



## Article Original

## Variation des Taux de Cellules TCD4<sup>+</sup> dans le Sang Périphérique au Cours du Lymphome Non Hodgkinien

### *Peripheral blood variation in the rate of TCD4<sup>+</sup> cells during non-Hodgkin's lymphoma*

Njiki Bikoï Jacky<sup>1</sup>, Carole Stéphanie Sake Ngane<sup>1</sup>, Atenguena Okalemba Etienne<sup>2,4</sup>, Mbaga Donatien Serge<sup>1</sup>, Chris André Mbongue Mikangue<sup>1</sup>, Ikomey Mondimbe George<sup>2,4</sup>, Riwoom Essama Sara Honorine<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Département de Microbiologie, Faculté des Sciences, Université de Yaoundé 1, Cameroun.

<sup>(2)</sup>Centre d'Etude et de Contrôle des Maladies Transmissibles, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé 1, Cameroun.

<sup>(3)</sup>Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Général de Yaoundé, Cameroun.

<sup>(4)</sup>Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé 1, Cameroun

#### Auteur correspondant

Njiki Bikoï Jacky, PhD  
The University of Yaoundé I,  
Faculty of Sciences, Department  
of Microbiology  
Email : [j.njikibikoï@yahoo.fr](mailto:j.njikibikoï@yahoo.fr)  
Tel : (237) 6 66 24 54 05.

#### Key words:

Non-Hodgkin's lymphoma,  
CD4+ TL, Hematological  
malignancies.

#### Mots clés :

Lymphome non Hodgkinien,  
LTCD4+, Hémopathies malignes.

#### RÉSUMÉ

**Introduction.** Les lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies développées à partir de précurseurs cellulaires présents dans les organes lymphoïdes et dont la pathogénèse implique la production de lymphocytes anormaux, ce qui pourrait affecter significativement les taux de Lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (LT CD4<sup>+</sup>) au cours d'un LNH. L'objectif de cette étude était d'étudier la variation des quantités de LT CD4<sup>+</sup> en fonction de quelques paramètres cliniques chez des sujets atteints de LNH. **Méthodologie.** Une étude transversale a été menée sur des malades présentant un LNH à l'Hôpital Général de Yaoundé d'Octobre 2018 à Mars 2019. Pour chaque patient consentant, du sang a été prélevé et les LT CD4<sup>+</sup> quantifiés par immunophénotypage. Les variables étudiées au cours de l'étude étaient démographiques, cliniques et biologiques. **Résultats.** Quarante participants ont été enrôlés dans cette l'étude. L'âge moyen de la cohorte était de 51±16 ans, avec un *sex ratio* de 1,5. L'amaigrissement et l'état général altéré étaient les principales causes d'évolutivité clinique. La localisation ganglionnaire, le lymphome de type agressif et le stade avancé de la maladie, étaient les paramètres majoritaires au sein de notre population d'étude. Le nombre médian de LT CD4<sup>+</sup> mesurés a été de 723 cellules/mm<sup>3</sup> et est resté élevé quel que soit le paramètre démographique et clinique utilisé. **Conclusion.** Bien que la lymphopénie reste un trait commun aux malades atteints de LNH selon la littérature, notre étude a montré un taux de LT CD4<sup>+</sup> élevé chez ces malades.

#### ABSTRACT

**Introduction.** Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are hemopathies developed from cell precursors present in lymphoid organs and whose pathogenesis involves the production of abnormal lymphocytes, which could significantly affect CD4+ T-Lymphocyte levels (CD4+TL) during an NHL. **Objective.** To profile the CD4+TL variation rate, based on few clinical parameters in subjects with NHL. **Methods.** A cross-sectional study was conducted on NHL patients at Yaoundé General Hospital from October 2018 to March 2019. For each consenting patient, venous blood was collected and CD4+TL quantified by immunophenotyping. The studied characteristics were demographic, clinical and biological. **Results.** Forty participants were enrolled. Their average age was 51±16 years, with a sex ratio of 1.5. Weight loss and impaired overall condition were the main causes of clinical evolutivity. Lymph node location, aggressive lymphoma and advanced stage of disease were the most common clinical parameters in our population. The median number of LT CD4+ TL was 723 cells/mm<sup>3</sup> and remained high regardless of the demographic and clinical endpoint used. **Conclusion.** Although lymphopenia remains a common trait in NHL patients according to the literature, our study showed a high CD4+ TL rate in these patients.

