

DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-105-110



Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома с редкой мутацией в гене *ALK*

О.И. Кит, И.А. Камаева, И.Б. Лысенко, И.А. Новикова, Н.Н. Тимошкина, Н.В. Николаева, Я.С. Гайсултанова, Н.Ю. Саманева, А.А. Пушкин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Инна Анатольевна Камаева inkamaeva@yandex.ru

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома представляет собой агрессивный вариант лимфомы, характеризующийся генетической гетерогенностью. В 1-й линии лечения данной патологии принято проводить иммунохимиотерапию. Однако, несмотря на успехи в лечении первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, есть большая группа пациентов, рефрактерных к терапии.

Цель исследования – оценка особенностей клинического течения первично рефрактерной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с учетом данных таргетного секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS).

Материалы и методы. Пациентке, 22 лет, с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, у которой не наблюдалось эффекта от иммунохимиотерапии, выполнено таргетное секвенирование нового поколения с использованием панели из 77 генов.

Результаты. В ходе таргетного секвенирования нового поколения выявлены 2 редких варианта мутаций в гене *ALK* с неясным клиническим значением. Согласно данным литературы они встречаются преимущественно в солидных опухолях.

Заключение. Выявленные миссенс-мутации в гене *ALK*, возможно, связаны с особенностью течения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, в частности с первичной рефрактерностью к проводимому лечению.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, таргетное секвенирование нового поколения, первично рефрактерное течение заболевания

Для цитирования: Кит О.И., Камаева И.А., Лысенко И.Б. и др. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома с редкой мутацией в гене *ALK*. Успехи молекулярной онкологии 2021;9(2):105–10. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-105-110.

Primary mediastinal large B-cell lymphoma with a rare *ALK* gene mutation

O.I. Kit, I.A. Kamaeva, I.B. Lysenko, I.A. Novikova, N.N. Timoshkina, N.V. Nikolaeva, Ya.S. Gaisultanova, N.Yu. Khamaneva, A.A. Pushkin

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Inna Anatolyevna Kamaeva inkamaeva@yandex.ru

Introduction. Primary mediastinal large B-cell lymphoma is an aggressive variant of lymphoma characterized by genetic heterogeneity. First-time therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma usually includes immunochemotherapy. However, a substantial proportion of patients do not respond to this therapy.

Objective – to analyze clinical characteristics of primary refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma taking into account the results of targeted next-generation sequencing (NGS).

Materials and methods. A 22-year-old patient with primary mediastinal large B-cell lymphoma who had not responded to immunochemotherapy was tested using targeted NGS for 77 genes.

Results. We identified 2 rare mutations in the *ALK* gene with an unclear clinical value. According to the literature, these mutations are primarily found in solid tumors.

Conclusion. Missense mutations identified in the *ALK* gene are presumably associated with the course of primary mediastinal large B-cell lymphoma, in particular, with primary refractory disease.

Key words: primary mediastinal large B-cell lymphoma, targeted next-generation sequencing, primary refractory disease

For citation: Kit O.I., Kamaeva I.A., Lysenko I.B. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with a rare *ALK* gene mutation. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2021;9(2):105–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-105-110.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) представляет собой тип агрессивной лимфомы, которая часто встречается у молодых пациентов. Несмотря на успехи в лечении данной патологии, у трети больных наблюдается первично рефрактерное и рецидивирующее течение ПМВКЛ [1, 2]. Одним из важнейших патогенетических механизмов развития этого заболевания является генетическая нестабильность опухоли. В литературе описаны генетические сходства ПМВКЛ с другими лимфомами, такими как лимфома Ходжкина, диффузная В-крупноклеточная лимфома, однако четких представлений о молекулярно-генетическом профиле данной патологии на сегодняшний день нет.

В связи с отсутствием структурированных данных о молекулярной картине ПМВКЛ и наличием большого числа пациентов, у которых не наблюдается эффекта от лечения, возникает необходимость поиска новых методов диагностики этого заболевания, а также потенциальных мишеней для дальнейшей разработки подходов к таргетной терапии.

Цель исследования – оценка особенностей клинического течения первично рефрактерной ПМВКЛ с учетом данных таргетного секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные пациентки, поступившей в гематологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону). Пациентка, 22 лет, с диагнозом ПМВКЛ с поражением периферических (надключичных) лимфатических узлов (ЛУ) справа, внутригрудных ЛУ (bulky disease), легочной ткани с 2 сторон, молочной железы справа, стадия IVB, международный прогностический индекс – 2. Риск раннего прогрессирования был оценен как высокий/промежуточный. После проведения 6 курсов полихимиотерапии было выявлено первично рефрактерное течение ПМВКЛ. Наследственность онкологическими заболеваниями не отягощена.

