

肿瘤引流淋巴结免疫抑制微环境形成机制及靶向治疗研究进展

李行^{1*}, 周丽^{2#}

¹重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆

²金凤实验室, 重庆

收稿日期: 2025年11月13日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月23日

摘要

肿瘤引流淋巴结(TDLN)是抗肿瘤免疫调控的核心部位。TDLN不仅是诱导肿瘤免疫应答的关键场所, 更是介导免疫检查点抑制剂响应的重要部位。当前, 领域内的研究多聚焦于肿瘤局部免疫抑制微环境的形成机制及其导致免疫治疗耐药的机制及干预策略, 而针对TDLN免疫抑制调控网络的系统性探索较为薄弱。然而, 越来越多的研究表明, 在肿瘤驯化下TDLN内免疫抑制微环境的形成是肿瘤逃逸免疫监视的关键环节: 如调节性T细胞、调节性B细胞、调节性树突状细胞等免疫抑制细胞在此构建免疫抑制微环境, 直接影响T细胞活化及分化路径, 进而驱动肿瘤免疫逃逸, 最终显著削弱免疫检查点抑制剂疗效。本文聚焦TDLN这一被忽视的免疫调控关键环节, 以其免疫抑制微环境的形成机制为重点, 并总结基于TDLN为靶点的治疗策略, 为深入理解肿瘤免疫检查点抑制剂疗法的耐药机制、开发新型免疫检查点抑制剂联合治疗策略提供理论依据。

关键词

肿瘤引流淋巴结, 免疫逃逸, 免疫检查点抑制剂, 免疫治疗

Research Progress on the Formation Mechanism of Immune Suppression Microenvironment in Tumor-Draining Lymph Nodes and Targeted Therapy

Hang Li^{1*}, Li Zhou^{2#}

¹School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李行, 周丽. 肿瘤引流淋巴结免疫抑制微环境形成机制及靶向治疗研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2026, 16(1): 41-47. DOI: [10.12677/wjcr.2026.161006](https://doi.org/10.12677/wjcr.2026.161006)

Abstract

Tumor-draining lymph nodes (TDLNs) serve as a central hub for regulating anti-tumor immunity. They are not only key loci for inducing tumor immune responses but also critical sites mediating the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs). Currently, most research in the field focuses on the formation mechanisms of the local immunosuppressive tumor microenvironment, as well as the mechanisms underlying immunotherapy resistance and corresponding intervention strategies. However, systematic exploration of the immunosuppressive regulatory network within TDLNs remains insufficient. Nevertheless, a growing body of evidence indicates that the formation of an immunosuppressive microenvironment in TDLNs under tumor conditioning is a pivotal step for tumors to escape immune surveillance. For instance, immunosuppressive cells such as regulatory T cells (Tregs), regulatory B cells (Bregs), and regulatory dendritic cells (DCregs) accumulate here to establish an immunosuppressive microenvironment. This directly impairs T cell activation and differentiation pathways, thereby driving tumor immune evasion and ultimately significantly compromising the therapeutic efficacy of ICIs. Focusing on TDLNs—this overlooked key node in immune regulation—this review emphasizes the formation mechanisms of their immunosuppressive microenvironment and summarizes TDLN-targeted therapeutic strategies. It aims to provide a theoretical basis for a deeper understanding of the resistance mechanisms to tumor ICI therapy and the development of novel combination therapeutic strategies involving ICIs.

