

Субпопуляции В-лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы в прогнозе заболевания

Ф.К. Бердова, И.К. Воротников, Н.Н. Тупицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Николай Николаевич Тупицын nntca@yahoo.com

Введение. Среди иммунологических факторов прогноза при раке молочной железы важную роль играют интратуморальные лимфоциты. С благоприятным прогнозом ассоциирована выраженная инфильтрация опухоли CD8-лимфоцитами. Экспрессия на опухолевых клетках трансферринового рецептора (CD71), напротив, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Очень мало изучен с точки зрения прогностической роли гемопоэтических клеток и субпопуляций лимфоцитов костный мозг больных раком молочной железы.

Цель исследования – изучить субпопуляции В-лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы и оценить их прогностическое значение.

Материалы и методы. Детальные исследования костного мозга проведены 107 больным, проходившим лечение в отделении опухолей молочных желез в основном в период 2013–2016 гг. Таким образом, длительность периода наблюдения после оперативного лечения у большинства больных составила от 5 до 8 лет. При диагностике больным проводилось стандартное исследование рецепторного статуса, Her2/неу, экспрессии Ki-67 и т. д. Морфологическое исследование костного мозга (миелограмма) проведено всем больным. Уточнение длительности жизни больных проводилось путем персональных опросов или через бюро записи актов гражданского состояния. По возможности была уточнена длительность жизни больных, периода без прогрессирования, безметастатического периода и т. д.

Результаты. В случаях наличия в костном мозге больных раком молочной железы В-лимфоцитов более 10 % показатели общей выживаемости были более благоприятными ($p = 0,019$). В-клетки костного мозга и, в частности, CD10-позитивные В-линейные предшественники ($p = 0,042$) имели благоприятное прогностическое значение (для общей выживаемости) при раке молочной железы. Прогностическая роль антигена CD10 реализовывалась при сроках наблюдения за больными более 5 лет. Экспрессия CD38 на В-клетках костного мозга также является прогностически благоприятным фактором (общая выживаемость, $p = 0,026$), роль которого реализуется в сроки 5–10-летнего наблюдения после операции. В1-лимфоциты костного мозга не имели ассоциации с прогнозом рака молочной железы (общей выживаемостью), однако были взаимосвязаны ($p = 0,07$) с показателями выживаемости без прогрессирования.

Заключение. Показано, что общее относительное содержание (более 10 %) В-лимфоцитов костного мозга (CD19⁺) больных раком молочной железы достоверно связано с более благоприятным прогнозом (общей выживаемостью), что было обусловлено, в первую очередь, В-линейными предшественниками (CD10⁺). Клетки, экспрессирующие нелинейный маркер CD38, также были взаимосвязаны с благоприятным прогнозом. Уровни В1-лимфоцитов (CD5⁺) костного мозга не влияли на прогноз заболевания. Прогностическая роль В-линейных предшественников и CD38-позитивных клеток реализовывалась в сроки 5–10 лет после операции.

Ключевые слова: рак молочной железы, костный мозг, В-лимфоциты, CD10, CD38, CD5

Для цитирования: Бердова Ф.К., Воротников И.К., Тупицын Н.Н. Субпопуляции В-лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы в прогнозе заболевания. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(1): 50–6. DOI: [10.17650/1726-9784-2022-21-1-50-56](https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-1-50-56).

Bone marrow B-lymphocyte subpopulations of breast cancer patients in the prognosis of the disease

Farangiz K. Berdova, Igor K. Vorotnikov, Nikolay N. Tupitsyn

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Nikolay Nikolaevich Tupitsyn nntca@yahoo.com

Introduction. Among the immunological prognostic factors in breast cancer, intratumoral lymphocytes play an important role. Pronounced infiltration of the tumor by CD8 lymphocytes is associated with a favorable prognosis. The expression of transferrin receptor (CD71) on tumor cells, on the contrary, is associated with an unfavorable prognosis. The bone marrow of breast cancer patients has been studied very little in terms of the prognostic role of hematopoietic cells and lymphocyte subpopulations.

