

• 临床研究 •

基于肿瘤免疫微环境的弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后分析*

黄玉洁, 黄鑫, 郭宝平, 柯晴, 谭晓虹, 岑洪[△]

530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院 淋巴血液肿瘤科

[摘要] 目的: 本研究探讨弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)免疫相关信号通路的活化及免疫细胞浸润模式, 分析肿瘤免疫微环境与 DLBCL 预后的关系。方法: 基于 GEO 数据库提取 DLBCL 相关数据集的基因表达数据, 分析 16 条免疫相关信号通路富集水平及 27 种免疫细胞浸润水平与患者预后的关系, 并比较 ABC 亚型和 GCB 亚型 DLBCL 通路富集水平和免疫细胞浸润水平的差异。结果: 数据集生存分析结果显示, 适应性免疫系统通路、淋巴细胞活化通路、MHC II 类抗原呈递信号通路、I 型干扰素信号通路、II 型干扰素信号通路、Th17 细胞分化信号通路、T 细胞受体信号通路以及细胞黏附信号通路富集分数高的患者预后较好, 其中 I 型干扰素信号通路在 GCB 亚型中显著富集。CD4+T 淋巴细胞、CD4+效应记忆 T 细胞、CD4+记忆 T 细胞、CD8+T 淋巴细胞、Th1 细胞、活化树突状细胞在所有数据集中均表现为细胞浸润程度高者预后较好, 嗜酸性粒细胞、M2 型巨噬细胞、中性粒细胞、Th2 细胞浸润程度高者则预后不良; 中性粒细胞浸润程度在 ABC 亚型中显著高于 GCB 亚型。结论: DLBCL 肿瘤微环境中的免疫细胞亚群和免疫相关信号通路与预后密切相关, 此结果或可为将来基于免疫微环境的 DLBCL 分型提供理论基础。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 信号通路; 免疫微环境; 免疫细胞; 预后

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.02.003

引文格式: Huang YJ, Huang X, Guo BP, et al. Prognostic analysis of diffuse large B-cell lymphoma based on tumor immune microenvironment [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(2): 108-116. [黄玉洁, 黄鑫, 郭宝平, 等. 基于肿瘤免疫微环境的弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(2): 108-116.]

Prognostic Analysis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Based on Tumor Immune Microenvironment

Huang Yujie, Huang Xin, Guo Baoping, Ke Qing, Tan Xiaohong, Cen Hong

Department of Hematological Oncology, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital & Oncology Medical College Guangxi Cancer Institute & Tumor Hospital & Cancer Center, 530021 Nanning, Guangxi, China

Corresponding author: Cen Hong, E-mail: cen_hong@163.com

This study was supported by Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No. 2016GXNSFDA380029).

[Abstract] **Objective:** The purpose of this study was to investigate the activation of immune-related signaling pathway and the pattern of immune cell infiltration in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and analyze the relationship between tumor immune microenvironment and prognosis. **Methods:** Gene expression data in DLBCL-related datasets were obtained from the GEO database (GEO). Relations of the prognosis of patients to the enrichment level of 16 immune-related signal pathways and the infiltration level of 27 kinds of immune cells, respectively, were analyzed. And the differences in pathway

enrichment level and immune cell infiltration level between the activated B-cell-like (ABC) subtype and the germinal center B-cell-like (GCB) subtype were compared. **Results:** The results of dataset-based survival analysis showed that patients' prognosis improved with the increase of enrichment scores of

[收稿日期] 2020-11-27 **[修回日期]** 2021-02-08

[基金项目] * 广西自然科学基金项目重点项目(编号: 2016GXNSFDA380029)

[通讯作者] [△]岑洪, E-mail: cen_hong@163.com

adaptive immune system signaling pathway, lymphocyte activation signaling pathway, MHC Class II antigen presentation signaling pathway, Type I Interferon signaling pathway, Type II interferon signaling pathway, Th17 cell differentiation signaling pathway, T Cell receptor signaling pathway and cell adhesion signaling pathway. The type I interferon signal pathway was significantly enriched in GCB subtypes. Patients with high infiltration levels of CD4+ T-cells, CD4+ Tem, CD4+ memory T-cells, CD8+ T-cells, Th1 cells and aDC cells had a good prognosis, while those with high infiltration levels of eosinophils, M2 macrophages, neutrophils and Th2 cells had a poor prognosis. The infiltration degree of ABC subtype in neutrophils was significantly higher than that of GCB subtype. **Conclusion:** Immune cell subsets and immune-related signaling pathways in tumor microenvironment in DLBCL are closely related to prognosis. The results of this study provide a theoretical basis for future subtyping of DLBCL based on immune microenvironment.

