

肿瘤微环境在弥漫大B细胞淋巴瘤中的研究现状

刘维佳, 高大*

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月5日

摘要

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的包含大细胞或转化B细胞的侵袭性异质性肿瘤, 约占全部非霍奇金淋巴瘤的25%~50%。是一组高度分子异质性的疾病, 细胞遗传学、基因表达谱和全基因组测序能够检测到多种复杂的染色体易位和遗传学异常。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是指肿瘤或癌干细胞存在的细胞周围环境, 包括肿瘤周围的免疫细胞、血管、细胞外基质、成纤维细胞、肥大细胞和各类信号分子等。近年来, 人们逐渐认识到肿瘤的增殖、浸润和转移既取决于肿瘤细胞自身, 又依赖于TME中各种细胞以及信号分子的调控。随着人们对免疫治疗的研究进一步深入, TME作为肿瘤整体的重要组成部分, 现在已经被认为对肿瘤的发生、发展以及治疗有着重要的调节作用。本文对TME在弥漫大B细胞淋巴瘤中的预后及治疗研究现状进行综述。

关键词

弥漫大B细胞淋巴瘤, 肿瘤微环境, 肿瘤相关巨噬细胞, 治疗

Research Status of Tumor Microenvironment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Weijia Liu, Da Gao*

Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Jan. 31st, 2024; published: Feb. 5th, 2024

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common invasive and heterogeneous tumor containing large or transformed B cells, accounting for 25%~50% of all non-Hodgkin lymphomas.

*通讯作者。

As a group of diseases with high molecular heterogeneity, cytogenetics, gene expression profiles, and whole genome sequencing enable the detection of multiple complex chromosomal translocations and genetic abnormalities. Tumor microenvironment (TME) refers to the tumor or cancer stem cells of the surrounding environment, including immune cells, blood vessels around the tumor, extracellular matrix, fibroblasts, mast cells, and all kinds of signaling molecules, etc. In recent years, people have gradually realized that the proliferation, invasion and metastasis of tumors depend not only on the tumor cells themselves, but also on the regulation of various cells and signaling molecules in TME. With the further development of immunotherapy research, TME, as an important part of the tumor as a whole, has been considered to have an important regulatory role in the occurrence, development and treatment of tumors. This article reviews the prognosis and treatment of TME in diffuse large B-cell lymphoma.

Keywords

Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Tumor Microenvironment, Tumor-Associated Macrophages, Treatment

Copyright © 2024 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. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的包含大细胞或转化 B 细胞的侵袭性异质性肿瘤, 约占全部非霍奇金淋巴瘤的 25%~50%。是一组高度分子异质性的疾病, 细胞遗传学、基因表达谱和全基因组测序能够检测到多种复杂的染色体易位和遗传学异常。确诊 DLBCL 需要进行病灶部位的病理活检, 对肿瘤进行显微镜下形态学和免疫组化分析并进行分类。目前临床上广泛使用国际预后指数(international prognostic index, IPI)以及其他标准化疗治疗患者的主要不良预后因素判断 DLBCL 患者预后[1]。现阶段临床上主要采取化学治疗, 有统计表明, 约 60%的 DLBCL 患者采用标准化疗(包括 R-CHOP 方案治疗), 然而 30%~40%的 DLBCL 患者会出现复发或难治性疾病[2]。因此复发难治性的 DLBCL 更加依赖于新药的发现和新型治疗方案的提出。近年来, 免疫治疗逐渐成为研究热点, 如单克隆抗体治疗、双特异性抗体治疗、抗体-药物偶联(ADC)治疗和嵌合体抗原受体修饰 T 细胞(CAR-T)治疗等[3]。

