

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.011

肿瘤引流淋巴结的特殊微环境及其靶向治疗

Special microenvironment of tumor-draining lymph nodes and its targeted treatment

李宇翔 综述;刘芹,刘宝瑞 审阅(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心,南京大学临床肿瘤研究所,江苏南京 210036)

[摘要] 肿瘤引流淋巴结(TDLN)在肿瘤发生发展过程中起到介导肿瘤细胞转移和激发抗肿瘤免疫的双重作用。鉴于肿瘤免疫治疗的成功,需要对TDLN进行深入探讨以重新评估TDLN的手术切除与相关放疗。TDLN中有着与肿瘤微环境同样重要的特殊微环境,其中包括一系列免疫刺激和免疫抑制机制的对抗,并影响TDLN中包括T细胞、NK细胞在内的多种免疫细胞的活性及后续的抗肿瘤作用。TDLN间高度异质性的也意味着需要对不同状态的TDLN采取系统化的研究以设计针对性的治疗措施。TDLN在肿瘤免疫中的重要地位使得可以通过靶向TDLN的方式达到提高疗效和减少毒副作用的效果。

[关键词] 肿瘤引流淋巴结;微环境;抗肿瘤免疫;靶向治疗

[中图分类号] R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)07-0622-06

肿瘤引流淋巴结(tumor draining lymph node, TDLN)是指位于肿瘤引流区域的淋巴结。在传统认知中TDLN是肿瘤细胞转移重要途径,在肿瘤切除手术中常清除TDLN以延长患者的生存期^[1-2]。但近年来随着以ICI为代表的癌症免疫治疗兴起,TDLN作为与肿瘤关系最为紧密的免疫器官引起了研究者的注意。TDLN引流的组织液中含有大量肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigen, TSA),同时从肿瘤组织获取抗原的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)也会优先迁移到TDLN中,这使得TDLN成为肿瘤抗原提呈和肿瘤特异性免疫产生的重要场所^[3]。但肿瘤会通过多种方式抑制TDLN中的免疫过程,使其最终成为介导免疫耐受乃至肿瘤转移的途径。这些事实表明,TDLN在肿瘤进展中具有抑制和促进的双重作用,TDLN中免疫细胞的动员与患者的预后密切相关^[4]。

1 TDLN的特殊微环境

1.1 TDLN微环境

肿瘤组织在生长过程中会形成独特而复杂的微环境,包括缺氧、营养缺乏、血液灌注不足、免疫抑制等有别于一般组织的特点,而位于肿瘤下游的TDLN受到肿瘤细胞多种生物学行为的影响也会形成有别于正常淋巴结的特殊微环境。TDLN引流着肿瘤部位的组织液,这些组织液偏酸性^[5]且含有大量的细胞因子如HSP、IL-6、TGF- β 、PGE2和VEGF等^[6-8]。这些成分使得TDLN处于免疫激活和免疫抑制的拉锯状态,并使TDLN出现了细胞组分和组织结构的一系列改变^[9]。组织液还会带来一些细胞成分如细胞外囊泡,肿瘤碎片甚至是完整的肿瘤细胞进入TDLN^[10]。这些组分一方面含有肿瘤细胞的全抗原

肽,被TDLN中驻留的DC所捕获,并刺激TDLN内部的抗原提呈作用;另一方面肿瘤细胞外囊泡和转移的肿瘤细胞也会抑制TDLN的免疫反应^[11],如黑色素瘤胞外囊泡作用于淋巴内皮细胞和淋巴结内的巨噬细胞,引起其表型改变并进一步通过MHC分子诱导抗原特异性的T细胞凋亡^[12]。

各种感染会引起局部淋巴结肿胀,这是一种常见的免疫激活反应。TDLN也表现出肿胀现象,FRANSEN等^[13]发现,PD-1和PD-L1阻断治疗后,TDLN相对于非TDLN的肿胀增加,这清楚地表明TDLN内存在免疫应答。随着TDLN肿大,TDLN内部的网格结构间距增大,具有转运和招募免疫细胞功能的特殊血管高内皮微静脉(high endothelial venule, HEV)功能上调^[14],DC、T细胞等各类细胞数量均增加,为免疫反应行为做好准备^[9]。但TDLN普遍出现了一定程度的PD-1表达升高和促炎细胞因子IL-12、IFN- γ 水平降低^[7,15-16],免疫细胞分布出现明显的无序状态。这些现象表明,TDLN中存在免疫抑制微环境。代谢方面的转变如ATP水平的下降则进一步加剧了免疫细胞的功能抑制,现有的理论认为早期TDLN中发生了一定免疫激活,但随后在肿瘤组织的干扰下转向免疫抑制,并最终形成利于肿瘤转移的微环境^[17]。