Опухолевый биоптат исследован методом таргетного NGS с помощью секвенатора Illumina NextSeq 550 со средним покрытием не менее 1000x с применением таргетной панели AVENIO Tumor Expanded Panel, (Roche, США), включающей в себя 77 генов. Аналитическая чувствительность детекции мутаций составила 5 %. Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивали согласно рекомендациям Американской коллегии медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics,

ACMG) и Ассоциации молекулярной патологии (Association of Molecular Pathology, AMP) [3].

Выделение геномной ДНК из FFPE-блоков проводили с использованием панели Gene Read DNA FFPE Kit (Qiagen, США) согласно официальному протоколу. Концентрацию ДНК измеряли с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Life Technologies, США). Для обработки данных (поиска клинически значимых мутаций) использовали программное обеспечение AVENIO Oncology Analysis Software. Проведено исследование генетического материала на наличие клинически значимых мутаций, содержащихся в известных базах данных: COSMIC v83, TCGA 9.0, ExAC v1.0, dbSNP v150, 1000 Genomes Phase 3, SnpEff 4.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении в гематологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону) состояние пациентки было тяжелым: наблюдались синдром сдавления верхней полой вены, дыхательная недостаточность III стадии. Оценка по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) составила 2 балла (сохранена способность к самостоятельному обслуживанию, однако большую часть бодрствования больная проводит лежа).

При осмотре на передней поверхности грудной клетки наблюдались усиление сосудистого рисунка, синюшность и бледность кожных покровов. Согласно результатам спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости в легочной ткани с обеих сторон выявлены множественные инфильтраты и очаги размером до 32 мм, увеличение надключичных ЛУ справа (до 24 мм), внутригрудных ЛУ (в переднем средостении – конгломерат размерами 115 × 73 × 143 мм), сдавливающих трахею, сужение просвета главных бронхов до 3 мм. Гидроперикард до 60 мл, печень и селезенка не увеличены, объемных образований в брюшной полости не обнаружено.

По данным ультразвукового исследования молочных желез в верхнем наружном квадранте правой молочной железы обнаружено изоэхогенное образование размерами 16 × 13 мм с ровным контуром. Подкрыльцовые ЛУ слева размером до 20 мм, справа – до 26 мм. Выполнена трепанобиопсия ткани правой молочной железы. Гистологическое заключение: морфологическая картина в объеме трепанобиоптатов ткани молочной железы более всего характерна для неходжкинской лимфомы.

В отделении торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону) выполнена трансторакальная пункция конгломерата, расположенного в средостении. Морфологическая картина соответствовала ПМБКЛ с поражением ткани молочной железы (CD20+, Vcl-6+, MUM1+, CD30+, panCK—).

В отделении онкогематологии пациентка получила лечение по схеме DA-EPOCH-R (ритуксимаб в дозе 375 мг/м² внутривенно капельно в 0-й день все циклы курса или 1 цикл, далее ритуксимаб в дозе 1400 мг подкожно в 0-й день, этопозид в дозе 50 мг/м²/сут внутривенно в 1–4-й дни (непрерывная 96-часовая инфузия), доксорубин в дозе 10 мг/м²/сут внутривенно в 1–4-й дни (непрерывная 96-часовая инфузия), винкристин в дозе 0,4 мг/м²/сут внутривенно в 1–4-й дни (непрерывная 96-часовая инфузия), циклофосфамид в дозе 750 мг/м² внутривенно в 5-й день, преднизолон в дозе 60 мг/м² 2 раза в сутки внутрь в 1–5-й дни, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг подкожно, начиная с 6-го дня и продолжая до достижения абсолютного уровня нейтрофилов (более чем $0,5 \times 10^9$ /л). Лечение возобновилось на 22-й день.

