นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิผลของการใช้จำนวน CD34+ mononuclear cell ในกระแสเลือดเป็นตัวชี้นำในการเริ่มต้นกระบวนการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในกระแสเลือด

สัจจพงษ์ แต้ดุลยกุล[1] ขวัญสุดา สุภลาภ[2] สุดาภรณ์ ตาคำเที่ยง[3] อุษา มองทรัพย์[3] อรจิรา เก้าพันธ์[3]
ศิริรัตน์ บุญอาษา[2] เอกอมร เทพพรหม[1] รวิสุต เดียวอิศเรศ[1] ปิยธิดา ชุมนุมศิริวัฒน์[1] และ พีระพล วอง[1]
[1]หน่วยปลูกถ่ายไขกระดูก [2]หน่วยวิจัยด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์พื้นฐาน งานวิจัย [3]ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทคัดย่อ

บทนำ *การเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในกระแสเลือด (peripheral blood stem cell; PBSC) โดยใช้จำนวน CD34+ mononuclear cell (MNC) เป็นตัวชี้นำในการเริ่มต้นขั้นตอนการเก็บเซลล์ในกระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเป็นระบบดำเนินการที่เป็นมาตรฐานแต่ยังมีรายละเอียดที่แตกต่างกันในแต่ละสถาบัน* ***วัตถุประสงค์*** *เพื่อนำเสนอผลลัพธ์จากการใช้วิธีการดังกล่าวรวมทั้งรายละเอียดของกระบวนการซึ่งได้จากหน่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแห่งหนึ่ง* ***วัสดุและวิธีการ*** *วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดและในผลิตภัณฑ์ที่เก็บได้ วันที่เริ่มเก็บเซลล์หลังสิ้นสุดการให้เคมีบำบัด สัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถเก็บเซลล์ได้เพียงพอ รวมทั้งวิเคราะห์แยกระหว่างผู้ป่วย myeloma และ lymphoma ในผู้ป่วยที่เข้ารับการเก็บ PBSC ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ด้วยวิธี MNC apheresis ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564* ***ผลการศึกษา*** *มีผู้ป่วยที่ทำการเก็บ PBSC ทั้งสิ้น 90 ราย เป็นผู้ป่วย myeloma 48 ราย lymphoma 42 ราย ทำการเก็บเซลล์ทั้งสิ้น 116 ครั้ง โดยค่ามัธยฐานของวันแรกที่เริ่มดำเนินการเก็บเซลล์อยู่ที่วันที่ 9 (พิสัย: 7-15) หลังสิ้นสุดการให้เคมีบำบัดและเริ่มกระตุ้นเม็ดเลือดขาวด้วย granulocyte-colony stimulating factor จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดในเช้าวันที่เริ่มเก็บเซลล์ 66 (พิสัย: 3-479) เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (cell/mm^3) จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับจำนวน CD34+ MNC ที่เก็บได้ในผลิตภัณฑ์ ($r = 0.67$, $p < 0.01$) ผู้ป่วย 71 ราย (ร้อยละ 78.9) สามารถเก็บเซลล์ได้เพียงพอโดยทำการเก็บเพียงครั้งเดียว ผู้ป่วย lymphoma ใช้จำนวนครั้งในการเก็บเซลล์มากกว่า myeloma ซึ่งในท้ายที่สุด ผู้ป่วยทั้ง 90 รายได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด* ***สรุป*** *การใช้จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดเป็นตัวชี้นำในการเริ่มต้นการเก็บเซลล์เป็นระบบดำเนินการที่มีประสิทธิภาพและนำไปใช้ได้จริง*

คำสำคัญ : ● *กระบวนการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในกระแสเลือด* ● *เซลล์โมโนนิวเคลียร์ติดฉลากซีดีสามสิบสี่*
● *การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด*

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2565;32:201-10.

