



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.06.04

文章编号: 2095-1264(2021)06-0673-07

## 三级淋巴结构在常见恶性肿瘤中的研究进展

朱甜, 王佑权\*

(南华大学附属第二临床学院, 湖南 衡阳, 421000)

**摘要:** 免疫系统在肿瘤的发生和发展中起着关键作用。即使阻断免疫检查点在多种肿瘤中均能有效提高抗肿瘤免疫反应,但肿瘤免疫治疗仍面临诸多挑战。三级淋巴结构(TLS)为抗肿瘤细胞的产生和体液免疫应答提供了关键的局部微环境,在多数恶性肿瘤中,TLS的存在与良好的预后相关,但在少数恶性肿瘤中,TLS对患者的预后价值尚存争议。因此,进一步解读TLS与不同肿瘤类型之间的关系可能为开发新型免疫治疗策略提供有益的借鉴。

**关键词:** 三级淋巴结构; 恶性肿瘤; 肿瘤微环境; 肿瘤免疫治疗

**中图分类号:** R730.51 **文献标识码:** A

## Research progress of tertiary lymphatic structure in common malignant tumors

ZHU Tian, WANG Youquan\*

(The Second Affiliated Clinical College of University of South China, Hengyang, Hunan, 421000, China)

**Abstract:** The immune system plays a key role in the occurrence and development of cancer. Even though the blockage of immune checkpoints can effectively improve the anti-tumor immune response in many types of tumors, tumor immunotherapy still faces lots of challenges. Tertiary lymphoid structure (TLS) provides a local and critical microenvironment for generating anti-tumor cells and humoral immune responses. In most malignant tumors, the presence of TLS is associated with good prognosis, but the existence of TLS in a few malignant tumors is still controversial for the prognosis value of patients. Therefore, further understanding of the relationship between TLS and different types of tumors may provide valuable reference for developing new immunotherapy strategies.

**Keywords:** Tertiary lymphoid structure; Malignant tumor; Tumor microenvironment; Tumor immunotherapy

### 前言

在过去的几十年,肿瘤免疫疗法已逐渐从理论转变为强大的临床现实,从传统的以肿瘤细胞为中心的治疗方式转变为考虑肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)和免疫环境的整体治疗方式<sup>[1]</sup>。随着对肿瘤特征的不断了解,TME的重要性也得到了高度重视。许多研究均表明,TME的复杂性和多样性对临床结果有明确的影响<sup>[2]</sup>。肿瘤免疫细胞浸润正逐渐成为预测肿瘤患者临床预后的重要因素之一。肿瘤细胞与免疫细胞的相互作用对于肿瘤

的发生、局部侵袭和转移至关重要<sup>[3-4]</sup>,其中,响应各种信号迁移至肿瘤病灶的免疫细胞是TME的重要组成部分<sup>[2]</sup>。此外,免疫细胞还为肿瘤的发生、发展和转移提供了炎症环境<sup>[5]</sup>。免疫细胞的原始功能依赖于炎症细胞介导的炎症环境,从而募集和诱导选择性活化巨噬细胞、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)<sup>[6-8]</sup>。大多数实体肿瘤中均存在浸润性免疫细胞,如树突状细胞(dendritic cell, DC)和淋巴样细胞,表明这类实体肿瘤可被识别为外来物并引发免疫应答<sup>[9]</sup>。肿瘤基质中的肿瘤浸润淋

作者简介:朱甜,女,硕士研究生,研究方向:肿瘤外科。

\*通信作者:王佑权,男,主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:肿瘤外科。

巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL) 可参与清除肿瘤细胞,并预防肿瘤转移,因此,大量 TILs 的存在被认为是肿瘤的预后因素之一。TILs 是具有高度异质性的淋巴细胞亚群,不同的淋巴细胞亚群在 TME 中发挥着不同作用,主要包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、巨噬细胞等,其中 T 细胞、B 细胞是构成三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structure, TLS) 的主要成分。有关 TILs 在原发性肿瘤及其转移中的效应和记忆功能以及 CD8<sup>+</sup> T 效应记忆细胞在原发肿瘤部位的密度与患者生存率的相关性研究均揭示了 TME 在肿瘤控制中的重要性<sup>[10]</sup>。然而,对 TME 的进一步研究提示,抗肿瘤防御的产生和调控不仅发生在次级淋巴器官 (secondary lymphoid organ, SLO) 中,还发生在与 SLOs 类似的有组织细胞聚集物的肿瘤部位,即 TLS<sup>[11]</sup>。在 TME 中,淋巴组织对 T 细胞的募集和免疫细胞的局部活化起着重要的调节作用,TLS 的分子组成、功能特点及临床相关性等逐渐获得广泛关注。本文对 TLS 的结构特点、与常见肿瘤预后的相关性以及免疫治疗策略进行综述。