[Key words] Diffuse large B-cell lymphoma; Signal pathway; Immune microenvironment; Immune cells; Prognosis

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的非霍奇金淋巴瘤亚型,具有较高的临床和生物学异质性。肿瘤细胞所处的肿瘤微环境 (the tumor microenvironment, TME) 由肿瘤细胞、多种间质细胞 (如免疫细胞) 及细胞外基质等组成,在调节肿瘤的发病、进展和转移中起着至关重要的作用,对治疗效果也有深远的影响。一般认为 DLBCL 在肿瘤组织中可见弥漫性淋巴瘤细胞浸润,正常的免疫细胞成分较少,属于免疫冷肿瘤。免疫细胞在 DLBCL 发育过程中的作用是复杂的,涉及肿瘤细胞、适应性和天然免疫细胞、可溶性介质及 TME 中的结构成分之间的相互作用。然而,随着研究不断深入,越来越多的证据表明,DLBCL 肿瘤细胞与各种免疫细胞的交互作用对疾病的发展至关重要,这也增加了 DLBCL 亚型的复杂性。人们逐渐认识到,淋巴瘤细胞与免疫微环境之间的交互作用被破坏,将会导致淋巴瘤细胞逃避宿主的免疫监视,使病情不断进展^[1]。随着基因表达谱芯片检测的普及,生物信息学分析技术的进步,目前已经能够分析淋巴瘤组织中各种免疫细胞的成分及各信号通路的活化情况。本研究拟通过生物信息学技术和数据挖掘的方法探讨 DLBCL 免疫微环境对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

所有数据从 GEO 数据库下载 (网址: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 选取已公开发表且基因表达谱和临床生存信息完整的 3 个 DLBCL 患者数据集纳入分析, 即 GSE10846、GSE31312 和 GSE98588, 分别得到 233、469 和 105 例 DLBCL 样本。

1.2 数据处理

用 R 语言程序 (4.0.2 版本) 进行数据处理, 采

用 GSVA 函数包对 DLBCL 患者基因表达数据进行 ssGSEA 分析, 得到每个 DLBCL 样本在 16 条免疫相关信号通路的富集分数 (enrichment score, ES); 用 xCell (<https://xcell.ucsf.edu/>) 根据每种免疫细胞的标记基因特征来量化每种细胞在肿瘤组织中的丰度, 计算出 27 种人类免疫细胞类型在肿瘤组织中的浸润比例。用 “survminer” 函数 R 包批量计算样本在 16 个免疫相关基因集富集分数和 27 种免疫细胞的浸润比例的最佳截点, 分为高、低两组, 采用 Kaplan-Meier 法对两组患者进行生存分析, 绘制生存曲线。比较分析 ABC 亚型和 GCB 亚型两组样本中免疫相关信号通路的富集差异和免疫细胞浸润比例的差异。

1.3 统计学分析

本研究的统计学分析使用 R 软件 (版本 4.0.2) 和相关 R 包进行。分类数据采用 $n(\%)$ 表示。分类资料的组间比较采用 t 检验。生存曲线分析采用 Kaplan-Meier, 组间比较采用 Log-rank 检验。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的临床特征

本组患者来源于 3 个 DLBCL 数据集, 其临床特征见表 1。

2.2 免疫相关信号通路和预后的关系

通过对 3 个 DLBCL 数据集的分析发现, GSE98588 数据集跟预后相关的免疫信号通路有 13 条, GSE31312 数据集跟预后相关的信号通路有 16 条, GSE10846 数据集跟预后相关的信号通路有 9 条; 三个数据集中跟预后相关的共同通路有以下 8 条 (图 1、2): 适应性免疫系统通路、淋巴细胞活化通路、MHC II 类抗原呈递信号通路、I 型干扰素信号通路、II 型干扰素信号通路、Th17 细胞分化信号通路、T 细胞受体信号通路、细胞黏附信号通路; 这些

通路富集分数高的患者预后更好,提示这些免疫相关信号通路的活化能激活抗肿瘤免疫应答,改善预后。

表 1 入组患者的临床特征

Table 1. Clinical Data of Patients

Clinical data	GSE31312		GSE10846		GSE98588	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Sex	469		233		105	
Male	235	57.6	134	57.5	63	60.0
Female	173	42.4	99	42.5	42	40.0
NA	61	13	0	0	0	0
Age (y)						
>60	270	57.6	121	51.9	62	59.0
≤60	199	42.4	114	48.9	43	41.0
ECOG PS						
<2	374	79.7	159	68.2	84	80.0
≥2	95	20.2	53	22.8	21	20.0
NA	0	0	23	9.9	0	0
Extranodal site					NA	
<2	366	78.0	174	74.7		
≥2	103	22.0	31	13.3		
Ann Arbor Stage					NA	
I – II	220	47.0	106	30.5		
III – IV	149	31.8	122	52.4		
NA	0	0	7	3		
Subtype						
ABC	199	42.4	93	40.0	50	47.6
GCB	227	48.4	107	46.0	40	38.1
NA	43	9.2	33	14.2	15	14.3
Treatment						
RCHOP	469	100	233	100	101	96.2
CHOP	0	0	0	0	4	3.80
IPI			NA			
≤2	274	58.4			42	40.0
>2	150	32.0			59	56.2
NA	45	9.6			4	3.8

NA: Not applicable; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performance status; ABC: Activated B-cell-like; GCB: Germinal center B-cell-like; IPI: International Prognostic Index.

