BY 4.0

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-34-40

ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА, ТИП «НИЖНИЕ КОНЕЧНОСТИ» (LEG TYPE), У ПАЦИЕНТКИ 80 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина[1], Ф.М. Аббасбейли[1], О.Л. Тимофеева[1], П.А. Зейналова[1, 2], А.Г. Жуков[1]

[1]Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;
[2]кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина *gemonk.yur@mail.ru*

Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижние конечности», диагностируется в 20–25 % случаев всех первичных кожных В-клеточных лимфом, преимущественно у женщин пожилого возраста (старше 70 лет). Заболевание имеет агрессивное рецидивирующее течение и отличается от других вариантов худшим прогнозом. Стандартом противоопухолевой лекарственной терапии являются такие режимы, как R-CHOP и CHOP-подобные программы, включающие антибиотики антрациклинового ряда. Применение этих программ может ограничивать наличие сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний.
Из-за ограниченного выбора комбинаций противоопухолевых агентов, небольшой частоты выявления данного иммуноморфологического варианта лимфопролиферативного заболевания и отсутствия единого алгоритма лекарственной терапии каждое клиническое наблюдение вызывает несомненный интерес.
В представленном клиническом наблюдении пациентке 80 лет с первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, тип «нижние конечности», и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы было проведено 2 курса лекарственной терапии в режиме R-CVP без антрациклинов. Достигнут выраженный противоопухолевый клинический эффект в виде полной регрессии опухоли. Лечение не сопровождалось развитием значимой токсичности, что позволило продолжить терапию в полном объеме.

Ключевые слова: *первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижние конечности», противоопухолевая лекарственная терапия, антибиотики антрациклинового ряда, кардиотоксичность, режим R-CVP*

Для цитирования: *Рябухина Ю.Е., Аббасбейли Ф.М., Тимофеева О.Л. и др. Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижние конечности» (leg type), у пациентки 80 лет. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2022;2(4):34–40. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-34-40*

PRIMARY CUTANEOUS DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, LEG TYPE, IN AN 80-YEAR-OLD FEMALE PATIENT. CLINICAL CASE

Yu.E. Ryabukhina[1], F.M. Abbasbeyli[1], O.L. Timofeeva[1], P.A. Zeynalova[1, 2], A.G. Zhukov[1]

[1]Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;
[2]Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina *gemonk.yur@mail.ru*

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, is diagnosed in 20–25 % cases of all primary cutaneous B-cell lymphomas, primarily in elderly women (older than 70 years). The disease has aggressive recurrent progression and worse prognosis than other variants. The standard antitumor drug therapy are such regimens as R-CHOP and CHOP-like programs including anthracycline antibiotics. Use of these programs can be limited by the presence of cardiovascular and other concomitant disorders.
Due to the limited variety of combinations of antitumor agents, low frequency of diagnosis of this immunomorphological variant of lymphoproliferative disease and absence of a single algorithm of drug therapy, every clinical case is interesting and informative.
In the presented clinical case, an 80-year-old female patient with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, and concomitant pathology of the cardiovascular system underwent 2 courses of R-CVP regimen drug therapy without anthracyclines. A significant antitumor clinical effect was achieved in the form of complete tumor regression. Treatment was not accompanied by significant toxicity which allowed to complete therapy.

CC BY 4.0

Keywords: *primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, antitumor drug therapy, anthracycline antibiotics, cardiotoxicity, R-CVP regimen*

For citation: *Ryabukhina Yu.E., Abbasbeyli F.M., Timofeeva O.L. et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in an 80-year-old female patient. Clinical case. MD-Onco 2022;2(4):34–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-34-40*

ВВЕДЕНИЕ

Среди лимфопролиферативных заболеваний с первичным вовлечением кожи частота встречаемости В-клеточных лимфом составляет около 25 %. К первичным кожным В-клеточным лимфомам (ПКВКЛ) относят: первичную кожную диффузную В-крупноклеточную лимфому, тип «нижние конечности» (ПКДВККЛ leg type), лимфому маргинальной зоны и первичную фолликулярную лимфому [1]. Все иммуноморфологические варианты ПКВКЛ имеют отличающиеся друг от друга клиническую картину, подходы к терапии и прогноз [2].