#### INTRODUCTION

Les lymphomes non hodgkinien (LNH) sont des hémopathies malignes les plus courantes dans le monde [1]. Ils constituent un groupe hétérogène de tumeurs malignes qui se développe à partir de la transformation maligne de précurseurs cellulaires présents dans les organes lymphoïdes primaires et secondaires, affectant soit les lymphocytes B (environ 86% de tous les LNH),

soit une petite proportion de lymphocytes T et de cellules Natural Killers (14 % de tous les LNH) à divers stades de différenciation [2–4]. Ce groupe, très diversifié en troubles lymphoprolifératifs, a un comportement biologique, histologique et clinique distinct avec des étiologies mal comprises [2,3,5]. Selon GLOBOCAN en 2020, le NLH a été responsable de 544000 nouveaux cas et 260000 décès

à travers le monde, tandis que son incidence est environ 2 fois plus élevée dans les pays en développement que dans les pays développés [6]. Au Cameroun, le LNH a une incidence moyenne de 14,1 nouveaux cas par an, le pic des cas étant observé dans la tranche de 50 à 59 ans [7]. Les sous-types agressifs de LNH sont à prédominance Afrique subsaharienne (ASS), ce qui reflète une population jeune et une prévalence élevée du VIH et des virus oncogènes, notamment le virus d'Epstein-Barr (EBV) et l'herpès virus associé au sarcome de Kaposi (KSHV) [8]. Les données des registres du cancer ont été la principale méthode d'études épidémiologiques de cancer dans les pays développés. Cependant, les données publiées sur les registres du cancer en ASS sont limitées et parfois quasi-inexistantes en raison du manque de registres du cancer et du manque de données de la recherche, en particulier celle qui concerne le comportement des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (LT CD4<sup>+</sup>) au cours du LNH, la pathogenèse de celui-ci étant étroitement liée au statut immunitaire du patient, principalement reflété par le nombre de cellules CD4 [9,10]. L'objectif de cette étude était d'étudier la variation des quantités de LT CD4<sup>+</sup> en fonction de quelques paramètres cliniques chez des sujets atteints de LNH à l'Hôpital Général de Yaoundé, Cameroun.

## MATERIEL ET METHODES

### Design de l'étude et participants

Nous avons mené une étude transversale sur une période de 6 mois (du 1<sup>er</sup> Octobre 2018 au 31 Mars 2019) au sein du Service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Général de Yaoundé (SOMHGY). Les participants étaient les patients atteints de LNH venus pour une prise en charge au sein du SOMHGY. La taille de notre échantillon a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$N = \frac{P(1-P)(Z_{1-\alpha})^2}{i^2}$$

$\alpha = 0,05 \rightarrow Z_{1-\alpha} = 1,96$   
 d'après la loi normale ;  $P$  : Prévalence de sujets présentant la variable étudiée ;  $Z_{1-\alpha}$  : erreur d'échantillonnage constante ;  $i$  : erreur opérationnelle ou marge d'erreur [11].

Pouvait être inclus tout patient ayant consulté un oncologue médical pour un LNH au sein du SOMHGY, durant la période de l'étude. Était exclus tout patient déjà sous immunosuppresseurs ou corticothérapie, et ceux incapables de répondre aux questions de l'investigateur. Chaque participant devait au préalable signer une fiche de consentement avant tout enrôlement. Un questionnaire lui était alors administré et un échantillon de sang prélevé et acheminé au *Centre of Study and Control of Communicable Diseases* (CSCCD), qui a servi de lieu d'analyse biologique des échantillons. Les données démographiques (âge et sexe) et cliniques (manifestations cliniques, localisation, le degré de malignité, type, stade de la maladie et protocole thérapeutique) manquantes lors de l'interview, pouvaient être complétées à l'aide du dossier médical.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital Général de Yaoundé sous la référence N/Ref : 1890/018/HGY/DG/DPM/NC-TR du 10 décembre 2018.