2.3 免疫相关通路在 ABC 亚型和 GCB 亚型样本的 GSEA 分析

分别对 3 个 DLBCL 数据集基因表达数据进行 GSEA 富集分析,观察在 3 个数据集中均有预后意义的 8 条免疫相关信号通路在 ABC、GCB 亚型中的富集情况,发现 GSE98588 富集到有差异($P < 0.05$)的通路有 2 条,GSE31312 富集到有差异($P < 0.05$)

的通路有 3 条,GSE10846 富集到有差异($P < 0.05$)的通路有 2 条(图 3);3 个数据集富集分析结果显示,I 型干扰素信号通路均在 GCB 亚型中显著富集($P < 0.05$),该通路涉及细胞毒性 T 淋巴细胞的活化和杀伤,提示 GCB 亚型比 ABC 亚型有更强的抗肿瘤细胞免疫应答。

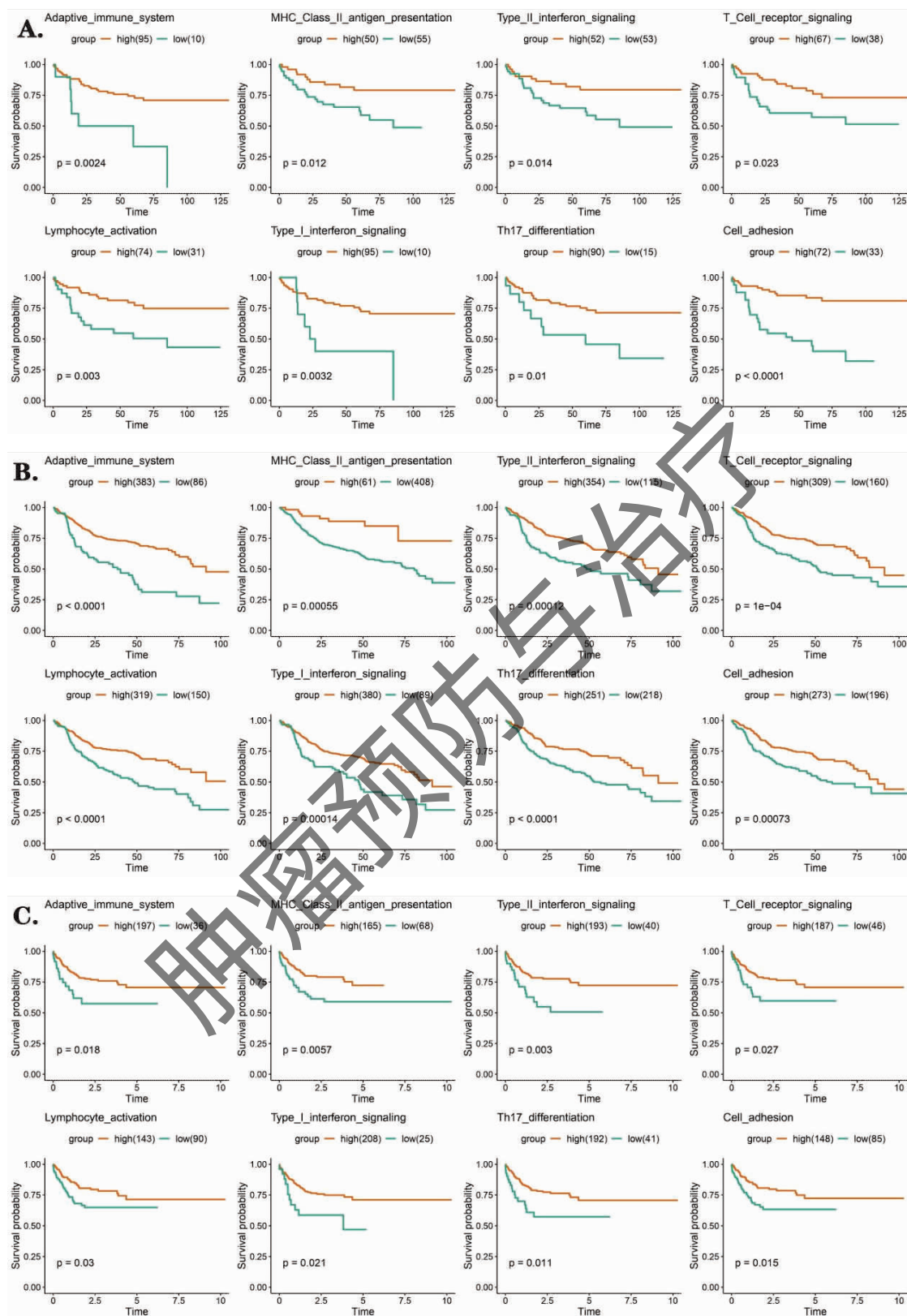


图 1 免疫信号通路的富集程度与 DLBCL 患者预后的关系

Figure 1. Relationship between Enrichment Scores of Immune Signaling Pathways and the Prognosis of Patients with DLBCL

A. Survival analysis of the high ES group and the low ES group of immune signaling pathways in GSE98588 dataset; B. Survival analysis of the high ES group and the low ES group of immune signaling pathways in GSE31312 dataset; C. Survival analysis of the high ES group and the low ES group of immune signaling pathways in GSE10846 dataset. ES: Enrichment score.