The study objective was to investigate the bone marrow B-lymphocyte subpopulations of breast cancer patients and evaluate their prognostic value.

Materials and methods. Detailed bone marrow studies were carried out in 107 patients who were treated in the department of mammary gland tumors mainly in the period 2013–2016. Thus, the duration of the follow-up period after surgical treatment was mainly from 5 to 8 years. When diagnosing patients, a standard study of the receptor status, Her²/neu, Ki-67 expression, etc. was performed. Morphological examination of the bone marrow (myelogram) was performed in all patients. Clarification of the life expectancy of patients was carried out by personal surveys or through the Registry Office. If possible, the life expectancy of patients, the duration of the period without progression etc. were clarified.

Results. In cases with B-lymphocytes of more than 10 %, survival rates were more favorable ($p = 0.019$). Bone marrow B cells and, in particular, CD10-positive B-linear precursors may have prognostic value in breast cancer. Thus, CD10 expression on 12 percent or more of bone marrow B cells of breast cancer patients was associated with a more favorable prognosis ($p = 0.042$). The prognostic role of the CD10 antigen was realized with a follow-up period of more than 5 years. The expression of CD38 on bone marrow B cells is a prognostically favorable factor (overall survival, $p = 0.026$), the role of which is realized within 5–10 days of follow-up after surgery. Bone marrow B1 lymphocytes had no association with breast cancer prognosis (overall survival), however, they were correlated ($p = 0.07$) with progression-free survival.

Conclusion. Total relative number of (more than 10 %) of bone marrow B-lymphocytes (CD19⁺) of breast cancer patients were significantly related to the more favorable prognosis (overall survival) primarily because of B-cell precursors (CD10⁺) CD38⁺ bone marrow cells were also associated with more favorable prognosis. Levels of B1-lymphocytes (CD5⁺) in bone marrow lymphocytes were not related to the prognosis of breast cancer. Prognostic role of B-lineage precursors and CD38-positive cells was noted in the periods of 5–10 years after operation.

Key words: breast cancer, bone marrow, B-lymphocytes, CD10, CD38, CD5

For citation: Berdova F.K., Vorotnikov I.K., Tupitsyn N.N. Bone marrow B-lymphocyte subpopulations of breast cancer patients in the prognosis of the disease. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(1):50–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-50-56.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — самое частое злокачественное заболевание у женщин. Ежегодно РМЖ диагностируется у 1,5 млн женщин. За 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано около 70 тыс. новых случаев, что составляет 20 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований в стране [1].

В лечении РМЖ достигнуты большие успехи, однако проблемы остаются. И поиск факторов прогноза заболевания — это актуальный вопрос современной онкоматологии. Хорошо известна прогностическая роль ряда стандартных факторов, используемых при диагностике и выборе терапевтических программ при РМЖ, — рецепторов эстрогенов и прогестерона, Her2/neu, пролиферативного индекса Ki-67 и ряда других [2].

Среди иммунологических факторов прогноза важную роль играют интратуморальные лимфоциты. С благоприятным прогнозом ассоциирована выра-

женная инфильтрация опухоли CD8-лимфоцитами. Экспрессия на опухолевых клетках трансферринового рецептора (CD71), напротив, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [3].

Очень мало изучен с точки зрения прогностической роли гемопоэтических клеток и субпопуляций лимфоцитов костный мозг больных РМЖ. Нами предпринята попытка изучения роли различных клеточных типов костного мозга в прогнозе РМЖ.

Цель исследования — изучить субпопуляции В-лимфоцитов костного мозга больных РМЖ и оценить их прогностическое значение.

Материалы и методы

Детальные исследования костного мозга проведены 107 больным, проходившим лечение в отделении опухолей молочных желез, в основном в период 2013–2016 гг. (в 2013 г. — 32 больные, 2014 г. — 19, 2015 г. — 28, 2016 г. — 18); некоторые больные обследованы в более ранние и более поздние сроки:

в 1990 г. — 1, 2001 г. — 1, 2003 г. — 1, 2008 г. — 1, 2012 г. — 1, 2018 г. — 1. Таким образом, длительность периода наблюдения после оперативного лечения в основном составила от 5 до 8 лет.