1.2 TDLN中的免疫细胞

作为免疫器官,TDLN中存在着数量众多的多种免疫细胞,有的在免疫治疗起效和介导放疗的远隔效应中起到重要作用^[18],有的则侧重于引起肿瘤的免疫耐受。

[作者简介] 李宇翔(1998—),男,博士生,主要从事肿瘤免疫治疗的研究,E-mail:3238094844@qq.com

[通信作者] 刘宝瑞,E-mail:baoruiliu07@163.com

1.2.1 NK 细胞

NK 细胞是人体固有免疫的重要部分, 可以识别异常细胞并由多种途径产生细胞毒性反应, 最重要的是抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC), 这是临床上大量单抗药物起效的关键机制。NK 细胞还可以识别细胞的 MHC 分子, 并对 MHC 分子低表达的细胞表现出杀伤倾向, 一定程度上为细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的识别和杀伤创造了条件^[19]。然而, 在大部分肿瘤组织中 NK 细胞普遍出现数量减少、细胞毒性降低、肿瘤浸润能力低下等现象。NK 细胞对血液肿瘤和转移肿瘤细胞杀伤效果最为显著, NK 细胞特别是 TDLN 中的 NK 细胞(TDLN-NK)的失能与肿瘤转移密切相关。

FRAZAO 等^[20]将乳腺癌患者 TDLN 中的 NK 细胞与健康人群的同位置淋巴结比较发现, 乳腺癌 TDLN-NK 中 DNAM-1、CXCR3、NKG2A、NKG2C 和 NKG2D 受体表达显著升高, 而 KIR 受体表达下调。这一系列蛋白受体的差异表达表明了 TDLN-NK 细胞经历了多条通路的调整, 处于免疫抑制和免疫激活的双重作用下。此外, 淋巴结是否存在转移的肿瘤细胞也对 TDLN-NK 细胞的表型存在影响, VULETIĆ 等^[21]发现, 转移阳性的淋巴结中 TDLN-NK 细胞的 CD56^{dim} 表型比例上升, CD56^{bright} 比例下降。这意味着肿瘤细胞影响了 TDLN 内细胞的招募或 NK 细胞的分化过程。肿瘤原发灶中 NK 细胞对肿瘤浸润能力下降的现象同样出现在 TDLN 中, 黑色素瘤的 TDLN-NK 细胞聚集于肿瘤细胞周围或是被挤压在淋巴结包膜下, 不能很好地进入转移的肿瘤细胞簇中^[22], 促进 NK 细胞的浸润能力或许可以很好地预防肿瘤的淋巴结转移。

1.2.2 DC

DC 是抗原提呈能力最强的细胞, 在启动抗肿瘤免疫过程中居于中心地位。TDLN 中的 DC 主要有两种来源: 一是迁移性 DC, 这类 DC 从肿瘤原发部位获取抗原后进入 TDLN; 二是淋巴结固有的 DC(lymph node inherent DC, LNR-DC), 它们主要摄取 TDLN 引流淋巴液中游离的肿瘤抗原。其中迁移性 DC 的丰度被认为与肿瘤预后相关^[23]。DC 在获得抗原后会从未成熟转化为成熟细胞并激活 T 细胞免疫。但与 NK 细胞类似, DC 的功能往往受到肿瘤病灶和 TDLN 中微环境的抑制。

首先是 DC 的成熟过程受到干扰。肿瘤原发灶和 TDLN 中 DC 成熟与感染诱导的 DC 成熟相比并不完全, 这是特异性细胞免疫水平较低的原因之一^[7]。MATSUURA 团队^[24]对乳腺癌 TDLN 分析结果表明, 在 TDLN 中 DC 的活化标志物 CD83、MHC II、CD80