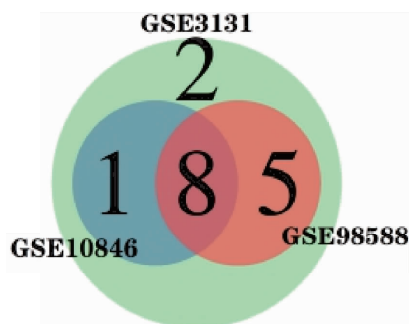


图2 GSE10846、GSE98588、GSE31312 数据集中与预后相关的通路韦恩图

Figure 2. Venn Diagram of Pathways Related to Prognosis in GSE10846, GSE98588 and GSE31312 Datasets

2.4 肿瘤组织中免疫细胞亚群与预后的关系

通过对 3 个 DLBCL 数据集的分析发现, GSE98588 数据集中与预后相关的免疫细胞亚群有 16 个, GSE31312 数据集跟预后相关的免疫细胞亚群有 19 个, GSE10846 数据集跟预后相关的免疫细胞亚群有 15 个; 3 个数据集中跟预后相关的相同免疫细胞亚群有 10 个(图 4, 5): CD4 + T 淋巴细胞、CD4 + 效应记忆 T 细胞、CD4 + 记忆 T 细胞、CD8 + T 淋巴细胞、Th1 细胞、活化树突状细胞浸润程度高者预后较好; 嗜酸性粒细胞、M2 型巨噬细胞、中性粒细胞、Th2 细胞浸润程度高者则预后不良。

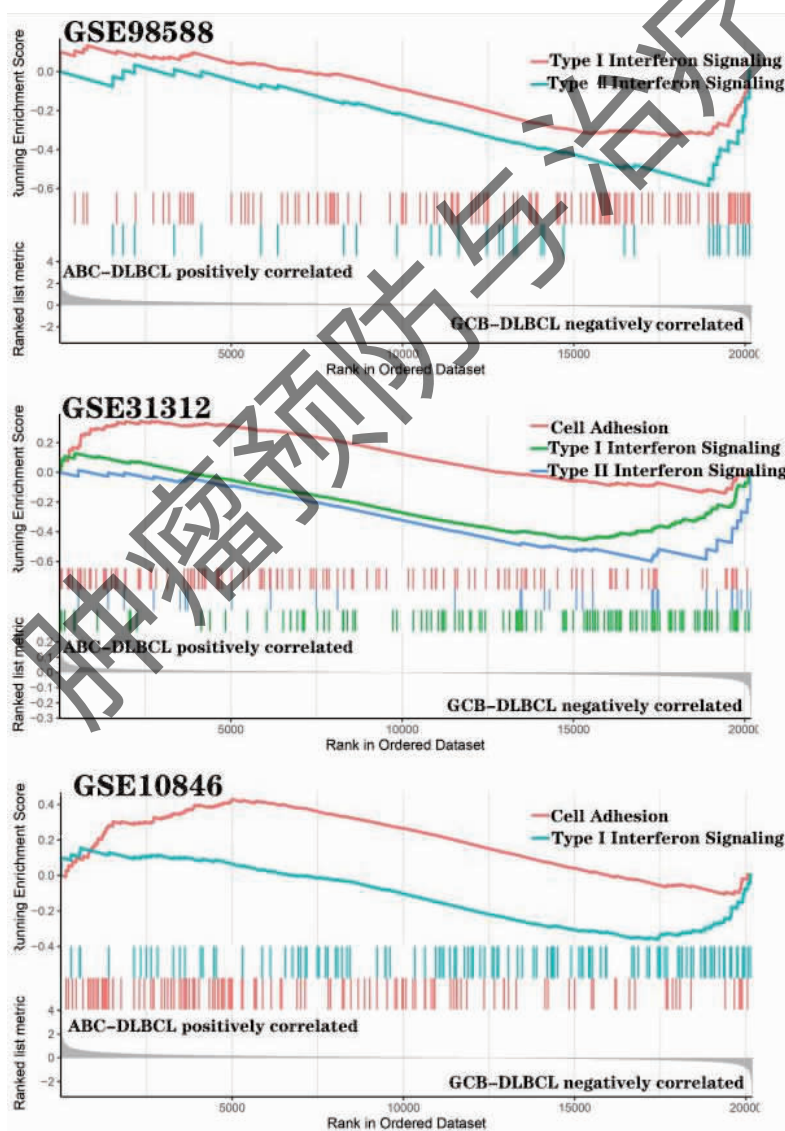


图3 免疫相关信号通路在 ABC-DLBCL 和 GCB-DLBCL 的 GSEA 分析

Figure 3. GSEA Analysis of Immune-Related Signaling Pathways in ABC-DLBCL and GCB-DLBCL

GSEA; Gene Set Enrichment Analysis; ABC; Activated B-cell-like; DLBCL; Diffuse large B-cell lymphoma; GCB; Germinal center B-cell-like.