Keywords

Tumor-Draining Lymph Nodes, Immune Evasion, Immune Checkpoint Inhibitors, Immunotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肿瘤免疫治疗是继手术、放化疗、靶向治疗外最具前景的肿瘤治疗手段。尤其以靶向 PD-1 及 PD-L1 为代表的免疫检查点抑制剂 (ICI) 已广泛应用于多种实体肿瘤治疗, 并取得了令人瞩目的临床疗效[1]。ICI 治疗旨在激活肿瘤微环境 (TME) 中的耗竭 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤作用, 进而实现杀伤肿瘤细胞的抗肿瘤效果。然而, 大量数据显示, ICI 治疗在临床实践中面临巨大挑战: 由于原发性耐药使得仅 220%~40% 患者能够响应 ICI 治疗[2]; 且即使响应的患者由于继发性耐药等因素也很难从 ICI 治疗中持续获益。因此, 深入解析 ICI 治疗耐药背后的免疫学机制、开发 ICI 治疗增敏策略成为领域内的研究热点。

随着研究的深入, 肿瘤引流淋巴结 (TDLN) 在 ICI 治疗中的关键作用逐渐凸显。研究表明, ICI 的疗效发挥不仅仅依赖 TME 中耗竭 CD8⁺ T 细胞功能扭转, 并且尤其依赖于在淋巴结部位 CD8⁺ T 细胞活化环节, 即源源不断地活化 CD8⁺ T 细胞从淋巴结部位向肿瘤局部持续输入。更有研究揭示对 ICI 治疗响应的关键效应细胞, 即肿瘤抗原特异性的记忆 CD8⁺ T 细胞位于 TDLN 内, 其数量及状态直接决定了患者是否响应 ICI 治疗及疗效。由此可见, TDLN 是作为 CD8⁺ T 细胞抗肿瘤免疫循环的核心环节, 在 ICI 治疗中发挥着决定性作用。然而, 研究显示, 随着肿瘤演进, 肿瘤通过不断重塑 TDLN 免疫微环境, 调控免疫

细胞分化及功能状态等, 调节性 T 细胞(Tregs)、调节性 B 细胞(Bregs)、调节性树突状细胞(mregDC)等免疫抑制细胞组成的免疫抑制微环境[3], 这些细胞通过产生大量的如免疫抑制因子或通过高表达共抑制分子等方式显著抑制 CD8⁺ T 细胞的活化, 进而介导抗肿瘤免疫耐受[4]。此外, TDLN 作为肿瘤细胞转移的前哨部位, 转移的肿瘤细胞也可通过产生大量的血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-10 (IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)等诱导 Tregs、Bregs、mregDC 等细胞增殖, 加速免疫抑制微环境形成, 抑制 CD8⁺ T 细胞抗肿瘤免疫应答, 最终导致 ICI 治疗抵抗。

当前, 领域内的研究多聚焦于肿瘤局部免疫抑制微环境的形成机制及其导致免疫治疗耐药的机制及干预策略, 而针对 TDLN 免疫抑制调控网络的系统性探索较为薄弱。因此, 深入探究 TDLN 免疫抑制微环境的形成机制, 对于理解肿瘤免疫逃逸、提高免疫治疗效率以及发展新型免疫治疗策略具有至关重要的意义。本文梳理了 TDLN 在抗肿瘤免疫应答中的关键作用, 以肿瘤重塑下免疫抑制微环境的形成机制为重点, 并总结了基于 TDLN 为靶点的免疫治疗优化策略的一些思考, 为肿瘤免疫治疗提供新参考。