Составляя около 4 % всех вариантов кожных лимфом и 20 % случаев ПКВКЛ, ПКДВККЛ leg type наиболее часто развиваются у женщин старше 70 лет и имеют агрессивное рецидивирующее течение. Клиническая картина характеризуется быстро увеличивающимися в размерах пятнами, бляшками и узелками на коже в области нижних конечностей, образующими опухолевые узлы. ПКДВККЛ leg type отличается от других типов худшим прогнозом – 5-летняя общая выживаемость составляет менее 60 % [3, 4].

В лечении больных с локальными стадиями ПКДВККЛ leg type или при наличии сопутствующих заболеваний, не позволяющих выполнять системное лекарственное воздействие на опухоль, применяется лучевая терапия. При этом в 60–65 % случаев возникают рецидивы [3].

Стандартом противоопухолевой лекарственной терапии являются такие режимы, как R-CHOP и CHOP-подобные программы, однако их использование может лимитировать наличие сопутствующей патологии, в частности кардиальной [5, 6]. В таких ситуациях исследователями рекомендуется редуцировать дозы применяемых в этих программах противоопухолевых агентов [6] или использовать липосомальный доксорубицин с целью улучшения профиля токсичности [7]. В одном из исследований F. Grange и соавт. [8] показали увеличение 5-летней выживаемости пациентов с 38 до 74 % при добавлении в режимы противоопухолевой лекарственной терапии ритуксимаба. При этом различий в частоте общей выживаемости между группой пациентов, получавших ритуксимабсодержащую терапию с антрациклинами, и группой, в которой эти противоопухолевые агенты отсутствовали, отмечено не было.

Выбор программы лекарственной терапии при рецидиве или рефрактерном течении ПКДВККЛ leg type также затруднен, во многом за счет наличия сопутствующих заболеваний.

В некоторых исследованиях показана эффективность иммуномодулятора леналидомида и ингибитора тирозинкиназы Брутона – ибрутиниба [9, 10], а также ингибиторов иммунных контрольных точек (пембролизумаба) [11]. В одном из исследований C. Di Raimondo и соавт. [12] продемонстрировали эффективность комбинации ритуксимаба, леналидомида и пембролизумаба в лечении рефрактерной ПКДВККЛ leg type.

Отсутствие единого алгоритма лекарственной терапии ПКДВККЛ leg type, во многом обусловленное ограниченным выбором комбинаций противоопухолевых агентов, а также небольшая частота выявления данного иммуноморфологического варианта лимфопролиферативного заболевания вызывают несомненный интерес к каждому клиническому наблюдению.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Л., *80 лет, обратилась за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в сентябре 2022 г. с жалобами на наличие опухоли на медиальной поверхности правого коленного сустава, которая появилась около 2 мес назад и прогрессивно увеличивалась в размерах.*

При осмотре пациентки обращало на себя внимание наличие опухолевого образования на медиальной поверхности правого коленного сустава, с четкими неровными контурами, размерами 50 × 60 × 75 мм. В центре наблюдался язвенный дефект, дно которого покрывали вялые грануляции (рис. 1).

Рис. 1. *Опухоль на медиальной поверхности правого коленного сустава размерами 50 × 60 × 75 мм*

Fig. 1. *Tumor on the medial surface of the right knee joint, size 50 × × 60 × 75 mm*

CC BY 4.0

При обследовании в клиническом анализе крови патологических изменений не выявлено: гемоглобин – 139 г/л, лейкоциты – 7 × 10^9/л, тромбоциты – 254 × 10^9/л.

По данным компьютерной томографии правого коленного сустава: в мягких тканях на уровне сустава медиально визуализируется образование размерами 62 × 40 × 52 мм с четкими контурами. Кости, образующие правый коленный сустав, имеют обычную конфигурацию и расположены правильно, с наличием заострений за счет краевых костных разрастаний, определяемых также по контуру сустава (рис. 2).

