

Recuento absoluto de linfocitos como factor predictivo en el trasplante hematopoyético

Absolute lymphocyte count as a predictor in hematopoietic transplantation

Dr. Adrián Romero González^I; Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo^{II}; Dra. Leslie Pinedo González^{II}; Dra. Yamilé Quintero Sierra^{II}; Dra. Mildrey Gil Agramonte^{III}, Dr. Gelquin L Mustelier Celza^{II}.

^IHospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto, La Habana, Cuba.

^{II}Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

^{III}Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay, La Habana, Cuba.

RESUMEN

La recuperación temprana de linfocitos es un factor pronóstico que está relacionado con una mayor supervivencia libre de eventos y supervivencia global en pacientes trasplantados. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de determinar el valor pronóstico del recuento absoluto de linfocitos en pacientes con hemopatías malignas, tratados con trasplante. Los pacientes con trasplantes autólogos alcanzan un recuento absoluto de linfocitos el día + 15 (RAL15) $\geq 500 \times \text{mm}^3$, más temprano que los alogénicos. El RAL15 cuando se utiliza sangre periférica es mayor que cuando se emplea la médula ósea. Los factores pronósticos asociados a una peor supervivencia global fueron la sepsis, el RAL15 $< 500 \times \text{mm}^3$ y la recaída. Varios estudios muestran una mejor supervivencia global y supervivencia libre de eventos a los cinco años, en los pacientes con RAL15 $\geq 500 \times \text{mm}^3$. El RAL15 $\geq 500 \times \text{mm}^3$ es una herramienta simple y útil para predecir un mejor resultado en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético.

Palabras clave: recuento absoluto de linfocitos, trasplante hematopoyético, factor pronóstico.

ABSTRACT

Early recovery of lymphocytes is a prognostic factor that is related to a higher event-free survival and overall survival after haematopoietic stem cell transplantation. A literature review was conducted in order to determine the prognostic value of absolute lymphocyte count in patients with hematological malignancies after transplantation. Autologous transplant patients reach an absolute lymphocyte count on day + 15 (RAL15) $\geq 500 \times \text{mm}^3$, earlier than allogeneic. The RAL15 when peripheral blood is used is greater than when using the bone marrow. Prognostic factors associated with worse overall survival were sepsis, RAL 15 $< 500 \times \text{mm}^3$ and relapse. Several studies show a better overall survival and event-free survival at five years in patients with $\geq 500 \times \text{RAL15} \text{ mm}^3$. The RAL15 $\geq 500 \times \text{mm}^3$ is a simple and useful tool to predict a better outcome in patients undergoing hematopoietic transplantation.

Key words: absolute lymphocyte count, hematopoietic transplantation, prognostic factor.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) consiste en la infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor que ha sido previamente acondicionado, para recibir el injerto, destinado a establecer una función medular e inmune normal.¹

Este proceder constituye una terapéutica útil y en ocasiones única para una variedad de enfermedades malignas y no malignas, adquiridas y hereditarias, donde se incluyen las leucemias, los linfomas, el mieloma, la aplasia medular, las hemoglobinopatías entre otras. También es utilizado en el soporte o apoyo de los pacientes sometidos a altas dosis de quimio radioterapia para el tratamiento de tumores sólidos malignos, en que la toxicidad hematológica limita la administración de las drogas.^{1,2}

Las primeras experiencias en el trasplante de médula ósea (TMO) estuvieron a cargo de E. Donnall Thomas en la década de los 50. Su expansión mundial ocurre en los años 70 y experimenta su mayor desarrollo desde los años 80 hasta la actualidad.³

Los pacientes sometidos a este proceder están expuestos a innumerables complicaciones entre las que se encuentran las infecciones, el rechazo del injerto, la enfermedad del injerto contra huésped y las recaídas hematológicas.¹

Las opciones terapéuticas para los pacientes que recaen después del trasplante son limitadas debido a que la mayoría de ellos desarrollan una enfermedad refractaria y el segundo trasplante tiene una eficacia limitada.