ได้รับต้นฉบับ 23 มิถุนายน 2565 แก้ไขบทความ 1 สิงหาคม 2565 รับลงตีพิมพ์ 9 สิงหาคม 2565

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.พีระพล วอง หน่วยปลูกถ่ายไขกระดูก ศูนย์วิจัยโลหิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 99 หมู่ 9 ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จ.พิษณุโลก E-mail: peeraponw@nu.ac.th

Original article

Effectiveness of utilizing peripheral blood absolute CD34+ mononuclear cell number as an indicator for initiation of peripheral blood stem cell harvesting process

Satchapong Taedunyagun[1], Kwansuda Supalap[2], Sudaporn Takumthiang[3], Usa Mongsap[3], Onjira Kaopan[3], Sirirat Bunarsa[2], Akamon Tapprom[1], Rawisut Deoisares[1], Piyatida Chumnumsiriwath[1] and Peerapon Wong[1]

[1]Bone Marrow Transplant Unit, Naresuan University Hospital; [2]Basic Medical Science Research Unit, Office of Research; [3]Department of Nursing, Naresuan University Hospital, Faculty of Medicine, Naresuan University

Abstract:

Introduction: *Initiation of a harvesting process of peripheral blood stem cell (PBSC) using peripheral blood absolute CD34+ mononuclear cell (MNC) number as an indicator is an accepted standard but the process in detail has some degree of difference between transplant centers.* ***Objective:*** *This study aimed to demonstrate the outcome and detail of the process abovementioned from a single hematopoietic stem cell transplant unit.* ***Materials and Methods:*** *Data from patients who were sent to harvest PBSC by using MNC apheresis technique at Naresuan University Hospital, between January 2013 and December 2021, were analyzed for the relationship between peripheral blood and product CD34+ MNC, time to initiate harvesting process, proportion of patients with sufficient stem cell collection, and including analysis between myeloma and lymphoma patients.* ***Results:*** *PBSC harvesting was performed in 90 patients including 48 and 42 patients diagnosed with myeloma and lymphoma, respectively. A total of 116 collections were conducted. Median time to initiate harvesting process was on day 9 (range: 7-15) after chemotherapy. Median peripheral blood absolute CD34+ MNC number on the first morning of collection was 66 (range: 3-479) cell/mm^3. Peripheral blood CD34+ MNC number was well correlated with that in harvesting product ($r = 0.67$, $p < 0.01$). Seventy-one patients (78.9%) were able to collect enough PBSC within one collection. Lymphoma patients required more episode of harvesting than myeloma. Eventually, all 90 patients received PBSC transplantation.* ***Conclusion:*** *Using a number of peripheral blood CD34+ MNC as an indicator to initiate PBSC harvesting process is effective and practical.*

Keywords : ● *Peripheral blood stem cell harvesting* ● *CD34+ mononuclear cell* ● *Hematopoietic stem cell transplantation*

J Hematol Transfus Med. 2022;32:201-10.

บทนำ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ของผู้ป่วยเอง (autologous hematopoietic stem cell transplantation; ASCT) เป็นวิธีการรักษาที่จำเป็นสำหรับผู้ป่วย lymphoma และ myeloma เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (progression-free survival) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ในผู้ป่วยดังกล่าว[1-3] ขั้นตอนการกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเคลื่อนที่ออกมาจากไขกระดูก และเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (stem cell mobilization and harvesting) เป็นขั้นตอนหนึ่งที่มีความสำคัญในกระบวนการ การเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสามารถเก็บได้จากไขกระดูก (bone marrow) จากเลือดสายสะดือ (umbilical cord blood) หรือจากกระแสเลือด (peripheral blood) โดยในหน่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดส่วนใหญ่นิยมทำการเก็บเซลล์จากกระแสเลือด (peripheral blood stem cell (PBSC) harvesting) เนื่องจากเป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและหน่วยเก็บเซลล์ส่วนใหญ่คุ้นเคยแม้ว่าเซลล์ต้นกำเนิดในกระแสเลือดจะมีจำนวนน้อยในภาวะปกติ (ร้อยละ 0.01-0.05 ของจำนวนเม็ดเลือดขาว)[4] แต่สามารถกระตุ้นให้เคลื่อนที่จากไขกระดูกออกสู่กระแสเลือดเพื่อเพิ่มจำนวนเซลล์ในกระแสเลือดให้เพียงพอในการเก็บ และวิธีนี้มีข้อดีที่ผู้ป่วยไม่ได้รับความเจ็บปวดจากการเจาะดูดไขกระดูกโดยตรง (bone marrow harvesting) ไม่ต้องผ่านขั้นตอนที่ยุ่งยากในการดมยาสลบหรือทำ spinal anesthesia ในห้องผ่าตัด ไม่ต้องพักฟื้นในโรงพยาบาล กระบวนการเก็บคล้ายกับวิธีการบริจาคส่วนประกอบเลือดโดยวิธี apheresis ที่เลือกใช้โปรแกรมการเก็บเม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear cell (MNC) และมีอัตราการปลูกถ่ายติดสำเร็จ (engraftment) ของเซลล์ต้นกำเนิดที่เร็วกว่า[5]

