), в том числе у больных грибвидным микозом (II ст. в одном случае, у остальных – III ст. по TNMB-классификации грибвидного микоза). У пациентов наблюдалось поражение кожи, увеличение лимфатических узлов (до 3 см), селезенки и печени, а также поражение костного мозга. Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов характеризовался лимфоцитозом, нейтропенией, спленомегалией лимфаденопатией и поражением костного мозга. Больные с грибвидным микозом жаловались на зуд кожных покровов, который носил интенсивный и постоянный характер. На кожи выявлялись крупные сливные пятна и псориазоподобные бляшки, красноватосинюшные опухолевые разрастания. При синдроме Сезари обнаруживалась эритродермия, лимфаденопатия и наличие в периферической крови атипичных лимфоцитов – клеток Сезари. Наблюдалась диффузная гиперемия, шелушение и утолщение кожи, зуд. У всех больных наблюдались В-симптомы. Во всех случаях вариант лимфомы подтверждался типичным иммунофенотипом опухолевых клеток.

Четыре пациента (1 с периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной, 1 – первичной кожной CD4 позитивной Т-клеточной лимфомой из малых и средних лимфоцитов, 1 больной с грибвидным микозом II ст. и 1 – синдром Сезари), вошедших в исследование, ранее терапии не получали. Остальные больные получали различные программы терапии (1-3 линии) – FC, CHOP, при грибвидном микозе – PUVA-терапия, CHOP, FCM, при синдроме Сезари – малые дозы цитозара).

Восьми больным (5 – ГМ, 1 – синдром Сезари, 2 – периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная, одна из которых ранее лечение не получала) алемтузумаб был назначен в виде монотерапии. Алемтузумаб (Кэмпас) вводился подкожно (п/к). Длительность терапии составила 12 недель. С целью профилактики острых инфузионных реакций производилось постепенное наращивание дозы: 1 день – 3

мг, 2 день – 10 мг, 3 день – 30 мг и далее, в случае хорошей переносимости, 30 мг 3 раза в неделю. У всех больных, вошедших в исследование, полная эскалация дозы была достигнута в течение 3 – 4 дней. Остальным 6 больным (2 – первичная кожная CD4 позитивная Т-клеточная лимфома из малых и средних лимфоцитов (одна из них лечение ранее не получала), 1 больной с грибковидным микозом, 1 – Т-клеточная лимфома с поражением печени и селезенки (первичная больная), 1 – Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, 1 – синдром Сезари (ранее терапию не получал) была назначена схема FluCam (флударабин 30 мг/м² в течение 3 дней, кэмпас 30 мг в день в эти же дни). Полный курс лечения составил 6 циклов FluCam. Для предотвращения реакций перед каждым введением кэмпаса производилась премедикация, которая заключалась в следующем. Больным за 30 – 60 мин до введения кэмпаса назначался парацетамол в дозе 1,0 г и антигистаминные препараты (димедрол/супрастин). Антигистаминные препараты назначались повторно через 4 часа после введения кэмпаса. Обязательным была терапия сопровождения – во время курса лечения и в течение 2 месяцев после его завершения больные принимали бисептол 2 раза в день, три раза в неделю для профилактики пневмоцистной пневмонии и противовирусные средства (ацикловир 200 мг х 4 раза, валацикловир 250 мг х 2 раза в день) для предупреждения герпетической инфекции. Больным с рецидивом, ранее получивших различные программы терапии, в том числе флударабинсодержащие режимы, для профилактики грибковых инфекций назначались противогрибковые средства (флуконазол, орунгал). Сопроводительная терапия включала также аллопуринол и гидратацию.

