

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-293-296>



ТРЕТИЧНЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ СТРУКТУРЫ И ПРОГНОЗ ПРИ РАКЕ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

Р.А. Рустамханов¹, К.Ш. Ганцев^{1,2}, Д.С. Турсуметов¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, 450054, Уфа, пр-т Октября, 73/1

Контакты: Рустамханов Расул Айдарович, e-mail: weather86@mail.ru, тел.: +7 (919) 613-16-08

Рустамханов Расул Айдарович — ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: weather86@mail.ru, тел.: 89196131608, orcid.org/0000-0002-0355-1399

Ганцев Камиль Шамильевич — д.м.н., профессор кафедры онкологии, врач-онколог урологического отделения № 7, e-mail: gantseff@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7562-5684

Турсуметов Давлат Сайтмурадович — к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: ufa.davlat@gmail.com, orcid.org/0000-0003-4069-6594

Данный краткий обзор посвящен роли третичных лимфоидных структур в онкологическом процессе.

Проведенные за последние десять лет исследования проливают свет на функции таких структур при различных заболеваниях и их роль в прогрессировании патологического процесса или разрешении заболевания. Данные некоторых ученых подтверждают взаимосвязь между присутствием опухолеспецифических (опухолеассоциированных) третичных лимфоидных структур и благоприятным прогнозом у пациентов с различными онкологическими заболеваниями, что позволяет предположить участие третичных лимфоидных структур в эффективных локальных противоопухолевых иммунных реакциях. Однако определяющих доказательств в пользу содействия третичных лимфоидных структур иммунным процессам *in vivo* на данный момент нет, а имеющиеся в настоящее время сведения носят главным образом коррелятивный характер.

Следует особо подчеркнуть, что клиническая значимость третичных лимфоидных структур колеблется от разрушительной до защитной, что свидетельствует о необходимости более четкого понимания структуры и функции этих структур, отличающихся в зависимости от конкретной ситуации, до проведения клинического таргетинга.

Ключевые слова: третичные лимфоидные структуры, рак, прогноз, CD3, CD20, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, дендритные клетки

Для цитирования: Рустамханов Р.А., Ганцев К.Ш., Турсуметов Д.С. Третичные лимфоидные структуры и прогноз при раке (краткий обзор). Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):293–296. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-293-296>

TERTIARY LYMPHOID STRUCTURES AND CANCER PROGNOSIS (BRIEF REVIEW)

Rustamkhanov Rasul Aydarovich — Assistant lecturer of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: weather86@mail.ru, tel.: 89196131608, orcid.org/0000-0002-0355-1399

Gantsev Kamil Shamilevich — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Oncologist at the Department of Urology No. 7, e-mail: gantseff@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7562-5684

Tursumetov Davlat Saytmuratovich — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: ufa.davlat@gmail.com, orcid.org/0000-0003-4069-6594

Rasul A. Rustamkhanov¹, Kamil Sh. Gantsev^{1,2}, Davlat S. Tursumetov¹

¹Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

²Republican Clinical Oncology Center, 73/1 Oktyabrya ave., Ufa, 450054, Russian Federation

Contacts: Rustamkhanov Rasul Aydarovich, e-mail: weather86@mail.ru, tel.: +7 (919) 613-16-08

This brief review is devoted to the role of tertiary lymphoid structures in oncological processes.

A number of research studies carried out over the past ten years have shed light on the functions of such structures in various diseases, as well as their role in the progression of the pathological process or resolution of a disease. The data presented in some research works confirms the relationship between the presence of tumour-specific (tumour-associated) tertiary lymphoid structures and a favourable prognosis in patients with various oncological diseases, which suggests the participation of tertiary lymphoid structures in effective local antitumour immune responses. However, no reliable evidence has so far been obtained that could confirm the contribution of tertiary lymphoid structures to immune processes *in vivo*, with the available information being largely of a correlative character.

It should be emphasized that the clinical significance of tertiary lymphoid structures ranges from a destructive to protective impact, which indicates the need for an improved understanding of the structure and case-specific function of these organs before conducting clinical targeting.