การเก็บ PBSC เริ่มจากขั้นตอนการกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในไขกระดูกย้ายออกมาสู่กระแสเลือด (mobilization process) จากนั้นจึงเข้าสู่ขั้นตอนการเก็บ PBSC (harvesting process) ขั้นตอนการกระตุ้นในสถาบันส่วนใหญ่นิยมใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) เป็นตัวกระตุ้นหลัก ซึ่งอาจใช้ร่วมกับการให้เคมีบำบัดหรือไม่ก็ได้ โดยการกระตุ้นโดยใช้เคมีบำบัดร่วมด้วยจะทำให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดออกสู่กระแสเลือดได้มากกว่าการใช้ G-CSF เพียงอย่างเดียว[6,7] สำหรับขั้นตอนการเก็บ PBSC ในแต่ละสถาบันโดยทั่วไปใช้วิธี MNC apheresis แต่อาจแตกต่างกันบ้างในรายละเอียด ยกตัวอย่างเช่น เครื่อง blood cell separator ที่ใช้ การกำหนดปริมาตรของเลือดที่เข้าสู่การทำ apheresis อย่างไรก็ดี ส่วนสำคัญที่เป็นตัวกำหนดความสำเร็จของการเก็บเซลล์อยู่ที่การกำหนดจำนวนขั้นต่ำของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่อยู่ในกระแสเลือด (PBSC) เพื่อใช้ในการตัดสินใจเริ่มต้นกระบวนการซึ่งใช้ CD34 เป็นตัวบ่งบอกความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ต้องการเก็บ (CD34+ MNC) จำนวนเซลล์ดังกล่าวยิ่งมากยิ่งมีโอกาสประสบความสำเร็จสูง โดยจำนวนของ CD34+ MNC ในกระแสเลือดมีความสอดคล้องกับจำนวน CD34+ MNC ของผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด (stem cell product) ที่เก็บได้[8] โดยทั่วไปมักเริ่มต้นตรวจวัดจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดในวันที่ 8-10 หลังได้รับเคมีบำบัดเสร็จสิ้น[9] สถาบันในสหราชอาณาจักรแนะนำให้เริ่มกระบวนการเก็บเซลล์เมื่อพบจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดตั้งแต่ 10 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (cell/mm^3) เป็นต้นไป[10] ในขณะที่สหรัฐอเมริกาไม่ได้ระบุจำนวนดังกล่าวไว้ในคำแนะนำ แต่ให้ขึ้นอยู่กับประสบการณ์ของแต่ละสถาบัน[9] ทั้งนี้จำนวนขั้นต่ำของ CD34+ MNC ในกระแสเลือดซึ่งใช้เป็นตัวตัดสินใจเริ่มต้นกระบวนการเก็บเซลล์ดังกล่าวมีความแตกต่างกัน โดยจำนวนขั้นต่ำที่มีรายงานในแต่ละสถาบันมีตั้งแต่ 5 ถึง 20 cell/mm^3 ขึ้นอยู่กับเป้าหมายจำนวน CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์ต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย (CD34+ cell dose) หากตั้งเป้าจำนวน CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์ ตั้งแต่ 2 x 10^6 cell/kg ซึ่งเป็นเป้าหมายของสถาบันส่วนใหญ่ ต้องรอจนจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดสูงถึง 20 cell/mm^3 ขึ้นไป[11] จึงพิจารณาเริ่มต้นกระบวนการเก็บเซลล์ ทั้งนี้ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดและ CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์ที่ได้อาจแตกต่างกันออกไปในแต่ละสถาบันด้วยปัจจัยต่าง ๆ