В ходе химиотерапии у пациентки наблюдались явления гематологической токсичности, нейтропения II–III степени, купирующаяся введением препаратов Г-КСФ. После проведения 6 курсов выполнена позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Согласно полученным данным в обоих легких определяются объемные образования, расположенные субплеврально, с высоким уровнем захвата радиофармпрепарата (standardized uptake value, SUV): максимальный SUV – 14,4 (SUV печени – 1,54, SUV крови – 0,62). В клетчатке переднего средостения определяется метаболически активное объемное образование размерами до 151 × 133 мм (SUV = 17,7), отесняющее анатомические структуры. Также выявлены образования в области молочной железы справа размерами 17 × 23 мм с высоким уровнем метаболической активности, поражение внутригрудных ЛУ и легких. Результат лечения соответствовал 5 баллам по шкале визуальной оценки Deauville, что свидетельствует о первично рефрактерном течении заболевания.

В ходе лечения было решено включить пациентку в исследование генетического профиля ПМБКЛ с помощью таргетного NGS. В образце ДНК, выделенной из ткани опухоли, обнаружены 2 однонуклеотидных полиморфизма гена *ALK* – с.3542G>A (p.Arg1181His) и с.422G>A (p.Arg141His) – rs1034835558, которые локализовались в 23-м и 5-м экзонах соответственно. Общая частота аллелей составила 23,47 %.

Согласно результатам более раннего исследования [4] вариант *ALK* p.Arg1181His (с.3542G>A), расположенный внутри протеинкиназного домена гена *ALK*, был идентифицирован в ходе NGS аденокарциномы поджелудочной железы 50 пациентов с резистент-

ностью к химиотерапии. Авторы, основываясь на локализации миссенс-мутации, предположили ее значимость для онкогенеза. Однако в ходе исследования вариант не был охарактеризован, и его влияние на функцию белка *ALK* неизвестно. Согласно данным литературы у пациентов с ПМБКЛ данная мутация не выявлена.

Миссенс-вариант rs1034835558 зарегистрирован в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSM6226578) для рака шейки матки, толстой кишки и поджелудочной железы. В базе VarSome также есть описание данной мутации при нейробластоме. В то же время ранее она не была зафиксирована у пациентов с ПМБКЛ. В базах данных ClinVar и VarSome этот полиморфный вариант характеризуется как мутация с неопределенным клиническим значением. Согласно Genome Aggregation Database (GnomAD_exome) rs1034835558 является чрезвычайно редким событием в популяции (1/251 324). При скрининге меньшей выборки, результаты которого приведены в базе ALFA, полиморфизм не был зарегистрирован (0/10680).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *ALK*, кодирующий тирозинкиназный рецептор, расположен на 2-й хромосоме в локусе 2p23. Схема сигнального пути *ALK* (anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase – киназы анапластической лимфомы) представлена на рисунке. Несмотря на широкое использование рецептора *ALK* в качестве мишени для таргетной терапии, функции этого фермента до конца неясны. Данный рецептор активно экспрессируется на ранней стадии эмбриогенеза, предположительно, помогая регулировать пролиферацию нервных клеток. Было обнаружено, что ген *ALK* претерпевает aberrantные изменения в ряде опухолей, включая анапластические крупноклеточные лимфомы, нейробластому и мелкоклеточный рак легких (НМРЛ). Хромосомные перестройки *ALK* являются наиболее распространенными генетическими изменениями [5]. Молекулярно-генетическое исследование наличия мутации в генах *EGFR*, *ALK* и *ROS* входит в стандарт обследования пациентов с НМРЛ в связи с наличием ряда препаратов, направленных на ингибирование соответствующих целей. При этом считается, что аденокарциномы легких с транслокацией *ALK* чаще встречаются у пациентов среднего возраста и некурящих людей. Согласно морфологическим данным в основном опухоли имели крибриформное и перстневидное строение с обилием муцина [6, 7]. Мутации в гене *EGFR* и слияние генов *ALK* и *RET* могут считаться прогностическими факторами метастазирования в мозг у пациентов с НМРЛ.

Н. Majewska и соавт. (2021) исследовали статус *ALK* у пациентов с раком слюнных желез [10]. Как и при НМРЛ, в случае внутрипротоковой карциномы наблюдались крибриформный вариант архитектурного строения опухоли и очаговая муцинозная дифференцировка.