### Collecte et gestion des échantillons sanguins

La collecte des échantillons sanguins s'est déroulée au sein du SOMHGY. Cinq millilitres (5 ml) d'échantillon de sang veineux, ont été prélevés au creux du coude, dans un tube EDTA. L'échantillon de sang a été par la suite acheminé au *Centre of Study and Control of Communicable Diseases* (CSCCD) de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé 1, pour le dosage des LTCD4<sup>+</sup>.

### Lymphotypage des LT CD4<sup>+</sup>

La mesure des LT CD4<sup>+</sup> a été effectuée selon le principe de l'immunophénotypage [12]. Cinquante microlitres (50  $\mu$ L) de sang total ont été utilisés pour les analyses en utilisant le kit de réactifs DB FACSCount (*Becton Dickinson Immunocytometry Systems*), machine automatisée (BD Biosciences, San Jose, Californie, USA). Les échantillons ont été analysés sur la base des directives du fabricant.

### Analyses statistiques

Les données obtenues ont été analysées grâce aux logiciels Microsoft Excel 2016 et le Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0. Comparaisons des quantités de CD4 + entre les différentes caractéristiques cliniques, ont été réalisées en utilisant le test non paramétrique de Kruskal Wallis. Toute valeur de  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif pour un intervalle de confiance de 95 % intervalle.

## RESULTATS

### Caractéristiques démographiques et cliniques

Au terme de cette période d'étude, 40 patients ont été inclus. L'étude a démontré un *sex ratio* de 1,5 en faveur des hommes. L'âge moyen de notre cohorte était de  $51 \pm 16$  ans, plus de la moitié des patients avait un âge compris entre 31 et 70 ans, la tranche d'âge 61-70 ans était la plus représentée. (Tableau 1).

La majorité des patients présentait un amaigrissement (30%) ou alors une altération de l'état général (28%). La localisation ganglionnaire était plus fréquente (60%) devant celle extra-ganglionnaire (40%), et le lymphome de type agressif était plus représenté (62%) par rapport au type indolent (38%). En ce qui concerne le degré de malignité, d'après la classification de Ann Arbor, 81% des cas enrôlés étaient à un stade avancé de la maladie (stades III et IV). Le protocole thérapeutique CHOP (Cyclophosphamide, doxorubicine, Vincristine et Prednisone) était celui utilisé dans le service, cependant la plupart des patients recrutés n'avaient encore commencé la chimiothérapie (52,5%) (Tableau 1).

La moyenne des taux de LT CD4<sup>+</sup> de notre cohorte était de  $723 \pm 221$  cellules/mm<sup>3</sup>. La médiane a été de 786 cellules/mm<sup>3</sup> (Min : 301 – Max : 1101). Quelle que soit la tranche d'âge ( $p=0,001$ ), le sexe ( $p=0,001$ ), le degré de malignité ( $p=0,0452$ ), le stade de la maladie ( $p=0,005$ ) et la prise ou non de la polychimiothérapie CHOP ( $p=0,719$ ), cette moyenne de taux de CD4<sup>+</sup> est restée  $>500$  cellules/mm<sup>3</sup> (Tableau 2).

