

Analýza absolutního počtu lymfocytů a dalších faktorů ovlivňujících přežívání pacientů s Hodgkinovým lymfomem po autologní transplantaci periferních kmenových buněk

Mociková H., Vacková B., Pytlík R., Obrtlíková P., Trněný M.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN

Souhrn

Úvod. V retrospektivní studii byly vyhodnoceny rizikové faktory, které mohou ovlivnit selhání léčby a přežívání po autologní transplantaci periferních kmenových buněk u pacientů s Hodgkinovým lymfomem. **Hodnocené faktory:** absolutní počet lymfocytů před separací, den +15 a den +90 po transplantaci, věk v době transplantace, klinické stadium v době relapsu, progresse/časný a pozdní relaps, odpověď na záchranou léčbu, pozitivita pozitronové emisní tomografie před transplantací, počet podaných CD34+ buněk, úprava počtu neutrofilních leukocytů a výskyt závažných infekcí do 6 měsíců po transplantaci. **Pacienti a metodika.** Analyzováno bylo 33 pacientů po autologních transplantacích, které byly provedeny v letech 2000 až 2008. Medián věku pacientů byl 34 let, klinické stadium III nebo IV mělo v době relapsu 17 pacientů (51 %). Časný relaps do 1 roku od předchozí léčby byl diagnostikován u 15 pacientů (45 %). Chemosenzitivita tumoru byla prokázána před transplantací u 21 pacientů (64 %). Pozitronová emisní tomografie byla provedena před transplantací u 21 pacientů, z toho u deseti z nich přetrvával pozitivní nález (48 %). Medián počtu podaných CD34+ buněk při transplantaci byl $6,8 \times 10^6/\text{kg}$. Medián počtu lymfocytů před separací kmenových buněk byl $1,2 \times 10^9/\text{l}$, den +15 po transplantaci $0,7 \times 10^9/\text{l}$ a den +90 byl $1,35 \times 10^9/\text{l}$. **Výsledky.** Medián sledování pacientů byl 3,6 let, tříleté celkové přežívání a přežívání bez progresse/relapsu je 82 % a 71 %. V univariační analýze byl statisticky významný pro přežívání bez progresse nebo relapsu pouze absolutní počet lymfocytů den +90 $\geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$ (HR= 0,205, 95% CI: 0,055 – 0,757, P = 0,017). V multivariační analýze nebyl z analyzovaných faktorů žádný statisticky signifikantní pro celkové přežívání a pro přežívání bez relapsu nebo progresse. **Závěr.** V naší studii byl statisticky významně spojen se zlepšeným přežíváním bez progresse/relapsu pouze absolutní počet lymfocytů den +90 nad $0,75 \times 10^9/\text{l}$.

Klíčová slova: autologní transplantace kmenových buněk, léčebná odpověď, prognostické faktory, absolutní počet lymfocytů

Summary

Mociková H., Vacková B., Pytlík R., Obrtlíková P., Trněný M.: Analysis of absolute lymphocyte count and other factors predicting survival in patients with Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation

Introduction. This retrospective study analyzed risk factors predicting treatment failure and survival in patients with Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. **Analyzed factors:** absolute lymphocyte counts prior to stem cell collection, day+15 and day +90 following transplantation, age at transplantation, clinical stage at relapse, progression/early and late relapse, response to salvage chemotherapy, positivity of positron emission tomography prior to transplantation, number of infused CD34+ cells, recovery of neutrophil leucocytes and occurrence of serious infections within 6 months following transplantation. **Patients and methods.** The study analyzed 33 patients treated with autologous transplantation between years 2000 and 2008. Median age was 34 years, 17 relapsed patients (51%) were in clinical stage III or IV. Early relapse within one year after previous therapy was diagnosed in 15 patients (45%). Chemosensitivity of lymphoma prior to transplantation was proved in 21 patients (64%). Positron emission tomography prior to transplantation was offered to 21 patients with persisting positive findings in 10 patients (48%). Median number of infused CD34+ cells was $6.8 \times 10^6/\text{kg}$. Median absolute lymphocyte count prior to stem cell collection was $1.2 \times 10^9/\text{L}$, day +15 post-transplantation was $0.7 \times 10^9/\text{L}$ and day +90 post-transplantation was $1.35 \times 10^9/\text{L}$. **Results.** Median follow-up of the group was 3.6 years. 3-year actuarial overall survival and progression-free survival are 82% and 71%. The only factor significantly associated with progression-free survival in univariate analysis was absolute lymphocyte count day +90 $\geq 0.75 \times 10^9/\text{L}$ (HR= 0.205, 95% confidence interval: 0.055 – 0.757, p = 0.017). None of analysed factors was predictive for overall or progression-free survival in multivariate analyses. **Conclusions.** In our study only absolute lymphocyte count day +90 following transplantation with cut-off over $0.75 \times 10^9/\text{L}$ was significantly associated with improved progression-free survival.

Key words: autologous stem cell transplantation, therapeutic response, prognostic factors, absolute lymphocyte count

Transfuzie Hematol. dnes, 16, 2010, No. 1, p. 25–29.

Úvod

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT) je účinnou léčbou u pacientů s primární progresí/relapsem Hodgkino-

va lymfomu (HL) (1). Asi u jedné poloviny těchto pacientů dochází následně k selhání léčby a další progresi/relapsu tumoru. K prognostickým faktorům, které ovlivňují přežívání bez relapsu a celkové přežívání u pacientů s HL po ASCT patří: časný relaps do 12 měsíců od před-

chozí léčby, pokročilé klinické stadium (III nebo IV) v relapsu a chemosenzitivita HL v době relapsu (2, 3). Dalším faktorem, který ovlivňuje přežívání pacientů po ASCT je přetrvávající pozitivita pozitronové emisní tomografie (PET) po záchranné terapii před ASCT (4). Vyšší věk je prognostickým faktorem v prvoliniové léčbě, ale obvykle není zahrnut do studií u relabovaných HL (5). Přežívání mohou ovlivnit i faktory, které jsou spojeny přímo s vysokodávkovanou chemoterapií a ASCT: počet podaných CD34 pozitivních buněk ve štěpu, počet dní do přihojení neutrofilních leukocytů a výskyt závažných infekcí do 6 měsíců po ASCT (6). Literární údaje poukazují na význam časné úpravy lymfocytů den +15 po ASCT jako faktoru, který informuje o kontrole nádoru a ovlivňuje tím i přežívání u onkohematologických onemocnění včetně HL (6-10).

V naší retrospektivní studii byly hodnoceny absolutní počty lymfocytů den +15 a den +90 po transplantaci a další prognostické faktory, které jsou uváděny v literatuře a mohou ovlivnit selhání léčby u pacientů léčených vysokodávkovanou terapií a ASCT pro primární progresi/relaps HL.

Soubor nemocných a metodika

V období od ledna 2000 do prosince 2008 bylo retrospektivně vyhodnoceno 33 pacientů s primární progresi/relapsem HL, u kterých byla provedena autologní transplan-

Tab. 1. Charakteristika pacientů.

Počet pacientů	33
Pohlaví mužské/ženské	16/17
Medián věku, roky (rozsah) při ASCT	34 (19–57)
Histologie v relapsu	
Nodulární skleróza	21
Smišená buněčnost	8
Lymfocytární deplece	1
Lymfocytárně predominantní HL	3
Ann Arbor klinické stadium v relapsu I +II/ III+IV	16/17
Relaps do 12 měsíců ano/ne	15/18
Stav nemoci při ASCT	
Kompletní remise a kompletní remise nepotvrzena	14
Parciální remise	7
Stabilní nemoc	8
Primární progresie	4
PET pozit/negat./neproveden před ASCT	10/11/12
Přípravný režim	
BEAM	31
Mitoxantron + Melfalan	2
Podané CD34+ buňky x 10 ⁶ /kg, medián (rozsah)	6,8 (4,1–34,7)
Absolutní počet lymfocytů x10 ⁹ /l, medián (rozsah)	
Před separací	1,2 (0,3–3,1)
Den +15 po ASCT	0,7 (0–2,5)
Den +90 po ASCT	1,35 (0–5,3)
Přihojení neutrofilních leukocytů, medián (rozsah)	
Dny do dosažení ANC ≥ 0,5 x10 ⁹ /l	11(8–29)
Závažné infekce do 6 měsíců po transplantaci ano/ne	18/15