2. TDLN 在抗肿瘤免疫应答中的关键作用

肿瘤免疫循环是指肿瘤抗原释放、抗原提呈细胞提呈抗原后在 TDLN 内激活 CD8⁺ T 细胞、活化的 CD8⁺ T 细胞进而迁移至肿瘤部位, 并在此杀伤肿瘤细胞[5]。其中, 树突状细胞捕获肿瘤抗原后, 通过淋巴管道迁移至 TDLN, 通过 MHC-抗原肽复合物与 T 细胞受体(TCR)结合, 并提供共刺激信号(如 CD80/CD86-CD28), 启动初始 CD8⁺ T 细胞向抗原特异性效应 CD8⁺ T 细胞的分化与扩增[6]。因此, 肿瘤引流淋巴结作为机体抗肿瘤免疫应答的核心枢纽, 是启动“肿瘤免疫循环”的关键部位。近年针对 ICI 疗效机制的研究进一步凸显了 TDLN 的核心地位。研究表明, ICI 治疗后, 肿瘤组织内新生的抗原特异性 CD8⁺ T 细胞不仅来自肿瘤部位既存的 CD8⁺ T 细胞, 并且更多地依赖于 TDLN 中持续生成的效应 CD8⁺ T 细胞库[7]。且研究表明, ICI 治疗可通过阻断 TDLN 内 PD-1/PD-L1 信号通路介导的免疫抑制, 促进 CD8⁺ T 细胞的活化与记忆 T 细胞形成, 为 TME 提供持续的“免疫效应细胞补给”。此外, 近年来的多项研究打破了领域内 ICI 治疗的关键响应细胞来自肿瘤组织微环境中 T 细胞前体(Tpex)细胞的传统观点[8]。ICI 治疗后, 肿瘤局部抗原特异性 CD8⁺ T 细胞出现全新的 TCR 增值, ICI 治疗响应很大程度依赖 TDLN 持续补充的 CD8⁺ T 细胞。此外, 有研究者通过实验直接揭示肿瘤演进至中晚期, 其 TDLN 中的 CD8⁺ T 细胞活化出现明显障碍[9]。最近有研究表明, ICI 治疗后位于 TDLN 的肿瘤特异性记忆 CD8⁺ T 细胞(TdLN-TTSM)扩增分化为 Tpex 并迁移至肿瘤局部发挥抗癌作用; 且 TdLN-TTSM 数量及状态直接决定 ICI 治疗疗效[10]。以上研究凸显了 TDLN 在抗肿瘤免疫及 ICI 治疗响应中的关键地位, 深入研究其免疫微环境对解析免疫抑制机制及耐药至关重要。

3. TDLN 部位免疫抑制微环境的形成机制

随着肿瘤演进, 肿瘤细胞通过多种复杂调控途径重塑 TDLN, 使其成为促肿瘤的关键部位。具体而言, 肿瘤通过诱导 TDLN 的细胞构成发生异常改变, 调控 TDLN 微环境中的免疫细胞生物学功能, 最终将其转化为富集 Tregs、Bregs 及 mregDC 等免疫抑制性细胞的特殊微环境; 这些免疫抑制细胞通过大量分泌 IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子及高表达 PD-L1、CTLA-4 等共抑制分子等, 显著阻滞 CD8⁺ T 细胞的活化、增殖与效应功能, 最终削弱机体抗肿瘤免疫应答能力, 为肿瘤逃避免疫监视、ICI 治疗抵抗提供条件。

Tregs 作为肿瘤免疫抑制的经典细胞亚群, 高表达 CTLA-4、PD-1、LAG-3 等免疫检查点分子, 在肿瘤重塑 TDLN 免疫抑制微环境中发挥关键作用[11]。研究显示, 在头颈部肿瘤、黑色素瘤等多种肿瘤中, Tregs 的浸润程度与患者不良预后密切相关。且相较于肿瘤微环境, 位于 TDLN 中的 Tregs 其免疫抑制特

性更为显著, 主要表现为高表达 CTLA-4、PD-1 等共抑制分子; 分泌大量以 TGF- β 、IL-10 等为代表的免疫抑制因子; 通过阻断 CD8⁺ T 细胞的鞘氨醇-1-磷酸受体 1 (S1P1) 表达抑制其迁移至肿瘤局部, 进而显著抑制肿瘤局部 CD8⁺ T 细胞浸润[12]。此外, Tregs 还可通过摄取大量的乳酸进而高表达 PD-1, 导致如 PD-1 抗体等 ICI 治疗抵抗。同时, 也有研究显示, Treg 在 TDLN 中也并非仅发挥免疫抑制作用, 当清除 Tregs 后 TDLN 正常功能受到明显破坏, 进而损害 CD8⁺ T 细胞募集与抗癌免疫应答, 反而促进肿瘤进程[13]。