Оценка противоопухолевого ответа осуществлялась согласно общепринятым Международным критериям [7]. Токсичность оценивалась согласно критериям ВОЗ. Статистическая обработка данных проведена методами базовой и параметрической статистики (*t*-test Стьюдента) с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2003 и STATISTICA 6.0 в среде Windows XP. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Kaplan-Meier. Вычисляли время общей (промежуток времени от даты включения в протокол (среди всех больных) до смерти от любой причины или до даты последней явки больного) и бессобытийной (промежуток времени от момента включения в протокол (среди ответивших больных) до любого события - прогрессии, перехода на другую линию терапии, рецидива, смерти от любой причины) выживаемости.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам объективный ответ (ПР + ЧР) среди больных, получавших монотерапию алемтузумабом, был получен в 100%. При этом, как видно из таблицы 1, у 6 больных (из них в одном случае ранее не леченая пациентка, остальные с рецидивом заболевания) достигнута полная (ПР) и у 2 (синдром Сезари и периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная) – частичная (ЧР) ремиссия. Обращает на себя внимание чрезвычайно высокая эффективность алемтузумаба в группе больных с грибковидным микозом. 5 больных с ГМ получали алемтузумаб и у всех достигнута ПР. Среди 6 больных, получавших схему FluCam, положительный ответ (ПР+ЧР) зарегистрирован у 3 пациентов (в двух случаях при впервые выявленном заболевании), а у остальных удалось добиться лишь стабилизации опухолевого процесса. Длительность ответа на момент анализа результатов лечения, как видно из таблицы 1, при использовании алемтузумаба колебалась от 8 до 36 мес. (Медиана (Me) – 18 мес), FluCam – 6-36 мес. (Me – 12 мес., $p < 0,05$).

Таблица 1.

Эффективность алемтузумаба при Т-клеточных опухолях

Схема	Диагноз	Состояние на момент начала терапии	Ответ	Длительность ответа
Алемтузумаб, 30 мг 3 в нед, 12 недель	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная	Прогрессия	Частичная ремиссия	28 мес
Алемтузумаб, 30 мг 3 в нед, 12 недель	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная	Впервые выявленная	Полная ремиссия	32 мес
Алемтузумаб, 30 мг 3 в нед, 12 недель	Грибовидный микоз (n=5)	Рецидив	Полная ремиссия	9-36 мес (Me 24 мес)
Алемтузумаб, 30 мг 3 в нед, 12 недель	Синдром Сезари	Рецидив	Частичная ремиссия	8 мес
FluCam	Первичная кожная CD4 позитивная Т-клеточная лимфома из малых и средних лимфоцитов	Рецидив	Стабилизация	6 мес
FluCam	Первичная кожная CD4 позитивная Т-	Впервые выявленная	Полная ремиссия	10 мес

	клеточная лимфома из малых и средних лимфоцитов			
FluCam	Грибовидный микоз	Рецидив	Стабилизация	17 мес
FluCam	T-клеточная лимфома с поражением печени и селезенки	Впервые выявленная	Стабилизация	6 мес
FluCam	Синдром Сезари	Впервые выявленная	Частичная ремиссия	12 мес
FluCam	T-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	Рецидив	Полная ремиссия	36 мес

Между тем у 3 больных с грибовидным микозом и у 1 – с синдромом Сезари, достигших ПР на монорежиме алемтузумабом, через 9, 13 и 8 мес (соответственно) выявлен рецидив заболевания. В качестве противорецидивной терапии 1 пациенту был назначен повторный курс лечения алемтузумабом, а остальным – FluCam. У всех повторно зарегистрирован ответ (на алемтузумаб – ЧР длительностью 8 мес, на FluCam – ПР – 26 мес, ЧР – 11 мес).

Таким образом, у всех больных, получавших алемтузумаб в монорежиме удалось получить ПР либо ЧР, в то же время при назначении FluCam – в 50% случаях. Однако в группе пациентов, получавших алемтузумаб, в преобладающем большинстве случаев были пациенты с грибовидным микозом (n = 5). Длительное и непрерывное назначение препарата (12 недель) у этой категории больных позволило добиться более полной эрадикации опухолевого клона. Длительность ответа в этой группе больных была выше (Me – 24 мес.). Между тем после завершения терапии у 3 пациентов в сроки 8 – 13 мес. наблюдался рецидив. Назначение FluCam привело к ПР, а алемтузумаба в монорежиме – ЧР. Малое число больных, вошедших в исследование, не позволяет нам сделать окончательный вывод, однако, складывается впечатление, что повторно при ГМ предпочтительнее использовать комбинированную терапию.