## 1 TLS

TLS 是在非淋巴组织中发育的异位淋巴结构,常见于慢性炎症、自身免疫性疾病和肿瘤的病变组织局部,可独立于 SLOs 触发免疫应答。TLS 是组织学鉴定的结构,存在于不同类型肿瘤的基质、侵袭性边缘和/或核心部位<sup>[11]</sup>,主要包含 B 细胞、T 细胞分区。B 细胞区主要由幼稚 B 细胞组成,围绕着由高度增殖的 B 细胞组成的生发中心;T 细胞区主要由富含 T 细胞的区域和 DC 组成<sup>[12-13]</sup>。TLS 的结构特点是具有增强局部免疫反应能力的基质细胞和脉管系统,有助于将血液中的淋巴细胞募集到肿瘤组织中,在 TLS 附近可检测到类似于允许淋巴细胞进入 SLOs 的高内皮微静脉 (high endothelial venule, HEV)<sup>[14]</sup>。HEVs 作为 TLS 的特征性血管,其表达的 PNAD 可识别并结合在幼稚/中枢记忆 T 细胞和成熟 DC 上表达的 L-选择蛋白 (CD62L),使淋巴细胞在 HEVs 处贴壁并渗出,从而进入肿瘤组织,有助于将血液中的淋巴细胞募集到肿瘤组织中<sup>[15]</sup>。TLS 内的 DC、B 细胞、FDC 等抗原递呈细胞可在 TME 中活化 TILs,启动抗肿瘤免疫反应,HEVs 招募的幼稚 B 细胞被肿瘤抗原激活后转变为活化 B 细胞,随后形成生发中心,促进体细胞高频突变及免疫球蛋白类别

转换等,从而发挥抗肿瘤体液免疫功能<sup>[16]</sup>。肿瘤中 TLS 的密度与 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞的密度显著相关<sup>[17]</sup>,并与大多数实体恶性肿瘤的良好预后相关,提示 TLS 可能具有诱导全身长期抗肿瘤反应的功能。

## 2 TLS 在肿瘤中的作用

TLS 反映了非淋巴组织在局部慢性炎症中的淋巴样新生,可在包括自身免疫性/感染性疾病、移植器官、炎症性疾病和肿瘤在内的病理生理情况下发展,并产生一系列环境依赖效应。这些病理环境下的免疫反应由受损组织持续释放的抗原激活<sup>[18]</sup>。TME 中淋巴细胞的浸润以及淋巴结构中的空间聚集是评估患者预后的关键。因此,大量研究探讨了 TME 中 TLS 的数量、位置、发生频率、细胞成分等,结果均表明 TLS 的发生与淋巴细胞浸润增加、预后较好有关。目前,TLS 几乎在所有实体肿瘤中均有发现,其中 T 细胞浸润,尤其是 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润,与大多数人类肿瘤的良好预后相关,例如结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、乳腺癌、膀胱癌、肝癌等<sup>[19]</sup>。然而,也有研究发现,在透明细胞肾细胞癌<sup>[20]</sup>、霍奇金淋巴瘤<sup>[21]</sup>中,CD3 和/或 CD8<sup>+</sup> T 细胞的高度浸润与较差的预后相关。事实上,除了 Th1/细胞毒性 T 细胞浸润所显示的适应性免疫反应外,部分细胞还可抑制保护性 T 细胞反应或产生局部炎症,如 MDSCs 或 Treg,后者可通过分泌生长因子和血管生成因子促进肿瘤的生长和扩散。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可促进肿瘤的新血管生成,抵抗细胞凋亡,并与抑制细胞协同抑制 T 细胞的反应<sup>[22-23]</sup>。因此,CD8<sup>+</sup> T 细胞可表现出不同的功能状态,经过广泛的浸润可能导致不同的临床预后。由此推测,从淋巴细胞浸润到 TLS 形成的过程中,当肿瘤类型不同时,TME 中的免疫反应可能朝着促进肿瘤或抗肿瘤两种不同的方向发展。因此,肿瘤类型也是决定 TME 中 TLS 免疫反应发展方向及患者预后的重要因素之一。