Bregs 是新近发现的一群全新 B 细胞群体, 主要由肿瘤细胞分泌的 IL-6、BAFF (B 细胞活化因子) 及 TGF- β 等通过激活 STAT3、NF- κ B 通路, 诱导外周 B 细胞分化而来[14]。随着肿瘤演进, Bregs 在 TDLN 中显著富集, 并通过分泌大量如 IL-10、TGF- β 、IL-35 等抑制性细胞因子介导 TDLN 部位的免疫耐受, 削弱抗癌免疫应答。TDLN 内异常淋巴管新生可增强 Bregs 的淋巴迁移效率, 且优先定植于 TDLN 的 T-B 细胞交界区, 便于与 T 细胞互作发挥抑制功能[15]。Bregs 通过释放大量的 TGF- β 1, 促进 TDLN 内 Tregs 的分化与稳定, 形成“Breg-Treg”抑制正反馈。部分 Bregs 还可分泌 IL-35, 通过 IL-35R 信号诱导 CD4⁺ T 细胞向 iTregs 转化, 进一步扩大免疫抑制细胞群体[16]。此外, 研究显示, Bregs 在调控 CD4⁺ T 细胞分化方面具有显著作用。一方面, Bregs 能够直接抑制 Th17 细胞与 Th1 细胞的功能活性, 显著减少这两种效应性 T 细胞分泌 IL-17、IFN- γ 等促炎细胞因子, 这些细胞因子是激活抗肿瘤免疫、增强免疫细胞杀伤肿瘤能力的关键分子。另一方面, Bregs 可通过依赖 IL-10 的特异性调控机制, 靶向阻滞初始 T 细胞向 Th17 细胞分化成熟, 减少 Th17 细胞群体数量及其效应功能发挥[17]。总之, Bregs 作为特殊的免疫调节性 B 细胞, 是 TDLN 免疫抑制微环境中的关键细胞群体, 为肿瘤逃避免疫监视、ICI 治疗抵抗发挥着至关重要的作用。

树突状细胞(DCs)是机体抗癌免疫应答中最为重要的专职抗原递呈细胞, 其捕获肿瘤抗原后迁移至 TDLN, 并在此激活初始 CD8⁺ T 细胞, 是抗癌免疫循环中最为关键的环节。然而, 在肿瘤相关因子调控下 DCs 功能受到显著影响, 主要表现为成熟受抑、共刺激分子表达显著降低、且其抗原提呈能力显著受损。不仅如此, 在 II 型干扰素的作用下, DC 细胞显著上调 PD-L1 表达, 在肿瘤局部或 TDLN 中显著抑制 CD8⁺ T 细胞活化及效应[18][19]。研究揭示, 在头颈癌等患者 TDLN 中 PD-L1⁺ cDC1 比例升高与 CD8⁺ T 细胞终末耗竭、肿瘤转移及复发风险显著正相关[20]。近年来, 随着单细胞测序技术出现, 研究者在 TDLN 中发现一群具有免疫调节作用的特殊 DC 细胞, 主要特征为同时高表达如 PD-L1、PD-L2 等免疫调节分子及 CD40 等 DC 成熟相关分子, 其感知和捕获抗原能力受限, 该群细胞被定义为富含免疫调节分子的调节性 DC (mregDC)。该群细胞不仅通过产生招募 Tregs, 形成一个以 mregDC-Treg 互作的免疫抑制性淋巴生态位, 显著削弱 CD8⁺ T 细胞抗癌免疫应答启动及效应发挥[21]。此外, mregDC 可抑制相邻 DC 细胞抗原呈递功能、阻止其活化 CD8⁺ T 细胞; 并促进 Tregs 和 Th2 分化及扩增[22]。由此可见, TDLN 中 DC 具有组成及功能的高度异质性, 与 CD8⁺ T 细胞的调控网络极为复杂。