ASCT-autologní transplantace kmenových buněk, PET-positronová emisní tomografie, ANC – absolutní počet neutrofilních leukocytů

tace periferních kmenových buněk. Údaje pro analýzu byly získány ze zdravotní dokumentace pacientů.

Pacienti

33 pacientů podstoupilo autologní transplantaci periferních kmenových buněk po podání vysokodávkované terapie. Přípravný režim BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) byl podán 31 pacientům, kombinace mitoxantronu a melfalanu byla použita v přípravném režimu u dvou pacientů, u kterých byla aplikována tandemová autologní transplantace (3, 11). Klinické údaje jsou shrnuty v tabulce 1. Ode dne +7 byl aplikován růstový faktor filgrastim v dávce 5 µg/kg podkožně až do přihojení neutrofilních leukocytů. U pacientů byla standardně zavedena perorální antiinfekční profylaxe ciprofloxacin 2x500 mg a flukonazol 100 mg. Léčebná odpověď byla hodnocena den +90 po ASCT. Pro hodnocení odpovědi lymfomu na léčbu byla použita kritéria z roku 1999 (12).

Statistická analýza

Pro univariální analýzu kategoriálních dat a pro spojitě vysvětlující veličiny byla použita metoda podle Kaplan a Meiera a logrank test. Pro multivariální analýzu byl použit Coxův model proporcionálního hazardu. Pro test vlivu jednotlivých charakteristik byl použit Waldův test a pro celkový model byl použit likelihood-ratio a chi kvadrát statistiky. Výpočty byly provedeny pomocí statistického programu SPSS v. 17. Statistická významnost byla hodnocena při $P \geq 0,05$.

Výsledky

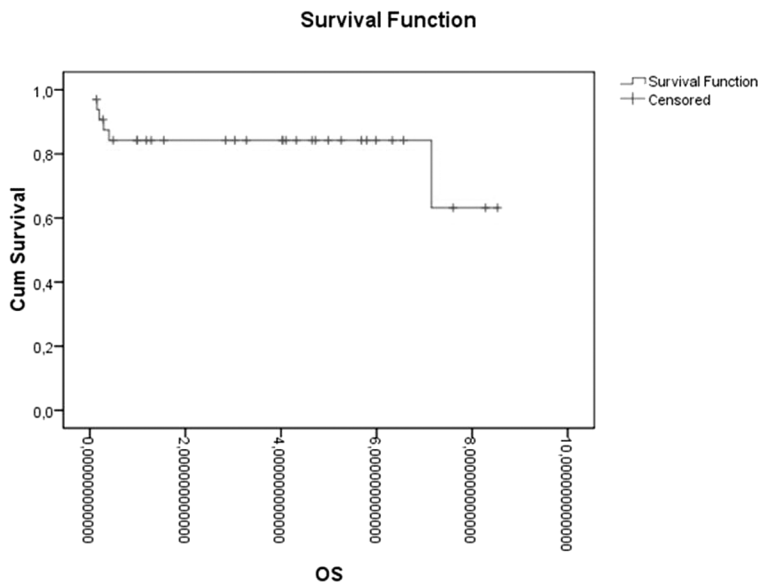
Medián sledování byl 3,6 let. Nejlepší dosažená odpověď po ASCT: kompletní remise u 21 pacientů, parciální remise u 3 pacientů, stabilní nemoc u 1 pacienta a relaps/progrese u 5 pacientů. Odpověď nebyla hodnocena u tří pacientů, kteří zemřeli do dne +90 po ASCT, ale nikdo z pacientů nezemřel před dnem +15 po ASCT. Příčinou úmrtí bylo u jednoho pacienta selhání štěpu (den +26), u druhého sepse (den +54) a třetí pacient zemřel na následky krvácení (den +71). Závažné infekce se vyskytly u 18 pacientů: sepse u 12 pacientů, u jednoho pacienta byla diagnostikována aspergilová pneumonie, u jednoho herpes zoster a u čtyř pacientů teploty nejasné etiologie. 3leté přežívání bez progresie/relapsu a celkové přežívání bylo 71 % a 82 % (graf 1, 2).