La supervivencia de estos pacientes ha mejorado enormemente en la última década y esto ha llevado a identificar factores pronósticos que puedan tener impacto en el resultado de los pacientes trasplantados.

La repoblación linfocitaria después del trasplante juega un papel importante tanto en la prevención de infecciones como en la destrucción de las células tumorales residuales que han sobrevivido al régimen de acondicionamiento, por el efecto del injerto contra el tumor (EICT). Este ha tenido una influencia significativa en el resultado del trasplante para evitar la recaída.⁴

Las muertes relacionadas con este proceder, están directamente vinculadas a las infecciones en el periodo postrasplante inmediato, y es conocido que la reconstitución inmune juega un papel esencial en la protección contra estas. La linfopenia es un factor de riesgo importante en el desarrollo de la infección.

RESPUESTA INMUNE EN LA RECUPERACIÓN POSTRASPLANTE

Muy relacionado con este aspecto ha sido la descripción, en los años 60, de la vigilancia inmune, que consiste en la destrucción de células cancerígenas por los linfocitos. A pesar de este mecanismo, los tumores crecen en presencia de un sistema inmunológico íntegro y por tanto el concepto de vigilancia inmune es parte de una interacción en la cual el sistema inmunológico es modificado por el tumor y el tumor a su vez es modificado por el sistema inmunológico.⁵

La recuperación inmunológica tras el TCPH es más rápida en los trasplantes singénicos y autólogos que en los alogénicos. En cuanto al a fuente, de células empleadas, es más temprana en los de sangre periférica (SP) que en los de médula ósea (MO).⁶

La función de las células T, como parte de la respuesta inmune, se mantiene alterada desde los seis hasta 12 meses que siguen al TCPH y en el caso del trasplante alogénico el repertorio inmune es dominado por células T derivadas del donante, específicamente por células de memoria efectoras.⁷

Se ha demostrado que la actividad citolítica de las células CD8+ está comprometida. Esto se demuestra en la respuesta inefectiva frente al virus Epstein-Barr (VEB).⁸ Por otra parte la fase final de la recuperación inmune celular está dada por la emergencia de nuevas células T, generadas de precursores pre-tímicos del donante en el caso del trasplante alogénico. Los niños y los pacientes jóvenes tienen un timo más funcional y por lo tanto una mayor recuperación del número de células T en los primeros dos años.⁹

Basado en esto se han llevado a cabo diferentes estudios que han demostrado que la recuperación tardía de linfocitos está asociada con un incremento del riesgo de recaída en pacientes con leucemias agudas.¹⁰⁻¹² De igual forma se reportan un incremento de la susceptibilidad a las infecciones y del número de recaídas, en los trasplantes alogénicos depletados de células T.

UTILIDAD CLÍNICA

El conocimiento de la actividad antitumoral linfocitaria explica la introducción en la clínica del EICT como una nueva estrategia para los pacientes que recaen después del trasplante.⁵ Esto se logra administrando al paciente una infusión de linfocitos del donante con lo que varios estudios encuentran un aumento de la supervivencia global (SG) a largo plazo.^{5,13} Otras opciones son la rápida retirada de la inmunosupresión y el uso de citocinas como el interferón y la interleucina-2 para incrementar el EICT. Pero estas conductas no solo logran este efecto, también son capaces de causar o incrementar la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Esta conducta se toma, habitualmente después de diagnosticar la recaída o cuando su aparición es inminente por la pérdida de la quimera. Por lo tanto la identificación precoz de los pacientes que tienen alto riesgo de recaída, permitiría una intervención inmediata para evitar la recaída hematológica que sería más efectiva.

Varios estudios han demostrado que un recuento absoluto de linfocitos (RAL) alto después de la recuperación del trasplante alogénico está relacionado con un mejor pronóstico.¹⁴ De igual forma se ha reportado una supervivencia global (SG) mayor en pacientes con un $RAL \leq 500 \text{ mm}^3$ en pacientes trasplantados con varias hemopatías malignas^{15,16} y ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en pacientes con linfomas,¹⁷ mieloma múltiple,¹⁸ amiloidosis¹⁵ y leucemia mieloide aguda.¹⁹ a los que se les practicó trasplante autólogo.