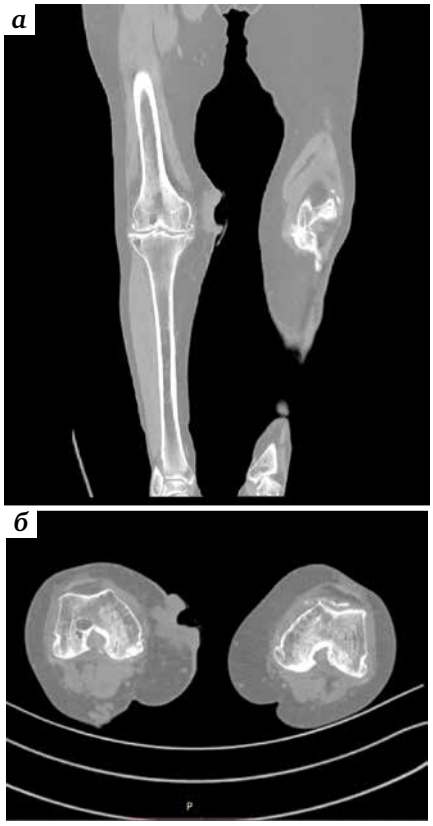

Рис. 2. *Компьютерные томограммы правого коленного сустава. Образование в мягких тканях размерами 62 × 40 × × 52 мм с четкими контурами*

Fig. 2. *Computed tomography images of the right knee joint. Lesion in the soft tissues, size 62 × 40 × 52 mm with sharp outline*

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, а также ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов изменений, характерных для опухолевого процесса, выявлено не было.

Из сопутствующих заболеваний обращало на себя внимание наличие артериальной гипертензии II стадии с риском развития сердечно-сосудистых осложнений 3.

Больной выполнена биопсия опухоли. При гистологическом исследовании (рис. 3) выявлен диффузный

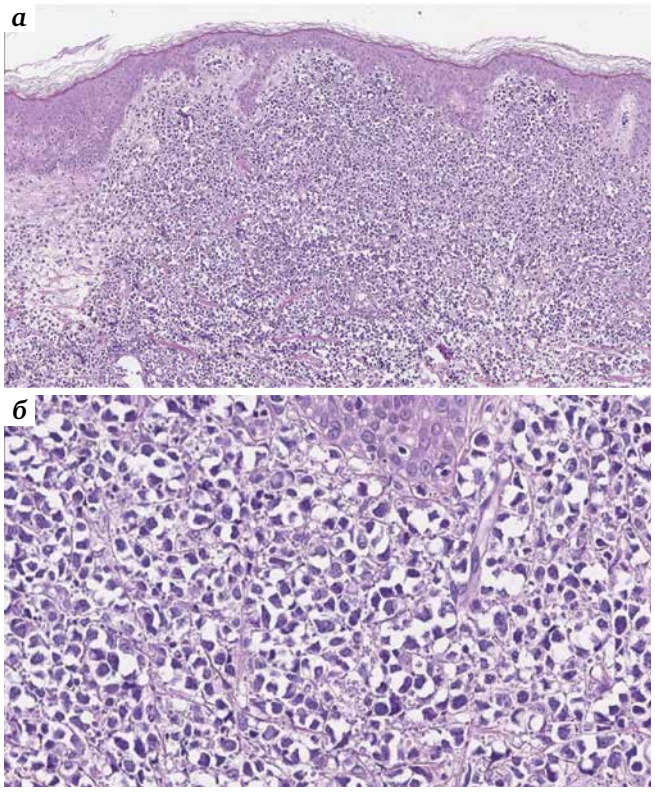

Рис. 3. *Гистологическое исследование биоптата (окраска гематоксилином и эозином): а – кожа с истонченным эпидермисом и дермальным диффузным лимфоидным инфильтратом (×100); б – клетки среднего и крупного размеров с полиморфными ядрами и 1–3 ядрышками у кариолеммы или 1 ядрышком, расположенным центрально (×400)*