综上所述, 在肿瘤调控下, 富集 Tregs、Bregs 及 mregDC 等免疫抑制性细胞的 TDLN 免疫抑制微环境逐渐形成, 显著削弱 CD8⁺ T 细胞抗癌免疫应答的起始环节, 最终显著削弱 ICI 治疗疗效。特异性清除 TDLN 中的免疫抑制细胞或逆转其免疫抑制表型, 有望成为肿瘤免疫治疗的潜在新方向, 但这一策略的临床转化仍面临巨大挑战。

4. 基于 TDLN 的免疫治疗策略

4.1. 肿瘤淋巴结清扫术的获益与风险

手术治疗作为早期肿瘤患者的主要治疗手段, 在切除恶性肿瘤的同时, 通常会进行淋巴结清扫以减少转移风险[23]。然而, 随着对 TDLN 免疫抑制微环境的形成机制及其免疫功能复杂性的深入认识, 淋巴结清扫术的临床价值正面临越来越多的争议。多项研究显示, 淋巴结清扫并未为肿瘤患者带来显著的

生存获益[24][25]。例如,在食管癌患者中,接受淋巴结清扫的患者五年总体死亡率并未显著改善;类似地,子宫内腺癌患者的预后也与是否实施盆腔淋巴结清扫术无显著相关性。这些研究表明了传统的淋巴结清扫可能并不是最适用的治疗手段。

近年研究发现, TDLN 中存在如肿瘤抗原特异性记忆 CD8⁺ T 细胞(TTSM)等关键免疫细胞群体,它们对免疫治疗的响应至关重要[26]。广泛清扫淋巴结可能会清除这类具有保护性免疫功能的细胞群体,破坏局部免疫微环境的结构与功能完整性,进而削弱机体对免疫治疗的反应能力,甚至在某些情况下对预后产生不利影响。所以, TDLN 在肿瘤生长与免疫调控中具有功能多样性和细胞组分异质性,且随肿瘤演进呈现动态变化。未来需开展更系统、精准的研究,以区分不同患者和不同淋巴结状态下的免疫功能差异,为临床淋巴结清扫策略的个体化应用提供可靠依据。

4.2. 靶向 TDLN 中免疫抑制细胞的治疗策略

TDLN 作为肿瘤免疫调控的关键场所,其中存在的调节性 T 细胞、调节性 B 细胞、调节性 DC 细胞等免疫抑制细胞群体,构成了局部免疫抑制微环境,显著影响抗肿瘤治疗的效果。近年来研究表明,在治疗过程中同时干预肿瘤局部和 TDLN 内的免疫抑制状态,可显著增强治疗效果[27]。在动物实验中,已观察到联合干预的潜力。例如,在 B16 黑色素瘤小鼠模型中,CTLA-4 与 PD-L1 联合阻断较单一阻断更能提高肿瘤内 CD8⁺ T 细胞与 Tregs 的比例,显示出更强的抗肿瘤活性[28]。尽管 CTLA-4 或 PD-1 抑制剂单药治疗的反应率有限,但二者联合在多种恶性肿瘤(如肺癌、结直肠癌、肾细胞癌和黑色素瘤)中均显示出协同作用,显著提升患者的总生存率[29]。临床数据表明,单抗药物与靶向表达免疫细胞的疫苗联合使用使绝大多数的患者产生了相应的免疫反应[30]。这些结果提示,联合靶向 TDLN 内的免疫抑制微环境与肿瘤局部治疗可能成为增强癌症治疗效果的重要方向。因此,基于 TDLN 在抗肿瘤免疫中的关键地位,未来治疗策略应注重对其免疫调节功能的协同干预,以突破当前肿瘤免疫治疗的疗效瓶颈。