Период наблюдения за больными к моменту анализа результатов исследования колебался от 6 до 42 мес. Медиана общей выживаемости (Me OS) этих больных в целом по группе, как среди больных с впервые выявленным заболеванием, так и с рецидивом не достигнута. Однако, как наглядно показано на рисунке 1, в группе больных с впервые

выявленным заболеванием выживаемость лучше. Все пациенты живы и остаются под наблюдением. 3-летняя общая выживаемость больных с впервые выявленным заболеванием составила 100%, что статистически выше результатов в группе больных с рецидивом – 78% ($p < 0,05$).

Далее мы рассчитали показатели выживаемости отдельно среди больных с рецидивом ГМ/синдрома Сезари и других вариантов Т-клеточных лимфом. Оказалось, что в группе больных грибовидным микозом/синдромом Сезари показатели выживаемости хорошие (Рис. 2), Me OS не достигнута, 3-летняя OS составила 100% (Me наблюдения 34 мес.). В то же время, Me OS пациентов с другими формами Т-клеточных лимфом равнялась 18 мес, а 3-летняя OS была на уровне 77% при Me наблюдения 18 мес.

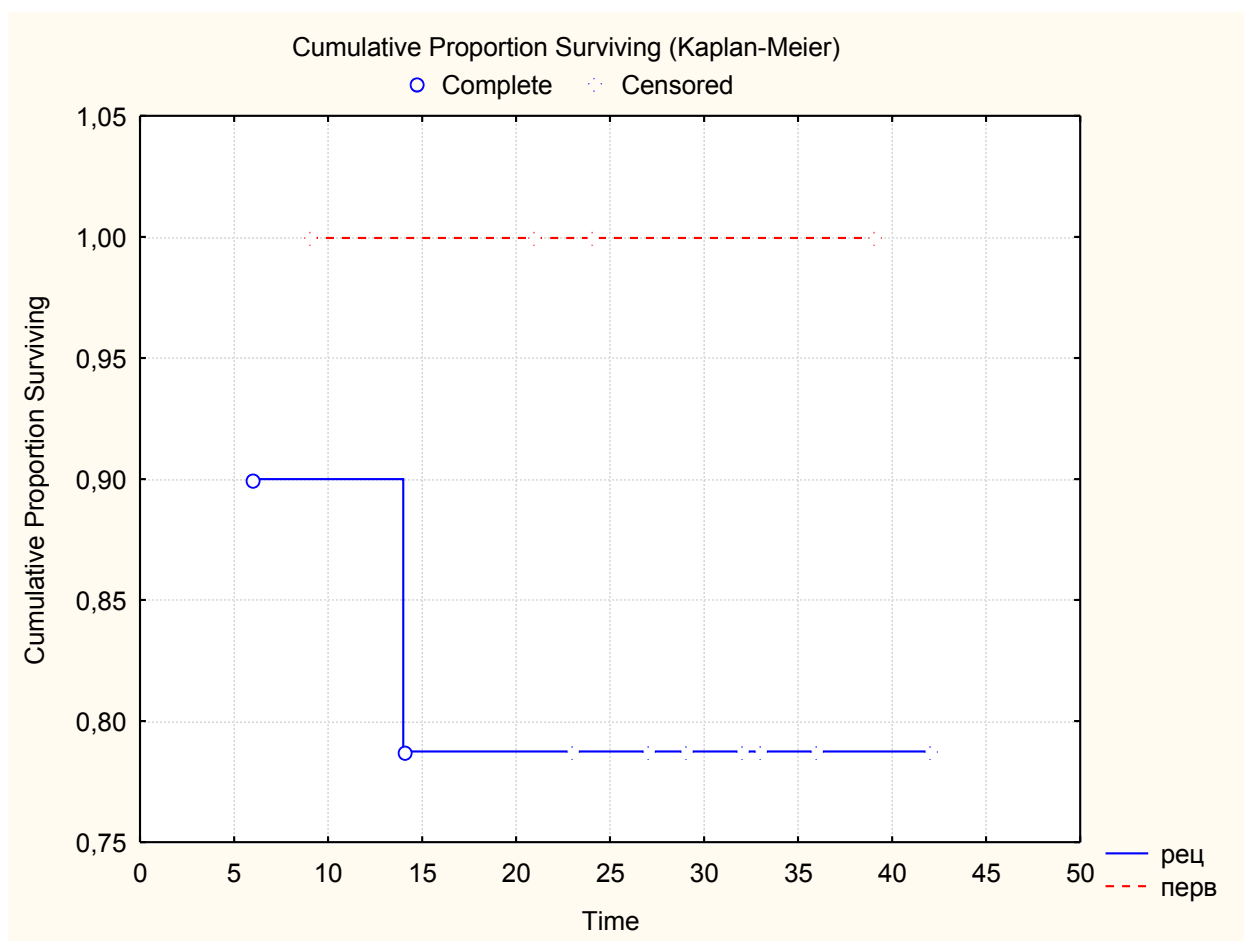


Рис. 1. Общая выживаемость в группах больных с впервые выявленным заболеванием и с рецидивом заболевания.

Примечание. Здесь и на последующих рисунках: Т-кл – Т-клеточные НХЛ, ГМ – грибовидный микоз