Variables	Effectif (n)	Pourcentage (%)
<b>Sexe</b>		
Masculin	24	60
Féminin	16	40
<b>Age (ans)</b>		
[11-20]	2	5
[21-30]	2	5
[31-40]	8	20
[41-50]	4	10
[51-60]	8	20
[61-70]	13	32,5
[71-80]	3	7,5
<b>Signes fonctionnels</b>		
Fièvre	20	22
Sueurs nocturnes	18	20
Amaigrissement	28	30
Altération de l'état général	26	28
<b>Localisation du LNH</b>		
Ganglionnaire	24	60
Extra-ganglionnaire	16	40
<b>Degré de malignité</b>		
Agressif	25	62
Indolent	15	38
<b>Stade de la maladie</b>		
Stade I	3	7,5
Stade II	5	12,5
Stade III	19	47,5
Stade IV	13	32,5
<b>Protocole thérapeutique</b>		
CHOP	19	47,5
Aucun protocole	21	52,5

Caractéristiques	Effectif	Moyenne de LT CD4+ (cellules/mm <sup>3</sup> )	P-value
<b>Sexe</b>			
Masculin	24	812±201	<b>0,001</b>
Féminin	16	589±185	
<b>Classe d'âge</b>			
≤ 60 ans	24	639±248	<b>0,001</b>
> 60 ans	16	848±72	
<b>Degré de malignité</b>			
Agressif	25	703±238	0,452
Indolent	15	756±195	
<b>Stade de la maladie</b>			
Stade précoce (I et II)	3	888±141	0,005
Stade avancé (III et IV)	5	682±220	
<b>Protocole thérapeutique</b>			
CHOP	19	736±221	0,719
Aucun protocole	21	711±227	

NA : non applicable ; Les valeurs de la p-value en gras indiquent la significativité (p<0,005).

## DISCUSSION

Notre étude avait pour objectif principal, la détermination du profil des LT CD4 chez les patients atteints d'un LNH à l'Hôpital Général de Yaoundé.

Il ressort de nos données démographiques que les hommes étaient plus représentés (60%) que les femmes (40%), soit un *sex ratio* de 1,5. Ce résultat concorde globalement avec la littérature qui indique une prévalence de l'affection plus élevée chez l'homme dans les séries étudiées [13]. Avec un âge moyen de 51±16 ans dans notre série, la classe d'âge la plus affectée était celle de 61-70 ans, ce qui rejoint des études précédentes qui décrivaient cette maladie comme concernant des personnes âgées de plus de 60 ans et dont l'incidence augmenterait dès l'âge de 50 ans [14].

La majorité des patients souffrait d'un état général altéré, circonstance dominante de la découverte de l'affection, au moment du diagnostic. Comme le reportent les études antérieures sur l'évolutivité clinique, une prédominance de l'amaigrissement a été observée [14]. L'association du type agressif de la maladie et le stade avancé était majoritaire dans notre cohorte. En effet, le degré de malignité de type agressif est d'évolution rapide et se découvre plus dans les stades III et IV de l'affection, stades avancés qui représentent 81% dans notre étude. Un nombre plus élevé de patients a été retrouvé dans une étude menée en Chine en 2016 par Zhang *et al* avec 94,1% (Ann Arbor stades III-IV) avec un état général altéré associé [15]. Meva'a Biouélé et al, en 2016 sur un cas clinique, ont reporté un lymphome de haut grade de malignité avec une évolution marquée par le développement de métastases [16]. Le retard à la consultation médicale, le retard dans la mise en route du traitement, à cause, soit du faible pouvoir économique des patients, soit à l'inaccessibilité physique des services de santé [14].