和 CD86 的表达水平显著低于非 TDLN。这些不完全成熟的 DC 难以支撑 T 细胞完成分化, TDLN 中 Treg 细胞、调节性 B(regulatory B, Breg) 细胞等起到免疫抑制作用的细胞进一步阻碍了 DC 发挥正常功能, 使得大量无能 T 细胞产生。

TDLN 中 DC 的数量也出现下降^[16, 25], 这可能是由于肿瘤原发灶内 DC 的浸润功能或迁移功能受到了抑制。缺少 DC 则会影响“新部队”的补充。在缺乏 DC 的情况下, 淋巴结中 HEV 的表型会发生转变, 其介导的淋巴细胞募集将受到抑制, 影响后续的免疫过程^[26-27]。

1.2.3 T 细胞

T 细胞被认为是抗肿瘤免疫中最重要的细胞, 激活有效的 CTL 反应, 并保证其浸润肿瘤的频率是目前大部分免疫疗法的目标之一。

在 TDLN 中肿瘤抗原经过 DC 等 APC 的提呈, 刺激针对肿瘤抗原特异性的幼稚 T 细胞分化为效应 T 细胞和记忆细胞。效应 T 细胞生成后, T 细胞会进入外周血再浸润肿瘤, 发挥抗肿瘤效应。已经浸润肿瘤的部分 T 细胞会回到 TDLN, 一段时间后再次进入外周血, 并且这部分 T 细胞具有很强的抗肿瘤能力^[28]。

与高水平的特异性 T 细胞同时存在的是高水平的免疫抑制。上文提到肿瘤特异性 CTL 的分化过程受到影响, 大量 T 细胞不能完全分化或是分化出功能低下、分裂停滞的细胞。TDLN 中成熟的 CD8⁺ T 细胞减少, 而 CD8⁺ T 细胞整体数量没有下降, 表明 TDLN 中 CTL 成熟过程受到抑制^[9, 29]。同时, HEV 转运 T 细胞的速率降低, 减少了潜在的肿瘤特异性幼稚 T 细胞到达 TDLN 中活化; 另一方面, 已经分化的 T 细胞功能因为多种因素受损。以 PD-1、CTLA-4 为代表的免疫检查点在肿瘤原发灶和 TDLN 中普遍高表达, 抑制了 CTL 的细胞毒性^[15, 30]。淋巴结内的淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cell, LEC)也可以直接抑制活化的 CD8⁺ T 细胞, 诱导对肿瘤抗原的免疫耐受。免疫抑制也表现在 CD4⁺ T 细胞的异常, 免疫抑制状态下 TDLN 中的 CD4⁺ T 细胞明显减少, 而且 Treg 细胞的占比上升^[9, 17]。ALONSO 等^[31]观察到肿瘤特异性幼稚 CD4⁺ T 细胞被激活并在 TDLN 中增殖, 但不分化为效应细胞而是向无功能细胞或是 Treg 细胞分化。大量 Treg 细胞又会进一步抑制 T 细胞的分化过程和后续的免疫反应。

T 细胞耗竭机制同样影响着抗肿瘤效果, 长时间暴露在抗原中特异性 T 细胞会逐渐“精疲力竭”。这种耗竭主要表现在 T 细胞增加抑制性受体如 PD-1、TIM-3 的表达, 并失去增殖、分泌细胞因子和裂解细

胞的能力^[32]。

尽管存在较强的免疫抑制, TDLN中仍然存在可以动员的免疫资源。在肿瘤和TDLN中存在一类T细胞因子-1阳性(T cell factor-1⁺, TCF-1⁺)的T细胞亚群被称为干细胞样T细胞^[15, 32], TCF-1⁺T细胞中包括一部分记忆性T细胞。TCF-1⁺T细胞可以分化为SlamF6⁺增殖性T细胞, 进而发挥抗肿瘤作用^[4, 33]。随着肿瘤进展, 肿瘤内TCF-1⁺T细胞出现功能障碍并且数量减少, 而TDLN中的TCF-1⁺T细胞频率保持稳定。最新的研究则表明, TDLN中部分TCF-1⁺T细胞显示出严格的记忆性T细胞表型, 并且无耗竭性T细胞的表现, 基于其典型的记忆性特征和特殊组织定位, 将其定义为TDLN-Tsm (TDLN-derived tumor specific memory T cell)。Tsm可能是响应PD-1抑制剂治疗的主要T细胞亚群^[4]。在免疫激活后这些细胞会分化并增殖为效应细胞, TDLN则是其主要的生发中心^[34]。FRANSEN等^[7, 13]发现, 在ICI治疗后TDLN中的活化CD8⁺T细胞较非TDLN丰富, 切除TDLN或者用FTY720将T细胞限制在淋巴结中后都显著降低了疗效, 表明TDLN中T细胞的增殖活化和转运在治疗中十分重要。这与TDLN-Tsm的相关研究一致^[4, 35]。

