



ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ/ONCOLOGY, RADIATION THERAPY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.168.11> EDN: BEWQGC

ТРЕТИЧНЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ СТРУКТУРЫ КАК ПРЕДИКТОР ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ ПРИ САРКОМАХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Обзор

Махачев Д.Р.^{1,*}, Буланов Д.В.², Дамаев З.Н.³, Боташев А.Г.⁴, Буранов Ж.Р.⁵, Салахов О.К.⁶, Фатахов Н.Ф.⁷, Дзейтов И.А.⁸, Исадибирова М.З.⁹, Захрабова М.О.¹⁰, Мусаев М.Ф.¹¹, Джафаров Н.З.¹², Сиражудинов Р.А.¹³¹ ORCID : 0009-0007-0930-5272;² ORCID : 0009-0005-3772-6643;³ ORCID : 0009-0008-8417-5620;⁴ ORCID : 0009-0005-0497-0252;⁵ ORCID : 0009-0002-3057-9845;⁶ ORCID : 0009-0003-1226-3721;⁷ ORCID : 0009-0002-7829-6166;⁸ ORCID : 0009-0005-2491-1305;⁹ ORCID : 0009-0009-8679-2814;¹⁰ ORCID : 0009-0000-9542-7522;¹¹ ORCID : 0009-0006-4458-154X;¹² ORCID : 0009-0004-6062-6184;¹³ ORCID : 0009-0003-4889-1594;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (dr.makhachev[at]mail.ru)

Предложена: 02.04.2026; Принята: 22.05.2026; Опубликовано: 17.06.2026

Аннотация

Саркомы мягких тканей (СМТ) характеризуются ограниченной чувствительностью к ингибиторам иммунных контрольных точек, при этом экспрессия PD-L1 и опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutational burden, TMB) не обеспечивают надёжного отбора пациентов для лечения. На этом фоне особый интерес представляют третичные лимфоидные структуры (tertiary lymphoid structures, TLS) — организованные лимфоидные образования в опухолевой ткани, отражающие наличие локального адаптивного иммунного ответа. В отличие от диффузной лимфоидной инфильтрации, TLS связаны с кооперацией Т- и В-клеток, антиген-презентацией и более высокой вероятностью клинической пользы от блокады PD-1. Для сарком это особенно важно, поскольку именно TLS, а не отдельные молекулярные маркеры, лучше объясняют неоднородность ответа на иммунотерапию. Наиболее убедительные данные получены в исследованиях, где наличие TLS ассоциировалось с улучшением выживаемости и большей эффективностью терапии на основе пембролизумаба у TLS-позитивных пациентов. В то же время клиническое применение данного биомаркера ограничено отсутствием стандартизированных подходов к его оценке и выраженной межопухолевой гетерогенностью. Таким образом, TLS являются наиболее перспективным предиктором ответа на иммунотерапию при саркомах мягких тканей, однако требуют дальнейшей валидации.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, третичные лимфоидные структуры, ингибиторы контрольных точек, опухолевое микроокружение.

TERTIARY LYMPHOID STRUCTURES AS A PREDICTOR OF RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY IN SOFT TISSUE SARCOMAS

Review article

Makhachev D.R.^{1,*}, Bulanov D.V.², Damaev Z.N.³, Botashev A.G.⁴, Buranov Z.R.⁵, Salakhov O.K.⁶, Fatakhov N.F.⁷, Dzeitov I.A.⁸, Isadibirova M.Z.⁹, Zakhraeva M.O.¹⁰, Musaev M.F.¹¹, Dzhabarov N.Z.¹², Sirazhudinov R.A.¹³¹ ORCID : 0009-0007-0930-5272;² ORCID : 0009-0005-3772-6643;³ ORCID : 0009-0008-8417-5620;⁴ ORCID : 0009-0005-0497-0252;⁵ ORCID : 0009-0002-3057-9845;⁶ ORCID : 0009-0003-1226-3721;⁷ ORCID : 0009-0002-7829-6166;⁸ ORCID : 0009-0005-2491-1305;⁹ ORCID : 0009-0009-8679-2814;¹⁰ ORCID : 0009-0000-9542-7522;¹¹ ORCID : 0009-0006-4458-154X;¹² ORCID : 0009-0004-6062-6184;¹³ ORCID : 0009-0003-4889-1594;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation



* Corresponding author (dr.makhachev[at]mail.ru)