При диагностике больным проводилось стандартное исследование рецепторного статуса, Her2/neu, экспрессии Ki-67 и т. д. Распределение больных в зависимости от стадии заболевания, критериев T, N, M приведено в табл. 1; результаты исследований рецепторного статуса, экспрессии Her2/neu, уровней пролиферативной активности (Ki-67) представлены в табл. 2; особенности лечения больных — в табл. 3.

Таблица 1. Некоторые клинические признаки больных раком молочной железы, включенных в исследование ($n = 107$)

Table 1. Some clinical signs of breast cancer patients included in the study ($n = 107$)

Показатель Indicator	<i>n</i>	%
Размер опухоли (T): Tumor Size (T):		
<i>In situ</i>	2	1,9
T1	54	50,5
T2	48	44,9
T3	3	2,8
Индекс N: Index N:		
N0	75	70,1
N1	32	29,9
Индекс M: Index M:		
M0	107	100
Стадия: Stage:		
<i>In situ</i>	2	1,9
I	38	35,5
IIA	48	44,9
IIB	19	17,8

Морфологическое исследование костного мозга (миелограмма) проведено всем больным. Исследование субпопуляций костного мозга в различные годы претерпевало изменения. Наиболее многочисленные группы: CD3 — 95 больных, CD4 — 90, CD8 — 90, CD4/CD8 — 89, CD8⁺HLA-DR⁺ — 83, CD4⁺CD25⁺ — 80, CD19 — 80, CD19⁺CD10⁺ — 81, CD19⁺CD38⁺ — 88, CD19⁺CD5⁺ — 87. Остальные субпопуляции (указаны в тексте) изучены у меньшего количества больных. Уточнение длительности жизни больных проводилось путем персональных опросов или через бюро записи актов гражданского состояния. По возможности была уточнена длительность жизни больных, периода без прогрессирования, безметастатического периода и т. д. Сравнение кривых выживаемости (по Каплану—Майеру) проводили статистическими методами с оценкой достоверности различий по *log-rank*,

Бреслоу, Тарон—Уоре. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Данные по экспрессии Her2/neu, рецепторному статусу, уровням пролиферативной активности (Ki-67) у больных, включенных в исследование ($n = 107$)

Table 2. Data on Her2/neu expression, receptor status, levels of proliferative activity (Ki-67) in patients included in the study ($n = 107$)

Показатель Indicator	<i>n</i>	%
Статус ЭР: Status of ER:		
отрицательный (до 3 баллов) negative (up to 3 points)	25	23,4
положительный (3 и более баллов) positive (3 or more points)	82	76,6
Статус ПР: Status PR:		
отрицательный (до 3 баллов) negative (up to 3 points)	35	32,7
положительный (3 и более баллов) positive (3 or more points)	72	67,3
Her2/neu:		
0/1 ⁺	54	50,5
2 ⁺	37	34,6
3 ⁺	16	15,0
Экспрессия Ki-67: Ki-67 expression:		
низкая (до 20 %) low (up to 20 %)	32	29,9
высокая (20 % и более) high (20 % or more)	75	70,1

Примечание. ЭР — эстрогеновые рецепторы; ПР — прогестероновые рецепторы.

Note. ER — estrogen receptors; PR — progesterone receptors.

Результаты

В-лимфоциты костного мозга

Общее количество (процент) В-лимфоцитов костного мозга было достоверно связано с прогнозом РМЖ. В случаях наличия В-лимфоцитов более 10 % показатели выживаемости были более благоприятными.

Как видно из представленных на рис. 1 данных, кривые общей выживаемости расходятся в период 5—10 лет наблюдения.