**2.1 TLS 与 NSCLC** 一项针对 74 例早期 NSCLC 患者的回顾性研究首次报道了 TLS 存在于肺癌中,研究者称其为肿瘤诱导的支气管相关淋巴组织 (tumor-induced bronchus-associated lymphoid tissue, Ti-BALT),由 B 细胞滤泡附近的成熟 DC 和 T 细胞簇组

成;进一步单因素分析显示,成熟 DC 的密度与患者良好的临床结果高度相关;研究还发现,在 NSCLC 患者所有阶段的肿瘤标本中均能检出 TLS,但仅存在于肿瘤的浸润边缘,而在非肿瘤组织中未检测到 TLS<sup>[24]</sup>。Germain 等<sup>[25]</sup>研究表明,高密度肿瘤滤泡 B 细胞与生存率升高相关,并且当滤泡 B 细胞与高密度成熟 DC 同时存在时,预后改善更为明显。TLS 的细胞组成与 SLO 类似,成熟的 DC/T 细胞区毗邻滤泡 B 细胞,表明免疫反应被激活。成熟 DC 的密度与肿瘤中 CD4<sup>+</sup>和 T-bet<sup>+</sup> T 细胞的浸润密度密切相关,也与患者良好的长期生存有关<sup>[24]</sup>。通过评估 TLS 对原发性非肿瘤队列中免疫浸润特征的影响,发现高密度成熟 DC 与主要为效应记忆表型的 T 细胞的浸润密切相关,并且高密度 TLS 相关 DC 与患者长期生存相关,有利于区分 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润程度高但死亡风险高的患者,表明 TLS 相关成熟 DC 浸润的肿瘤可通过产生特定的免疫环境降低死亡风险<sup>[17]</sup>。至于 B 细胞,在某些情况下可能不存在生发中心样结构,然而, TLS 是 B 细胞和 T 细胞启动和扩增的局部位点<sup>[26]</sup>, B 细胞的预后价值似乎更为显著,这也为肺癌提供了保护性免疫反应。组织学方面,滤泡 B 细胞与 CD21<sup>+</sup> FDCs 聚集,形成生发中心样结构<sup>[24]</sup>,可介导肿瘤相关抗原特异性抗体的局部产生,提示 B 细胞也参与了肺癌的体液免疫反应<sup>[25]</sup>。此外,在小鼠肺癌模型中,肿瘤相关 TLS (tumor-associated TLS, TA-TLS) 中的 Treg 可抑制抗肿瘤免疫应答<sup>[27]</sup>。Ansell 等<sup>[28]</sup>在大鼠肺癌模型中发现, Treg 的消耗可导致病情恶化,使得 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞以及巨噬细胞的肿瘤浸润增加,瘤内注射白喉毒素(携带 Foxp3-DTR 等位基因的 Treg)可局部消耗调节性 T 细胞,促进 TA-TLS 中的 T 细胞增殖,提示 TA-TLS 中存在肿瘤特异性 T 细胞,同时也证实 TLS 是产生抗肿瘤免疫反应的位点。

**2.2 TLS 与乳腺癌** 在 HER-2 阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 中, TLS 的表达常与良好的临床预后相关<sup>[29]</sup>。2010 年, Denkert 等<sup>[30]</sup>首次报道 TIL 与乳腺癌的临床疗效呈正相关,是蒽环类/紫杉烷类新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 新的独立预测因子。自此之后, TIL 在 NAC 中的预测作用获得了大量研究者的关注,其研究多侧重于 HER-2 阳性乳腺癌和 TNBC<sup>[31]</sup>。TLS 的密度和空间位置是其预后价值的决定因素。有研究报道, TLS 与高级别肿瘤、淋巴血管侵犯、大