วัตถุประสงค์

เพื่อนำเสนอผลลัพธ์และรายละเอียดของกระบวนการในการใช้จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดประกอบการตัดสินใจเพื่อเริ่มการเก็บเซลล์ต้นกำเนิด โดยเป็นข้อมูลที่ได้จากหน่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแห่งหนึ่ง

วัสดุและวิธีการ

สถานที่ดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้ดำเนินการ ณ หน่วยปลูกถ่ายไขกระดูก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ซึ่งเริ่มดำเนินการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วยรายแรกเมื่อปี พ.ศ. 2552 กระบวนการเก็บ PBSC ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ในช่วงเวลาที่ศึกษาใช้วิธีกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดด้วยเคมีบำบัดร่วมกับ G-CSF (filgrastim 600 ไมโครกรัม fixed dose ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ต่อวัน) เริ่มฉีด 24 ชั่วโมงหลังให้เคมีบำบัดเสร็จสิ้น ทำการตรวจวัดจำนวน CD34+ MNC ร่วมกับจำนวนเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดในช่วงเช้าของวันเพื่อใช้ตัดสินใจเริ่มต้นขั้นตอนการเก็บเซลล์ ตั้งแต่วันที่ 8 หลัง

ให้เคมีบำบัดเสร็จสิ้นเป็นต้นไป ทำการเก็บเซลล์ด้วยเครื่อง blood cell separator (Spectra Optia Apheresis System, Terumo BCT, Colorado, USA) โดยใช้โปรแกรม MNC apheresis ผ่าน double lumen catheter กำหนดปริมาตรเลือดที่เข้าสู่กระบวนการ 10-15 ลิตร ต่อการเก็บเซลล์แต่ละครั้ง ตรวจวัดจำนวน CD34+ MNC ด้วยเครื่อง flow cytometer (BD FACSCalibur, BD Biosciences, California, USA) ซึ่งผ่านการควบคุมคุณภาพด้วยการทดสอบการตรวจนับจำนวน bead เป็นประจำตามมาตรฐาน

วิธีดำเนินการวิจัย

ทำการศึกษาแบบย้อนหลังโดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเพื่อทำ ASCT ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก ด้วยวิธี PBSC apheresis ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 โดยรวบรวมข้อมูลชนิดของมะเร็ง อายุของผู้ป่วย สูตรของยาเคมีบำบัดที่ใช้ วันที่เริ่มเก็บเซลล์ต้นกำเนิดหลังเสร็จสิ้นการให้ยาเคมีบำบัด จำนวนเม็ดเลือดขาวและ CD34+ MNC ในกระแสเลือดในเช้าวันที่เริ่มเก็บเซลล์ จำนวน CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์ที่เก็บได้ต่อน้ำหนักของผู้ป่วย จำนวนครั้งที่ทำการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยแต่ละราย สัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถเก็บเซลล์ได้เพียงพอ คำนวณค่ามัธยฐานและพิสัยของข้อมูลที่ได้ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดในกระแสเลือดและจำนวนเซลล์ในผลิตภัณฑ์ที่เก็บได้โดยใช้สถิติ Pearson correlation coefficient (r) เปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรต่อเนื่องระหว่างกลุ่มผู้ป่วย myeloma และ lymphoma โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U Test ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกำหนดด้วยค่า $p < 0.05$ โดยใช้โปรแกรมคำนวณ Statistical Package for the Social Sciences software version 17.0 การศึกษาข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร (เลขที่การรับรอง 505/2020)

ผลการศึกษา

ในเบื้องต้นมีผู้ป่วยที่เข้ารับการเก็บ PBSC ทั้งสิ้น 96 ราย อย่างไรก็ดีหลังผ่านขั้นตอนการกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในไขกระดูกย้ายออกมาสู่กระแสเลือดแล้ว ผู้ป่วย lymphoma 6 ราย (ร้อยละ 6.3) ไม่สามารถเข้าสู่ขั้นตอนการเก็บ PBSC ได้เนื่องจากจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดน้อยมาก จึงตัดออกจากการวิเคราะห์ และเหลือผู้ป่วยจำนวน 90 ราย ที่ถูกนำมาเข้าร่วมการศึกษา ซึ่งในจำนวนนี้มีเพศชาย 54 ราย (ร้อยละ 60) ได้รับการวินิจฉัย myeloma 48 ราย lymphoma 42 ราย (Hodgkin lymphoma 6 ราย) มีค่ามัธยฐานของอายุ 56.5 (พิสัย: 36-73) ปี และ 48.0 (พิสัย: 19-70) ปี ตามลำดับ ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการเคลื่อนย้ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสำหรับผู้ป่วยแสดงใน Table 1