Suggested: 02.04.2026; Accepted: 22.05.2026; Published: 17.06.2026

Abstract

Soft tissue sarcomas (STS) are characterised by limited sensitivity to immune checkpoint inhibitors, while PD-L1 expression and tumour mutational burden (TMB) do not provide reliable criteria for selecting patients for treatment. In this context, tertiary lymphoid structures (TLS) are of particular interest — organised lymphoid structures in tumour tissue that reflect the presence of a local adaptive immune response. Unlike diffuse lymphoid infiltration, TLS are associated with T- and B-cell cooperation, antigen presentation, and a higher likelihood of clinical benefit from PD-1 blockade. This is particularly important for sarcomas, as it is TLS, rather than individual molecular markers, that best explains the heterogeneity of response to immunotherapy. The most compelling data have been obtained in studies where the presence of TLS was associated with improved survival and greater efficacy of pembrolizumab-based therapy in TLS-positive patients. At the same time, the clinical application of this biomarker is limited by the lack of standardised approaches to its evaluation and marked inter-tumour heterogeneity. Thus, TLS is the most promising predictor of response to immunotherapy in soft tissue sarcomas, but requires further validation.

Keywords: soft tissue sarcomas, tertiary lymphoid structures, immune checkpoint inhibitors, tumour microenvironment.

Введение

Саркомы мягких тканей представляют собой гетерогенную группу опухолей, для которой внедрение ингибиторов контрольных точек не привело к столь же выраженному клиническому эффекту, как при меланоме, немелкоклеточном раке лёгкого или почечно-клеточном раке. В исследовании SARC028 объективные ответы на пембролизумаб были получены лишь у ограниченной части больных, причём чувствительность существенно различалась между гистологическими подтипами. Это указывает на то, что сама по себе нозологическая принадлежность саркомы плохо объясняет вероятность ответа на иммунотерапию и требует поиска более точных иммунобиологических маркеров [1], [2].

На этом фоне внимание сместилось от опухолевых клеток как единственного объекта оценки к структуре опухолевого микроокружения. Для сарком особенно важно, что выраженность противоопухолевого иммунного ответа определяется не только наличием Т-лимфоцитов, но и организацией иммунного инфильтрата в функциональные ниши. Одним из наиболее перспективных таких признаков стали третичные лимфоидные структуры (TLS, tertiary lymphoid structures) — эктопические лимфоидные образования, ассоциированные с В-клеточным ответом, антигенной презентацией и более высокой вероятностью пользы от блокады PD-1. Именно поэтому TLS сегодня рассматриваются не как второстепенная морфологическая находка, а как кандидатный предиктор эффективности иммунотерапии при СМТ [3].

Проблема PD-L1 и TMB

После первых данных об активности ингибиторов PD-1 при саркомах возникла естественная попытка использовать PD-L1 и опухолевую мутационную нагрузку (tumour mutational burden, TMB), определяемую как количество соматических мутаций на мегабазу генома, как универсальные маркеры отбора. Экспрессия PD-L1 в саркомах варьирует в широких пределах между исследованиями и подтипами, что связано не только с реальной гетерогенностью опухолей, но и с различиями антител, порогов позитивности и анализируемого материала. Поэтому сам факт выявления PD-L1 не даёт надёжного прогноза ответа на блокаду PD-1/PD-L1 на уровне всей группы СМТ [4], [5].

С TMB ситуация сходная. Для большинства СМТ характерна в целом низкая мутационная нагрузка, а по данным обзоров её предиктивная ценность для ингибиторов контрольных точек (ИКТ) в саркомах остаётся ограниченной. Кроме того, сам по себе TMB не является универсальным биомаркером даже в солидных опухолях, поскольку его интерпретация зависит от гистотипа и не отражает организацию иммунного ответа в ткани. В результате ни PD-L1, ни TMB не объясняют, почему часть сарком отвечает на лечение, несмотря на «неблагоприятный» профиль, а часть — нет. Это и переводит фокус с опухолевых маркеров на иммунное микроокружение, прежде всего на TLS [6].

Третичные лимфоидные структуры

Именно на этом фоне TLS стали центральным объектом внимания в саркомах мягких тканей. Речь идёт не просто о скоплениях лимфоцитов, а об эктопических лимфоидных образованиях разной степени зрелости, включающих В-клеточные зоны, Т-клеточные участки, дендритные клетки, фолликулярные дендритные клетки и, в более зрелых вариантах, герминативные центры. Для опухоли принципиально важно, что TLS отражают не факт присутствия иммунных клеток как таковых, а их пространственную организацию в локальную иммунную нишу, способную поддерживать антиген-презентацию и кооперацию разных звеньев адаптивного иммунитета. Это отличает TLS от диффузного инфильтрата, который сам по себе может не иметь достаточной функциональной активности. Для сарком это различие оказалось особенно важным. Клинический интерес к TLS усилился после того, как в саркомах была показана связь В-клеточного компонента и организованных лимфоидных структур с лучшей выживаемостью, что указывает на их потенциальную прогностическую роль, и с большей вероятностью ответа на блокаду PD-1. Дальнейшее развитие эта идея получила в проспективно отобранной TLS-позитивной когорте исследования PEMBROSARC: при селекции больных по наличию TLS активность пембролизумаба оказалась заметно выше, чем в неселекционных исследованиях ИКТ при СМТ. Это был принципиальный сдвиг: предиктором выступала уже не отдельная молекула на опухолевой клетке, а морфофункциональная организация микроокружения. С практической