En la actualidad la recuperación de linfocitos después del trasplante es considerado un importante factor pronóstico como indicador de la recaída y de la SG de forma tal que los enfermos con recuentos superiores tendrán un riesgo menor de fallecer por actividad del tumor u otra complicación.²⁰

IMPORTANCIA DE LAS CÉLULAS NK

La actividad antitumoral de los linfocitos, propició que Marck W. Lowdell y cols, en el Royal Free Hospital de Londres iniciaran un estudio en el año 2000, para valorar el papel de la inmunidad autóloga en pacientes oncohematológicos, basándose en la influencia que tiene la actividad de las células asesinas naturales, conocidas por siglas en inglés, como natural killers (NK), en la supervivencia de pacientes trasplantados de forma autóloga, por hemopatías malignas. En este estudio se demostró que los pacientes en remisión, después de esquemas de quimioterapia o trasplantes, que presentaban una elevada actividad citolítica por células NK contra células leucémicas, tenían menos riesgo de recaer y mayor sobrevida que aquellos pacientes con baja actividad.²¹ Datos de este estudio reportan 100 % de (SLE) a los ocho años, contra 20 % de SG, para aquellos pacientes con TCPH autólogos, que tenían alta actividad citolítica linfocitaria (ACL) NK contra células blásticas y pacientes igualmente trasplantados en los cuales no se cuantificaba ACL NK.²² Otros autores señalan, que los altos conteos de células NK y linfocitos T, en pacientes con leucemia linfocítica crónica, se relacionan con estadios iniciales de la enfermedad.

En neoplasias no hematológicas como el melanoma maligno y el hipernefroma, se ha ensayado el uso de células NK del paciente enfermo, las cuales son activadas *in vitro* con interleucina-2, y se reinfunden posteriormente, lográndose respuestas entre 25 % y 50 %.²³

Lo antes expuesto sustenta los resultados obtenidos con relación a la influencia del RAL como un indudable predictor independiente de SG y recaída en pacientes con leucemias agudas y otras hemopatías malignas como linfomas, mieloma múltiple y mielodisplasias. Estos enfermos, evidenciaron menores posibilidades de recaer y mayores de sobrevivir, ya que después de regímenes intensivos de quimioterapia y TCPH autólogos tuvieron valores elevados del RAL en determinados momentos del tratamiento. Esto demuestra la importancia de la inmunidad autóloga celular en la cura de estas enfermedades.^{18,24,25}

VALOR PRONÓSTICO DEL RAL

La importancia del RAL no solo ha sido demostrada como factor pronóstico de SG evolutivo en los trasplantes, también es útil como predictor de la eficacia al inicio de la quimioterapia en tumores sólidos, como el cáncer de mama,²⁶ de páncreas²⁷ y el

osteosarcoma,²⁸ donde un conteo más alto, predice una mejor respuesta al tratamiento.^{29,30}

La implicación pronóstica del RAL también se ha visto en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda (LMA) después de la quimioterapia de inducción, con una SG a los cinco años de 85 % en aquellos que han tenido un recuento absoluto de linfocitos $\geq 350 \times \text{mm}^3$ al igual que los pacientes pediátricos con LLA, que evidencian una SG a los seis años de 87 %.^{31,32}

Es igualmente útil en pacientes con LMC trasplantados, aunque la tendencia actual es no realizar este proceder, debido a la respuesta favorable a los inhibidores de la tirosin cinasa, con una disminución de 2 000 a 500 TCPH por año.^{20,33,34}

El efecto anti tumoral es mayor en el trasplante alogénico que en el autólogo, basado en el EICT . No obstante, Porrata y Cols plantean una SG superior en pacientes con $\text{RAL}15 \geq 500 \text{ mm}^3$ en diferentes enfermedades malignas con trasplante autólogo, lo que habla a favor de un efecto anti tumor del propio sistema inmune del paciente (Inmunidad autóloga).³⁵