จากผู้ป่วยทั้งหมด 90 ราย ทำการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดทั้งสิ้น 116 ครั้ง (วัน) จำนวนครั้งที่ทำการเก็บเซลล์ต่อราย 1-3 ครั้ง มีผู้ป่วย 71 ราย (ร้อยละ 78.9) ที่สามารถเก็บเซลล์ได้เพียงพอโดยทำการเก็บเพียงครั้งเดียว และมีผู้ป่วยสองรายที่ต้องทำการกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในไขกระดูกย้ายออกมาสู่กระแสเลือดถึงสองรอบ โดยทั้งสองรายทำการเก็บเซลล์รวมทั้งสิ้นรายละ 4 ครั้ง (1-3 ครั้งต่อรอบของการกระตุ้นเซลล์) ผู้ป่วยทั้ง 90 ราย มีค่ามัธยฐานของวันแรกที่ดำเนินการเก็บเซลล์อยู่ที่วันที่ 9 (พิสัย: 7-15) หลังสิ้นสุดการให้เคมีบำบัดและเริ่มกระตุ้นเม็ดเลือดขาวด้วย G-CSF (ไม่รวมผู้ป่วย 1 ราย ที่ใช้ filgrastim ร่วมกับ plerixafor โดยไม่ใช้เคมีบำบัด ซึ่งเริ่มเก็บเซลล์ในวันที่ 5 หลังใช้ยา) โดยมีค่ามัธยฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาวในเช้าวันที่เริ่มเก็บเซลล์อยู่ที่ 20.72 x 10^3 (พิสัย: 4.37-89.17 x 10^3) cell/mm^3 และค่ามัธยฐานของจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดในเช้าวันที่เริ่มเก็บเซลล์อยู่ที่ 66 (พิสัย: 3-479) cell/mm^3 ผู้ป่วย 85 ราย (ร้อยละ 94.4) เริ่มต้นขั้นตอนการเก็บเซลล์เมื่อจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 10 cell/mm^3 เป็นต้นไป มีเพียง 5 ราย (ร้อยละ 5.6) ที่เริ่มทำการเก็บเซลล์ขณะที่จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดน้อยกว่า 10 cell/mm^3 และมีเพียง 1 ราย (ร้อยละ 1.1) ที่เริ่มทำการเก็บเซลล์ขณะที่จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดน้อยกว่า 5 cell/mm^3 ข้อมูลแยกระหว่างกลุ่มผู้ป่วย myeloma และ lymphoma แสดงใน Table 2

จากการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดทั้งหมด 116 ครั้ง มีค่ามัธยฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาวในเช้าวันที่เก็บเซลล์อยู่ที่ 23.73 x 10^3 (พิสัย: 4.37-89.17 x 10^3) cell/mm^3 ค่ามัธยฐานของจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดในเช้าวันที่เก็บเซลล์อยู่ที่ 55 (พิสัย: 2-479) cell/mm^3 มีเพียง 13 ครั้ง (ร้อยละ 11.2) ที่ทำการเก็บเซลล์ขณะที่จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดน้อยกว่า 10 cell/mm^3 และมีเพียง 3 ครั้ง (ร้อยละ 2.6) ที่ทำการเก็บเซลล์ขณะที่จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดน้อยกว่า 5 cell/mm^3 สาเหตุส่วนใหญ่เนื่องจากเป็นขาลงของจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดแต่มีความจำเป็นต้องเก็บเซลล์เนื่องจากยังมีปริมาณที่ไม่เพียงพอต่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ค่ามัธยฐานของปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เก็บได้ต่อครั้งอยู่ที่ 4.26 x 10^6 (พิสัย: 0.18-69.50 x 10^6) cell/kg สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างจำนวน