4.3. TDLN 来源的 TTSM 细胞为过继细胞疗法提供种子细胞

TDLN 提供了丰富的肿瘤反应性淋巴细胞,可用于过继细胞疗法(ACT),这避免了切除自体肿瘤,而没有与使用自体肿瘤或抗单克隆抗体相关的挑战和缺点[31]。该疗法通过体外扩增患者自体肿瘤反应性淋巴细胞并回输体内,利用其抗原特异性杀伤能力清除肿瘤细胞,在黑色素瘤、淋巴瘤等恶性肿瘤中已展现临床疗效。然而,传统 ACT 的种子细胞主要来源于肿瘤浸润淋巴细胞或外周血淋巴细胞,二者均存在显著局限,制约了治疗效果的提升;而肿瘤引流淋巴结因富含功能性肿瘤反应性淋巴细胞,且无需侵袭性切除自体肿瘤组织,已成为 ACT 领域极具潜力的新型细胞来源,尤其是其中的肿瘤抗原特异性记忆 CD8⁺ T 细胞,为突破传统 ACT 瓶颈提供了关键解决方案[32]。TDLN 作为肿瘤与免疫系统早期互作的关键器官,其独特的免疫微环境使其具备传统来源无法比拟的优势,成为 ACT 种子细胞的理想“储备库”。

TDLN 来源的 TTSM 细胞凭借其高抗原特异性、强增殖能力、低耗竭特征以及对 ICI 的敏感性,显著优于传统 ACT 的种子细胞,为突破 ACT 疗效瓶颈提供了新型解决方案。

5. 结论

TDLN 作为机体抗肿瘤免疫应答的关键场所,在启动 CD8⁺ T 细胞介导的适应性免疫反应以及 ICI 疗效中发挥不可替代的核心作用。然而,肿瘤细胞可通过主动调控 TDLN 构建免疫抑制微环境以实现免疫逃逸与转移。

当前,基于 TDLN 的新型治疗策略已成为肿瘤免疫治疗领域的研究热点。在过继细胞治疗领域,TDLN 来源的 TTSM 细胞展现出显著优势。尽管 TDLN 靶向疗法潜力显著,但其临床转化仍面临多重挑战。如在药物递送层面,TDLN 的淋巴屏障及免疫抑制微环境导致药物递送效率低下。未来要推动这些疗