量 TIL 以及激素受体阴性、HER-2 阳性和 c-kit 表达相关<sup>[32]</sup>。在 HER-2 阳性乳腺癌中, TLS 与较高的无病生存 (disease-free interval, DFS) 率显著相关,与 TIL 状态无关,提示 TLS 和 TIL 可能是乳腺癌患者 DFS 的独立有利因素<sup>[32]</sup>。另外两项独立研究表明,乳腺癌 TLS 中的 HEVs 与 T 细胞和 B 细胞浸润相关,并与良好的预后相关<sup>[33-34]</sup>。但也有研究报道,肿瘤周围存在 TLS 与乳腺癌不良病理特征及较差的预后相关,且这种不良预后取决于肿瘤周围 TLS 的位置和密度<sup>[35]</sup>。Liu 等<sup>[36]</sup>研究发现,在 HER-2 阳性乳腺癌患者中,肿瘤周围 TLS 的存在与较好的 DFS 有关;而对于 HER-2 阴性患者,肿瘤周围 TLS 的存在与 DFS 和总生存 (overall survival, OS) 均无明显相关性。因此,有学者认为,位于肿瘤浸润边缘或周围的免疫元件可能与恶性细胞从肿瘤中心逐渐转移至肿瘤外部区域而发生侵袭和转移相关。还有研究发现,肿瘤周围淋巴样浸润物中的 Foxp3<sup>+</sup> Treg 与原发乳腺癌较高的复发和死亡风险相关<sup>[32]</sup>。综上所述, TLS 的存在形式及质量对 TME 的异质性有着重要影响,并且可以解释 TLS 在肿瘤内部和周围的作用差异。当然,这一假设还需要进一步研究证实。

**2.3 TLS 与 CRC** TNM 分期是 CRC 最可靠的预后指标,在 CRC 的不同位置,如瘤内、瘤旁区域以及肿瘤的侵袭前端,均可检测到 TLS。T 细胞富集的 TLS 与低风险 CRC 中的免疫成分相关,提示在肿瘤局部微环境中, TLS 的表达可增强参与肿瘤排斥的免疫事件<sup>[37]</sup>。有研究在结肠炎相关肿瘤动物模型中发现,与肠道肿瘤相关的慢性炎症部位可观察到 B 细胞滤泡<sup>[38]</sup>。由于慢性炎症也参与了 CRC 的发生,因此难以判断 TLS 是有助于肿瘤相关炎症反应的持续存在还是参与抗肿瘤反应。一项动物研究发现,经静脉注射过继转移的绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 阳性脾细胞可使淋巴细胞归巢至 TLS,提示 TLS 可能是免疫细胞迁移的位点,可在肿瘤区域产生有效的抗肿瘤免疫反应<sup>[39]</sup>。此外, Trajkovski 等<sup>[40]</sup>研究发现,低分期、无淋巴结转移、分化较好的肿瘤患者 TLS 密度较高,而在晚期 CRC 患者中仅发现少量 TLS,提示 TLS 的密度与 CRC 的预后呈正相关。由此推测, TLS 的密度影响着肿瘤的进展,可作为 CRC 患者肿瘤进展不同阶段的标志物。

**2.4 TLS 与黑色素瘤** 黑色素瘤属于少数皮肤癌,却被认为是最致命的皮肤癌类型。原发性黑色素



瘤的主要治疗手段是手术,一旦出现转移,则通常需要进行全身治疗。但黑色素瘤对广泛用于其他肿瘤类型的标准化疗药物均不敏感。因此,免疫疗法迅速成为晚期黑色素瘤治疗的重要环节,但其临床效果因人而异。有研究表明,TLS可能与原发性黑素瘤良好的预后相关。研究者对 82 例皮肤恶性黑色素瘤患者进行免疫组织化学分析,结果显示,肿瘤周围 DC-Lamp<sup>+</sup>成熟 DC 结合 OX40<sup>+</sup>激活的 T 细胞可提示功能性免疫应答的发生,并与患者生存期显著延长相关<sup>[36]</sup>。事实上,趋化因子在黑色素瘤细胞中的表达对 TLS 的诱导起着关键作用。研究者通过对 14 492 个实体肿瘤样本基因组序列上的 12-趋化因子基因表达特征 (gene expression signature, GES) 进行分析,发现 TLS 与 12-趋化因子 GES 的表达相关<sup>[41]</sup>。然而,肿瘤周围 TLS 的形成可能具有免疫抑制作用,CCR7<sup>+</sup>淋巴组织诱导剂在黑色素瘤中可通过上调趋化因子 CCL21 表达诱导 TLS 形成,同时募集 CD4<sup>+</sup>Treg 和 MDSCs 等免疫抑制细胞来抑制抗肿瘤免疫应答<sup>[42]</sup>。因此,未来可能需要更多的研究来阐明诱导 TLS 抗肿瘤而非免疫抑制微环境的关键因素。