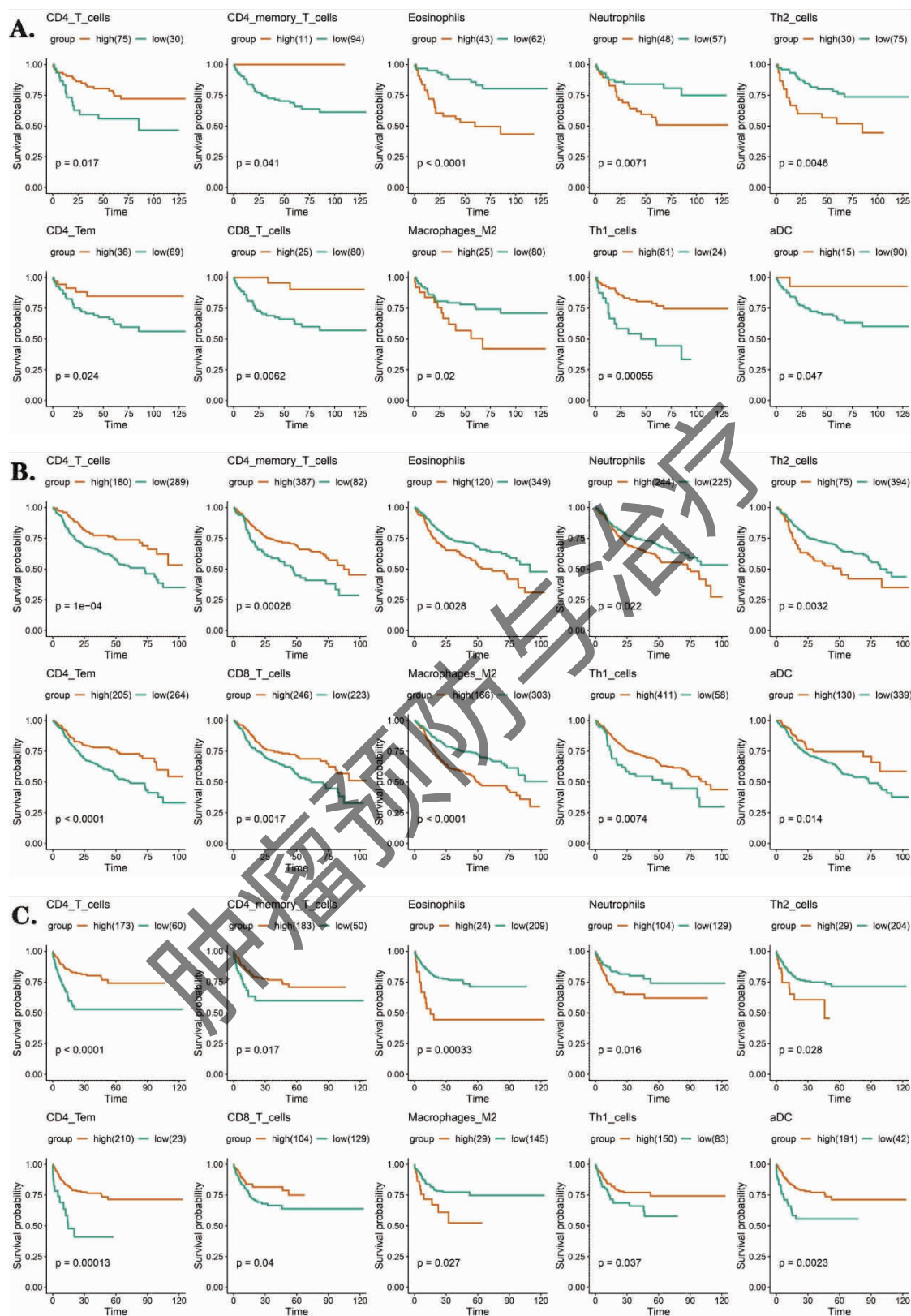


图 4 免疫细胞浸润程度与 DLBCL 患者预后的关系

Figure 4. Relationship between the Degree of Immune Cell Infiltration and the Prognosis of Patients with DLBCL

A. Survival analysis of the high infiltration group and the low infiltration group of immune cell subsets in GSE98588 dataset; B. Survival analysis of the high infiltration group and the low infiltration group of immune cell subsets in GSE31312 dataset; C. Survival analysis of the high infiltration group and the low infiltration group of immune cell subsets in GSE10846 dataset.

Abbreviations as indicated in Figure 3.