Мы предприняли попытку оценить, какие из субпопуляций костномозговых В-лимфоцитов взаимосвязаны с прогнозом РМЖ. Оценили предшественники В-клеток (CD10⁺), CD38-позитивные В-клетки, субпопуляцию В1-лимфоцитов (CD5⁺).

Предшественники В-клеток (CD10⁺)

Наличие В-линейных предшественников в костном мозге ассоциировалось с более благоприятным прогнозом РМЖ.

Таблица 3. Типы операций, проведение лучевой, химио- или гормонотерапии у больных, включенных в исследование (n = 107)

Table 3. Types of surgery, radiation, chemotherapy or hormone in patients included in the study (n = 107)

Лечение Treatment	n	%
Хирургическое: Surgical:		
радикальная резекция radical resection	41	38,3
радикальная мастэктомия radical mastectomy	62	57,9
радикальная мастэктомия + реконструкция radical mastectomy + reconstruction	4	3,7
Лучевая терапия: Radiation therapy:		
не проводилась not carried out	58	54,2
проводилась was carried out	49	45,8
Химиотерапия: Chemotherapy:		
не проводилась not carried out	37	34,6
АС × 4 AC × 4	34	31,7
паклитаксел + трастузумаб paclitaxel + trastuzumab	3	2,8
АС + трастузумаб + паклитаксел AC + trastuzumab + paclitaxel	1	0,9
таксотер + циклофосфан taxotere + cyclophosphan	3	2,8
АС × 4 + таксаны × 4 AC × 4 + taxanes × 4	19	17,8
АТ × 4 AT × 4	4	3,7
капецитабин × 6 capecitabine × 6	1	0,9
доцетаксел + карбоплатин docetaxel + carboplatin	3	2,8
АС × 2 + таксаны × 3 AC × 2 + taxanes × 3	2	1,9
Гормонотерапия: Hormone therapy:		
не проводилась not carried out	28	26,2
антиэстрогены antiestrogen	49	45,8
ингибиторы ароматазы aromatase inhibitors	30	28,0

При пороговом уровне В-линейных предшественников (CD10⁺CD19⁺) 12 % различия были достоверными (рис. 2). Прогностическая роль антигена CD10 реализовывалась при сроках наблюдения за больными более 5 лет.

Роль экспрессии антигена CD38 на В-клетках костного мозга больных РМЖ оценена у 87 больных. В качестве порогового использован уровень 10 %. Как видно на рис. 3, у больных с наличием антиген-положительных клеток в костном мозге более 10 % отмечены более высокие уровни общей выживаемости, $p = 0,026$. Достоверные различия в выживаемости реализовывались при сроках наблюдения 5–8 лет.

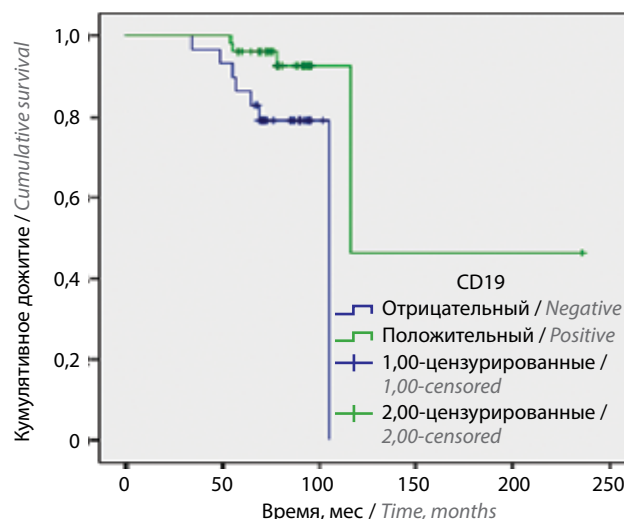


Рис. 1. Сравнение кривых общей выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от уровней В-лимфоцитов в костном мозге. Зеленый цвет – более 10 % (51 больной), синий цвет – менее 10 % (29 больных). Различия достоверны, $p = 0,019$