**2.5 TLS 与肝细胞癌** TLS 几乎与所有人类实体肿瘤的复发风险降低和生存率提高有关<sup>[19]</sup>。然而, TLS 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中的作用尚存争议。Finkin 等<sup>[43]</sup>发现,非肿瘤肝组织中 TLS 与 HCC 晚期复发风险增加和术后总生存率降低的趋势相关;进一步在慢性 NF- $\kappa$ B 激活的小鼠模型中发现, TLS 可构成免疫病理学微培养物,并通过产生促肿瘤细胞因子而促进恶性肝祖细胞生长,证明了 TLS 在肿瘤恶变前阶段的作用,与其对一系列其他肿瘤类型患者临床结果的有利影响形成了对比。然而,Calderaro 等<sup>[44]</sup>通过对 273 例肝癌术后患者的病理检查结果进行分析发现,肿瘤核心中的 TLS 与早期复发风险降低显著相关, TLS 的成熟度与复发风险呈负相关,且这一结论通过公共数据集的基因表达谱得到了进一步验证。相比之下,肿瘤相邻肝组织中的 TLS 对早期和晚期复发并无明显预后价值。总之,这些数据均强调了 TLS 的位置对患者预后的影响,当 TLS 位于非肿瘤肝组织时可促进肿瘤的发生和炎症状态,而肿瘤内部的 TLS 则表现出持续有效的抗肿瘤免疫作用。

**2.6 TLS 与透明细胞肾细胞癌** 透明细胞肾细胞癌 (clear-cell renal cell carcinoma, ccRCC) 是为数不

多的 CD8<sup>+</sup> T 细胞密度增加与临床预后差相关的肿瘤类型<sup>[10,20]</sup>。这种关联与 RCC 微环境高度炎症有关,后者可促进 T 细胞浸润,但未特异性针对肿瘤抗原,阻碍了有效抗肿瘤免疫反应的建立。为进一步了解肿瘤浸润性 CD8<sup>+</sup> T 细胞与 ccRCC 不良预后之间的关系,有研究对 135 个主要 ccRCC 队列中的 DC-Lamp<sup>+</sup>细胞进行定量,并描述了两个 DC 群体:第一个亚群为嵌入肿瘤相关 TLS (命名为 TLS-DC),第二个亚群处于肿瘤核心,孤立于其它免疫细胞 (命名为 NTLs-DC)<sup>[11]</sup>;通过分析 MHC II 类抗原、成熟 DC 标志物 CD83 的表达,发现 TLS-DC 可表达高水平 MHC II 类抗原和 CD83,并与 PNAD+HEV 共定位,而 NTLs-DC 内上述标志物均呈低表达,且并未观察到其与 HEVs 接近,表明其表型不成熟且 T 细胞启动能力低。研究还发现,两个 DC 群体在不同肿瘤中的积累可导致结果相反的临床预后,即高密度 TLS-DC 和 NTLs-DC 的 ccRCC 患者分别表现为有利和不利的临床预后<sup>[20]</sup>。此外,ccRCC 组织中约 80% 的 DC-Lamp<sup>+</sup> DCs 位于 TLS 外 (即 NTLs-DC),这也解释了多数 ccRCC 患者临床预后较差的原因。有趣的是,该研究还发现,少数 CD8<sup>+</sup> T 细胞密度高且复发和死亡风险低的患者中 TLS-DC 密度增加,提示成熟 DC 和 TLS 是 CD8<sup>+</sup> 高效抗肿瘤免疫应答的必要条件,仅有 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润不足以抑制肿瘤的生长,但这一结论还需要更多的病例来证实。该研究还发现, TLS 的密度与 PD-1<sup>+</sup> 浸润 T 细胞数量呈负相关,提示 ccRCC 细胞中 TLS 和成熟 DC 可能与 T 细胞衰竭减少相关。对于这一发现,此前已有报道证实,当 CD8<sup>+</sup> T 细胞在肾细胞癌中的增殖能力下降时,其数量增加仅与不良临床结果相关<sup>[45]</sup>,但这种相关性有待进一步研究验证。

### 3 TLS 作为肿瘤免疫治疗的新靶点

TLS 可作为抗肿瘤免疫反应的动力,通过开发诱导肿瘤中 TLS 新生的策略,使得肿瘤内 T 细胞和 B 细胞能够进入并识别肿瘤的效应细胞和记忆细胞。传统的免疫治疗可诱导 TLS 产生,故 TLS 被认为可协调免疫细胞的浸润和激活,通过产生免疫原性微环境来清除肿瘤<sup>[46]</sup>。一项胰腺癌免疫治疗的临床试验显示,多数入组患者中均可检测到肿瘤内 TLS 的形成<sup>[47]</sup>。