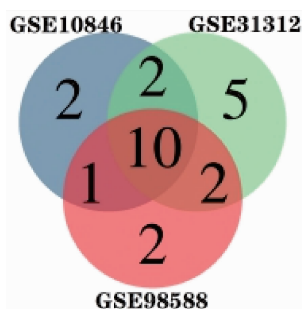


图 5 GSE10846、GSE98588、GSE31312 数据集中与预后相关的免疫细胞的韦恩图

Figure 5. Venn Diagram of Immune Cells Related to Prognosis in GSE10846, GSE98588 and GSE31312 Datasets

2.5 比较 ABC 亚型和 GCB 亚型 DLBCL 免疫细胞浸润程度的差异

分析在 3 个数据集中均有预后意义的 10 个免疫细胞亚群, 观察其在 ABC、GCB 亚型患者中的浸润比例有无差异。结果显示 GSE98588 数据集有差异 ($P < 0.05$) 的细胞亚群有 1 个, GSE31312 数据集有 3 个, GSE10846 数据集有 4 个 (表 2)。3 个数据集免疫细胞浸润程度差异分析结果显示, 中性粒细胞在 ABC 亚型的浸润程度均显著高于 GCB 亚型 (图 6), 提示该细胞浸润程度高可能是 ABC 型 DLBCL 预后不佳的原因之一。

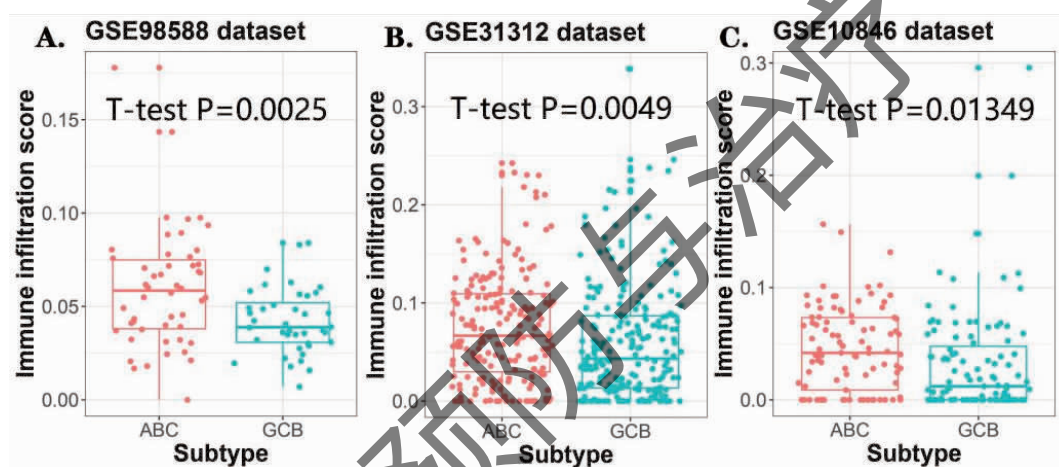


图 6 ABC 亚型和 GCB 亚型中性粒细胞浸润比例的差异分析

Figure 6. Difference in the Degree of Neutrophils between ABC-DLBCL vs GCB-DLBCL

A. *t*-test of the degree of neutrophils infiltration between the ABC-DLBCL group and the GCB-DLBCL group in GSE98588 dataset; B. *t*-test of the degree of neutrophils infiltration between the ABC-DLBCL group and the GCB-DLBCL group in GSE31312 dataset; C. *t*-test of the degree of neutrophils infiltration between the ABC-DLBCL group and the GCB-DLBCL group in GSE10846 dataset. Abbreviations as indicated in Figure 3.

表 2 ABC-DLBCL 和 GCB-DLBCL 免疫细胞浸润程度的差异分析

Table 2. Difference in the Degree of Immune Cell Infiltration between ABC-DLBCL and GCB-DLBCL

Immune cell	GSE98588		GSE31312		GSE10846	
	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
DC	1.642	0.104	4.076	<0.001	4.289	<0.001
CD4 + T-cells	1.000	0.320	-1.307	0.192	-0.959	0.339
CD4 + Tem	2.131	0.036	-1.024	0.307	-0.762	0.447
CD4 + memory T-cells	1.697	0.093	-0.433	0.666	0.490	0.625
CD8 + T-cells	1.953	0.054	-0.346	0.729	-0.950	0.344
Eosinophils	1.685	0.096	-2.561	0.011	0.772	0.441
M2 Macrophages	0.673	0.503	1.239	0.216	2.111	0.036
Neutrophils	3.113	0.003	2.829	0.005	2.493	0.013
Th1 cells	-1.082	0.282	3.818	<0.001	6.349	<0.001
Th2 cells	0.411	0.682	0.086	0.932	-1.819	0.070

Abbreviations as indicated in Figure 3.