1.2.4 B细胞

B细胞在TDLN中有重要作用, 小鼠TDLN新产生的细胞中有30%~35%为B细胞^[36]。B细胞针对肿瘤产生的抗体可以介导NK细胞的ADCC效应和补体系统相关的细胞杀伤^[37]。但B细胞在TDLN中的表现并不总是正向的。现有研究^[38]表明, 不同瘤种中B细胞行为存在较大差异, 这可能对指导不同癌症的治疗有重要意义。黑色素瘤模型中, 在B细胞枯竭的情况下, T细胞的增殖、分化及后续分泌细胞因子的能力受损, 也观察到肿瘤生长加剧。RIEDEL等^[9]发现, 黑色素瘤TDLN中B细胞滤泡增大, 增殖却明显减少。在乳腺癌模型中, 一些文献报道的结果与此不同。B细胞缺陷的小鼠中, 乳腺癌的T细胞免疫不受影响^[39]。在增殖方面, 乳腺癌小鼠中TDLN中B细胞的增殖较非TDLN活跃^[40]。且这两篇文献都报道了B细胞会产生一种促进肿瘤进展的体液免疫^[39-40]。两种模型的差别很可能是由于肿瘤免疫原性的差异。

此外, 在两种肿瘤TDLN中都观察到B细胞的异常积累, 但积累方式存在差异。在黑色素瘤中, HEV转运B细胞的功能仍然良好, 但B细胞会聚集在HEV周围, 这表明B细胞一旦离开HEV, 其迁移和定位就会被打乱^[9]。其中, 一种B细胞亚群(T2-MZP)的优势积累最为显著, 此亚群属于Breg细胞, 在抑制

免疫方面起作用^[41]。在乳腺癌中B细胞的聚集多发生在淋巴滤泡, 可能是B细胞大量增殖导致的细胞聚集。

1.3 TDLN的异质性

实际情况中TDLN会因为其分布位置、发展时间和肿瘤种类不同而具有高度异质性, 其中的特殊微环境和发生的免疫反应、免疫抑制情况会有很大差别。

1.3.1 TDLN的空间异质性

TDLN的分布情况差异较大, 有的离肿瘤很近, 有的较远, 并且与肿瘤之间还间隔着其他的TDLN。这种分布使得不同位置、不同引流情况的TDLN表现不同。其中离肿瘤近的TDLN, 最先接受原发病灶的淋巴液引流, 拥有最强的抗原刺激和最强的免疫抑制, 相反较远的TDLN接近于正常淋巴结。现有的研究^[42]表明, 离肿瘤近的TDLN往往倾向于免疫抑制, 而较远区域的TDLN则因为抗原刺激不强, 免疫反应较弱, 位于中间的TDLN则产生了最强的免疫反应。

1.3.2 TDLN的时间异质性

TDLN的状态也与肿瘤的发展时间、阶段存在关联。一些TDLN的早期变化是暂时的, 随后就会消失, 有一些变化则会在后期进一步放大。RIEDEL等^[9]在肿瘤建模的第4和第11天取材分析TDLN中细胞改变和基因表达, 可以看到不同时期TDLN中各细胞表征不同。如第4天下调了106个基因, 第11天下调了81个基因, 而其中重叠的只有39个。肿瘤的淋巴结转移更是影响TDLN的大事件。转移发生之前肿瘤就着手改造TDLN, 使两者间的淋巴管道增生、TDLN中的HEV增生, 并进一步破坏TDLN的免疫环境, 为转移做好准备^[43-44]。肿瘤细胞的进入、增殖会对TDLN的结构造成很大影响, 并且也带来更直接的抗原刺激和更强的免疫抑制。例如乳腺癌的转移阳性淋巴结中DC细胞成熟度上升, 免疫反应出现上调^[24], 而黑色素瘤的转移阳性淋巴结, 免疫反应则被抑制^[45]。