Univariální analýzy

Absolutní počet lymfocytů den +90 $\geq 0,75 \times 10^9/l$ byl jediným faktorem, který byl v univariální analýze statisticky významně spojen s přežíváním bez progresie/relapsu (tab. 2).

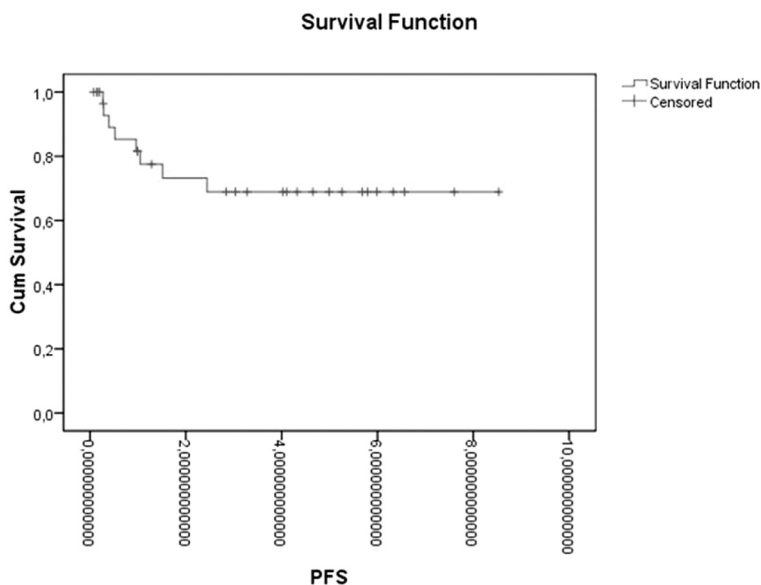
Pro zjištění hraniční hodnoty počtu lymfocytů den +90 po ASCT bylo použito porovnání PFS pro vybrané percentily počtu lymfocytů: statisticky významná hraniční hodnota ($\geq 0,75 \times 10^9/l$) byla zjištěna na prvním kvartilu.

Ostatní sledované faktory nebyly v našem souboru pa-



Graf 1. Celkové přežívání u pacientů s Hodgkinovým lymfomem po autologní transplantaci periferních kmenových buněk v letech.

OS – celkové přežívání



Graf 2. Přežívání bez progresu/relapsu u pacientů s Hodgkinovým lymfomem po autologní transplantaci periferních kmenových buněk v letech

PFS – přežívání bez progresu/relapsu

cientů statisticky významně spojeny s přežíváním bez progresu/relapsu. Statistické hodnocení limitoval nízký počet pacientů a krátký medián sledování.

Věk do 60 let v době ASCT, absolutní počet lymfocytů den +15 $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a počet dní do dosažení neutrofilních leukocytů $\geq 0,5 \times 10^9/l$ byly v univariační analýze našeho souboru spojeny s lepším celkovým přežíváním (tab. 2).