法的发展, 必须更深入理解 TDLN 的可塑性机制, 并积极探索联合治疗策略, 以提升癌症免疫治疗的整体疗效。

致谢

感谢为本文提出修改意见的所有老师。

参考文献

- [1] Fujimura, T., Muto, Y. and Asano, Y. (2022) Immunotherapy for Melanoma: The Significance of Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Advanced Melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 15720. <https://doi.org/10.3390/ijms232415720>
- [2] Alrabadi, N.N., Abushukair, H.M., Ababneh, O.E., Syaj, S.S., Al-Horani, S.S., Qarqash, A.A., *et al.* (2021) Systematic Review and Meta-Analysis Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Melanoma Patients with Anti-PD-1 Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Oncology*, **23**, 1885-1904. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02598-6>
- [3] Reticker-Flynn, N.E. and Engleman, E.G. (2023) Lymph Nodes: At the Intersection of Cancer Treatment and Progression. *Trends in Cell Biology*, **33**, 1021-1034. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.04.001>
- [4] Campisi, M., Shelton, S.E., Chen, M., Kamm, R.D., Barbie, D.A. and Knelson, E.H. (2022) Engineered Microphysiological Systems for Testing Effectiveness of Cell-Based Cancer Immunotherapies. *Cancers*, **14**, Article No. 3561. <https://doi.org/10.3390/cancers14153561>
- [5] Peggs, K.S., Quezada, S.A. and Allison, J.P. (2008) Cell Intrinsic Mechanisms of T-Cell Inhibition and Application to Cancer Therapy. *Immunological Reviews*, **224**, 141-165. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2008.00649.x>
- [6] Saddawi-Konefka, R., Schokrpur, S. and Gutkind, J.S. (2024) Let It Be: Preserving Tumor-Draining Lymph Nodes in the Era of Immuno-Oncology. *Cancer Cell*, **42**, 930-933. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.05.015>
- [7] Zhang, F., Bai, H., Gao, R., Fei, K., Duan, J., Zhang, Z., *et al.* (2020) Dynamics of Peripheral T Cell Clones during PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **69**, 2599-2611. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02642-4>
- [8] Messmer, J.M., Effern, M. and Hölzel, M. (2023) From T_{pex} to T_{ex}: A Journey through CD8⁺ T Cell Responses in Cancer Immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 331. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01595-1>
- [9] Gan, L., Lu, T., Lu, Y., Song, H., Zhang, J., Zhang, K., *et al.* (2024) Endosialin-Positive CAFs Promote Hepatocellular Carcinoma Progression by Suppressing CD8⁺ T Cell Infiltration. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e009111. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009111>
- [10] Huang, Q., Xu, L. and Ye, L. (2025) Functional Subsets of Tumor-Specific CD8⁺ T Cells in Draining Lymph Nodes and Tumor Microenvironment. *Current Opinion in Immunology*, **92**, Article ID: 102506. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2024.102506>
- [11] Toker, A. and Ohashi, P.S. (2019) Expression of Costimulatory and Inhibitory Receptors in FoxP3⁺ Regulatory T Cells within the Tumor Microenvironment: Implications for Combination Immunotherapy Approaches. *Advances in Cancer Research*, **144**, 193-261.
- [12] Fan, J., Ho, H. and Chiang, B. (2024) Characterization of Novel CD8⁺ Regulatory T Cells and Their Modulatory Effects in Murine Model of Inflammatory Bowel Disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **81**, Article No. 327. <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05378-x>
- [13] Hindley, J.P., Jones, E., Smart, K., Bridgeman, H., Lauder, S.N., Ondondo, B., *et al.* (2012) T-Cell Trafficking Facilitated by High Endothelial Venules Is Required for Tumor Control after Regulatory T-Cell Depletion. *Cancer Research*, **72**, 5473-5482. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-1912>
- [14] Saleh, R. and Elkord, E. (2020) Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy: Role of Tumor-Mediated Immunosuppression. *Seminars in Cancer Biology*, **65**, 13-27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.07.017>
- [15] Baba, Y., Saito, Y. and Kotetsu, Y. (2019) Heterogeneous Subsets of B-Lineage Regulatory Cells (Breg Cells). *International Immunology*, **32**, 155-162. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz068>
- [16] Matsumura, Y., Watanabe, R. and Fujimoto, M. (2022) Suppressive Mechanisms of Regulatory B Cells in Mice and Humans. *International Immunology*, **35**, 55-65. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxac048>
- [17] Chen, Q., Lai, L., Chi, X., Lu, X., Wu, H., Sun, J., *et al.* (2020) CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} B Cell Dysfunction in Primary Biliary Cholangitis. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 3019378. <https://doi.org/10.1155/2020/3019378>