Keywords: tertiary lymphoid structures, cancer, prognosis, CD3, CD20, T-lymphocytes, B-lymphocytes, dendritic cells

For citation: Rustamkhanov R.A., Gantsev K.Sh., Tursumetov D.S. Tertiary Lymphoid Structures and Cancer Prognosis (Brief Review). *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):293–296. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-293-296>

Иммунотерапия в настоящее время является наиболее быстро развивающейся областью клинической онкологии и предоставляет беспрецедентную возможность для эффективного лечения и даже лечения некоторых ранее неизлечимых злокачественных новообразований. Растет осознание того факта, что успех применения химиотерапии, при которой заболевание пациента может стабилизироваться с длительным периодом ремиссии, также зависит от длительности индукции противоопухолевого иммунного ответа. Локальные иммунные реакции подвержены динамическим изменениям, которые сопровождают переход от ранее существовавшего иммунного ответа к вызванному терапией иммунному ответу. В результате возникает иммунный субстрат, который определяется плотностью, составом, функциональным состоянием и организацией лейкоцитарного инфильтрата опухоли, и может дать информацию, имеющую отношение к прогнозу ответа на лечение и различным другим фармакодинамическим параметрам. Разработанные технологии могут быть использованы для изучения иммунного субстрата опухолей и для получения биомаркеров, которые помогут ускорить внедрение индивидуальных подходов к лечению для каждого пациента, а также мониторинг ответа на противоопухолевую терапию [1].

Третичные лимфоидные структуры (ТЛС) — эктопические лимфоидные агрегаты, появляющиеся в результате неоплазматического, возникающего при хроническом воспалении. В частности, ТЛС обнаруживаются в опухолях, где они генерируют локальные и системные противоопухолевые реакции [2].

Результаты неоплазматического зависят как от характера заболевания, вызвавшего этот процесс, так и от особенностей иммунного ответа [3]. В многочисленных публикациях последних лет оценивался прогноз, связанный с наличием ТЛС в различных типах опухолей. Для их количественного определения применялось несколько стратегий. Исторически первым методом измерения плотности ТЛС было количественное определение зрелых дендритных клеток (ДК) (DC-Lamp+) в агрегатах клеток CD3⁺ T [4, 5]. И хотя это было достаточно сложно из-за относительно небольшого количества ДК (DC-Lamp+) в некоторых опухолях (по сравнению с другими иммунными популяциями), группа ученых из Исследовательского центра Cordeliers описала его как наиболее точный маркер для количественной оценки ТЛС [6, 7]. На данный момент в восьми публикациях говорится об обнаружении положительной связи между повышенной плотностью ДК (DC-Lamp+) и прогнозом при нескольких типах опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого [4, 8, 9], меланому [5], карциному почек, рак молочной железы и колоректальный рак [10–12].

Анализ уровней экспрессии генов, связанных с ТЛС, позволяет быстро оценить прогностическое влияние этих иммунных агрегатов на большие ретроспективные когорты опухолей. До настоящего времени шесть исследований были посвящены оценке прогностического влияния повышенной экспрессии генов, связанных

с ТЛС, при раке. Несмотря на неоднородность ТЛС-сигнатур, была обнаружена значимая корреляция с хорошим прогнозом при меланоме [13], колоректальном раке [14, 15] и раке желудка [16]. Интересно, что ТЛС, обнаруженные в воспалительных зонах гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), коррелируют с повышенным риском поздних рецидивов и тенденцией к снижению общей выживаемости после резекции ГЦК. Данный результат может отражать неожиданную роль ТЛС, выступающих в качестве ниши для клеток-предшественниц ГЦК, посредством локального производства лимфотоксина-β [17, 18].

Другим подходом, который был использован для оценки плотности ТЛС при раке, является количественное определение агрегатов В-клеток с помощью иммуногистохимии (ИГХ) (агрегаты или островковые клетки CD20⁺ В). В большинстве публикаций, измеряющих агрегаты CD20⁺ (четыре из пяти), на которые приходится 349 проанализированных опухолей, установлено, что увеличение плотности этой популяции коррелирует с хорошим прогнозом при некоторых новообразованиях, таких как немелкоклеточный рак легкого [8], метастазы в печень при колоректальном раке [19], рак желудка [16] и рак ротовой полости [20]. В большинстве исследований количественной оценки агрегатов клеток CD3⁺ T и агрегатов иммунных клеток (после окрашивания гематоксилином) также было обнаружено положительное влияние на прогноз пациента. Однако было обнаружено, что большое количество агрегатов В-клеток или Т-клеток не оказывает влияния на прогноз при раке желчных путей и при колоректальном раке III стадии соответственно [2]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, отражает ли это то, что подсчет клеточных агрегатов не является точным методом количественной оценки ТЛС или функционального нарушения ТЛС при этих двух типах рака.