Multivariační analýzy

Pro přežívání bez progresu/relapsu a celkové přežívání v multivariačních analýzách nebyl statisticky významný žádný ze sledovaných faktorů: věk v době ASCT, ab-

solutní počet lymfocytů den +15, počet dní do dosažení přihojení neutrofilních leukocytů $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Diskuse

V literatuře se uvádí několik prognostických faktorů v relapsu, které ovlivňují celkové přežívání pacientů s Hodgkinovým lymfomem: časný relaps do 12 měsíců od prvoliniové léčby, dále extranodální postižení, klinické stadium, anémie, B symptomy (2, 13, 14). Odpověď na záchranou léčbu před autologní transplantací určuje chemosenzitivitu Hodgkinova lymfomu a je nejdůležitějším prognostickým faktorem ovlivňujícím další celkové přežívání pacientů (15).

Z dalších faktorů, které mohou ovlivnit celkové přežívání pacientů po ASCT to jsou charakteristiky štěpu, rychlost přihojení neutrofilních leukocytů a výskyt závažných infekcí do 6 měsíců po ASCT (6).

Podle literárních údajů počet podaných kmenových buněk CD34 pozitivních je nezávislým prognostickým faktorem pro přežívání, který souvisí s celkovou regenerací krvetvorby a i s úpravou počtu lymfocytů (16).

V současnosti se zkoumá i vliv celkového počtu lymfocytů a vliv subpopulací lymfocytů na přežívání pacientů po ASCT u HL. Mezinárodní prognostické skóre (IPS) u pokročilých stadií je tvořeno sedmi nezávislými klinickými rizikovými faktory. Jedním z nich je i absolutní počet lymfocytů pod $0,6 \times 10^9/l$ (5). Nízký počet lymfocytů je důsledkem působení cytokinů, vytvářených nádorovými buňkami.

Nízký absolutní počet lymfocytů při úvodním stážování u pacientů s difúzním velkobuněčným B-nehodgkinským lymfomem (DLBCL) je považován za negativní prognostický znak a je spojen s kratším celkovým přežíváním a kratším přežíváním bez progresu/relapsu (17, 18). U této diagnózy je mechanismus vzniku úvodní lymfocytopenie a následně horšího přežívání nejasný. Počet NK buněk $< 80/\mu l$ je jediná subpopulace lymfocytů v úvodním stážování NHL, která je statisticky významně spojena s délkou přežívání (19). Absolutní počet lymfocytů je u DLBCL faktorem, který ovlivňuje přežívání i u pacientů při diagnóze prvního relapsu (20). Obdobná studie u HL zatím nebyla publikována.

Gordan a spol. prokázali, že absolutní počet lymfocytů $\geq 0,667 \times 10^9/l$ den +15 po ASCT je nezávislým faktorem, který je spojen s lepším přežíváním bez progresu/relapsu u lymfomů včetně HL (6). Další studie rovněž potvrdily lepší přežívání u lymfomů u pacientů s absolutním počtem lymfocytů den +15 po ASCT $\geq 0,5$

Tab. 2. Univariační analýza pro celkové přežívání a přežívání bez progresse/relapsu.

Faktory	Celkové přežívání			Přežívání bez progresse/relapsu		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Věk při ASCT	1,092	1,005–1,186	0,038	1,003	0,933–1,079	0,925
KS v relapsu I/II vs III/IV	2,195	0,744–6,480	0,154	1,727	0,837–3,564	0,140
KR, uKR, PR vs SD, progresse	2,889	0,482–17,310	0,245	2,397	0,597–9,622	0,217
Relaps do 12 měsíců	1,102	0,222–5,568	0,905	3,625	0,731–17,967	0,115
PET pozitivita před ASCT	1,945	0,324–11,667	0,467	3,506	0,635–19,346	0,150
Podané CD34+ kmenové buňky	0,978	0,783–1,221	0,844	0,933	0,757–1,151	0,517
ALC před separací	0,132	0,021–0,842	0,32	0,668	0,196–2,273	0,519
ALC den +15 po ASCT	0,023	0,001–0,649	0,027	0,600	0,155–2,321	0,460
ALC den +90 po ASCT	0,017	0,000–1,866	0,089	0,205	0,055–0,757	0,017
Dny do dosažení ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$	0,465	0,230–0,939	0,033	0,871	0,639–1,188	0,384
Infekce ≤ 6 měsíců po ASCT	7,962	0,218–290,973	0,258	1,091	0,545–2,185	0,805