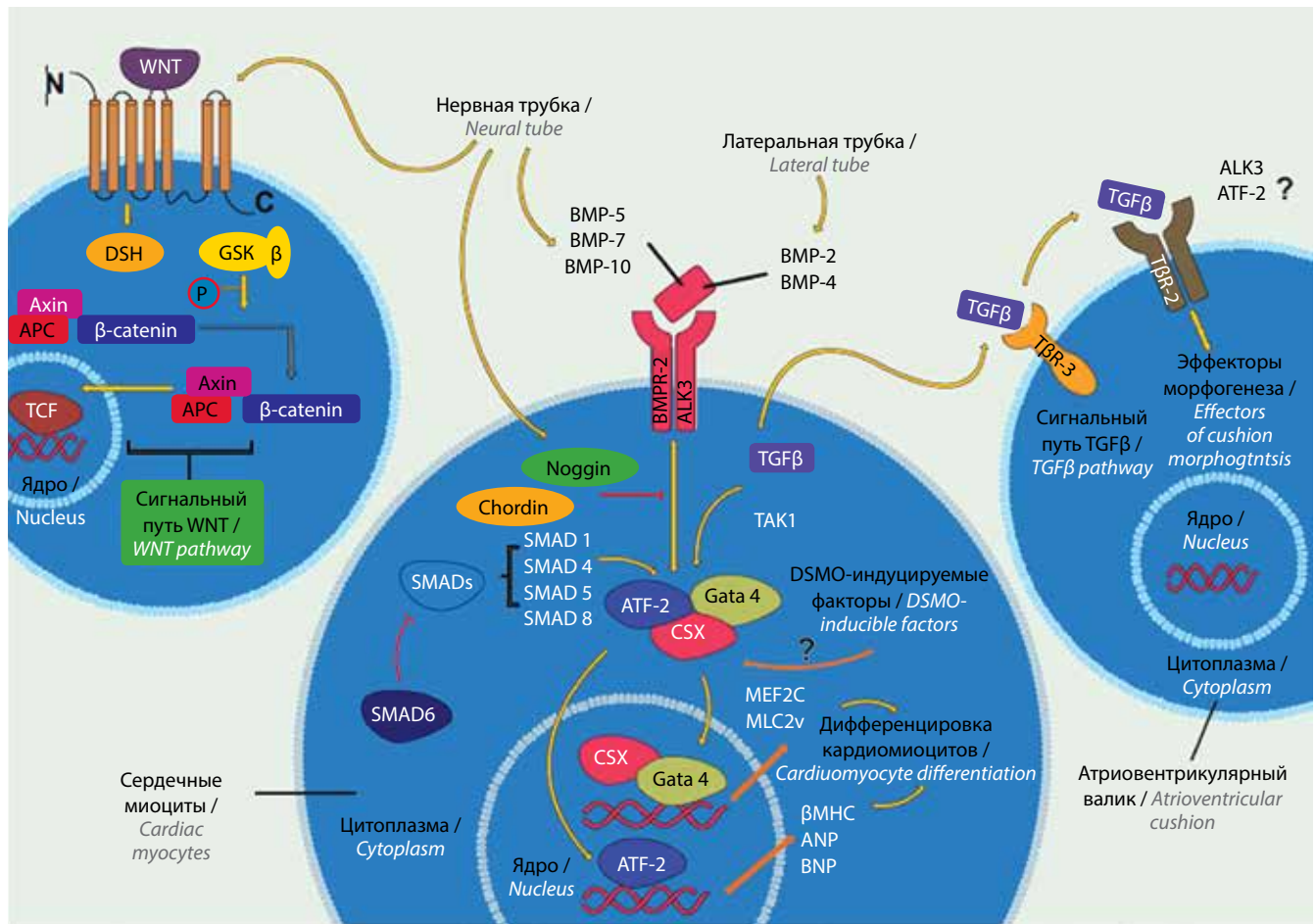


Схема сигнального пути ALK [8, 9]. TCF – фактор транскрипции; GSK3 β – киназа гликогенсинтаза 3 β ; BMP-5 – костный морфогенетический белок 5; BMP-7 – костный морфогенетический белок 7; BMP-10 – костный морфогенетический белок 10; BMPR-2 – белки-рецепторы костного морфогенетического белка типа 2; ATF-2 – активирующий фактор транскрипции 2; TGF β – трансформирующий фактор роста β ; TAK1 – киназа трансформирующего фактора роста бета-активируемая киназа 1; DMSO – диметилсульфоксид; MEF2C – фактор энхансера миоцитов 2C; MLC2v – легкая цепь миозина; β MHC – тяжелая цепь β -миозина; T β R-2 – рецептор трансформирующего фактора роста типа 2; ANP – предсердный натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид

Scheme of the ALK signaling pathway [8, 9]. TCF – transcription factor; GSK3 β – glycogen synthase kinase 3 β ; BMP-5 – bone morphogenetic protein 5; BMP-7 – bone morphogenetic protein 7; BMP-10 – bone morphogenetic protein 10; BMPR-2 – bone morphogenetic protein receptor, type II; ATF-2 – activating transcription factor 2; TGF β – transforming growth factor β ; TAK1 – transforming growth factor β -activated kinase 1; DMSO – dimethyl sulfoxide; MEF2C – myocyte enhancer factor 2C; MLC2v – myosin light chain; β MHC – β myosin heavy chain; T β R-2 – transforming growth factor β ; ANP – atrial natriuretic peptide; BNP – brain natriuretic peptide

Также в литературе описываются недавно обнаруженные транслокации *ALK* в новообразованиях кожи, например в акральных меланомах и шпидоидных опухолях, что может представлять интерес для планирования таргетной терапии таких пациентов [11]. Экспрессию и перестройки в *ALK* выявляют и при злокачественной фиброзной гистиоцитоме [12]. С целью поиска новых терапевтических мишеней также были исследованы перестройки в данном гене при светлоклеточных карциномах. Однако согласно полученным результатам слияния *ALK* обуславливали патогенетический механизм лишь в небольшом числе случаев светлоклеточных карцином [13].

ALK является одним из ключевых генов, влияющих на развитие нейробластомы, для которых характерно наличие активирующих SNPs, а не крупных

перестроек гена. Исследователи связывают наличие мутаций в этом гене в опухоли с неблагоприятным клиническим исходом, агрессивным течением и резистентностью к проводимому лечению [14, 15]. Они обнаруживаются и при рецидивах нейробластомы [16]. Отметим, что мутации в гене *ALK* встречаются в 80 % семейных случаев развития данного заболевания, при этом соматические мутации составляют около 10 % всех случаев [17]. При семейной нейробластоме они проявляются фенотипически лишь в 50 % носительства, что свидетельствует о неполной пенетрантности данного гена [18].

В ходе современных молекулярно-генетических исследований ПМВКЛ ранее обнаружен ряд аномалий, в том числе мутации в известных генах *p53*, *BCL6*, *BCL2*, *JAK2*, *STAT* и др. [19–22]. Мы же выявили

мутацию, ранее не описанную при этой нозологии, которая может служить основой для дальнейших клинических испытаний. Опубликовано много исследований, посвященных сравнению различных схем терапии ПМВКЛ. Однако выбор оптимального лечения представляет определенные трудности. Несмотря на активное применение ингибиторов ALK в лечении солидных опухолей, их использование в терапии ПМВКЛ требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов. Анализ молекулярного профиля данного злокачественного новообразования позволит найти потенциальные терапевтические мишени для

пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует стремительное развитие первично рефрактерной ПМВКЛ у молодой пациентки, не имеющей отягощенного онкологическими заболеваниями семейного анамнеза. Выявленные в ходе таргетного NGS редкие миссенс-мутации с. 3542G>A и с. 422G>A в гене *ALK*, возможно, ассоциированы с особенностями течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Тарасов В.А. и др. Уровень онкологических заболеваний как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Ростовской области). Вестник Южного научного центра РАН 2013;9(3):7–14. [Arkhipova O.E., Chernogubova E.A., Tarasov V.A. et al. The level of oncological diseases as an indicator of the medical and environmental safety of territories (on the example of the Rostov region). Vestnik Yuzhnogo nauchnogo centra RAN = Bulletin of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences 2013;9(3):7–14. (In Russ.)].
- Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В. и др. Применение иммунотерапии для лечения рефрактерных форм лимфомы Ходжкина в реальной клинической практике. Южно-Российский онкологический журнал 2021;2(2):34–41. [Kamaeva I.A., Lysenko I.B., Nikolaeva N.V. et al. The use of immunotherapy for the treatment of refractory forms of Hodgkin's lymphoma in real clinical practice. Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = South Russian Journal of Oncology 2021;2(2):34–41. (In Russ.)]. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-4.
- Li M.M., Datto M., Duncavage E.J. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017;19(1):4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
- Taghizadeh H., Müllauer L., Mader R.M., Schindl M., Prager G.W. Applied precision medicine in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol 2020;12:1758835920938611. DOI: 10.1177/1758835920938611.
- NCBI. ALK receptor tyrosine kinase [Homo sapiens (human)]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- Wang H., Wang Z., Zhang G. et al. Driver genes as predictive indicators of brain metastasis in patients with advanced NSCLC: EGFR, ALK, and RET gene mutations. Cancer Med 2020;9(2):487–95. DOI: 10.1002/cam4.2706.
- Majewska H., Gorczyński A., Czapiewski P. et al. ALK alterations in salivary gland carcinomas. Virchows Arch 2021;478(5):933–41. DOI: 10.1007/s00428-020-02971-w.
- ALK Pathway. Gene Set Enrichment Analysis. Available at: <https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>.
- Genetics illustrations. Smart Servier Medical Art. Available at: <https://smart.servier.com/category/cellular-biology/genetics/>.
- Ronchi A., Montella M., Cozzolino I. et al. The potential diagnostic and predictive role of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene alterations in melanocytic tumors. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020;24(7):3829–38. DOI: 10.26355/eurrev_202004_20849.
- Kazlouskaya V., Ho J., Jedrych J., Karunamurthy A. Spindle cell variant of epithelioid cell histiocytoma (spindle cell histiocytoma) with ALK gene fusions: cases series and review of the literature. J Cutan Pathol 2021;48(7):837–41. DOI: 10.1111/cup.13923.
- Yang C., Zhang L., Love-Gregory L. et al. Identification of novel ALK rearrangements in gynecologic clear cell carcinoma. Int J Cancer 2021;154(2):459–68. DOI: 10.1002/ijc.33330.
- Fetahu I.S., Taschner-Mandl S. Neuroblastoma and the epigenome. Cancer Metastasis Rev 2021;40(1):173–89. DOI: 10.1007/s10555-020-09946-y.
- Berry T., Luther W., Bhatnagar N. et al. The ALK(F1174L) mutation potentiates the oncogenic activity of MYCN in neuroblastoma. Cancer Cell 2012;22(1):117–30. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.06.001.
- Umapathy G., Mendoza-Garcia P., Hallberg B., Palmer R.H. Targeting anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. APMIS 2019;127(5):288–302. DOI: 10.1111/apm.12940.
- Mossé Y.P., Laudenslager M., Longo L. et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. Nature 2008;455(7215):930–5. DOI: 10.1038/nature07261.
- Mlakar V., Morel E., Mlakar S.J. et al. A review of the biological and clinical implications of RAS-MAPK pathway alterations in neuroblastoma. J Exp Clin Cancer Res 2021;40(1):189. DOI: 10.1186/s13046-021-01967-x.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016;131:803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Hadjadj J., Castro C.N., Tusseau M. et al. Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. Nat Commun 2020;11(1):5341. DOI: 10.1038/s41467-020-18925-4.
- Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J. et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. Blood 2019;134(26):2369–82. DOI: 10.1182/blood.2019002067.
- Dubois S., Viailly P.J., Mareschal S. et al. Next-generation sequencing in diffuse large B-cell lymphoma highlights molecular divergence and therapeutic opportunities: a LYSA study. Clin Cancer Res 2016;22(12):2919–28. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2305.
- Zhou H., Xu-Monette Z.Y., Xiao L. et al. Prognostic factors, therapeutic approaches, and distinct immunobiologic features in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma on long-term follow-up. Blood Cancer J 2020;10(5):49. DOI: 10.1038/s41408-020-0312-7.

Вклад авторов

О.И. Кит: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, обработка материала;
И.А. Камаева: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных;
И.Б. Лысенко: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, обработка материала, научное редактирование;
И.А. Новикова, Н.Н. Тимошкина: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, обработка материала;
Н.В. Николаева: редактирование, в том числе научное;
Я.С. Гайсултанова, Н.Ю. Саманева: сбор, анализ и интерпретация данных;
А.А. Пушкин: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contribution

O.I. Kit: development of the concept and design of the study, article writing, processing the material;
I.A. Kamaeva: development of the concept and design of the study, article writing, material processing, data collection, analysis and interpretation;
I.B. Lysenko: development of the concept and design of the study, writing the text of the article, processing the material, scientific editing;
I.A. Novikova, N.N. Timoshkina: development of the concept and design of the study, article writing, processing the material;
N.V. Nikolaeva: editing, including scientific;
Ya.S. Gaisultanova, N.Yu. Samaneva: data collection, analysis and interpretation;
A.A. Pushkin: development of the concept and design of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.И. Кит / O.I. Kit: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>
И.А. Камаева / I.A. Kamaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>
И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>
Н.В. Николаева / N.V. Nikolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7224-3106>
Н.Ю. Саманева / N.Yu. Samaneva: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>
А.А. Пушкин / A.A. Pushkin: <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>

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

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