2. 肿瘤微环境

肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)是指肿瘤或癌干细胞存在的细胞周围环境, 包括肿瘤周围的免疫细胞、血管、细胞外基质、成纤维细胞、肥大细胞和各类信号分子等。TME 由不同的细胞成分组成, 第一种是内皮细胞, 内皮祖细胞通过促进肿瘤血管生成, 为肿瘤的生长和发展提供营养支持。第二个主要成分是免疫细胞, 如粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞。这些细胞参与各种免疫反应和活动, 如肿瘤组织的炎症反应, 促进肿瘤的生存。而 TME 中最主要的免疫细胞类型是巨噬细胞。巨噬细胞具有多种功能, 它们可以促进肿瘤细胞逃逸到循环系统, 抑制抗肿瘤免疫机制和反应。且越来越多的研究表明, 肿瘤相关巨噬细胞可以增强、介导或拮抗辐射、细胞毒性药物和检查点抑制剂的抗肿瘤活性。TME 的最后一个细胞类型是成纤维细胞。成纤维细胞允许癌细胞从原发肿瘤部位迁移到血液中进行全身转移。此外, 成纤维细胞也为肿瘤中血管生成的内皮细胞提供了可靠的通道[4] [5] [6]。除此之外, 还有大量免疫相关因子聚集在 TME 中, 通过与各类免疫细胞共同作用来参与肿瘤的免疫逃逸、生长和转移[7]。近年来,

人们逐渐认识到肿瘤的增殖、浸润和转移既取决于肿瘤细胞自身, 又依赖于 TME 中各种细胞以及信号分子的调控。随着人们对免疫治疗的研究进一步深入, TME 作为肿瘤整体的重要组成部分, 现在已经被认为对肿瘤的发生、发展以及治疗有着重要的调节作用。

3. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤及肿瘤微环境的相关性研究

目前有多种研究分析了影响 DLBCL 发展的免疫决定因素, 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。且有文献证实, 大多数情况下, DLBCL 不仅仅是细胞的自主生长, 而是依赖于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的增殖信号生长[8]。

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是肿瘤微环境中最重要的一类免疫细胞, 当前对于弥漫大 B 细胞淋巴瘤的研究也多与此相关。对于弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 TAM 相关的研究, 现有的分子标记物研究集中在 CD68、CD163。CD68 既能标记部分具有抗肿瘤作用的 M1 型巨噬细胞, 也能标记与其功能相反的 M2 型巨噬细胞, 可能限制 CD68+ TAM 在预测 DLBCL 患者预后中的作用。而 CD163 在 M2 型巨噬细胞中表达, M1 型巨噬细胞则不表达[9] [10]。多个国内外相关研究通过用 CD68、CD163 标记 TAM 表明大量 CD68+ TAM 与无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)相关, CD68+ TAM 和 CD163+ TAM 高表达者预后差[11] [12] [13]。总之, 在 DLBCL 中大量研究表明, 病理组织中 M1 型巨噬细胞高表达 CD68、CCR2 和 HLA-DR, 通过多种机制起抑制肿瘤生长的作用; M2 型巨噬细胞高表达 CD68、CD163、CX3CR1 和 CD206, 通过各种机制促进肿瘤生长, 转移及耐药[14]。深入探索 DLBCL 肿瘤组织的 M1、M2 型巨噬细胞浸润, 可以为找寻细胞靶向治疗和潜在的分子机制提供理论基础。

此外, 还有研究发现外周血中性粒细胞与淋巴细胞比例(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)增高是 DLBCL 预后不良因素。甚至一项研究结果表明, 在 DLBCL 病例中, LMR 可能是比 TAM 更好的预后指标[15]。中性粒细胞被认为可以通过一系列炎症反应, 促进肿瘤微环境的发展, 而淋巴细胞, 尤其是 T 淋巴细胞所介导的细胞免疫对机体内抗肿瘤免疫发挥主要作用[16]。傅郁雨菁等通过回顾性分析 165 例初治 DLBCL 患者, 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值对初治前弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后的意义, 研究发现治疗前 NLR 升高提示 DLBCL 患者预后不良[17]。Mu 等通过分析 2515 例 DLBCL 患者发现 NLR 升高与年龄增长、Ann Arbor 分期提前、B 症状及骨髓受累发生率增高、乳酸脱氢酶水平升高等明显相关。NLR 较高的 DLBCL 患者比 NLR 较低的患者更可能预后较差[18]。在 Wang 等人的荟萃分析中, 通过研究分析 2297 名 DLBCL 患者后, 也得出与 Mu 相同的结论[19]。Feng 等人也证明淋巴细胞绝对计数低(ALC)是 DLBCL 的不良预后特征[20]。Annibali 等通过研究 505 例 DLBCL 患者中评估诊断时 NLR 对无事件生存(EFS)和总生存(OS)的预后作用, 揭示了 NLR 是一个独立的预后因素, 它可以帮助区分低/中 IPI 患者(IPI < 3) [21]。综上, 国内外多项研究证明, NLR 可作为 DLBCL 的一个独立预后因素, NLR 较高的 DLBCL 患者比 NLR 较低的患者更可能预后较差, 临床上也可用于评估患者的预后。

4. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗

作为一种被广泛认可的标准方案, R-CHOP (利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)能够治愈三分之二的 DLBCL 患者, 其余患者由于对 R-CHOP 的耐药性而患有难治性或复发性疾病, 预后不佳。如何准确预测预后并提供个性化的挽救治疗方案仍存在很大的挑战。目前靶向免疫检查点、肿瘤微环境、分子信号通路和表观遗传畸变的治疗方法以及细胞免疫治疗共同构成了 DLBCL 治疗的新领域。

近年来, 肿瘤免疫治疗受到广泛关注并取得巨大进展。目前 CAR-T 和 PD-1/PD-L1 治疗均取得了显

著的临床疗效。PD-1/PD-L1 信号通路可以通过抑制 T 细胞激活和增殖以及抑制 TAM 的吞噬作用, 增加肿瘤免疫逃逸的可能性[22]。针对此信号通路, 产生了治疗 PD-1 和 PD-L1 的免疫检查点抑制剂, 目前 PD-1/PD-L1 抑制剂在临床上用于多种实体瘤及经过二线治疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤, 但也有临床研究用于 DLBCL 患者, 且显示出较好的 OR 率以及可接受的安全性[23]。2017 年美国食品和药物管理局(FDA)批准了两种嵌合抗原受体-T (CAR-T)疗法。批准的适应症是用于治疗复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 以及治疗 25 岁以下难治性或第二次或以后复发的急性淋巴细胞白血病(ALL)患者。自此, 全球一直在对不同的血液系统肿瘤和实体瘤进行广泛的研究, 评估 CAR-T 治疗的安全性和有效性。然而随着全球 CAR-T 治疗的开展, 尽管有显著的临床反应, 但反应的持久性、治疗相关的毒性, 比如高达 60% 的患者出现复发和某些副作用(如细胞因子释放综合征(CRS))以及耗时的生产均是限制临床使用 CAR-T 细胞疗法的主要障碍。这也促使了旨在克服这些障碍的广泛的临床研究, 以便可以扩大 CAR-T 疗法的使用范围。提高疗效和安全性的尝试包括改变 CAR-T 给药方案, 将其与化疗相结合, 以及开发下一代 CAR-T 疗法, 例如通过使用 CAR-自然杀伤(CAR-NK)和 CAR 巨噬细胞(CAR-Ms)。

来那度胺作为一种免疫调节剂, 已被证明对免疫系统具有多种作用, 并通过影响维持肿瘤生长和生存的细胞因子的产生和活性来改变肿瘤微环境。来那度胺已被证明作为单药治疗[24]或联合补救性化疗(如 R-ICE [25]和 R-ESHAP [26])对复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤有效。此外, 来那度胺由于具有穿透血脑屏障的能力, 可用于治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL) [27] [28]。

布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是 B 细胞发育过程中关键的效应分子, 涉及细胞增殖、成熟、分化、凋亡和迁移[29], 其异常活化与 B 细胞肿瘤的发生、发展密切相关[30]。临床研究证实, BTK 抑制剂对多种 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)具有重要治疗价值。目前在 BTK 抑制剂在 DLBCL 中的临床应用主要是在 R-CHOP 的基础上联合使用, 同时有一些正在进行的单药治疗复发难治 DLBCL 的研究。