制定有效的实体肿瘤免疫治疗方案,关键在于增强靶向淋巴细胞向肿瘤部位的传递,确保活化淋

巴细胞在免疫抑制 TME 中充分扩增。Johansson-Percival 等<sup>[46]</sup>建立了一种新的方法来诱导肿瘤内的 TLS 和血管正常化,以提高耐药肿瘤患者的免疫治疗效果。小鼠光蛋白和羧基末端血管靶向肽(vascular targeting peptide, VTP)组成的复合物可特异性地将光信号引入肿瘤血管,诱导肿瘤内 TLS 的形成,并通过免疫组织化学和免疫荧光检测到大多数实体肿瘤内均存在 TLS。其中,促炎细胞因子和趋化因子、IL-6、IL-1 $\beta$  等是 TLS 诱导的关键。进一步适应性转移实验表明, TLS 的形成和维持需要巨噬细胞和 T 细胞的参与。体内研究表明, LIGHT-VTP 可诱导抗肿瘤免疫应答,使更多的免疫细胞浸润到肿瘤部位,并诱导产生更多的效应和记忆 T 细胞。尽管 LIGHT-VTP 可增强免疫检查点阻断疗法的疗效,但同时联用抗肿瘤疫苗可使抗肿瘤免疫应答最大化<sup>[46]</sup>。

另外, TLS 周围的 HEVs 可允许淋巴细胞进入肿瘤,因此,增强该特征的治疗策略可能有利于改善抗肿瘤免疫应答。有研究采用小鼠模型证实,消耗 Treg 可诱导 HEVs 形成及 T 细胞浸润和活化,从而导致肿瘤细胞被破坏,提示 Treg 在 TLS 内具有负性调节抗肿瘤免疫应答的作用<sup>[27,48]</sup>。临床前研究发现,在乳腺癌、胰腺癌和胶质母细胞瘤的小鼠模型中应用抗血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)、抗 PD-L1 和抗 LT $\beta$  受体激动剂(LT $\beta$ R)可诱导 HEVs 形成,并增强细胞溶解活性,导致肿瘤细胞被破坏,并有效增加胶质母细胞瘤中的免疫细胞数量<sup>[49]</sup>。

肿瘤类型在决定 TME 中 TLS 免疫反应的发展方向及患者预后方面起着重要作用,不同肿瘤类型的免疫环境对 TME 中抗肿瘤免疫的协调也至关重要。因此,免疫治疗策略应慎重考虑因肿瘤类型不同导致的相反治疗效果。

## 4 总结

大量基础和临床研究均证实, TLS 是肿瘤募集和激活 T 细胞的功能性免疫组织,可介导有效的抗肿瘤免疫反应,在肿瘤组织中诱导良好的淋巴样新生环境可有效促进局部 T 细胞反应和肿瘤消退。因此,诱导 TME 中 TLS 的形成可能是一个有前景的策略。然而,对于肿瘤中 TLS 的形成仍存在诸多疑惑, TLS 诱导的抗肿瘤免疫反应的分子机制仍有待进一步探索,对于 TLS 仅在部分肿瘤组织中形成的机制也尚待研究。值得注意的是, TLS 作为免疫系统的