3 讨论

目前临床上常根据淋巴瘤细胞起源、淋巴瘤细胞基因变异分析等进行 DCBCL 患者的预后评估, 这些方法主要考虑的是肿瘤细胞的特征, 而忽略了 TME 中免疫组分(包括细胞和细胞因子)的作用, 未考虑免疫系统对癌症发生发展的影响。既往关于 DLBCL 免疫微环境的研究大都是基于免疫组化技术, 分析肿瘤组织中各种细胞成分的比例及其浸润模式, 且研究的细胞亚群有限, 且研究结论不一致。Kusano 等^[2]发现 CD4+ 细胞浸润程度低的 DLBCL 患者总生存率较低, 而这些细胞是以 CD4+/CD45 RO1 表型为特征的记忆 T 细胞。进一步的研究发现, B 细胞淋巴瘤中激活的记忆 CD4+ T 细胞浸润面积的增加与细胞增殖率的降低相关。另一项研究则表明 DLBCL 的微环境中高水平的 PD-1 和 FoxP3+ 细胞群以及 CD4+ T 细胞总数与临床结果的改善相关^[3]。有研究发现肿瘤相关巨噬细胞(TAM, M2 细胞)是 DLBCL 的预后不良因素^[4-5], 但另一些研究未能得出同样的结论^[6]。还有研究发现外周血中性粒细胞与淋巴细胞比例增高是 DLBCL 预后不良因素^[7-8], 而成熟的 DC 细胞在淋巴瘤组织中的比例增高是 DLBCL 预后良好的因素^[9-10]。

近几年, 免疫检查点抑制剂在肿瘤临床治疗中取得了巨大成功, 肿瘤与宿主免疫反应之间存在持续的相互作用并决定肿瘤发展的观点已被广泛接受。肿瘤免疫微环境在肿瘤预后评估和治疗中的重要性成为目前关注的重点。但肿瘤免疫微环境非常复杂, 涉及的免疫细胞种类繁多, 还受到微环境中各种细胞因子的影响。仅研究单一细胞或单一细胞因子难以观察到肿瘤免疫微环境的全貌。随着基因表达谱芯片检测的普及与生物信息学分析技术的进步, 目前人们已经能够分析淋巴瘤组织中各种免疫细胞的成分及各信号通路的活化情况。本研究分析了影响 DLBCL 发展的免疫决定因素, 包括关键的免疫细胞类型和细胞免疫相关的信号通路, 评估其预后价值。研究发现, 多种免疫细胞亚群和多条免疫相关信号通路均与预后相关, 三个数据集中跟预后都相关的通路有适应性免疫系统通路、淋巴细胞活化通路、MHC II 类抗原呈递信号通路、I 型干扰素信号通路、II 型干扰素信号通路、Th17 细胞分化信号通路、T 细胞受体信号通路、细胞黏附信号通路, 这些通路都跟抗原递呈、免疫细胞的活化和杀伤功能效应相关, 通路富集分数高的患者预后更好, 提示这

些免疫相关信号通路的活化能激活抗肿瘤免疫应答, 改善预后。3 个数据集跟预后都相关的免疫细胞亚群中, CD4+ T 淋巴细胞、CD4+ 效应记忆 T 细胞、CD4+ 记忆 T 细胞、CD8+ T 淋巴细胞、Th1 细胞、活化树突状细胞浸润程度高者预后好, 而嗜酸性粒细胞、M2 型巨噬细胞、中性粒细胞、Th2 细胞浸润程度高者预后不良。

CD4+ T 细胞(T 辅助细胞)包括不同的细胞亚群(Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、Treg 细胞等), 它们的预后意义不同。泛癌研究发现在大部分类型的肿瘤中, Th1 细胞与预后良好密切相关^[11-12]。其他 T 辅助细胞群(Th2、Th17 和 Treg 细胞)对预后的影响取决于 TME、癌症类型和癌症分期^[13-15]。本研究发现浸润性 CD8+ 细胞毒性 T 细胞和 CD4+ 记忆 T 细胞与生存期的延长相关, 这两种细胞的预后意义已在不同肿瘤中得到证明^[16]。DC 是决定 T 细胞活化和分化的关键抗原递呈细胞, 活化的 DC 在多种肿瘤中的浸润增加与生存期的延长有关^[17-19], 本研究发现活化的 DC 是预后良好因素。巨噬细胞是组织驻留的分化单核细胞, 具有吞噬活性, 通常根据其分化状态和功能作用分为 M1 和 M2 亚型。M1 型巨噬细胞的特征在于其促炎特性, 从而促进了抗肿瘤 Th1 型反应; M2 型巨噬细胞具有抗炎性质, 并分泌 IL-10, 转化生长因子 β 和其他有助于建立耐受性微环境以及促血管生成因子的介质^[20]。M2 细胞的高度浸润与乳腺癌、胃癌、霍奇金淋巴瘤等肿瘤的生存期差有关^[21-23]。本研究证实 M2 亚型是 DLBCL 预后不良因素。中性粒细胞是循环中最丰富的白细胞, 具有吞噬和抗菌能力。在涉及近 4 000 名肿瘤患者的荟萃分析中, 证实肿瘤相关中性粒细胞密度高与较差的生存率相关^[24], 原因可能与肿瘤相关中性粒细胞释放出多种因子, 发挥许多重要功能, 包括肿瘤细胞外基质重塑, 血管生成以及促进肿瘤生长和侵袭有关^[25]。