Fig. 1. Comparison of the overall survival curves of breast cancer patients depending on the levels of B-lymphocytes in the bone marrow. Green color – more than 10 % (51 patients), blue color – less than 10 % (29 patients). The differences are significant, $p = 0.019$

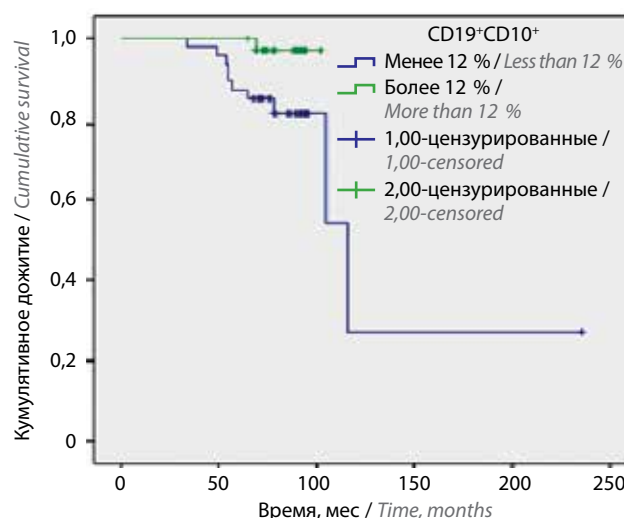


Рис. 2. Сравнение кривых общей выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от уровней предшественников В-лимфоцитов (CD19⁺CD10⁺) в костном мозге. Зеленый цвет – более 12 % (34 больных), синий цвет – менее 12 % (47 больных). Различия достоверны, $p = 0,042$

Fig. 2. Comparison of the overall survival curves of breast cancer patients depending on the levels of B-lymphocyte precursors (CD19⁺CD10⁺) in the bone marrow. Green color – more than 12 % (34 patients), blue color – less than 12 % (47 patients). The differences are significant, $p = 0.042$

Прогностическая роль В1-лимфоцитов костного мозга у больных раком молочной железы

Прогностической роли В1-лимфоцитов при раке в последнее время уделяется большое внимание.

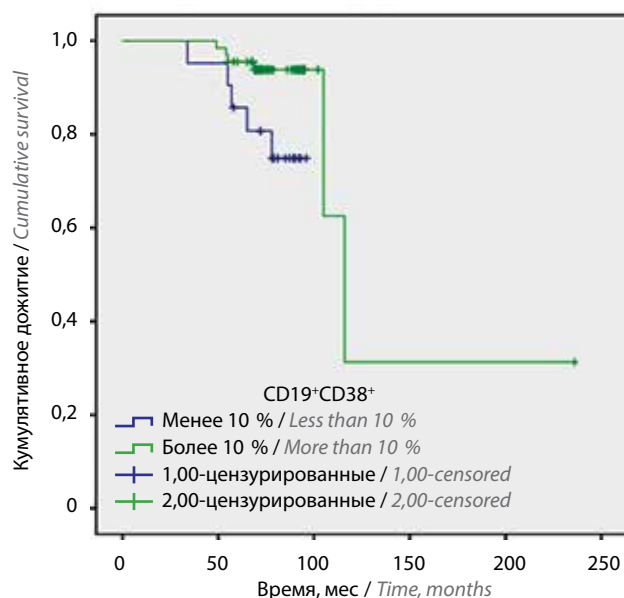


Рис. 3. Сравнение кривых общей выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от уровней предшественников В-лимфоцитов, экспрессирующих антиген CD38 ($CD19^+CD38^+$) в костном мозге. Зеленый цвет — более 10 % (67 больных), синий цвет — менее 10 % (21 больная). Различия достоверны, $p = 0,026$

Fig. 3. Comparison of the overall survival curves of breast cancer patients depending on the levels of B-lymphocyte precursors expressing CD38 antigen ($CD19^+CD38^+$) in the bone marrow. Green color — more than 10 % (67 patients), blue color — less than 10 % (21 patients). The differences are significant, $p = 0.026$

Считается, что именно эта субпопуляция В-клеток ответственна за специфическую элиминацию злокачественных клеток на ранних этапах их возникновения. Частота случаев с наличием более 10 % $CD19^+CD5^+$ -лимфоцитов в костном мозге составила 41 % (36 из 87), частота случаев с более низкими значениями этих клеток составила 59 %. Нами не отмечено различий в выживаемости между этими группами, $p = 0,934$.