Cuando se comparan los resultados en cuanto a las fuentes utilizadas, se encontró que existe una mayor habilidad de inducir recuperación temprana de linfocitos en los trasplantes de SP que los de MO.³⁶ Sin embargo el grupo colaborativo de ensayos de células madre, no encontró diferencias significativas en la SG entre la SP y la MO, a pesar que la primera tuvo una recuperación hematológica más temprana. (OR = 0.87; 95 % CI, 0.72 a 1.06; $P=0.17$).³⁷

La mayoría de los factores pronósticos (FP) cumplen su propósito en predecir los resultados clínicos, una vez que son identificados, sin embargo, algunos no solo son capaces de predecir el resultado clínico futuro, sino también sirven como plataforma de intervenciones terapéuticas, como ocurre con el RAL.³⁸

En un estudio realizado por Kim y colaboradores donde analizaron de forma univariada la influencia de factores pronósticos para la SG en pacientes con mieloma que fueron trasplantados, encontraron que la cantidad de células plasmáticas $\geq 40 \%$ al diagnóstico, ($p=0.0243$) y el $\text{RAL} \geq 1000 \times \text{mm}^3$ el día 23 ($p= 0.0156$).³⁹ fueron los factores de importancia

Muchos estudios de supervivencia han demostrado que el $\text{RAL}15 \geq 500 \times \text{mm}^3$ después del trasplante hematopoyético, constituye un factor pronóstico independiente como determinante de muerte.^{16,40,41}

Porrata, demostró que los pacientes con un $\text{RAL}15 \geq 500 \times \text{mm}^3$ experimentaron una SG y una SLE superior con respecto a aquellos que no obtuvieron este recuento (80 % [CI]: 55 -95 % vs 37 % (95 % CI: 15 -65 %) ($p<.0001$).^{35,42} Así mismo, otros autores, en sus investigaciones concuerdan con los resultados reseñados anteriormente.^{12,16,43} En otro trabajo se reportaron el estado general y la linfopenia como los dos únicos factores de riesgo independientes para predecir la muerte temprana, después de la quimioterapia convencional.⁴⁴

Varias publicaciones han obtenido diferentes valores de corte del RAL en el análisis de la SG ,^{14,25,45-50} sin embargo la mayoría de los autores aluden que el denominador común es la linfopenia, lo que ha sido asociado con un resultado clínico pobre.³⁵

Recientemente se invoca a las células NK, como el subtipo de linfocito clave que conduce a la mejoría de la (SV) post trasplante,^{22,42} donde los pacientes con $\text{RAL}15 < 500 \times \text{mm}^3$, pero con número normal de células NK, tuvieron una (SV) similar a

aquellos con número de células NK normal y RAL-15 e» 500 x mm³, lo que sugiere que las células NK son un mejor marcador de inmunidad del hospedero que el RAL en el mecanismo anti tumoral en el trasplante.³⁵

A pesar del advenimiento de los nuevos avances tecnológicos, es importante reconocer que el hemograma puede aún proveer una información útil en relación con el comportamiento de diferentes enfermedades malignas con la ventaja de ser un examen sencillo y de un costo moderado. Por lo que el RAL pudiera servirnos como marcador para la prevención y la toma de medidas tempranas, encaminadas a evitar un número importante de complicaciones, mejorando así el resultado clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jaime JC, Dorticós E, Pavón V, Cortina Rosales L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter. 2004 Ago [citado 2009 Feb 11] ; 20(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200002&lng=es
2. Deeg H, DiPersio J, Young J, Maziarz R, Perreault C, Margolis D, et al. ASBMT policy statement 2009 research priorities. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Feb; 13(2): 148991.
3. Santos GW. History of bone marrow transplantation. Clin Haematol. 1983 Oct; 12(3): 611-39.
4. Remberger M, Mattsson J, Hentschke P, Aschan J, Barkholt L, Svenilsson J et al. The graft-versus-leukemia effect in haematopoietic stem cell transplantation using unrelated donors. Bone Marrow Transplant. 2002 Dec 30(11): 761-8.
5. Block MS, Markovic SN. The tumor/immune interface: clinical evidence of cancer immunosurveillance, immunoediting and immunosubversion, Am J of Immunol. 2009 Sep 5; 13(1): 2949.
6. Storek J. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. Blood. 2001 Jun 1; 97(11): 3380-9.
7. Nguyen VH, Shashidhar S, Chang DS. The impact of regulatory T cells on T-cell immunity following hematopoietic cell transplantation. Blood. 2008 Jan 15; 111(2): 945-53.
8. Comoli P, Basso S, Zecca M. Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. Am J Transplant. 2007 Jun; 7(6): 1648-55.
9. Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? Nat Rev Immunol. 2009 Jan; 9(1): 57-62.
10. Kim DH, Kim JG, Sohn SK. Clinical impact of early absolute lymphocyte count after allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2009 Jan; 9(1): 57-62.