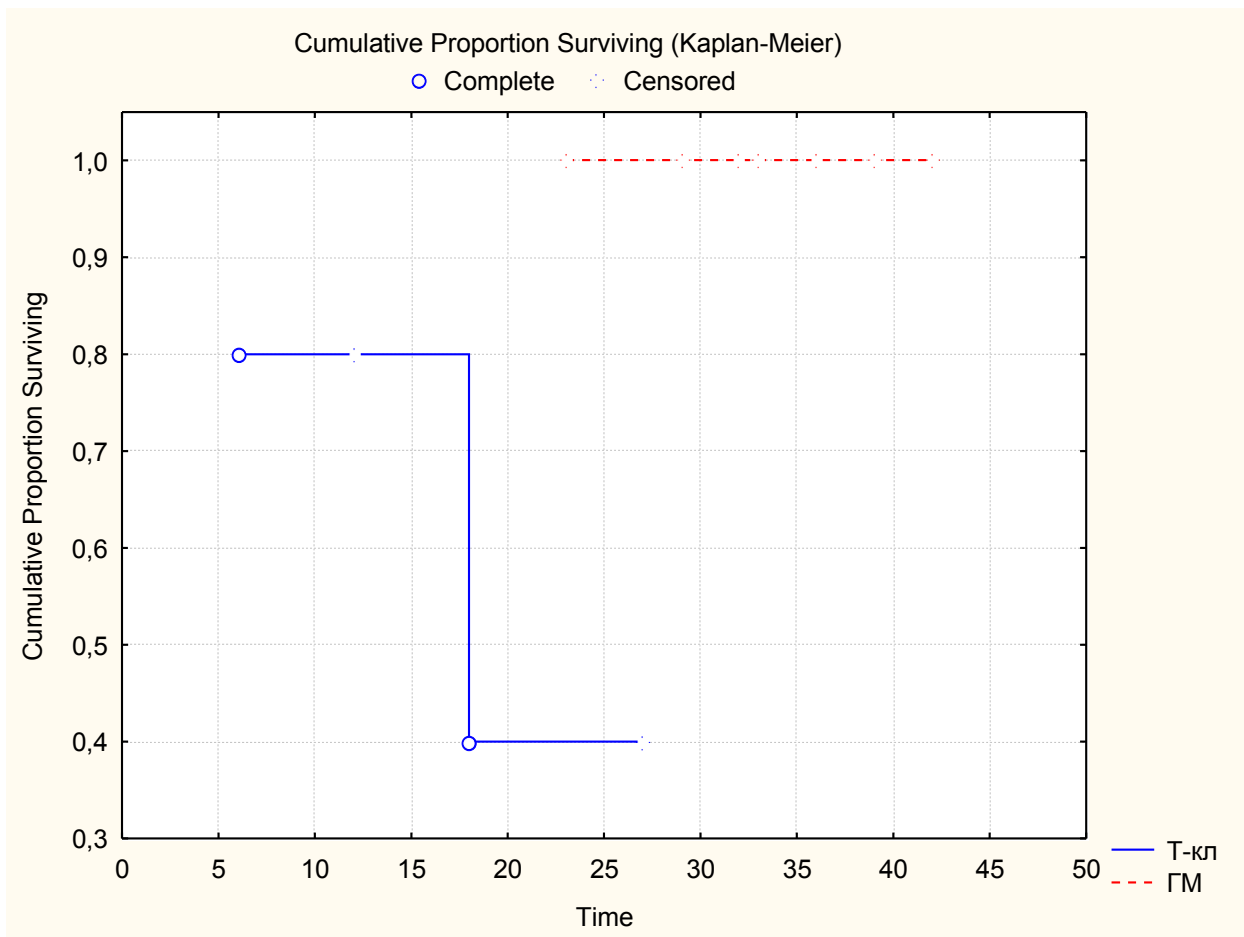


Рис. 2. Общая выживаемость больных грибовидным микозом и другими формами Т-клеточных лимфом.

Аналогичную картину мы получили при расчете бессобытийной выживаемости (Рис. 3), а именно: Ме выживаемости пациентов с грибовидным микозом/синдромом Сезари не достигнута, а в группе больных с другими формами Т-клеточных лимфом составила 18 мес.