Помимо общей выживаемости нами были оценены некоторые другие показатели: безрецидивная выживаемость, выживаемость без прогрессирования, выживаемость без метастазов. Ни один из этих показателей не был связан с уровнями В-лимфоцитов, их предшественников ($CD10^+$), $CD38$ -позитивной популяцией В-клеток или уровнями В1-лимфоцитов в костном мозге больных РМЖ. Наиболее близким к достоверным были показатели безрецидивной выживаемости для общего содержания В-клеток ($CD19^+$), $p = 0,154$.

Следует отметить, что, хотя уровни В1-лимфоцитов и не оказывали влияния на общую выживаемость больных РМЖ, они характеризовали группу несколько более благоприятного прогноза по безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования ($p = 0,07$) (рис. 4). Причем разница в этих показателях

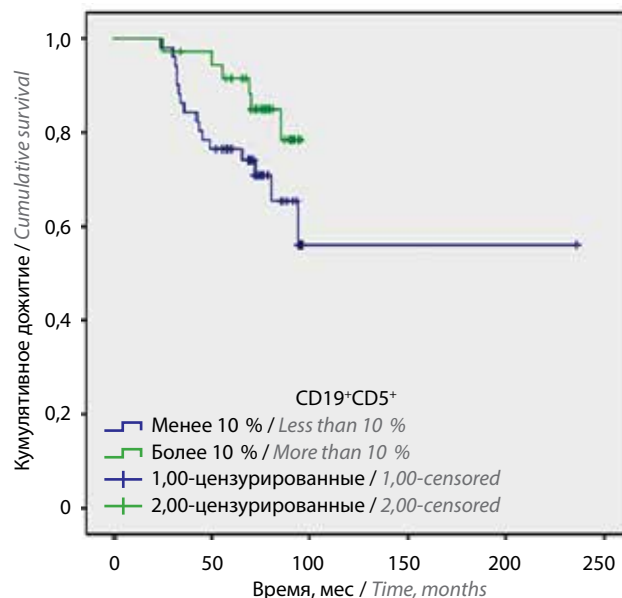


Рис. 4. Сравнение кривых выживаемости без прогрессирования больных раком молочной железы в зависимости от уровней В1-лимфоцитов ($CD19^+CD5^+$) в костном мозге. Зеленый цвет — более 10 % (36 больных), синий цвет — менее 10 % (51 больная). Различия близки к достоверным, $p = 0,071$

Fig. 4. Comparison of progression-free survival curves of breast cancer patients depending on the levels of В1-lymphocytes ($CD19^+CD5^+$) in the bone marrow. Green color — more than 10 % (36 patients), blue color — less than 10 % (51 patients). The differences are close to reliable, $p = 0.071$

наблюдались уже начиная с 3-летнего периода наблюдения после операции.

Также стоит отметить, что на основании анализа безрецидивной выживаемости в группе больных РМЖ с высоким индексом пролиферативной активности Ki-67 значимость различий в выживаемости больных с высоким и низким уровнями В1-клеток составила 0,06.

Субпопуляция В1-лимфоцитов костного мозга была связана с выживаемостью без прогрессирования и безрецидивной выживаемостью больных. Учитывая важную роль, придаваемую в последнее время В1-клеткам, мы проанализировали, насколько признаки (экспрессия CD5 на В-клетках и наличие рецидивов болезни) взаимосвязаны между собой (табл. 4).

Обсуждение

Полученные нами данные являются новыми и имеют важное практическое значение при РМЖ. Нами впервые показано, что В-клетки костного мозга, в частности $CD10$ -позитивные В-линейные предшественники, могут иметь прогностическое значение при РМЖ. Прогностическая роль этих маркеров реализуется в сроки от 5 до 10 лет.