近三十年来, 除了以上药物治疗方法, 通过化疗达到完全缓解的患者以及一线治疗后复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(R/R DLBCL)患者, 也可以考虑自体造血干细胞移植(*autologous hematopoietic cell transplant, auto-HCT*), 但由于化疗的强度和自身 HCT 后复发的患者比例以及高昂的费用, 这种方法仍受到限制。然而相比于当前较新且广受认可的 CAR-T 治疗, 一项国际血液和骨髓移植研究中心注册数据库的研究表明, 在补救性治疗后 PR 中的 DLBCL 患者中, 与 CAR-T 相比, 自体造血细胞移植治疗可减少复发并提高生存率[31]。

5. 总结及未来发展方向

目前临床上广泛使用国际预后指数(*international prognostic index, IPI*)判断 DLBCL 患者预后。而忽略了 TME 中免疫组分对癌症发生发展的影响。

目前免疫检查点抑制剂已广泛用于肿瘤临床治疗, TME 中多种免疫组分对肿瘤发生、发展及治疗的重要调节作用已被广泛接受, TME 在肿瘤预后评估和治疗中的重要性也成为目前关注的热点[32]。目前已应用于临床的一项基于巨噬细胞的细胞治疗技术: 用 CAR 分子装备巨噬细胞。嵌合抗原受体(CAR) T 细胞疗法已成功用于血液恶性肿瘤, 然而由于 T 细胞不容易在肿瘤微环境中发现、渗透和储存, 其在实体瘤中的应用遭遇了巨大阻碍[33]。而巨噬细胞作为肿瘤微环境中占主导地位的先天免疫细胞群之一, 因其自身的特性成为肿瘤免疫治疗药物研发的关键靶点。肿瘤细胞中近一半细胞是巨噬细胞, 且巨噬细胞具有穿透肿瘤的能力, 这使得嵌合抗原受体-巨噬细胞(CAR-M)可能成为新的免疫疗法[34]。另外, 针对肿瘤微环境中的信号通路, 也有一些临床研究, 比如富马酸二甲酯可以诱导铁死亡并损害 DLBCL 中的 NF- κ B/STAT3 信号传导, 从而诱导 DLBCL 细胞死亡[35]。总的来说, 虽然 DLBCL 的治愈之路还很长, 但在详细遗传信息的指导以及不断地临床探索下, 有朝一日会出现新型药物与传统药物的最佳组合, 达