La moyenne des taux de LT CD4+ dans notre série était de 723±221 cellules/mm<sup>3</sup>, cette moyenne est restée supérieure à 500 cellules/mm<sup>3</sup>, quel que soit la tranche d'âge, le sexe, le degré de malignité, le stade de la maladie et la prise ou non de la polychimiothérapie CHOP. Ce taux élevé de LTCD4+ démontre que le système immunitaire de ces patients était en bon état. Il est cependant à noter que les cancers ainsi que leurs traitements causeraient la diminution des taux de CD4 car durant la réponse antitumorale, l'activation des LT joue un rôle majeur [17] car les principales cellules immunitaires anti-tumorales sont les CD4+, les CD8+ et les NK [18]. Ces résultats vont de pair avec la littérature qui stipule que les cellules T et NK sont les principales cellules anti-tumorales et les taux élevés de LTCD4+ indiqueraient une fonction anti-tumorale efficace [17,19]. Cependant Chen *et al* ont montré que les taux de cellules T décroissent plus significativement chez les malades atteints de cancer que chez les contrôles normaux, spécialement à un stade avancé de la maladie [15]. Des études ultérieures ont trouvé des niveaux bas de ces taux aux stades avancés de la maladie, et des niveaux élevés de ces taux seulement avec le type indolent [20], mais aussi comme facteur de mauvais pronostic dans certains lymphomes de type agressif [20,21].



Notre étude présente de nombreuses limites parmi lesquelles son caractère transversal, la faible durée de notre étude, le manque d'un groupe control apparié avec lequel nous aurions pu comparer nos résultats et le manque d'une analyse multivariée qui prendrait en compte les facteurs de confusion. Malgré ces limites notre étude présente quand même quelques forces, elle est la première étude à décrire les taux de CD4<sup>+</sup> dans notre contexte chez les patients atteints de LNH, la comparaison des taux de CD4<sup>+</sup> s'est faite dans la même population d'étude en fonction des caractéristiques démographiques et cliniques. Les données recueillies provenaient directement des patients et étaient de type prospectif.

Nous avons en perspective de mettre sur pied des études de type longitudinale pour permettre le suivi des CD4<sup>+</sup> des patients atteints de LNH sous traitement ou non dans notre contexte. De plus, il serait aussi opportun de réaliser d'autres études permettant de ressortir l'impact des agents étiologiques incriminés au cours du LNH dans notre contexte.

## CONCLUSION

Bien que la lymphopénie ait été reportée être associée à un stade avancé de la maladie et facteur de mauvais pronostic, au terme de notre étude, la moyenne des taux de LT CD4<sup>+</sup> étaient élevés quel que soit le paramètre démographique et clinique utilisé. Ainsi, la mesure des taux de LT CD4<sup>+</sup> n'est pas un moyen efficace permettant d'évaluer l'état du système immunitaire au cours du LNH.

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de trois structures, à savoir le Laboratoire de Microbiologie de la Faculté des Sciences, le Centre d'Etude et de Contrôle des Maladies Transmissibles de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, de l'Université de Yaoundé 1, et le Service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Général de Yaoundé. Nous remercions donc les différentes personnes techniques et administratives ayant permis de mener à bien ce travail de recherche, ainsi que les différents patients ayant accepté de contribuer dans cette étude.

## CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Le docteur Njiki Bikoï Jacky a monté le projet de recherche, conçu les documents de l'étude et contribué à la rédaction du manuscrit. Les sieurs Mbaga Donatien Serge et Chris André Mbongue Mikangue ont eu à collecter les données, faire l'analyse statistique de ces données et contribué à la rédaction du manuscrit.

Le docteur Sake Ngane Carole Stéphanie a contribué dans l'analyse biologique des échantillons et corrigé le manuscrit. Le Docteur Atenguena Etienne a contribué à la conception des documents de l'étude, monitoré la collecte des données au sein du SOMGHY et corrigé le manuscrit. Le docteur Ikomey George a contribué à la conception des documents de l'étude, monitoré l'analyse biologique des échantillons au sein du Laboratoire d'immunologie du CSCCD et corrigé le manuscrit. Le professeur Riwom Essama a supervisé le travail et fait une analyse critique du manuscrit.