人们越来越认识到肿瘤的免疫特征与预后相关, 且能预测治疗反应。目前一些免疫细胞或因子的预测价值不一致可能是由于对这些细胞和因子的了解不够, 以及检测的方法未标准化, 需要对 TME 中多种免疫细胞更全面的理解。在不远的将来, 患者的免疫特征也会纳入 DLBCL 的分型中, 指导临床实践。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉

及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Opinto G, Vegliante MC, Negri A, *et al.* The tumor microenvironment of DCBLCL in the computational era [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 : 351.
- [2] Kusano Y, Yokoyama M, Terui Y, *et al.* Low absolute peripheral blood CD4 + T-cell count predicts poor prognosis in R-CHOP-treated patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(4) : e558.
- [3] Menter T, Bodmer-Haack A, Dirnhofer S, *et al.* Evaluation of the diagnostic and prognostic value of PDL1 expression in Hodgkin and B-cell lymphomas [J]. *Hum Pathol*, 2016, 54 : 17-24.
- [4] Matsuki E, Bohn OL, El Jamal S, *et al.* Lymphocyte-to-monocyte ratio may serve as a better prognostic indicator than tumor-associated macrophages in DLBCL treated with rituximab [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27 : 572-580.
- [5] Marchesi F, Cirillo M, Bianchi A, *et al.* High density of CD68 + /CD163 + tumour-associated macrophages (M2-TAM) at diagnosis is significantly correlated to unfavorable prognostic factors and to poor clinical outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2015, 33(2) : 110-112.
- [6] Cencini E, Fabbri A, Schiattone L, *et al.* Prognostic impact of tumor-associated macrophages, lymphocyte-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Blood Res*, 2020, 10 : 97-108.
- [7] Mu S, Ai L, Fan F, *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma patients: An updated dose-response meta-analysis [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18 : 119.
- [8] Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M, The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies-A narrative review [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12 : 2961-2977.
- [9] Elhelbawy NG, Nassar AAH, Eltorgoman AEA, *et al.* Immunological microenvironment gene expression in patients with diffuse large B cell non Hodgkin lymphoma [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2020, 21 : 100731.
- [10] Lee S, Kim D, Oh S, *et al.* Clinicopathologic significance of tumor microenvironment CD11c, and FOXP3 expression in diffuse large B-cell lymphoma patients receiving rituximab, cyclophosphamide, anthracycline, vincristine, and prednisone (R-CHOP) combination chemotherapy [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32 (2) : 335-344.
- [11] Taube JM, Galon J, Sholl LM, *et al.* Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31 : 214-234.
- [12] Fridman W, 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.
- [13] Stoll G, Bindea G, Mlecnik B, *et al.* Meta-analysis of organ-specific differences in the structure of the immune infiltrate in major malignancies [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14) : 11894-11909.
- [14] Zuo S, Wei M, Wang S, *et al.* Pan-cancer analysis of immune cell infiltration identifies a prognostic immune-cell characteristic score (ICCS) in lung adenocarcinoma [J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 1218.
- [15] Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, *et al.* The immune landscape of cancer [J]. *Immunity*, 2018, 81(4) : 105.
- [16] Hu Z, Gu X, Zhong R, *et al.* Tumor-infiltrating CD45RO + memory cells correlate with favorable prognosis in patients with lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(4) : 2089-2099.
- [17] Malietzis G, Lee G, Jenkins J, *et al.* Prognostic value of the tumour-infiltrating dendritic cells in colorectal cancer: A systematic review [J]. *Cell Commun Adhes*, 2015, 22(1) : 9-14.
- [18] Truxova I, Kasikova L, Hensler M, *et al.* Mature dendritic cells correlate with favorable immune infiltrate and improved prognosis in ovarian carcinoma patients [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1) : 139.
- [19] Tran Janco J, Lamichhane P, Karyampudi L, *et al.* Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis [J]. *J Immunol*, 2015, 194(7) : 2985-2991.
- [20] Aras S, Zaidi M. TAMEless traitors: Macrophages in cancer progression and metastasis [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(11) : 1583-1591.
- [21] Zhao X, Qu J, Sun Y, *et al.* Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: A meta-analysis of the literature [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18) : 30576-30586.
- [22] Yin S, Huang J, Li Z, *et al.* The prognostic and clinicopathological significance of tumor-associated macrophages in patients with gastric cancer: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1) : e0170042.
- [23] Guo B, Cen H, Tan X, *et al.* Meta-analysis of the prognostic and clinical value of tumor-associated macrophages in adult classical Hodgkin lymphoma [J]. *BMC Med*, 2016, 14(1) : 159.
- [24] Powell D, Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(1) : 41-52.
- [25] Shen M, Hu P, Donskov F, *et al.* Tumor-associated neutrophils as a new prognostic factor in cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6) : e98259.