Fig. 3. *Histological examination of the biopsy sample (hematoxylin and eosin staining): a – skin with thinned epidermis and dermal diffuse lymphoid infiltrate (×100); б – intermediate and large cells with polymorphic nuclei and 1–3 nucleoli near the karyolemma or one central nucleolus (×400)*

лимфоидный пролиферат, преимущественно из среднего и крупного размера клеток с округло-овальными и неправильной формы полиморфными ядрами, в некоторых из них имеются бластоидная структура хроматина, 1 крупное ядрышко, расположенное центрально, либо 1–3 ядрышка, расположенных около кариолеммы. Эпидермотропизм не выявлен. Обнаруживаются апоптотические тельца. Выявленные изменения имеют сходство с так называемой картиной «звездного неба».

При последующем иммуногистохимическом исследовании (рис. 4) выявлено, что клетки опухолевого пролиферата экспрессируют CD20 (диффузное выраженное мембранное окрашивание), BCL-6 (вариабельное ядерное окрашивание), BCL-2 (диффузное выраженное мембранно-цитоплазматическое окрашивание), MUM1 (диффузное выраженное ядерное окрашивание) и c-Myc (диффузное выраженное ядерное окрашивание 90 % клеток). Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 100 %. Опухолевые клетки не экспрессируют CD10, CD3, TdT, MCK.

BY 4.0

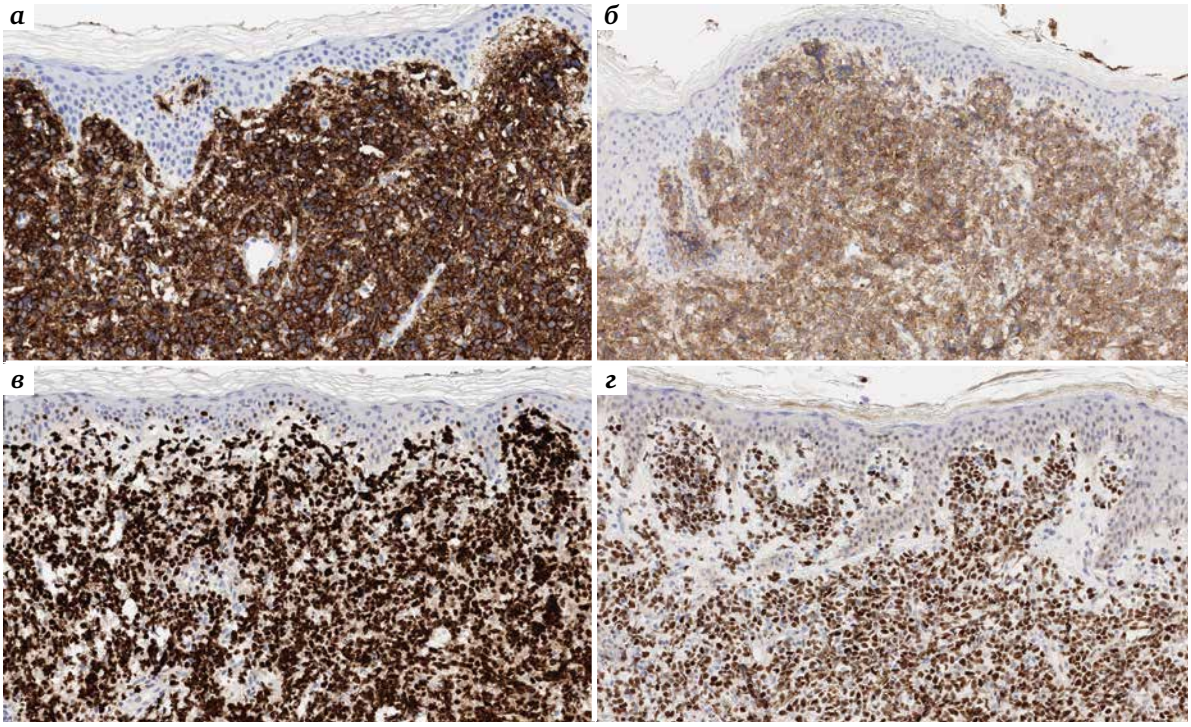

Рис. 4. *Иммуногистохимическое исследование (×200): а – диффузная выраженная мембранная экспрессия CD20; б – диффузная выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия BCL-2; в – индекс пролиферативной активности (Ki-67) 100 %; г – экспрессия c-Myc*

Fig. 4. *Immunohistochemical examination (×200): a – significant diffuse membrane CD20 expression (200); б – significant diffuse membrane and cytoplasmic Bcl-2 expression; в – proliferative activity index (Ki-67) 100 %; г – c-Myc expression*

Заключение: гистологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфоме с поражением нижних конечностей (leg type).