1.3.3 TDLN因为肿瘤不同而存在差异

正如上文中出现的乳腺癌和黑色素瘤的TDLN对比, 不同的癌症因为其免疫原性、生物学行为的不同也必定造成TDLN各异^[24, 45]。这些异质性的TDLN需要一系列深入的对比研究。

2 靶向TDLN治疗肿瘤

TDLN是人体遏制肿瘤及其进一步发展的战略要地, TDLN是肿瘤特异性免疫细胞的生发中心, 存在着大量被抑制的免疫资源, 这使得TDLN成为免疫治疗的新靶点。利用各种方法靶向TDLN递送药物

可以高效动员 TDLN 中的免疫细胞,并且降低药物的总剂量,降低毒副作用。很多临床前研究中使用的药物剂量对人体是具有毒副作用,如 IL-2,这类药物在临床应用时往往会降低剂量,而这又将影响疗效,靶向 TDLN 给药会是平衡疗效和副作用的有效途径^[46]。靶向给药较为简单的方法是瘤内注射或肿瘤附近皮下给药,因 TDLN 对肿瘤及周边组织的引流作用,药物会被引流入 TDLN 内,使其中的药物浓度升高。针对淋巴系统的运输特点来进行药物设计也是靶向 TDLN 给药的重要方法。现行的主要方式是纳米载体。纳米颗粒的大小、形状、电荷、稳定性等都会影响其在体内的转运情况。适当设计的纳米颗粒可以聚集在淋巴结内发挥作用。YANG 等^[37]设计的 MChSA 胶束纳米粒可以捕获内源性抗原并增强 DC 的抗原摄取以进行个性化免疫治疗。对纳米颗粒的修饰可以进一步提高靶向性,使纳米颗粒迁移到淋巴结的特定亚区或是精准靶向某一类细胞,从而产生更强的抗肿瘤免疫,如 CD40L、CD11c 配体等。除药物载体外,对药物直接进行修饰也可以提高药物在 TDLN 中的浓度。如用 MHA 112(抗外周淋巴结地址素的单克隆抗体)修饰紫杉醇,将药物有效输送到肿瘤、TDLN 和转移灶中^[47]。

除了通过各种方式靶向 TDLN 给药外,还可以针对 TDLN 中一些特有的组织结构和细胞设计治疗方法,以改善 TDLN 的免疫环境。TDLN 中 HEV 会将各类免疫细胞转运到淋巴结中,其高转运率可以加强 TDLN 的抗肿瘤反应,但在多种癌症模型的 TDLN 中,HEV 对细胞的转运率大幅下降。据此设计的全身热疗法[核心温度升高至(39.5±0.5)°C,持续 6 h]可以恢复淋巴结中 HEV 的功能,从而改善 TDLN 中微环境^[48]。淋巴系统引流通道全程被覆着 LEC,有研究表明,其在抑制免疫和恶性细胞转移过程中发挥作用^[49]。VEGFR-2 抗体如雷莫芦单抗和阿昔替尼这两类抗血管生成药可以抑制 LEC 增生、减轻免疫抑制^[50]。

TDLN 也有望作为多种疗法的细胞来源,TDLN 中的 NK 细胞、T 细胞等在激活后往往表现出更好的肿瘤特异性和抗肿瘤能力,而且这些细胞的密度会远远高于外周血。

3 结 语

在临床上,TDLN 特别是离肿瘤近的 TDLN 会在各种肿瘤手术中作为转移途径被清除。对 TDLN 的清理可以减少淋巴结转移、减轻机体的免疫抑制,但同时也会降低免疫治疗的潜在疗效,现在还没有相关研究证明在免疫治疗的背景下清扫的获益大于损