В целом, несмотря на неоднородность методов, используемых для количественной оценки ТЛС, в большинстве исследований постоянно обнаруживается корреляция между высокой плотностью ТЛС и продолжительной выживаемостью пациента при более чем 10 различных типах рака. Необходимо предпринять дальнейшие усилия для оптимизации методов количественной оценки ТЛС. Действительно, использование многоцветного иммуногистохимического исследования облегчит их характеристику, позволяя одновременно обнаруживать все основные типы клеток и предоставляя обширный анализ их клеточной сложности.

Ряд исследований предполагает, что ТЛС являются сайтами для генерации и поддержания адаптивных противоопухолевых ответов [21]. Таким образом, индукция ТЛС может быть использована в качестве терапевтического вмешательства для лучшего контроля опухоли и продления выживаемости больных раком. Поскольку лимфатические узлы и ТЛС имеют много общего в отношении клеточного состава и организации, расшифровка механизмов лимфоидного органогенеза позволяет сначала выделить некоторые предполагаемые

ключевые молекулы, которые могут поддерживать неогенез ТЛС.

Облегчая прямое проникновение наивных CCR7⁺ Т-клеток и CXCR5⁺ В-клеток в опухоли через высокие эндотелиальные венулы, ТЛС позволяют Т-клеткам дифференцироваться в эффекторные клетки при контакте со зрелыми ДК и В-клетками с образованием зародышевого центра, защищенного от иммуносупрессивной среды микроокружения опухоли. Следовательно, ТЛС представляют собой сайты для индукции и поддержания местных и системных противоопухолевых ответов, которые обеспечивают долговременную защиту от метастазирования и, значит, коррелируют с хорошим прогнозом для пациентов. Действительно, терапия, направленная на увеличение образования ТЛС, может позволить генерировать противоопухолевые ответы непосредственно *in situ* и будет полезна для пациентов с высокой мутационной нагрузкой. ТЛС также может представлять собой биомаркеры противоопухолевого ответа у пациентов, проходящих иммунотерапию. Таким образом, индукция ТЛС наблюдалась у пациентов с раком шейки матки, вакцинированных ДНК ВПЧ [22] или G-VAX [23], и можно предположить, что сигнатура ТЛС может быть использована для доказательства ответа на терапию, которая разблокирует адаптивные иммунные ответы.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы/References