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования был установлен диагноз: ПКДВККЛ leg type с вовлечением мягких тканей правого коленного сустава, IA стадия.

Учитывая возраст пациентки, а также наличие сопутствующих заболеваний, применение антрациклинсодержащих программ повышало риск дальнейшего нарушения функций сердечно-сосудистой системы.

Согласно Российским клиническим рекомендациям в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» с сентября по октябрь 2022 г. было проведено 2 курса противоопухолевой лекарственной терапии в режиме R-CVP (ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, циклофосфамид 750 мг/м^2 внутривенно во 2-й день, винкристин 1,4 мг/м^2 внутривенно во 2-й день, преднизолон 40 мг/м^2 внутрь со 2-го по 6-й дни). Перерыв между курсами – 21 день.

На фоне проводимой терапии отмечен выраженный положительный противоопухолевый клинический эффект в виде полной регрессии опухолевого образования на медиальной поверхности правого коленного сустава и закрытия язвенного дефекта (рис. 5).

Рис. 5. *Вид опухоли после 2 курсов противоопухолевой лекарственной терапии в режиме R-CVP. Полная регрессия опухоли. Стадия эпителизации раны*

Fig. 5. *Tumor after 2 courses of R-CVP regimen antitumor drug therapy. Complete regression of the tumor. Wound epithelialization stage*

Значимых побочных эффектов зафиксировано не было. Единственным осложнением явилась периферическая полинейропатия I степени. Индуцированная миелосупрессия отсутствовала.

BY 4.0

В настоящее время лечение продолжено. После окончания 6-го курса в режиме R-CVP планируется выполнение контрольного обследования, включая магнитно-резонансную томографию правого коленного сустава и позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичные кожные В-клеточные лимфомы по сравнению с нодальными В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями имеют различные биологические и клинические признаки. Среди ПКВКЛ выделяют иммуноморфологические варианты как с индолентным течением, так и агрессивные с плохим прогнозом.

В ряде исследований показано сходство в фенотипах между ПКДВККЛ leg type и диффузной В-крупноклеточной лимфомой, ABC-тип (ДВККЛ, ABC-тип) [13]. Реарранжировки гена *c-myc*, а также особенности микроокружения опухоли обусловливают плохой прогноз [14–16].

Вероятно, ввиду небольшой частоты выявления ПКДВККЛ leg type и отсутствия рандомизированных проспективных исследований единый алгоритм терапии отсутствует. В лечении пациентов с впервые выявленной ПКДВККЛ leg type применяют те же режимы противоопухолевого лекарственного воздействия, которые используются для терапии больных с ДВККЛ: R-CHOP и CHOP-подобные программы (включающие антибиотики антрациклинового ряда: доксорубицин или адриабластин). При наличии у больных патологии сердечно-сосудистой системы использование этих режимов вызывает сомнения в связи с повышенным риском развития кардиотоксичности. Кумулятивная дозозависимая сердечная токсичность наряду с миелосупрессией и желудочно-кишечной токсичностью является важным побочным эффектом и может приводить к появлению тяжелой кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности. Риск развития хронической сердечной недостаточности повышается с увеличением возраста пациентов, количества выполненных циклов химиотерапии, а также зависит от уже имеющихся кардиальных и других сопутствующих заболеваний (например, таких, как сахарный диабет и гипертоническая болезнь) [17]. В связи с этим выбор программы противоопухолевой лекарственной терапии у пожилых пациентов с впервые выявленной ПКДВККЛ leg type нередко является сложным.