失。放疗和化疗也可能对 TDLN 这种细胞增殖旺盛的组织造成影响,特别是会损伤 TDLN 中驻留的记忆性 T 细胞群体^[51]。减少肿瘤淋巴结转移和保护 TDLN 中免疫资源之间需要重新权衡。上文提到 TDLN 具有相当的异质性,这意味着需要对各种肿瘤各个阶段的不同 TDLN 做系统性的研究,从而在不同疾病情况下采取不同的治疗措施。这会是一项十分庞杂的工作。但有理由相信,在免疫治疗的大背景下,TDLN 越来越受到学者们的注意,这些工作会被医学同僚们逐步完成,对 TDLN 中免疫资源的动员将会成为肿瘤免疫治疗的一项重要措施,TDLN 的相关研究也会为癌症患者带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] GIAMMARILE F, VIDAL-SICART S, PAEZ D, *et al.* Sentinel lymph node methods in breast cancer[J]. *Semin Nucl Med*, 2022, 52(5): 551-560. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2022.01.006.
- [2] KARUNAKARAN M, BARRETO S G. Surgery for pancreatic cancer: current controversies and challenges[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(36): 5135-5162. DOI: 10.2217/fo-2021-0533.
- [3] DU BOIS H, HEIM T A, LUND A W. Tumor-draining lymph nodes: at the crossroads of metastasis and immunity[J/OL]. *Sci Immunol*, 2021, 6(63): eabg3551[2023-03-10]. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg3551>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abg3551.
- [4] HUANG Q, WU X, WANG Z, *et al.* The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8⁺ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes[J]. *Cell*, 2022, 185(22): 4049-4066. DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.020.
- [5] RIEDEL A, HELAL M, PEDRO L, *et al.* Tumor-derived lactic acid modulates activation and metabolic status of draining lymph node stroma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(4): 482-497. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-21-0778.
- [6] COCHRAN A J, HUANG R R, SU A, *et al.* Is sentinel node susceptibility to metastases related to nodal immune modulation?[J]. *Cancer J*, 2015, 21(1): 39-46. DOI: 10.1097/ppo.0000000000000094.
- [7] FRANSEN M F, ARENS R, MELIEF C J M. Local targets for immune therapy to cancer: Tumor draining lymph nodes and tumor microenvironment[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(9): 1971-1976. DOI: 10.1002/ijc.27755.
- [8] ROTMAN J, KOSTER B D, JORDANOVA E S, *et al.* Unlocking the therapeutic potential of primary tumor-draining lymph nodes[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(10): 1681-1688. DOI: 10.1007/s00262-019-02330-y.
- [9] RIEDEL A, SHORTHOUSE D, HAAS L, *et al.* Tumor-induced stromal reprogramming drives lymph node transformation[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(9): 1118-1127. DOI: 10.1038/ni.3492.
- [10] UBELLACKER J M, TASDOGAN A, RAMESH V, *et al.* Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis[J]. *Nature*, 2020, 585(7823): 113-118. DOI: 10.1038/s41586-020-2623-z.
- [11] MARAR C, STARICH B, WIRTZ D. Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(5): 560-570. DOI: 10.1038/s41590-021-00899-0.