到 DLBCL 患者的精准医疗。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7): 707-735.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20210516-00382>
- [2] Goldfinger, M. and Cooper, D.L. (2021) Lenalidomide in DLBCL: Are We Past the Cell of Origin? *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, **19**, 320-325.
- [3] 肖远喆, 张清媛. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤免疫治疗进展[J]. 现代肿瘤学, 2022, 30(18): 3441-3444.
- [4] Arneth, B. (2019) Tumor Microenvironment. *Medicina*, **56**, Article 15. <https://doi.org/10.3390/medicina56010015>
- [5] Spill, F., Reynolds, D.S., Kamm, R.D. and Zaman, M.H. (2016) Impact of the Physical Microenvironment on Tumor Progression and Metastasis. *Current Opinion in Biotechnology*, **40**, 41-48.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.007>
- [6] Del Prete, A., Schioppa, T., Tiberio, L., et al. (2017) Leukocyte Trafficking in Tumor Microenvironment. *Current Opinion in Pharmacology*, **35**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.004>
- [7] Dunn, G.P., Old, L.J. and Schreiber, R.D. (2004) The Three Es of Cancer Immunoediting. *Annual Review of Immunology*, **22**, 329-360. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>
- [8] Cycon, K.A., Rimsza, L.M. and Murphy, S.P. (2009) Alterations in CIITA Constitute a Common Mechanism Accounting for Downregulation of MHC Class II Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Experimental Hematology*, **37**, 184-194. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2008.10.001>
- [9] Wada, N., Zaki, M.A., Hori, Y., Hashimoto, K., Tsukaguchi, M., Tatsumi, Y., Ishikawa, J., Tominaga, N., Sakoda, H., Take, H., Tsudo, M., Kuwayama, M., Morii, E., Aozasa, K. and Osaka Lymphoma Study Group (2012) Tumour-Associated Macrophages in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Histopathology*, **60**, 313-319. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04096.x>
- [10] Lau, S.K., Chu, P.G. and Weiss, L.M. (2004) CD163: A Specific Marker of Macrophages in Paraffin-Embedded Tissue Samples. *American Journal of Clinical Pathology*, **122**, 794-801. <https://doi.org/10.1309/QHD6-YFN8-1KQX-UUH6>
- [11] Riihijärvi, S., Fiskvik, I., Taskinen, M., Vajavaara, H., Tikkala, M., Yri, O., Karjalainen-Lindsberg, M.L., Delabie, J., Smeland, E., Holte, H. and Leppä, S. (2015) Prognostic Influence of Macrophages in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Correlative Study from a Nordic Phase II Trial. *Haematologica*, **100**, 238-245.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2014.113472>
- [12] Nam, S.J., Go, H., Paik, J.H., Kim, T.M., Heo, D.S., Kim, C.W. and Jeon, Y.K. (2014) An Increase of M2 Macrophages Predicts Poor Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone. *Leukemia & Lymphoma*, **55**, 2466-2476.
<https://doi.org/10.3109/10428194.2013.879713>
- [13] 罗燕珍, 周达, 陈思静, 廖成成, 王明月, 谭晓虹, 柯晴, 岑洪. 肿瘤相关巨噬细胞与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后的关系[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(1): 87-93.
- [14] Ruffell, B., Affara, N.I. and Coussens, L.M. (2012) Differential Macrophage Programming in the Tumor Microenvironment. *Trends in Immunology*, **33**, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.12.001>
- [15] Matsuki, E., Bohn, O.L., El Jamal, S., Pichardo, J.D., Zelenetz, A.D., Younes, A. and Teruya-Feldstein, J. (2019) Lymphocyte-to-Monocyte Ratio May Serve as a Better Prognostic Indicator than Tumor-associated Macrophages in DLBCL Treated with Rituximab. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **27**, 572-580.
<https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000645>
- [16] Ménétrier-Caux, C., Ray-Coquard, I., Blay, J.Y. and Caux, C. (2019) Lymphopenia in Cancer Patients and Its Effects on Response to Immunotherapy: An Opportunity for Combination with Cytokines? *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, 85. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0549-5>
- [17] 傅郁雨菁, 杨顺娥. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后判断的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(22): 4162-4166.
- [18] Mu, S.D., Ai, L.S., Fan, F.J., Qin, Y., Sun, C.Y. and Hu, Y. (2018) Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0609-9>
- [19] Wang, J., Zhou, X., Liu, Y., Li, Z. and Li, X. (2017) Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e0176008.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176008>
- [20] Feng, J.H., Wang, Z.J., Guo, X.P., Chen, Y.Y., Cheng, Y.P. and Tang, Y.M. (2012) Prognostic Significance of Absolute Lymphocyte Count at Diagnosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Meta-Analysis. *International Journal of Hematology*, **95**, 143-148. <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0993-6>