точки зрения TLS ценны ещё и тем, что позволяют лучше понять неоднородность самих сарком. Даже при наличии Т-клеточной инфильтрации клиническая польза от иммунотерапии ожидаема прежде всего в тех случаях, где иммунные клетки не рассеяны хаотично, а собраны в структуры, напоминающие вторичные лимфоидные органы. Именно поэтому TLS сегодня рассматриваются как более содержательный биомаркер, чем простая оценка плотности CD8+ клеток, В-клеток или отдельных транскриптомных признаков. Наличие зрелых TLS, а не только лимфоидных агрегатов, вероятно, имеет наибольшее значение, поскольку степень созревания связана с полноценным локальным иммунным ответом, включая В-клеточную активацию и дифференцировку плазматических клеток. Тем самым TLS в СМТ выполняют сразу две функции. Во-первых, они маркируют иммунологически более «вовлечённые» опухоли, у которых вообще есть субстрат для работы ингибиторов контрольных точек. Во-вторых, они позволяют отделить истинно активное противоопухолевое микроокружение от формально инфильтрированных, но функционально инертных опухолей. Именно это и делает TLS наиболее убедительным кандидатом на роль предиктора ответа на иммунотерапию при саркомах мягких тканей [7], [8], [9], [10].

Механизмы действия TLS и ограничения

Предиктивная ценность TLS определяется тем, что они формируют внутри опухоли локальную иммунную нишу, а не просто отражают присутствие лимфоцитов. Через высокоэндотелиальные вены в ткань рекрутируются naive T- и В-клетки, затем в пределах TLS поддерживаются презентация антигена, кооперация дендритных клеток с Т-лимфоцитами и созревание гуморального ответа. В зрелых TLS появляются герминативные центры, где происходит отбор В-клеточных клонов и образование плазматических клеток; поэтому блокада PD-1 в таких опухолях действует не на изолированные клетки, а на уже существующий организованный противоопухолевый цикл. Дополнительный аргумент в пользу этого механизма дали исследования в разных солидных опухолях, где именно зрелые TLS, а не отдельные показатели PD-L1, ассоциировались с более высокой вероятностью ответа на ингибиторы контрольных точек. При саркомах эта логика особенно важна, поскольку даже в пределах одного гистотипа существуют «холодные» и относительно «горячие» иммунные варианты, что показано, в частности, для лейомиосаркомы и липосаркомы [10], [11], [12].

Однако TLS нельзя рассматривать как идеальный и самодостаточный биомаркер. Во-первых, их частота различается между подтипами сарком, а внутри одной опухоли возможна выраженная пространственная неоднородность, поэтому результат зависит от зоны забора материала. Во-вторых, не все лимфоидные агрегаты равны по значению: наибольшая предиктивная ценность характерна для зрелых TLS с герминативными центрами, тогда как незрелые скопления клеток могут переоценивать вероятность ответа. В-третьих, пока нет полностью стандартизованного подхода к их оценке: используются обычная морфология, ИГХ-панели, мультиплексные методы и транскриптомные сигнатуры, что ограничивает воспроизводимость между исследованиями. Для рутинной практики наиболее рациональной выглядит ИГХ-оценка TLS по сочетанию CD20+ В-клеточных агрегатов, прилежащих CD3+ Т-клеточных зон и DC-LAMP+ зрелых дендритных клеток; в исследованиях сарком TLS-позитивность также связывали с минимальной площадью агрегата более 60 000 мкм², наличием не менее 700 клеток и не менее 350 CD20+ клеток. Поэтому на нынешнем этапе TLS остаются наиболее сильным кандидатным предиктором ответа на ИКТ при СМТ, однако предложенные ИГХ-критерии требуют дальнейшей унификации и отдельной валидации для разных гистологических подтипов [13], [14].

Заключение

Саркомы мягких тканей в целом остаются неблагоприятной моделью для иммунотерапии: даже при наличии отдельных ответов результаты применения ингибиторов контрольных точек у неселектированных больных ограничены, а традиционные маркеры, прежде всего PD-L1 и TMB, не обеспечивают надёжного отбора пациентов. Это связано с тем, что они отражают лишь отдельные характеристики опухоли, но не показывают, сформирован ли в ткани реально работающий локальный противоопухолевый иммунный ответ.