В исследовании, проведенном D.L. Hershman и соавт. [18] и включившем 9500 пациентов с впервые выявленной ДВККЛ, риск развития хронической сердечной недостаточности увеличивался на 29 % с каждым последующим введением доксорубицина. При этом статистически значимо чаще хроническая сердечная недостаточность развивалась у пациентов с гипертонической болезнью.

Показано, что не только сердечно-сосудистая патология, но и наличие других сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые выявленной ДВККЛ, получающих CHOP-подобные режимы лекарственной терапии, являются независимыми прогностическими факторами ухудшения общей выживаемости. Во многом это обусловлено интенсивностью проводимого лечения и развитием токсичности III–IV степени (преимущественно фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений). Так, в исследовании, проведенном A. Wieringa и соавт. [19], из 154 пациентов старше 70 лет токсичность III–IV степени была зафиксирована у 53 % больных. При этом фебрильная нейтропения отмечалась в 27 % случаев, а инфекционные осложнения – в 23 % случаев.

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, одним из используемых режимов лекарственной противоопухолевой терапии является программа R-CVP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, преднизолон), не содержащая антибиотики антрациклинового ряда.

В исследование K. Laribi и соавт. [20] было включено 43 пациента в возрасте 80–93 лет с впервые выявленной ДВККЛ и сопутствующими заболеваниями. У 12 из 43 пациентов на момент начала противоопухолевой терапии наблюдалась низкая фракция выброса левого желудочка, у 23 пациентов – нарушение почечно-выделительной функции (снижение клиренса креатинина), в 7 % случаев – нарушение функции печени. У 30 (70 %) из 43 пациентов было выявлено более чем одно сопутствующее заболевание. У 18 (43 %) из 43 пациентов статус работоспособности составил 3 балла по шкале ECOG. Все пациенты получили от 6 до 8 циклов противоопухолевой лекарственной терапии в режиме R-CVP. Общий ответ был достигнут у 58 % пациентов. Медиана общей выживаемости составила 26,4 мес, а выживаемости без прогрессирования – 11,2 мес.

В представленном нами наблюдении у пациентки 80 лет на момент начала лекарственной противоопухолевой терапии обращало на себя внимание наличие артериальной гипертензии II стадии с риском развития сердечно-сосудистых осложнений 3. В связи с этим, а также на основании результатов ранее проведенных исследований, выбор был сделан в пользу режима R-CVP. На фоне проводимого лечения не зафиксировано развития значимых побочных эффектов, за исключением токсической полинейропатии I степени, обусловленной применением винкристина. Это позволило соблюдать межкурсовой интервал и продолжить терапию, проводимую с выраженным положительным противоопухолевым клиническим эффектом.

BY 4.0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты пожилого возраста с впервые выявленной ДВККЛ и ПКДВККЛ leg type представляют собой гетерогенную группу. Их биологический возраст может отличаться от хронологического в силу сопутствующих заболеваний, социально-экономических условий, когнитивных и психологических факторов. Это необходимо учитывать при выборе программы противоопухолевой лекарственной терапии.

Проведение проспективных рандомизированных исследований позволит распределить пациентов в группы риска по развитию того или иного индуцированного химиотерапией осложнения и осуществлять адекватный выбор режима противоопухолевого лекарственного лечения.