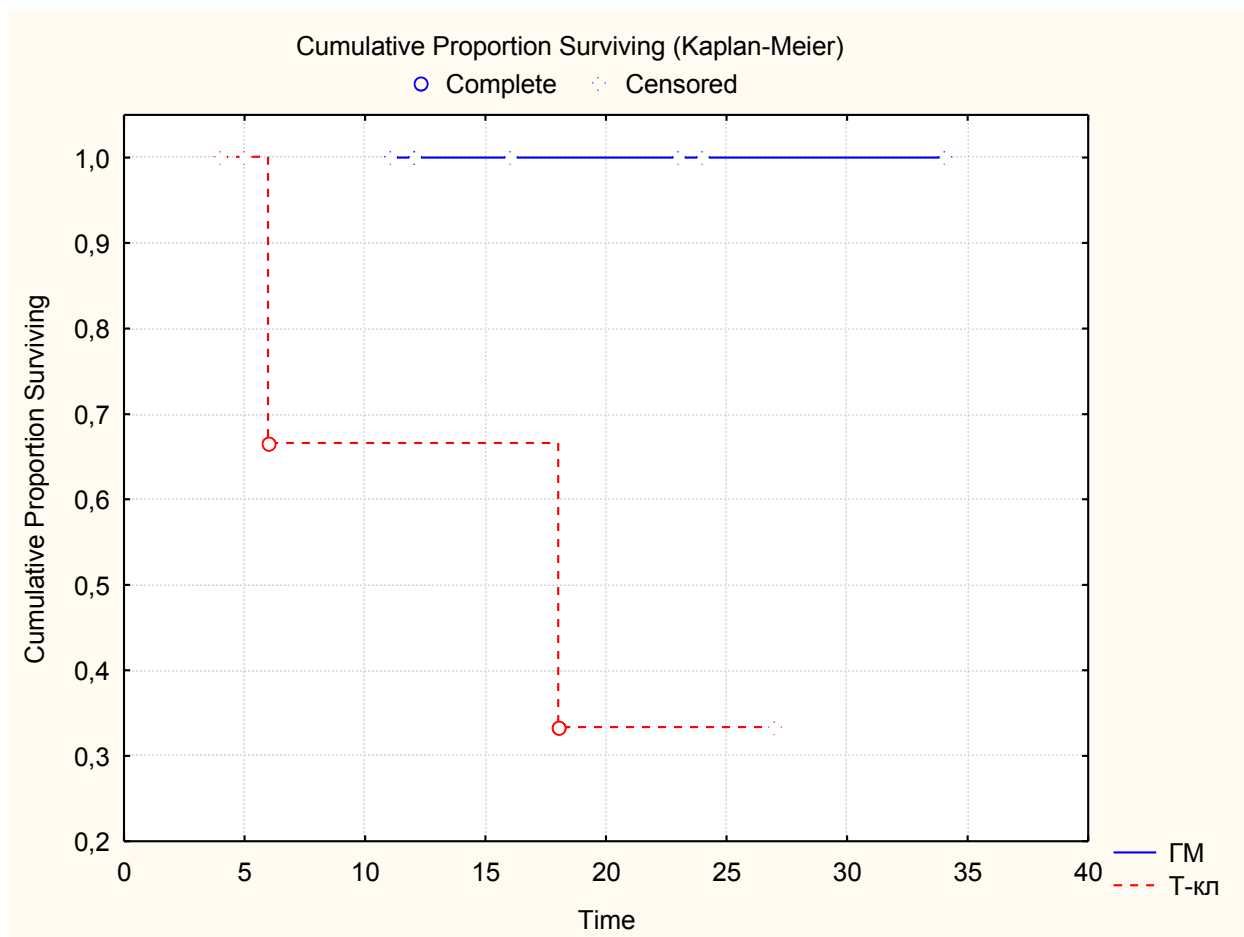


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов с Т-НХЛ.

Переходя к реакциям и осложнениям, возникших у больных при применении алемтузумаба, следует отметить, что появление моноклональных антител привело к изменению характера токсичности терапии. Осложнения, которые возникают в ходе лечения моноклональными антителами, существенно отличаются от осложнений химиотерапии. Первое введение алемтузумаба, как и других биологических лекарственных средств, может сопровождаться реакциями. Это так называемая «реакция первой дозы», которая проявляется гриппоподобным синдромом (озноб и повышение температуры тела – у 90% больных, тошнота – у 40%, иногда рвота, одышка – у 30-40%, падение артериального давления – 30-40%, кожная сыпь – у 40-50%). Однако указанный

симптомокомплекс возникает при внутривенной инфузии алемтузумаба и практически не наблюдается при его подкожном введении [8, 9].

В настоящем исследовании алемтузумаб вводился подкожно. Ни в одном случае мы не наблюдали инфузионный симптомокомплекс. Все пациенты, как и рекомендуется, получали в качестве профилактики парацетамол и антигистаминные препараты. Для профилактики реакций на первые введения алемтузумаба перед каждой его инъекцией в период эскалации дозы и в течение 1 недели лечения назначали глюкокортикоиды. У 2 из 14 больных на месте инъекции наблюдалось появление гиперемизированного зудящего участка кожи.