HR – hazard ratio, CI – confidence interval, ASCT – autologní transplantace kmenových buněk, KS – klinické stadium, KR – kompletní remise, uKR – kompletní remise nepotvrzena, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc, ALC – absolutní počet lymfocytů, ANC – absolutní počet neutrofilních leukocytů

Tab. 3. Multivariační analýzy pro celkové přežívání a přežívání bez progresse/relapsu.

Faktory	Celkové přežívání			Přežívání bez progresse/relapsu		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Věk při ASCT	2,591	0,369–18,167	0,338	2,450	0,542–11,076	0,224
ALC den +15 po ASCT	0,322	0,027–3,898	0,373	0,256	0,045–1,465	0,126
ALC den+90 po ASCT	0,759	0,036–11,33	0,638	0,021	0,026–0,740	0,138
Dny do dosažení příhojení ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$	0,812	0,049–13,355	0,884	0,208	0,061–1,839	0,208

HR – hazard ratio, CI – confidence interval, ASCT – autologní transplantace kmenových buněk, ALC – absolutní počet lymfocytů, ANC – absolutní počet neutrofilních leukocytů

$\times 10^9/l$ (21–24). Seshadri a spol. u 146 pacientů s relabovaným/refrakterním HL po ASCT nezjistil spojitost mezi absolutním počtem lymfocytů den+ 15 a den +90 a přežíváním bez progresse/relapsu. Tato souvislost byla statisticky významná pouze pro absolutní počet lymfocytů při separaci periferních kmenových buněk (25).

Absolutní počet lymfocytů před separací periferních kmenových buněk v našem souboru nebyl významným faktorem pro celkové přežívání ani pro přežívání bez progresse/relapsu. Naše data potvrzují význam věku méně než 60 let při ASCT, dále absolutního počtu lymfocytů d+15 $\geq 0,5 \times 10^9/l$ po ASCT a počtu dní (medián 11 dní) do příhojení neutrofilních leukocytů jako faktorů, které jsou statisticky významně spojené s lepším celkovým přežíváním v univariační analýze. Tyto faktory se ale neprokázaly jako statisticky významné v multivariační analýze. Počet podaných CD34 pozitivních buněk neměl u našich pacientů vliv na přežívání, subpopulace kmenových buněk hodnoceny nebyly. Podle literatury příhojení spíše koreluje se subpopulacemi CD34 pozitivních kmenových buněk: CD34+Lin-Selectin+ je nejlepším faktorem pro určení rychlosti příhojení a CD34+Thy-1+ koreluje s dlouhodobým příhojením (26). Ostatní analyzované faktory: časný relaps do 12 měsíců od předchozí léčby, pokročilé klinické stadium v době relapsu, odpověď na záchrannou léčbu před ASCT a infekce do 6 měsíců po ASCT nebyly statisticky významné v univariační analýze pro celko-

vé přežívání. Sekundární klinické rizikové skóre u pacientů s progresí/relapsem primárního HL a hodnocení odpovědi tumoru pomocí pozitronové emisní tomografie po 2 cyklech záchranné chemoterapie jsou nezávislými prognostickými faktory pro přežívání bez relapsu u lymfomů (2, 27), ale tyto faktory nebyly statisticky významné u našich pacientů. Příčinou může být nízký počet pacientů a relativně krátký medián sledování po ASCT.

Jediným faktorem, který ovlivnil přežívání bez progresse/relapsu v naší skupině pacientů byl absolutní počet lymfocytů den +90 po transplantaci nad $0,75 \times 10^9/l$. Analýza subpopulací lymfocytů den +15 a den+90 po ASCT nebyla v této retrospektivní studii provedena i když podle literatury počet NK buněk den +15 po ASCT je nezávislým faktorem přežívání u NHL (28).