Table 1 Chemotherapy for stem cell mobilization

Regimen for myeloma	n = 48
High-dose cyclophosphamide	47
Dexamethasone-cyclophosphamide-etoposide-cisplatin (DCEP)	1
Regimen for lymphoma	n = 42[†]
Etoposide-methylprednisolone-cytarabine-cisplatin (ESHAP)	15
Ifosfamide-carboplatin-etoposide (ICE)	12
Dexamethasone-cytarabine-cisplatin (DHAP)	4
Rituximab-ifosfamide-carboplatin-etoposide (R-ICE)	2
Rituximab-etoposide-methylprednisolone-cytarabine-cisplatin (R-ESHAP)	1
Rituximab-cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisolone (R-CHOP)	1
High-dose methotrexate-cytarabine	1
High-dose methotrexate-ifosfamide	1
Filgrastim-plerixafor (without chemotherapy)	1
No data available	4

[†]Two lymphoma patients had two chemotherapy sessions for stem cell mobilization

Table 2 First day and number of stem cell harvesting, number of white blood cell, amount of peripheral blood and product CD34+ mononuclear cell, total CD34+ cell dose and first day of engraftment compared between myeloma and lymphoma group

	Myeloma (n = 48)	**Lymphoma (n = 42)**	***p*-value[‡]**
Number of stem cell harvesting (number of procedure)	51	65	
Number of stem cell harvesting per patient[†] (number of procedure)	1 (1-2)	1 (1-3)	< 0.001[*]
First day of stem cell harvesting[†] (day after finishing chemotherapy)	9 (9-11)	10 (7-15)	< 0.001[*]
Peripheral WBC on the first day of harvesting[†] (cell/mm^3)	23.17 x 10^3 (7.20-89.17 x 10^3)	19.20 x 10^3 (4.37-71.43 x 10^3)	0.167
Peripheral blood CD34+ MNC on the first day of harvesting[†] (cell/mm^3)	117 (13-479)	53 (3-336)	< 0.001[*]
Peripheral WBC on each day of harvesting[†] (cell/mm^3)	24.09 x 10^3 (7.20-89.17 x 10^3)	23.36 x 10^3 (4.37-72.11 x 10^3)	0.967
Peripheral blood CD34+ MNC on each day of harvesting[†] (cell/mm^3)	96 (13-479)	23 (2-336)	< 0.001[*]
Product CD34+ cell dose per each day of harvesting[†] (cell/kg)	6.52 x 10^6 (1.26-33.90 x 10^6)	1.75 x 10^6 (0.18-69.50 x 10^6)	< 0.001[*]
Total CD34+ cell dose per patient[†] (cell/kg)	6.79 x 10^6 (1.26-33.90 x 10^6)	4.45 x 10^6 (1.24-69.50 x 10^6)	0.008[*]
First day of WBC engraftment post stem cell infusion[†]	11 (8-14)	11 (8-13)[§]	0.586

[†]Data demonstrate as median and range; [‡]Mann-Whitney U Test; [*]Statistical significance