- [21] Annibaldi, O., Hohaus, S., Marchesi, F., Cantonetti, M., Di Rocco, A., Tomarchio, V., Di Napoli, A., Pelliccia, S., Battistini, R., Anticoli Borza, P., Abruzzese, E., Cenfra, N., Andriani, A., Tesei, C., Alma, E., Palombi, F., Pupo, L., Petrucci, L., Becilli, M., Maiolo, E., Bellesi, S., Cuccaro, A., D'Alò, F. and Cox Maria, C. (2019) The Neutrophil/Lymphocyte Ratio ≥ 3.5 Is a Prognostic Marker in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Analysis from the Database of the Italian Regional Network 'Rete Ematologica del Lazio per i Linfomi' (RELLI). *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 3386-3394. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1633628>
- [22] Antonangeli, F., Natalini, A., Garassino, M.C., et al. (2020) Regulation of PD-L1 Expression by NF- κ B in Cancer. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 584626. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584626>
- [23] Lesokhin, A.M., Ansell, S.M., Armand, P., Scott, E.C., Halwani, A., Gutierrez, M., et al. (2016) Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 2698-2704. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9789>
- [24] Hernandez-Ilizaliturri, F.J., Deeb, G., Zinzani, P.L., Pileri, S.A., Malik, F., Macon, W.R., et al. (2011) Higher Response to Lenalidomide in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Nongermlinal Center B-Cell-Like than in Germinal Center B-Cell-Like Phenotype. *Cancer*, **117**, 5058-5066. <https://doi.org/10.1002/cncr.26135>
- [25] Feldman, T., Mato, A.R., Chow, K.F., Protomastro, E.A., Yannotti, K.M., Bhattacharyya, P., et al. (2014) Addition of Lenalidomide to Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (RICER) in First-Relapse/Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *British Journal of Haematology*, **166**, 77-83. <https://doi.org/10.1111/bjh.12846>
- [26] Martin, A., Redondo, A.M., Dlouhy, I., Salar, A., Gonzalez-Barca, E., Canales, M., et al. (2016) Lenalidomide in Combination with R-ESHAP in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase 1b Study from GELTAMO Group. *British Journal of Haematology*, **173**, 245-252. <https://doi.org/10.1111/bjh.13945>
- [27] Ghesquieres, H., Chevrier, M., Laadhari, M., Chinot, O., Choquet, S., Molucon-Chabrot, C., et al. (2019) Lenalidomide in Combination with Intravenous Rituximab (REVRI) in Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma or Primary Intraocular Lymphoma: A Multicenter Prospective "Proof of Concept" Phase II Study of the French Oculo-Cerebral Lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA) Dagger. *Annals of Oncology*, **30**, 621-628. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz032>
- [28] Rubenstein, J.L., Geng, H., Fraser, E.J., Formaker, P., Chen, L., Sharma, J., et al. (2018) Phase 1 Investigation of Lenalidomide/Rituximab plus Outcomes of Lenalidomide Maintenance in Relapsed CNS Lymphoma. *Blood Advances*, **2**, 1595-1607. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017014845>
- [29] Niuro, H. and Clark, E.A. (2002) Regulation of B-Cell Fate by Antigen-Receptor Signals. *Nature Reviews Immunology*, **2**, 945-956. <https://doi.org/10.1038/nri955>
- [30] Merolle, M.I., Ahmed, M., Nomie, K., et al. (2018) The B Cell Receptor Signaling Pathway in Mantle Cell Lymphoma. *Oncotarget*, **9**, 25332-25341. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25011>
- [31] Shadman, M., Pasquini, M., Ahn, K.W., Chen, Y., Turtle, C.J., Hematti, P., Cohen, J.B., Khimani, F., Ganguly, S., Merryman, R.W., Yared, J.A., Locke, F.L., Ahmed, N., Munshi, P.N., Beitinjaneh, A., Reagan, P.M., Herrera, A.F., Sauter, C.S., Kharfan-Dabaja, M.A. and Hamadani, M. (2022) Autologous Transplant vs Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed DLBCL in Partial Remission. *Blood*, **139**, 1330-1339. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013289>
- [32] 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.
- [33] Villanueva, M.T. (2020) Macrophages Get a CAR. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 300. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0259-9>
- [34] Pan, K., Farrukh, H., Chittepu, V.C.S.R., et al. (2022) CAR Race to Cancer Immunotherapy: From CAR-T, CAR NK to CAR Macrophage Therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02327-z>
- [35] Schmitt, A., Xu, W., Bucher, P., Grimm, M., Konantz, M., Horn, H., Zapukhlyak, M., Berning, P., Brändle, M., Jarbou, M.A., Schönfeld, C., Boldt, K., Rosenwald, A., Ott, G., Grau, M., Klener, P., Vockova, P., Lengerke, C., Lenz, G., Schulze-Osthoff, K. and Hailfinger, S. (2021) Dimethyl Fumarate Induces Ferroptosis and Impairs NF- κ B/STAT3 Signaling in DLBCL. *Blood*, **138**, 871-884. <https://doi.org/10.1182/blood.202009404>