Следует отметить, что как общее содержание В-лимфоцитов ($CD19^+$), так и их субпопуляции

Таблица 4. Взаимосвязь уровней В1-лимфоцитов в костном мозге больных раком молочной железы с наличием рецидивов заболевания, n (%)

Table 4. The relationship of B1-lymphocyte levels in the bone marrow of breast cancer patients with the presence of relapses of the disease, n (%)

Уровень В1-лимфоцитов The level of B1-lymphocytes	Наличие рецидива The presence of a relapse		Всего Total
	Нет No	Есть There is	
Менее 10 % Less than 10 %	47 (92,2)	4 (7,8)	51 (100)
Более 10 % Over 10 %	36 (100)	0 (0)	36 (100)
Всего Total	83 (95,4)	4 (4,6)	87 (100)

Примечание. Взаимосвязь между признаками не носила достоверного характера, $p = 0,085$.

Note. The relationship between the signs was not reliable, $p = 0.085$.

(CD10, CD38) оказывали прогностически благоприятное влияние на общую выживаемость при РМЖ. Антиген CD10 является одним из главных маркеров В-линейной костномозговой дифференцировки. На основании экспрессии данного антигена выделяют стадию пре-пре-В-лимфоцитов и соответствующий иммуноподвариант при остром лимфобластном лейкозе [4–5].

Антиген CD38 также сильно экспрессирован на В-линейных предшественниках. Снижение экспрессии этого антигена является диагностическим признаком аберрантности при диагностике минимальной остаточной болезни при остром лимфобластном лейкозе [4]. Наиболее выраженные уровни экспрессии CD38 отмечаются на плазматических клетках. В данной работе мы не разграничивали В-линейные предшественники, В-лимфоциты и плазматические клетки. Какая из этих популяций лимфоцитов ответственна за прогноз при РМЖ, предстоит установить в дальнейших исследованиях. Современные программы лечения РМЖ включают помимо хирургического лечения также лучевую, химиотерапию, гормональную терапию. Эти лечебные подходы были применены у части больных анализируемой группы.

В связи с этим очень важно отметить, что анализируемые нами субпопуляции не были взаимосвязаны с такими важными показателями эффективности лечения, как безрецидивная выживаемость, выживаемость без прогрессирования и безметастатическая выживаемость. Вполне возможно, совокупность этих признаков реализовывалась на общей выживаемости больных РМЖ.

В нашей работе установлен важный факт. CD5-позитивные В-клетки костного мозга не влияют на прогноз (общую выживаемость) больных РМЖ. Вместе с тем именно данная субпопуляция В-лимфоцитов костного мозга была связана с выживаемостью без прогрессирования и безрецидивной выживаемостью больных. Учитывая важную роль, придаваемую в последнее время В1-клеткам, мы проанализировали, насколько признаки (экспрессия CD5 на В-клетках и наличие рецидивов болезни) взаимосвязаны между собой. Здесь необходимо отметить, что рецидивы при РМЖ — это явление редкое. В то же время все 4 случая рецидива, имевшие место в анализируемой группе, наступили при низких цифрах CD19⁺CD5⁺-лимфоцитов костного мозга, и частота их в этой группе равнялась почти 8 %. Признаки не были достоверно взаимосвязаны по критерию χ^2 , $p = 0,085$. Вместе с тем они были взаимосвязаны на основании критерия правдоподобия, $p = 0,036$. Это очень интересный факт. И, возможно, рецидивов следует ожидать именно в группе больных РМЖ с низкими значениями В1-лимфоцитов в костном мозге. Еще более убедительные данные представляет анализ безрецидивной выживаемости в группе больных РМЖ с высоким индексом пролиферативной активности Ki-67. У этих больных уровень значимости различий в безрецидивной выживаемости был близок к достоверному, $p = 0,06$.