- [18] Tran Janco, J.M., Lamichhane, P., Karyampudi, L. and Knutson, K.L. (2015) Tumor-Infiltrating Dendritic Cells in Cancer Pathogenesis. *The Journal of Immunology*, **194**, 2985-2991. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403134>
- [19] Hassannia, H., Ghasemi Chaleshtari, M., Atyabi, F., Nosouhian, M., Masjedi, A., Hojjat-Farsangi, M., *et al.* (2019) Blockage of Immune Checkpoint Molecules Increases T-Cell Priming Potential of Dendritic Cell Vaccine. *Immunology*, **159**, 75-87. <https://doi.org/10.1111/imm.13126>
- [20] Horton, J.D., Knochelmann, H.M., Day, T.A., Paulos, C.M. and Neskey, D.M. (2019) Immune Evasion by Head and Neck Cancer: Foundations for Combination Therapy. *Trends in Cancer*, **5**, 208-232. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.02.007>
- [21] Gkoutidi, A.O., Garnier, L., Dubrot, J., Angelillo, J., Harlé, G., Brighouse, D., *et al.* (2021) MHC Class II Antigen Presentation by Lymphatic Endothelial Cells in Tumors Promotes Intratumoral Regulatory T Cell-Suppressive Functions. *Cancer Immunology Research*, **9**, 748-764. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-20-0784>
- [22] Sharma, M.D., Baban, B., Chandler, P., Hou, D., Singh, N., Yagita, H., *et al.* (2007) Plasmacytoid Dendritic Cells from Mouse Tumor-Draining Lymph Nodes Directly Activate Mature Tregs via Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 2570-2582. <https://doi.org/10.1172/jci31911>
- [23] Ibrahim, S.A., Ahmed, A.N.A., Elserly, H.A. and Darahem, I.M.H. (2020) Elective Neck Dissection in T1/T2 Oral Squamous Cell Carcinoma with N0 Neck: Essential or Not? A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **277**, 1741-1752. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05866-3>
- [24] Wang, J., Chen, R., Li, J. and Lu, X. (2020) The Individualized Significance of Lymphadenectomy across All Age Groups and Histologies in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **302**, 1441-1450. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05772-3>
- [25] Giuliano, A.E., Ballman, K., McCall, L., Beitsch, P., Whitworth, P.W., Blumencranz, P., *et al.* (2016) Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: Long-Term Follow-Up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Annals of Surgery*, **264**, 413-420. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001863>
- [26] Feng, Y., Lu, Q., Dong, Y., Chen, J., Zhao, Y., Xu, L., *et al.* (2025) Survival Benefits in Non-Small Cell Lung Cancer during the Immune Checkpoint Inhibitor Era: Integrating Lymph Node Burden for Prognostic Precision. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 3363-3377. <https://doi.org/10.21037/tlcr-2025-447>
- [27] Munn, D.H. and Mellor, A.L. (2006) The Tumor-Draining Lymph Node as an Immune-Privileged Site. *Immunological Reviews*, **213**, 146-158. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2006.00444.x>
- [28] Duraiswamy, J., Kaluza, K.M., Freeman, G.J. and Coukos, G. (2013) Dual Blockade of PD-1 and CTLA-4 Combined with Tumor Vaccine Effectively Restores T-Cell Rejection Function in Tumors. *Cancer Research*, **73**, 3591-3603. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-4100>
- [29] Shi, L.Z., Goswami, S., Fu, T., Guan, B., Chen, J., Xiong, L., *et al.* (2019) Blockade of CTLA-4 and PD-1 Enhances Adoptive T-Cell Therapy Efficacy in an Icos-Mediated Manner. *Cancer Immunology Research*, **7**, 1803-1812. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-18-0873>
- [30] Lorentzen, C.L., Kjeldsen, J.W., Ehrnrooth, E., Andersen, M.H. and Marie Svane, I. (2023) Long-Term Follow-Up of Anti-PD-1 Naïve Patients with Metastatic Melanoma Treated with IDO/PD-L1 Targeting Peptide Vaccine and Nivolumab. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e006755. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006755>
- [31] Haynes, C., Graham, L. and Bear, H.D. (2024) Adoptive Immunotherapy with Cells from Tumor-Draining Lymph Nodes Activated and Expanded *In Vitro*. *Methods in Cell Biology*, **183**, 355-380.
- [32] Contreras, A., Beems, M.V., Tatar, A.J., Sen, S., Srinand, P., Suresh, M., *et al.* (2018) Co-Transfer of Tumor-Specific Effector and Memory CD8⁺ T Cells Enhances the Efficacy of Adoptive Melanoma Immunotherapy in a Mouse Model. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **6**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0358-2>