组成部分,可发挥有效的抗肿瘤作用,促进 T 细胞传递至不可达的肿瘤区域,可能是患者预后良好的新型标志物,有助于制定有效的免疫治疗策略及新药的开发。

## 参考文献

- [1] ZINZINDOHOUE F, ZEITOUN G, BERGER A, et al. Immunology and personalized medicine in oncology [J]. *Bull Du Cancer*, 2014, 101(S1): 12–17. DOI: 10.1684/bdc.2014.1972.
- [2] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541–550. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x.
- [3] COLANGELO T, POLCARO G, MUCCILLO L, et al. Friend or foe? The tumour microenvironment dilemma in colorectal cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1867(1): 1–18. DOI: 10.1016/j.bbcan.2016.11.001.
- [4] FRIEDL P, ALEXANDER S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity [J]. *Cell*, 2011, 147(5): 992–1009. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.016.
- [5] SU T Y, STANLEY G, SINHA R, et al. Single-cell analysis of early progenitor cells that build coronary arteries [J]. *Nature*, 2018, 559(7714): 356–362. DOI: 10.1038/s41586-018-0288-7.
- [6] KHALED Y S, AMMORI B J, ELKORD E. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: recent progress and prospects [J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(8): 493–502. DOI: 10.1038/icb.2013.29.
- [7] SERAFINI P. Myeloid derived suppressor cells in physiological and pathological conditions: the good, the bad, and the ugly [J]. *Immunol Res*, 2013, 57(1/2/3): 172–184. DOI: 10.1007/s12026-013-8455-2.
- [8] TAN W, ZHANG W, STRASNER A, et al. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL–RANK signaling [J]. *Nature*, 2011, 470(7335): 548–553. DOI: 10.1038/nature09707.
- [9] GARDNER A, RUFFELL B. Dendritic cells and cancer immunity [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(12): 855–865. DOI: 10.1016/j.it.2016.09.006.
- [10] FRIDMAN W H, ZITVOGEL L, SAUTÈS-FRIDMAN C, et al. The immune contexture in cancer prognosis and treatment [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 717–734. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101.
- [11] DIEU-NOSJEAN M C, GIRALDO N A, KAPLON H, et al. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers [J]. *Immunol Rev*, 2016, 271(1): 260–275. DOI: 10.1111/imr.12405.
- [12] NEYT K, PERROS F, GEURTSVANKESSEL C H, et al. Tertiary lymphoid organs in infection and autoimmunity [J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(6): 297–305. DOI: 10.1016/j.it.2012.04.006.
- [13] JONES G W, HILL D G, JONES S A. Understanding immune cells in tertiary lymphoid organ development: it is all starting to come together [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 401. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00401.
- [14] AGER A. High endothelial venules and other blood vessels: critical regulators of lymphoid organ development and func-

- tion [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 45. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00045.
- [15] AVRAM G, SÁNCHEZ-SENDRA B, MARTÍN J M, et al. The density and type of *MECA-79*-positive high endothelial venules correlate with lymphocytic infiltration and tumour regression in primary cutaneous melanoma [J]. *Histopathology*, 2013, 63(6): 852–861. DOI: 10.1111/his.12235.
- [16] SHEN M, WANG J, REN X. New insights into tumor-infiltrating B lymphocytes in breast cancer: clinical impacts and regulatory mechanisms [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 470. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00470.
- [17] GOC J, GERMAIN C, VO-BOURGAIS T K, 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 [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3): 705–715. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-1342.
- [18] DIEU-NOSJEAN M C, GOC J, GIRALDO N A, et al. Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond [J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(11): 571–580. DOI: 10.1016/j.it.2014.09.006.
- [19] FRIDMAN W H, PAGÈS F, SAUTÈS-FRIDMAN C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 298–306. DOI: 10.1038/nrc3245.
- [20] GIRALDO N A, BECHT E, PAGÈS F, et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13): 3031–3040. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-2926.
- [21] SCOTT D W, CHAN F C, HONG F, et al. Gene expression-based model using formalin-fixed paraffin-embedded biopsies predicts overall survival in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6): 692–700. DOI: 10.1200/jco.2012.43.4589.
- [22] MOTZ G T, COUKOS G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(10): 702–711. DOI: 10.1038/nri3064.
- [23] TERME M, COLUSSI O, MARCHETEAU E, et al. Modulation of immunity by antiangiogenic molecules in cancer [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 492920. DOI: 10.1155/2012/492920.
- [24] DIEU-NOSJEAN M C, ANTOINE M, DANIEL C, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27): 4410–4417. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0284.
- [25] GERMAIN C, GNJATIC S, TAMZALIT F, et al. Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(7): 832–844. DOI: 10.1164/rccm.201309-1611oc.
- [26] MAGLIONE P J, KO H M, BEASLEY M B, et al. Tertiary lymphoid *Neogenesis* is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 535–542. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.022.
- [27] JOSHI N S, AKAMA-GARREN E H, LU Y, et al. Regulatory T cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures suppress anti-tumor T cell responses [J]. *Immunity*, 2015, 43(3): 579–590. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.006.
- [28] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311–319. DOI: 10.1056/nejmoa1411087.
- [29] KIM A, HEO S H, KIM Y A, et al. An examination of the local cellular immune response to examples of both ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast and DCIS with microinvasion, with emphasis on tertiary lymphoid structures and tumor infiltrating lymphocytes [J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 146(1): 137–144. DOI: 10.1093/ajcp/aqw097.
- [30] DENKERT C, LOIBL S, NOSKE A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 105–113. DOI: 10.1200/jco.2009.23.7370.
- [31] YU X, ZHANG Z, WANG Z, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(5): 497–506. DOI: 10.1007/s12094-015-1391-y.
- [32] GOBERT M, TREILLEUX I, BENDRISS-VERMARE N, et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 2000–2009. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-2360.
- [33] MARTINET L, GARRIDO I, FILLERON T, et al. Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5678–5687. DOI: 10.1158/0008-5472.can-11-0431.
- [34] LADÁNYI A, KISS J, SOMLAI B, et al. Density of DC-LAMP<sup>+</sup> mature dendritic cells in combination with activated T lymphocytes infiltrating primary cutaneous melanoma is a strong independent prognostic factor [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(9): 1459–1469. DOI: 10.1007/s00262-007-0286-3.
- [35] SOFOPOULOS M, FORTIS S P, VAXEVANIS C K, et al. The prognostic significance of peritumoral tertiary lymphoid structures in breast cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(11): 1733–1745. DOI: 10.1007/s00262-019-02407-8.
- [36] LIU X, TSANG J Y S, HLAING T, et al. Distinct tertiary lymphoid structure associations and their prognostic relevance in HER2 positive and negative breast cancers [J]. *Oncologist*, 2017, 22(11): 1316–1324. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0029.
- [37] COPPOLA D, NEBOZHYN M, KHALIL F, et al. Unique ectopic lymph node-like structures present in human primary colorectal carcinoma are identified by immune gene array profiling [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(1): 37–45. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.007.
- [38] MESHCHERYAKOVA A, TAMANDL D, BAJNA E, et al. B cells and ectopic follicular structures: novel players in anti-tumor programming with prognostic power for patients with metastatic colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99008. DOI: 10.1371/journal.pone.0099008.
- [39] DI CARO G, BERGOMAS F, GRIZZI F, et al. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated with T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8): 2147–2158. DOI:

- 10.1158/1078-0432.ccr-13-2590.
- [40] TRAJKOVSKI G, OGNJENOVIC L, KARADZOV Z, et al. Tertiary lymphoid structures in colorectal cancers and their prognostic value [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(10): 1824-1828. DOI: 10.3889/oamjms.2018.341.
- [41] MESSINA J L, FENSTERMACHER D A, ESCHRICH S, et al. 12-Chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy? [J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 765. DOI: 10.1038/srep00765.
- [42] SHIELDS J D, KOURTIS I C, TOMEI A A, et al. Induction of lymphoidlike stroma and immune escape by tumors that express the chemokine CCL21 [J]. *Science*, 2010, 328(5979): 749-752. DOI: 10.1126/science.1185837.
- [43] FINKIN S, YUAN D, STEIN I, et al. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(12): 1235-1244. DOI: 10.1038/ni.3290.
- [44] CALDERARO J, PETITPREZ F, BECHT E, et al. Intra-tumoral tertiary lymphoid structures are associated with a low risk of early recurrence of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 58-65. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.003.
- [45] NAKANO O, SATO M, NAITO Y, et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(13): 5132-5136.
- [46] JOHANSSON-PERCIVAL A, HE B, LI Z J, et al. De novo induction of intratumoral lymphoid structures and vessel normalization enhances immunotherapy in resistant tumors [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(11): 1207-1217. DOI: 10.1038/ni.3836.
- [47] LUTZ E R, WU A A, BIGELOW E, et al. Immunotherapy converts nonimmunogenic pancreatic tumors into immunogenic foci of immune regulation [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(7): 616-631. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-14-0027.
- [48] COLBECK E J, JONES E, HINDLEY J P, et al. Treg depletion licenses T cell-driven HEV *Neogenesis* and promotes tumor destruction [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(11): 1005-1015. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-17-0131.
- [49] ALLEN E, JABOUILLE A, RIVERA L B, et al. Combined anti-angiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor immunity through HEV formation [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(385): eaak9679. DOI: 10.1126/scitranslmed.aak9679.

收稿日期: 2020-07-20 校稿: 李征 于静

**本文引用格式:** 朱甜, 王佑权. 三级淋巴结构在常见恶性肿瘤中的研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2021, 11(6): 673-679. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.06.04.

**Cite this article as:** ZHU Tian, WANG Youquan. Research progress of tertiary lymphatic structure in common malignant tumors [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2021, 11(6): 673-679. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-1264.2021.06.04.