- [12] LEARY N, WALSER S, HE Y L, *et al.* Melanoma-derived extracellular vesicles mediate lymphatic remodelling and impair tumour immunity in draining lymph nodes[J/OL]. *J Extracellular Vesicle*, 2022, 11(2): e12197[2023-03-10]. <https://doi.org/10.1002/jev2.12197>. DOI: 10.1002/jev2.12197.
- [13] FRANSEN M F, VAN HALL T, OSSENDORP F. Immune checkpoint therapy: tumor draining lymph nodes in the spotlights [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9401[2023-03-10]. <https://doi.org/10.3390/ijms22179401>. DOI: 10.3390/ijms22179401.
- [14] BLANCHARD L, GIRARD J P. High endothelial venules (HEVs) in immunity, inflammation and cancer[J]. *Angiogenesis*, 2021, 24(4): 719-753. DOI: 10.1007/s10456-021-09792-8.
- [15] DAMMEIJER F, VAN GULIJK M, MULDER E E, *et al.* The PD-1/PD-L1-checkpoint restrains T cell immunity in tumor-draining lymph nodes[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(5): 685-700. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.09.001.
- [16] LEE J H, TORISU-ITAKARA H, COCHRAN A J, *et al.* Quantitative analysis of melanoma-induced cytokine-mediated immunosuppression in melanoma sentinel nodes[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(1): 107-112. DOI: 10.1158/1078-0432.107.11.1.
- [17] LI Y L, CHEN C H, CHEN J Y, *et al.* Single-cell analysis reveals immune modulation and metabolic switch in tumor-draining lymph nodes[J/OL]. *OncoImmunology*, 2020, 9(1): 1830513[2023-03-10]. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2020.1830513>. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1830513.
- [18] LIU Z Y, YU Z Y, CHEN D W, *et al.* Pivotal roles of tumor-draining lymph nodes in the abscopal effects from combined immunotherapy and radiotherapy[J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(10): 971-986. DOI: 10.1002/cac2.12348.
- [19] QUATRINI L, DELLA CHIESA M, SIVORI S, *et al.* Human NK cells, their receptors and function[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(7): 1566-1579. DOI: 10.1002/eji.202049028.
- [20] FRAZAO A, MESSAOUDENE M, NUNEZ N, *et al.* CD16⁺NKG2A^{high} natural killer cells infiltrate breast cancer-draining lymph nodes[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 208-218. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-18-0085.
- [21] VULETIĆ A, JURISIĆ V, JOVANIĆ I, *et al.* Distribution of several activating and inhibitory receptors on CD3⁺CD56⁺ NK cells in regional lymph nodes of melanoma patients[J]. *J Surg Res*, 2013, 183(2): 860-868. DOI: 10.1016/j.jss.2013.02.025.
- [22] MESSAOUDENE M, FREGNI G, FOURMENTRAUX-NEVES E, *et al.* Mature cytotoxic CD56bright/CD16⁺ natural killer cells can infiltrate lymph nodes adjacent to metastatic melanoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(1): 81-92. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-1303.
- [23] BROZ M L, BINNEWIES M, BOLDAJIPOUR B, *et al.* Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 638-652. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.09.007.
- [24] MATSUURA K, YAMAGUCHI Y, UENO H, *et al.* Maturation of dendritic cells and T-cell responses in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(6): 1227-1236. DOI: 10.1002/cncr.21729.
- [25] BINNEWIES M, MUJAL A M, POLLACK J L, *et al.* Unleashing type-2 dendritic cells to drive protective antitumor CD4⁺ T cell immunity[J]. *Cell*, 2019, 177(3): 556-571. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.005.
- [26] MOUSSION C, GIRARD J P. Dendritic cells control lymphocyte entry to lymph nodes through high endothelial venules[J]. *Nature*, 2011, 479(7374): 542-546. DOI: 10.1038/nature10540.
- [27] JALKANEN S, SALMI M. Lymphatic endothelial cells of the lymph node[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(9): 566-578. DOI: 10.1038/s41577-020-0281-x.
- [28] TORCELLAN T, HAMPTON H R, BAILEY J, *et al.* *In vivo* photolabeling of tumor-infiltrating cells reveals highly regulated egress of T-cell subsets from tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(22): 5677-5682. DOI: 10.1073/pnas.1618446114.
- [29] CHANDRASEKARAN S, KING M R. Microenvironment of tumor-draining lymph nodes: opportunities for liposome-based targeted therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(11): 20209-20239. DOI: 10.3390/ijms151120209.
- [30] JUNEJA V R, MCGUIRE K A, MANGUSO R T, *et al.* PD-L1 on tumor cells is sufficient for immune evasion in immunogenic tumors and inhibits CD8 T cell cytotoxicity[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(4): 895-904. DOI: 10.1084/jem.20160801.
- [31] ALONSO R, FLAMENT H, LEMOINE S, *et al.* Induction of anergic or regulatory tumor-specific CD4⁺ T cells in the tumor-draining lymph node[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2113. DOI: 10.1038/s41467-018-04524-x.
- [32] BLANK C U, HAINING W N, HELD W, *et al.* Defining 'T cell exhaustion' [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(11): 665-674. DOI: 10.1038/s41577-019-0221-9.
- [33] SCHENKEL J M, HERBST R H, CANNER D, *et al.* Conventional type I dendritic cells maintain a reservoir of proliferative tumor-antigen specific TCF-1⁺ CD8⁺ T cells in tumor-draining lymph nodes[J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2338-2353. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.08.026.
- [34] ZHANG N, LI G, WANG L W, *et al.* TGF- β -dependent lymphoid tissue residency of stem-like T cells limits the response to tumor vaccine[J/OL]. *J Immunol*, 2022, 208(1_Supplement): 63.03[2023-03-10]. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.208.supp.63.03>. DOI: 10.4049/jimmunol.208.supp.63.03.
- [35] FRANSEN M F, SCHOONDERWOERD M, KNOPF P, *et al.* Tumor-draining lymph nodes are pivotal in PD-1/PD-L1 checkpoint therapy [J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(23): e124507[2023-03-10]. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124507>. DOI: 10.1172/jci.insight.124507.
- [36] ALI ZIRAKZADEH A, MARITS P, SHERIF A, *et al.* Multiplex B cell characterization in blood, lymph nodes, and tumors from patients with malignancies[J]. *J Immunol*, 2013, 190(11): 5847-5855. DOI: 10.4049/jimmunol.1203279.
- [37] YANG X, YU T, ZENG Y, *et al.* Tumor-draining lymph node targeting chitosan micelles as antigen-capturing adjuvants for personalized immunotherapy[J/OL]. *Carbohydr Polym*, 2020, 240: 116270[2023-03-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116270>. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116270.
- [38] DILILLO D J, YANABA K, TEDDER T F. B cells are required for optimal CD4⁺ and CD8⁺ T cell tumor immunity: therapeutic B cell depletion enhances B16 melanoma growth in mice[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 4006-4016. DOI: 10.4049/jimmunol.0903009.
- [39] QIN Z H, RICHTER G, SCHÜLER T, *et al.* B cells inhibit induction of T cell-dependent tumor immunity[J]. *Nat Med*, 1998,