Literatura

1. Morschhauser F, Brice P, Ferme Ch, et al. Risk adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5981–5987.
2. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 221–230.
3. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel

- M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
4. Crocchiolo R, Canevari C, Assanelli A, et al. Pre-transplant 18FDG-PET predicts outcome in lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 727–733.
 5. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506–1514.
 6. Gordan LN, Sugrue MW, Lynch JW et al. Correlation of early lymphocyte recovery and progression-free survival after autologous stem cell transplant in patients with Hodgkin's and Non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1009–1013.
 7. Porrata LF, Litzow MR, Tefferi A, et al. Early lymphocyte recovery is a predictive factor for prolonged survival after autologous haematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 1311–1318.
 8. Porrata LF, Inwards DJ, Micallef IN, et al. Early lymphocyte recovery post-autologous haematopoietic stem cell transplantation is associated with better survival in Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 629–633.
 9. Bouassel MR, Herr AL, de B Edwardes MD, et al. Early lymphocyte recovery following autologous peripheral stem cell transplantation is associated with better survival in younger patients with lymphoproliferative disorders. *Hematology* 2006; 11:165–170.
 10. Kim H, Sohn HJ, Kim S, et al. Early lymphocyte recovery predicts longer survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 1037–1042.
 11. Ovan B, Koc Y, Ozdemir E, et al. High dose sequential chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1545–1552.
 12. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244–1253.
 13. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and ASCT for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French Registry. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 21–26.
 14. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelentz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97: 616–623.
 15. Josting A, Rudolph C, Mapara M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16: 116–123.
 16. Yoon DH, Sohn BS, Jang G, et al. Higher infused CD34+ haematopoietic stem cell dose correlates with earlier lymphocyte recovery and better clinical outcome after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Transfusion* 2009 May 11. doi 10.1111/j.1537-2995.2009.02202.x.
 17. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patient's survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol* 2008; 81: 448–453.
 18. Cox MC, Nofroni I, Ruco L, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1745–1751.
 19. Plonquet A, Haioun C, Jais JP, et al. Peripheral blood natural killer cell count is associated with clinical outcome in patients with aaIPI 2-3 diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1209–1215.
 20. Porrata LF, Ristow K, Habermann TM, et al. Absolute lymphocyte count at the time of first relapse predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2009; 84: 93–97.
 21. Joao C, Porrata LF, Inwards DJ, et al. Early lymphocyte recovery after autologous stem cell transplantation predicts superior survival in mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 865–871.
 22. Yoong Y, Porrata LF, Inwards DJ, et al. The effect of absolute lymphocyte count recovery kinetics on survival after autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1287–1294.
 23. Siddiqui M, Ristow K, Markovic SN, et al. Absolute lymphocyte count predicts overall survival in follicular lymphomas. *Br J Haematol* 2006; 134: 596–601.
 24. Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001; 98: 579–585.
 25. Seshadri T, Pintilie M, Keating A, et al. The relationship between absolute lymphocyte count with PFS in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing autologous haematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 29–34.
 26. Pratt G, Rawstron AC, English AE, et al. Analysis of CD34+ cell subsets in stem cell harvests can more reliably predict rapidity and durability of engraftment than total CD34+ cell dose, but steady state levels do not correlate with bone marrow reserve. *Br J Haematol* 2001; 114: 937–943.
 27. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood* 2007; 109: 486–491.
 28. Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 807–816.

MUDr. Heidi Móciková, Ph.D.

1. interní klinika

Všeobecná fakultní nemocnice

U nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: heidi.mocikova@seznam.cz

Studie byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví
č. MSM0021620808

Doručeno do redakce: 3. 8. 2009

Přijato po recenzi: 27. 10. 2009