Достижение оптимального баланса между эффективностью и токсичностью у больных пожилого возраста может способствовать выполнению всей запланированной программы терапии и повышению общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Willemze R., Cerroni L., Kempf W. et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019;133(16):1703–14. DOI: 10.1182/blood-2018-11-881268
2. Al-Obaidi A., Parker N.A., Choucair K. et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: a case report. Cureus 2020;12(6):e8651. DOI 10.7759/cureus.8651
3. Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. An Bras Dermatol 2015;90(5):687–706. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20153638
4. Sokol L., Naghashpour M., Glass L.F. Primary cutaneous B-cell lymphomas: recent advances in diagnosis and management. Cancer Control 2012;19(3):236–44. DOI: 10.1177/107327481201900308
5. Coiffier B. When can R-CHOP not be used in an elderly patient? Oncology (Williston Park) 2013;27(2):146–8.
6. Guyot A., Ortonne N., Valeyrie-Allanore L., Bagot M. Combined treatment with rituximab and anthracycline-containing chemotherapy for primary cutaneous large B-cell lymphomas, leg type, in elderly patients. Arch Dermatol 2010;146(1):89–91. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.345
7. Pulini S., Rupoli S., Goteri G. et al. Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the commonly used therapies. Eur J Haematol 2009;82(3):184–93. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01197.x
8. Grange F., Joly P., Barbe C. et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. JAMA Dermatol 2014;150(5):535–41. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.7452
9. Beylot-Barry M., Mermin D., Maillard A. et al. A single-arm phase II trial of lenalidomide in relapsing or refractory primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. J Invest Dermatol 2018;138(9):1982–9. DOI: 10.1016/j.jid.2018.03.1516
10. Gupta E., Accurso J., Sluzevich J. et al. Excellent outcome of immunomodulation or Bruton's tyrosine kinase inhibition in highly refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. Rare Tumors 2015;7(4):164–6. DOI: 10.4081/rt.2015.6067
11. Menguy S., Prochazkova-Carlotti M., Beylot-Barry M. et al. PD-L1 and PD-L2 are differentially expressed by macrophages or tumor cells in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. Am J Surg Pathol 2018;42(3):326–34. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000983
12. Di Raimondo C., Abdulla F.R., Zain J. et al. Rituximab, lenalidomide and pembrolizumab in refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. Br J Haematol 2019;187(3):e79–e82. DOI: 10.1111/bjh.16211
13. Tadiotto Cicogna G., Ferranti M., Lazzarotto A., Alaibac M. Biological approaches to aggresive cutaneous B-cell lymphomas. Front Oncol 2019;9:1–4. DOI: 10.3389/fonc.2019.01238
14. Mareschal S., Pham-Ledard A., Viailly P.J. et al. Identification of somatic mutations in primary cutaneous diffuse large B-Cell Lymphoma, leg type by massive parallel sequencing. J Investig Dermatol 2017;137(9):1984–94. DOI: 10.1016/j.jid.2017.04.010
15. Pham-Ledard A.; Prochazkova-Carlotti M., Andrique L. et al. Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. Mod Pathol 2014;27(3):402–11. DOI: 10.1038/modpathol.2013.156
16. Mitteldorf C., Berisha A., Pfaltz M. et al. Tumor microenvironment and checkpoint molecules in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma – new therapeutic targets. Am J Surg Pathol 2017;41(7):998–1004. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000851
17. Schmittlutz K., Marks R. Current treatment options for aggressive non-Hodgkin lymphoma in elderly and frail patients: practical considerations for the hematologist. Ther Adv Hematol. 2021;12:2040620721996484. DOI: 10.1177/2040620721996484
18. Hershman D.L., McBride R.B., Eisenberger A. et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26(19):3159–65. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1242
19. Wieringa A., Boslooper K., Hoogendoorn M. et al. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. Br J Haematol. 2014;165(4):489–96. DOI: 10.1111/bjh.12765
20. Laribi K., Denizon N., Bolle D. et al. R-CVP regimen is active in frail elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 2016;95(10):1705–14. DOI: 10.1007/s00277-016-2768-x

CC BY 4.0

Вклад авторов
Ю.Е. Рябухина: анализ публикаций по теме статьи, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, наблюдение пациента;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;
А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.
Authors' contributions
Yu.E. Ryabukhina: analysis of publications on the topic of the article, performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, article writing;
F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, patient observation;
P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;
A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: https://orcid.org/0000-0001-8443-8816
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: https://orcid.org/0000-0002-2359-0547
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: https://orcid.org/0000-0002-6229-7300
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: https://orcid.org/0000-0003-1564-424X
А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: https://orcid.org/0000-0001-5353-8857

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 03.11.2022. **Принята к публикации:** 28.11.2022.
Article submitted: 03.11.2022. **Accepted for publication:** 28.11.2022.