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

## CONFLITS D'INTERET

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## RÉFÉRENCES

1. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015; 15(5):531-544.
2. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015; 90(8):1152-63.
3. Evens AM, Blum KA, éditeurs. Non-Hodgkin Lymphoma: Pathology, Imaging, and Current Therapy [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 30 juin 2021]. (Cancer Treatment and Research; vol. 165). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-13150-4>
4. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. 2019; 30(5):489-99.
5. Weledji EP, Enow Orock G. Surgery for non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rev [Internet]*. 3 juill 2015 [cité 30 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.oncologyreviews.org/site/article/view/274>
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin*. 2021; 71(3):209-49.
7. Moueleu Ngalagou PT, Ngouadjeu Dongho Tsakeu E, Ngo Sack F, Eboumbou Moukoko EC, Konn Jolly Y, Luma H. Epidemiology of malignant hemopathies recorded in hospitals in Cameroon. *Médecine et Santé Tropicales*. 2018; 28(1):61-6.
8. Zuze T, Ellis GK, Kasonkanji E, Kaimila B, Nyasosela R, Nyirenda R, et al. Modified EPOCH for high-risk non-Hodgkin lymphoma in sub-Saharan Africa. *Cancer Med*. 2020; 9(1):77-83.
9. Painschab MS, Westmoreland KD, Tomoka T. Improving outcomes for non-Hodgkin lymphoma in Sub-Saharan Africa: where to start? *Br J Haematol*. 2020; 190(2):139-40.
10. Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hübel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol*. 2018; 101(1):119-26.
11. Taherdoost H. Determining Sample Size; How to Calculate Survey Sample Size. 2017; 2:4.
12. Deems D, Shiba A. M, Ward D. M, Young G. J, (1994). The most complete system for measuring absolute CD4, CD8, and CD3 counts For in vitro diagnostic use FACSCount. White Paper July 1994. BECTON DICKINSON. Pages 4 à 10.
13. Sando Z, Fouelifack FY, Fouogue JT, Fouedjio JH, Ngo YS, Djomou F, et al. Etude histopathologique des adénopathies cervicales à Yaoundé, Cameroun. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2014; 19:185
14. Le Guyader-Peyrou S, Orazio S, Dejardin O, Maynadié M, Troussard X, Monnereau A. Factors related to the relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study in France: does socio-economic status have a role? *Haematologica*. 2017; 102(3):584-92.
15. Chen I-H, Lai Y-L, Wu C-L, Chang Y-F, Chu C-C, Tsai I-F, et al. Immune impairment in patients with terminal cancers: influence of cancer treatments and cytomegalovirus infection. *Cancer Immunol Immunother*. 2010; 59(2):323-34.
16. Meva'a Biouélé R.C., Djomou F., Atenguéna Okobalembe E., Alenda Ngulefack G., Ndjolo A. Aspect Clinique Trompeur D'un Lymphome Malin Non Hodgkinien A Yaoundé. *Health Sci. Dis*. 2016; 17 (1).

17. Madu A, Ocheni S, Ibegbulam O, Madu K, Aguwa E. Pattern of CD4 T-lymphocyte values in Cancer patients on cytotoxic therapy. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(4):498.
18. Rathore AS, Kumar S, Konwar R, Makker A, Negi MPS, Goel MM. CD3+, CD4+ & CD8+ tumour infiltrating lymphocytes (TILs) are predictors of favourable survival outcome in infiltrating. *Indian J Med Res.* 2014; 9.
19. Rakhra K, Bachireddy P, Zabuawala T, Zeiser R, Xu L, Kopelman A, et al. CD4+ T Cells Contribute to the Remodeling of the Microenvironment Required for Sustained Tumor Regression upon Oncogene Inactivation. *Cancer Cell.* 2010; 18(5):485-98.
20. Zhang X, Xu J, Zhu H, Wang Y, Wang L, Fan L, et al. Negative prognostic impact of low absolute CD 4 + T cell counts in peripheral blood in mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2016; 107(10):1471-6.
21. Kim YR, Kim JS, Kim SJ, Jung HA, Kim SJ, Kim WS, et al. Lymphopenia is an important prognostic factor in peripheral T-cell lymphoma (NOS) treated with anthracycline-containing chemotherapy. *J Hematol Oncol.* 2011; 4(1):34.