Гематологическая токсичность алемтузумаба проявляется развитием цитопений. Мы наблюдали ее в равной степени, как среди больных, получавших алемтузумаб в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии (Табл. 2). Развитие анемии I-II ст. отмечено у 12 из 14 больных.

Таблица 2.

Гематологическая токсичность при использовании алемтузумаба

Побочные эффекты и осложнения	Алемтузумаб (n=8)	FluCam (n=6)
Анемия	7 (87,5%)	5 (83,3%)
I ст.	1 (12,5%)	1 (16,7%)
II ст.	6 (75%)	4 (66,6%)
III – IV ст.	0	0
Нейтропения	7 (87,5%)	5 (83,3%)
I ст.	0	0
II ст.	0	0
III – IV ст.	7 (87,5%)	5 (83,3%)
Тромбоцитопения	7 (87,5%)	4 (66,6%)
I ст.	4 (50%)	2 (33,3%)
II ст.	3 (37,5%)	2 (33,3%)
III – IV ст.	0	0

Тромбоцитопения в целом выявлена у 11 больных, однако тяжелой тромбоцитопении с геморрагическим синдромом не наблюдалось. Пик снижения уровня тромбоцитов выявлялся на 2 – 4 неделе терапии алемтузумабом. Нейтропения зарегистрирована у 12 больных, причем во всех случаях III-IV ст. Пик снижения числа

нейтрофилов пришелся на 4-6 неделю. В связи с развитием тяжелой нейтропении был назначен Г-КСФ (нейпоген, граноцит). Восстановление уровня нейтрофилов наблюдалось достаточно быстро (в течение 1 – 2 недель после применения Г-КСФ).