- Fridman W.H., Zitvogel L., Sautès-Fridman C., Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):717–34. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101
- Sautès-Fridman C., Lawand M., Giraldo N.A., Kaplon H., Germain C., Fridman W.H., et al. Tertiary lymphoid structures in cancers: prognostic value, regulation, and manipulation for therapeutic intervention. *Front Immunol.* 2016;7:407. DOI: 10.3389/fi.mmu.2016.00407
- Guo J., Qian J., Zhang R. The pathological features of ectopic lymphoid neogenesis in idiopathic dacryoadenitis. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:66. DOI: 10.1186/s12886-016-0250-0
- Dieu-Nosjean M.C., Antoine M., Danel C., Heudes D., Wislez M., Poulot V., et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4410–7. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0284
- Ladányi A., Kiss J., Somlai B., Gilde K., Fejos Z., Mohos A., et al. Density of DC-LAMP(+) mature dendritic cells in combination with activated T lymphocytes infiltrating primary cutaneous melanoma is a strong independent prognostic factor. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(9):1459–69. DOI: 10.1007/s00262-007-0286-3
- Dieu-Nosjean M.C., Giraldo N.A., Kaplon H., Germain C., Fridman W.H., Sautès-Fridman C. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. *Immunol Rev.* 2016;271(1):260–75. DOI: 10.1111/imr.12405
- Dieu-Nosjean M.C., Goc J., Giraldo N.A., Sautès-Fridman C., Fridman W.H. Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond. *Trends Immunol.* 2014;35(11):571–80. DOI: 10.1016/j.it.2014.09.006
- Germain C., Gnjatic S., Tamzalit F., Knockaert S., Remark R., Goc J., et al. Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(7):832–44. DOI: 10.1164/rccm.201309-1611OC
- Goc J., Germain C., Vo-Bourgeois T.K., Lupo A., Klein C., Knockaert S., et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8⁺ T cells. *Cancer Res.* 2014;74(3):705–15. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1342
- Giraldo N.A., Becht E., Pagès F., Skliris G., Verkarre V., Vano Y., et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(13):3031–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926
- Martinet L., Filleron T., Le Guellec S., Rochaix P., Garrido I., Girard J.P. High endothelial venule blood vessels for tumor-infiltrating lymphocytes are associated with lymphotoxin β -producing dendritic cells in human breast cancer. *J Immunol.* 2013;191(4):2001–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1300872
- Remark R., Alifano M., Cremer I., Lupo A., Dieu-Nosjean M.C., Riquet M., et al. Characteristics and clinical impacts of the immune environments in colorectal and renal cell carcinoma lung metastases: influence of tumor origin. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4079–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3847
- Messina J.L., Fenstermacher D.A., Eschrich S., Qu X., Berglund A.E., Lloyd M.C., et al. 12-chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy? *Sci Rep.* 2012;2:765. DOI: 10.1038/srep00765
- Coppola D., Nebozhyn M., Khalil F., Dai H., Yeatman T., Loboda A., et al. Unique ectopic lymph node-like structures present in human primary colorectal carcinoma are identified by immune gene array profiling. *Am J Pathol.* 2011;179(1):37–45. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.007
- Bindea G., Mlecnik B., Tosolini M., Kirilovsky A., Waldner M., Obenauf A.C., et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity.* 2013;39(4):782–95. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.003
- Hennequin A., Derangère V., Boidot R., Apetoh L., Vincent J., Orry D., et al. Tumor infiltration by Tbet⁺ effector T cells and CD20⁺ B cells is associated with survival in gastric cancer patients. *Oncoimmunology.* 2016;5(2):e1054598. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1054598
- Fink S., Yuan D., Stein I., Taniguchi K., Weber A., Unger K., et al. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol.* 2015;16(12):1235–44. DOI: 10.1038/ni.3290
- Sautès-Fridman C., Fridman W.H. TLS in tumors: what lies within. *Trends Immunol.* 2016;37(1):1–2. DOI: 10.1016/j.it.2015.12.001
- Meshcheryakova A., Tamandl D., Bajna E., Stif J., Mittlboeck M., Svoboda M., et al. B cells and ectopic follicular structures: novel players in anti-tumor programming with prognostic power for patients with metastatic colorectal cancer. *PLoS One.* 2014;9(6):e99008. DOI: 10.1371/journal.pone.0099008
- Wirsing A.M., Rikardsen O.G., Steigen S.E., Uhlin-Hansen L., Hadler-Olsen E. Characterisation and prognostic value of tertiary lymphoid structures in oral squamous cell carcinoma. *BMC Clin Pathol.* 2014;14:38. DOI: 10.1186/1472-6890-14-38
- Hosmalin A., Sautès-Fridman C., Fougereau M., Yssel H., Fischer A. 50(th) Anniversary of the French Society for Immunology (SFI). *Eur J Immunol.* 2016;46(7):1545–7. DOI: 10.1002/eji.201670073
- Maldonado L., Teague J.E., Morrow M.P., Jotova I., Wu T.C., Wang C., et al. Intramuscular therapeutic vaccination targeting HPV16 induces T cell responses that localize in mucosal lesions. *Sci Transl Med.* 2014;6(221):221ra13. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007323
- Lutz E.R., Wu A.A., Bigelow E., Sharma R., Mo G., Soares K., et al. Immunotherapy converts non-immunogenic pancreatic tumors into immunogenic foci of immune regulation. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(7):616–31. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0027