Прогрессирование заболевания — это не столь редкий, как рецидивы болезни, показатель, имеющий место у больных РМЖ. В анализируемой нами группе прогрессирование в различные сроки после операции отмечено у 22 из 87 больных, то есть у каждой 4-й женщины; 16 из этих женщин характеризовались низкими значениями В1-лимфоцитов в костном мозге и лишь у 6, то есть вдвое реже, прогрессирование отмечено при уровнях В1-лимфоцитов выше 10 %. Достоверной связи прогрессирования с уровнями В1-лимфоцитов не отмечено, $p = 0,12$. Вместе с тем нельзя не обратить внимание на то, что у 1/3 больных РМЖ при низких уровнях В1-лимфоцитов костного мозга отмечается прогрессирование болезни.

В литературе описан целый ряд факторов прогноза при РМЖ. В их числе такие хорошо известные факторы, как статус рецепторов эстрогенов и прогестерона, экспрессия рецептора Her2/neu, молекулярные подтипы РМЖ и т.д. Костный мозг в прогнозе РМЖ еще не оценен. В то же время отдельные работы в этом направлении велись. Исследованию субпопуляций лимфоцитов костного мозга при РМЖ посвящена работа Т.В. Григорьевой и соавт. [6]. Определенные связи субпопуляций Т-лимфоцитов костного мозга с прогнозом РМЖ установлены в работе М. Feuerer и соавт. [7]. Однако в отношении

прогностической роли костномозговых клеток В-лимфоцитов в доступной литературе нам не удалось найти каких-либо данных.

Заключение

В-линейные предшественники и CD38-позитивные В-лимфоциты, а точнее их значительное коли-

чество в костном мозге, являются фактором благоприятного прогноза при РМЖ. Прогностическая роль В1-лимфоцитов костного мозга у больных РМЖ, вероятно, реализуется при оценке показателей безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования ($p = 0,07$). Для окончательного суждения на этот счет необходимы дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. С. 3–5, 25–27. [State of oncological care for the population of Russia in 2017. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. Pp. 3–5, 25–27 (In Russ.)].
2. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61–70. DOI: 10.1038/nature11412.
3. Artamonova E.V., Zabolotina T.N., Korotkova O.V. et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer. Association with Clinical and Pathological Parameters. *Bull Exp Biol Med* 2018;166(2):241–4. DOI: 10.1007/s10517-018-4323-3.
4. Lamkin T., Brooks J., Annett G. et al. Immunophenotypic differences between putative hematopoietic stem cells and childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells. *Leukemia* 1994;8(11):1871–8.
5. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111(12):5477–85. DOI: 10.1182/blood-2008-01-132837.
6. Григорьева Т.А., Безнос О.А., Тупицын Н.Н. Субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(2): 52–5. [Grigorieva T.A., Beznos O.A., Tupitsyn N.N. Bone marrow lymphocyte subpopulations of breast cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of female reproductive system 2015;11(2):52–5. (In Russ.)].
7. Feuerer M., Rocha M., Bai L. et al. Enrichment of memory T cells and other profound immunological changes in the bone marrow from untreated breast cancer patients. *Int J Cancer* 2001;92(1):96–103.

Вклад авторов

Ф.К. Бердова: обзор публикаций по теме статьи, оформление рукописи;

И.К. Воротников: анализ и редактирование текста рукописи;

Н.Н. Тупицын: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

F.K. Berdova: review of publications on the topic of the article, manuscript design;

I.K. Vorotnikov: manuscript analysis and editing;

N.N. Tupitsyn: research design development, data analysis, manuscript writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.К. Бердова / F.K. Berdova: <https://orcid.org/0000-0003-3867-0408>

И.К. Воротников / I.K. Vorotnikov: <https://orcid.org/0000-0003-2212-0102>

Н.Н. Тупицын / N.N. Tupitsyn: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Конфликт интересов. Авторы сообщают 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.

Статья поступила: 08.11.2021. Принята к публикации: 14.02.2022.

Article submitted: 08.11.2021. Accepted for publication: 14.02.2022.