На этом фоне третичные лимфоидные структуры выглядят наиболее обоснованным предиктором эффективности иммунотерапии при СМТ. Их значение определяется не просто присутствием иммунных клеток, а тем, что TLS отражают пространственно организованную иммунную нишу, в которой поддерживаются антиген-презентация, взаимодействие Т- и В-клеток и формирование полноценного адаптивного ответа. Именно поэтому наличие TLS лучше согласуется с вероятностью клинической пользы от блокады PD-1, чем изолированная оценка PD-L1, TMB или плотности отдельных иммунных клеток. Связь TLS с выживаемостью и ответом на лечение была показана в саркомах, а в TLS-позитивной когорте PEMBROSARC селекция по этому признаку позволила получить более убедительную активность пембролизумаба, чем в неселектированных исследованиях.

Однако считать TLS окончательно внедрённым рутинным биомаркером пока рано. Их оценка зависит от зрелости структур, объёма и зоны исследуемого материала, а также от используемой методики выявления. Поэтому практическое внедрение TLS в клинический алгоритм требует стандартизации морфологической и иммуногистохимической оценки, а также отдельной валидации для разных гистологических подтипов сарком. Практически это предполагает три шага: фиксацию единой ИГХ-панели, определение воспроизводимых порогов TLS-позитивности и проспективную проверку этих критериев в подтип-специфичных когортах СМТ. На текущем этапе наиболее точный вывод такой: среди изучаемых иммунных маркеров именно TLS являются самым сильным кандидатом на роль предиктора ответа на иммунотерапию при саркомах мягких тканей, но их клиническая ценность должна быть окончательно закреплена проспективными и стандартизованными исследованиями.

**Конфликт интересов**

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Tawbi H.A. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial / H.A. Tawbi, M. Burgess, V. Bolejack [et al.] // *Lancet Oncology*. — 2017. — № 11. — DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1.
2. Roulleaux Dugage M. Improving Immunotherapy Efficacy in Soft-Tissue Sarcomas: A Biomarker Driven and Histotype Tailored Review / M. Roulleaux Dugage // *Frontiers in Immunology*. — 2021. — DOI: 10.3389/fimmu.2021.775761.
3. Petitprez F. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma / F. Petitprez // *Nature*. — 2020. — № 7791. — DOI: 10.1038/s41586-019-1906-8.
4. Kelany M. Prevalence and Prognostic Implications of PD-L1 Expression in Soft Tissue Sarcomas / M. Kelany // *Pathology & Oncology Research*. — 2021. — DOI: 10.3389/pore.2021.1609804.
5. Bertucci F. PD-L1 expression is a poor-prognosis factor in soft-tissue sarcomas / F. Bertucci, P. Finetti, D. Perrot [et al.] // *OncoImmunology*. — 2017. — № 3. — DOI: 10.1080/2162402X.2016.1278100.
6. Xu L.B. The landscape of gene mutations and clinical significance of tumor mutation burden in patients with soft tissue sarcoma who underwent surgical resection and received conventional adjuvant therapy / L.B. Xu // *International Journal of Biological Markers*. — 2020. — № 3. — DOI: 10.1177/1724600820925095.
7. Italiano A. Pembrolizumab in soft-tissue sarcomas with tertiary lymphoid structures: a phase 2 PEMBROSARC trial cohort / A. Italiano // *Nature Medicine*. — 2022. — № 6. — DOI: 10.1038/s41591-022-01821-3.
8. Fridman W.H. B cells and tertiary lymphoid structures as determinants of tumour immune contexture and clinical outcome / W.H. Fridman // *Nature Reviews Clinical Oncology*. — 2022. — № 7. — DOI: 10.1038/s41571-022-00619-z.
9. Trüb M. Tertiary lymphoid structures as a predictive biomarker of response to cancer immunotherapies / M. Trüb // *Frontiers in Immunology*. — 2021. — DOI: 10.3389/fimmu.2021.674565.
10. Fridman W.H. Tertiary lymphoid structures and B cells: an intratumoral immunity cycle / W.H. Fridman // *Immunity*. — 2023. — № 10. — DOI: 10.1016/j.immuni.2023.08.009.
11. Yiong C.S. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in sarcomas: are we close to clinical implementation? / C.S. Yiong // *Biomarker Research*. — 2023. — № 1. — DOI: 10.1186/s40364-023-00513-5.
12. Haddox C.L. Emerging predictive biomarkers in the management of bone and soft tissue sarcomas / C.L. Haddox // *Expert Review of Anticancer Therapy*. — 2023. — № 5. — DOI: 10.1080/14737140.2023.2200169.
13. Jiang B. Associations between tertiary lymphoid structure density and prognosis and immunotherapy efficacy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis / B. Jiang // *Frontiers in Immunology*. — 2024. — DOI: 10.3389/fimmu.2024.1414884.
14. Yang F. Tertiary lymphoid structures: new immunotherapy biomarker / F. Yang // *Frontiers in Immunology*. — 2024. — DOI: 10.3389/fimmu.2024.1394505.