Серьезным осложнением при терапии алемтузумабом является присоединение инфекций, которые нередко являются тяжелыми и даже угрожающими жизни. Описана септицемия, пневмоцистная пневмония, аспрегиллез или кандидоз, herpes zoster, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) [9, 10]. В нашем исследовании, как и рекомендуется, все больные во время курса лечения алемтузумабом и в течение 2 месяцев после его завершения получали бисептол и противовирусные средства. Присоединение инфекционных осложнений в большей степени, как установлено, обусловлено иммуносупрессией, вызываемой моноклональными антителами. Большинство побочных эффектов алемтузумаба связаны с деплецией Т-клеток, что существенно увеличивает риск развития инфекций, в частности способствует реактивации ЦМВИ.

Некоторые авторы связывают частые инфекции у больных, получающих алемтузумаб, с ранее проводимой терапией флударабином [5], рекомендуя в связи с этим [11] интервал свободный от лечения флударабином равный 8 неделям. Кроме того, у больных с рецидивом/рефрактерностью, ранее получивших ≥ 3 линии различных программ ХТ, чаще возникали различные инфекционные осложнения на фоне терапии алемтузумабом [11]. Наши данные подтверждают эти выводы. В исследование вошли пациенты, получившие ранее по 1-3 линии химиотерапии. 3 больных (ГМ/синдром Сезари) ранее лечились флударабинсодержащими режимами терапии. На фоне лечения алемтузумабом у них развилась острая пневмония, а в последующем реактивация ЦМВ. Однако летальных исходов, в связи с возникшими осложнениями мы не наблюдали.

Таким образом, можно констатировать, что алемтузумаб (Кэмпас) является эффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в терапии Т-клеточных неходжкинских лимфом. Возможности этого препарата достаточно велики. Алемтузумаб используется при прогрессии заболевания или развитии рецидива, эффективен у первичных больных Т-НХЛ и рецидиве заболевания. Между тем следует отметить, что при грибковидном микозе результативность алемтузумаба гораздо выше, чем при других формах Т-клеточных лимфом, что подтверждалось получением более качественного и длительного ответа, хорошими показателями выживаемости.

Литература

1. Abouyabis A.N., Shenoy P.J., Lechowicz M.J., Flowers C.R. Incidence and Outcomes of the Peripheral T-Cell Lymphoma Subtypes in the United States.// *Leuk Lymphom.* – 2008. – Vol. 49. – P. 2099–2107.
2. Scarisbrick J.J., Child F.J., Clift A. et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma// *Br. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. – P. 1010-1015.
3. Piccaluga P.P., Agostinelli C., Righi S. et al. Expression of CD52 in peripheral T-cell lymphoma.// *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 566–567.
4. Frampton J. E., Wagstaff A.J. Alemtuzumab// *Drugs.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1229-1243.
5. Бессмельцев С.С., Алексеева Ю.А., Морозова Е.В. и др. Первые результаты применения алемтузумаба (кэмпаса) в лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза и Т-клеточных неходжкинских лимфом// *Вестник гематологии.* – 2007. - №4. – С. 5-14.
6. Gautschi O., Blumenthal N., Streit M. et al. Successful treatment of chemotherapy-refractory Sézary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H).// *Eur J Haematol.* – 2004. – Vol. 72. – P. 61-63.
7. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to Standardize response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas// *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 176, N 4. – P. 1244-1253.
8. Osterborg A., Karlsson C., Lundin J. et al. Strategies in the management of alemtuzumab-related side effects// *Semin. Oncol.* – 2006. – Vol. 33 (Suppl. 5). – P. 29-35.
9. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Литвинская Е.В. Практические аспекты применения алемтузумаба (кэмпаса) при хроническом лимфолейкозе// *Клиническая Онкогематология.* – 2010. - №2. – С. 214.
10. Elter T., Borchmann P., Schulz H. et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7024-7031.
11. Scarisbrick J.J., Child F.J., Clift A. et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma// *Br. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. – 144. – P. 1010-1015.