11. Guillermo AD, Carrie Y, Shana LP, Peter MA. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies. *Cancer*. 2008 Jan 15; 112(2):407-15.
12. Boulassel MR, Herr AL, deB Edwardes MD, Galal A, Lachance S, Laneuville P, et al. Early lymphocyte recovery following autologous peripheral stem cell transplantation is associated with better survival in younger patients with lymphoproliferative disorders. *Hematology*. 2006 Jun; 11(3):165-70.
13. Porrata LF, Markovic SN. Timely reconstitution of immune competence affects clinical outcome following autologous stem cell transplantation, *Clinical and Experimental Medicine*. *Clin Exp Med*. 2004 Oct; 4(2):78-85.
14. Takasaki H, Numata A, Tachibana T, Tanaka M, Maruta A, Ishigatsubo Y, et al. Relationship between early lymphocyte recovery and prognosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia in remission. *Rinsho Ketsueki*. 2011 Jan; 52(1):1-7.
15. Porrata F, Gertz A, Litzow R. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with primary systemic amyloidosis. *Clin Can Res*. 2005 Feb 1; 11(3):1210-8.
16. Joao C, Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, et al. Early lymphocyte recovery after autologous stem cell transplantation predicts superior survival in mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2006 May; 37(9):865-71.
17. Kim H, Sohn HJ, Kim SE, Kang HJ, Parks S, Kim S et al. Lymphocyte recovery as a positive predictor of prolonged survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Jul; 34(1):43-9.
18. Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR, Lacy MQ, Tefferi A, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2001 Aug 1; 98(3):579-85.
19. Porrata LF, Litzow MR, Tefferi A, Letendre L, Kumar S, Geyer SM, et al. Early lymphocyte recovery is a predictive factor for prolonged survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2002 Jul; 16(7):1311-8.
20. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides.2010 [citado 2 de febrero 2011] Disponible en: <http://www.cibmtr.org>
21. Behl D, Porrata LF, Markovic SN, Letendre L, Pruthi RK, Hook CC, et al. Absolute lymphocyte count recovery after induction chemotherapy predicts superior survival in acute myelogenous leukaemia. *Leukemia*. 2006 Jan; 20(1):29-34.
22. Bühlmann L, Buser AS, Cantoni N, Gerull S, Tichelli A, Gratwohl A, et al. Lymphocyte subset recovery and outcome after T-cell replete allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Oct; 46(10):1357-62. doi: 10.1038/bmt.2010.306.