- 4(5): 627-630. DOI: 10.1038/nm0598-627.
- [40] GU Y, LIU Y F, FU L, *et al.* Tumor-educated B cells selectively promote breast cancer lymph node metastasis by HSPA4-targeting IgG[J]. *Nat Med*, 2019, 25(2): 312-322. DOI: 10.1038/s41591-018-0309-y.
- [41] GANTI S N, ALBERSHARDT T C, IRITANI B M, *et al.* Regulatory B cells preferentially accumulate in tumor-draining lymph nodes and promote tumor growth[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12255[2023-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193241/>. DOI: 10.1038/srep12255.
- [42] COCHRAN A J, PIHL E, WEN D R, *et al.* Zoned immune suppression of lymph nodes draining malignant melanoma: histologic and immunohistologic studies[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1987, 78(3): 399-405. DOI: 10.1093/jnci/78.3.399.
- [43] ZUCKERMAN N S, YU H X, SIMONS D L, *et al.* Altered local and systemic immune profiles underlie lymph node metastasis in breast cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(11): 2537-2547. DOI: 10.1002/ijc.27933.
- [44] CHUNG M K, DO I G, JUNG E, *et al.* Lymphatic vessels and high endothelial venules are increased in the sentinel lymph nodes of patients with oral squamous cell carcinoma before the arrival of tumor cells[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(5): 1595-1601. DOI: 10.1245/s10434-011-2154-9.
- [45] MA M W, MEDICHERLA R C, QIAN M, *et al.* Immune response in melanoma: an in-depth analysis of the primary tumor and corresponding sentinel lymph node[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(7): 1000-1010. DOI: 10.1038/modpathol.2012.43.
- [46] MELERO I, CASTANON E, ALVAREZ M, *et al.* Intratumoural administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9): 558-576. DOI: 10.1038/s41571-021-00507-y.
- [47] JIANG L, JUNG S, ZHAO J, *et al.* Simultaneous targeting of primary tumor, draining lymph node, and distant metastases through high endothelial venule-targeted delivery[J/OL]. *Nano Today*, 2021, 36: 101045[2023-03-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101045>. DOI: 10.1016/j.nantod.2020.101045.
- [48] MUHITCH J B. Overcoming obstacles to Naïve T lymphocyte trafficking in anti-tumor immunity[D]. Buffalo: State University of New York at Buffalo, 2013.
- [49] FLETCHER A L, MALHOTRA D, TURLEY S J. Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(1): 12-18. DOI: 10.1016/j.it.2010.11.002.
- [50] SONG K, HERZOG B H, SHENG M J, *et al.* Lenalidomide inhibits lymphangiogenesis in preclinical models of mantle cell lymphoma [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(24): 7254-7264. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-0750.
- [51] MICHAEL I, Koukourakis, . Tumor draining lymph nodes, immune response, and radiotherapy: towards a revisal of therapeutic principles [J/OL]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188704[2023-03-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188704>. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188704.

[收稿日期] 2023-02-11

[修回日期] 2023-06-16

[本文编辑] 向正华