23. Palmer S, Hanson CA, Cent CS, Porrata LF, Laplant B, Geyer SM. Prognostic importance of T and NK-cells in a consecutive series of newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2008 May; 141(5):607-14.
24. Matthews K, Lim Z, Pearce L, Pagliuca A, Madrigal JA, Mufti GJ. Rapid recovery of lymphocyte subsets is not associated with protection from relapse of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia after haematopoietic stem cell transplantation using a reduced intensity conditioning regimen and alemtuzumab. *Br J Haematol.* 2010 Jun; 149(6):879-89.
25. Jacobs N. L, Holtan S. G, Porrata L. F, Markovic S. N, Tefferi A, Steensma D. P. Low absolute lymphocyte count (ALC) at diagnosis is an IPSS-independent predictor of poorer survival in myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*, 2008 ;112, abs 3633.
26. Porrata LF, Ingle JN, Litzow MR, Geyer S, Markovic SN. Prolonged survival associated early lymphocyte recovery after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Nov; 28(9):865-71.
27. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas.* 2006 Jan; 32(1):22-8.
28. Moore C, Eslin D, Levy A, Roberson J, Giusti V, Sutphin R. Prognostic significance of early lymphocyte recovery in pediatric osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Dec 1; 55(6):1096-102.
29. De Angulo G, Hernandez M, Morales-Arias J, Herzog CE, Anderson P, Wolff J. Early lymphocyte recovery as a prognostic indicator for high-risk Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 Jan; 29(1):48-52.
30. DuBois SG, Elterman K, Grier HE. Early lymphocyte recovery in Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 May; 29(5):351-2.
31. De Angulo G, Yuen C, Palla SL, Anderson PM, Zweidler-McKay PA. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies. *Cancer.* 2008 Jan 15; 112(2):407-15.
32. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia: A review. *Environ Health Perspect.* 2007 Jan; 115(1):138-45.
33. Venepalli N, Rezvani K, Mielke S, Savani BN. Role of allo-SCT for CML in 2010. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Nov; 45(11):1579-86.
34. Mustjoki S, Lundán T, Knuutila S, Porkka K. Appearance of bone marrow lymphocytosis predicts an optimal response to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2007 Nov; 21(11):2363-8.
35. Porrata LF, Markovic SN. Is absolute lymphocyte count just another prognostic factor in cancer? *SRX Medicine.* 2010; (2010), Article ID 812304, 8 pages. doi:10.3814/2010/812304
36. Pidala J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Cutler C, Sheldon A, Djulbegovic B. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for

allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Nov; 15(11):1415-21.

37. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1; 23(22):5074-87.

38. Porrata LF. Clinical evidence of autologous graft-versus-tumor effect. *Am J Immunol.* 2009; 5:1-7.

39. Kim H, Sohn HJ, Kim S, Lee JS, Kim WK, Suh C. Early lymphocyte recovery predicts longer survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37:1037-42.

40. Siddiqui M, Ristow K, Markovic SN, Witzig TE, Habermann TM, Colgan JP, et al. Absolute lymphocyte count predicts overall survival in follicular lymphomas. *Br J Haematol.* 2006 Sep; 134(6):596-601.

41. Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. *Haematol.* 2008 Jun; 141(6):792-8.

42. Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micaleff IN, Johnston PB, Gastineau DA, 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 Jul; 14(7):807-16.

43. Chen J, Wang JM, Zhang WP, Song XM, Qiu HY, Xu XQ, et al. Relationship between the absolute lymphocyte count before or after autologous hematopoietic stem cell transplantation and the prognosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2010 Aug; 31(8):510-514.

44. Barrett AJ, Savani BN, «Does chemotherapy modify the immune surveillance of hematological malignancies?» *Leukemia.* 2009 Jan; 23(1):53-8.

45. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol.* 2008 Dec; 81(6):448-53.

46. Cox MC, Nofroni I, Ruco L, Amodeo R, Ferrari A, La Verde G, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large- B-cell-lymphoma. *Leuk Lymph.* 2008 Sep; 49(9):1745-51.

47. Cox MC, Nofroni I, Ruco L, Amodeo R, Ferrari A, La Verde G, et al., Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Brit J Haematol.* 2008 Sep; 141(2):265-8.

48. I Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res.* 2009 Jul 1;69(13):5383-91.

49. Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. *Br J Haematol.* 2008 Jun;141(6):792-8.

50. Chang YJ, Zhao XY, Huo MR, Xu LP, Liu DH, Liu KY, et al. Clinical impact of absolute lymphocyte count on day 30 after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation for pediatric patients with hematological malignancies. *Am J Hematol.* 2011 Feb; 86(2):227-30.

Recibido: 5 de noviembre de 2012.

Aprobado: 15 de diciembre de 2012.