[§]Data exclude one patient who died before white blood cell engraftment

MNC = mononuclear cell; WBC = white blood cell

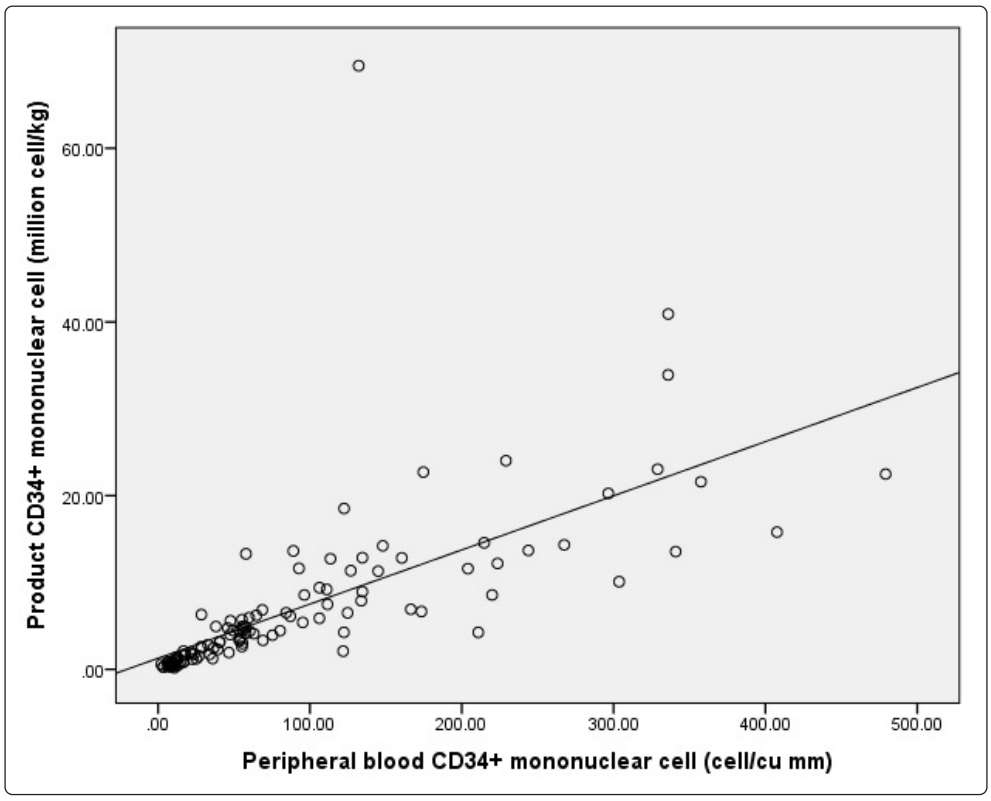

Figure 1 Correlation between peripheral blood and product CD34+ mononuclear cell number

CD34+ MNC ในกระแสเลือดและจำนวน CD34+ MNC ที่เก็บได้ (r) มีค่า 0.67 ($p < 0.01$) (Figure 1) ในขณะที่ r ระหว่างจำนวนเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดและจำนวน CD34+ MNC ที่เก็บได้มีค่าเพียง 0.047 ($p = 0.614$) สำหรับรายละเอียดแยกระหว่างกลุ่มผู้ป่วย myeloma และ lymphoma แสดงไว้ใน Table 2 ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวและ CD34+ MNC ในกระแสเลือดซึ่งเริ่มเก็บเซลล์ได้ในวันที่ 9-10 หลังสิ้นสุดเคมีบำบัดได้ถูกแสดงไว้ใน Figure 2 ซึ่งเป็นรูปแบบที่พบส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ ในขณะที่ผู้ป่วยบางส่วนมีรูปแบบการเพิ่มขึ้นของเซลล์ที่ช้ากว่าและน้อยกว่าได้ถูกแสดงไว้ใน Figure 3 สำหรับตัวอย่างผู้ป่วยที่มีจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดน้อยมากจนไม่สามารถเก็บเซลล์ได้ถูกแสดงไว้ใน Figure 4

ผู้ป่วยทั้ง 90 รายที่เข้าสู่ขั้นตอนการเก็บเซลล์ได้รับการทำ ASCT ทั้งหมด โดยมีค่ามัธยฐานของปริมาณ CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์รวมต่อน้ำหนักที่เก็บได้ต่อราย (CD34+ cell dose) อยู่ที่ 5.68 x 10^6 (พิสัย: 1.24-69.50 x 10^6) cell/kg ผู้ป่วย 89 ราย (ร้อยละ 98.9) มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดติดสำเร็จ โดยมีค่ามัธยฐานของวันที่มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดติดสำเร็จอยู่ที่วันที่ 11 (พิสัย: 8-14) ผู้ป่วยซึ่งมีจำนวน CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์รวมน้อยที่สุด (1.26 x 10^6 cell/kg) ที่สามารถทำให้มีการปลูกถ่ายเซลล์ติดสำเร็จ มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดติดสำเร็จของเม็ดเลือดขาวในวันที่ 12 หลังคืนเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell infusion) ผู้ป่วยหนึ่งรายเสียชีวิตจากการติดเชื้อในวันที่ 7 หลังคืนเซลล์ต้นกำเนิด ก่อนมีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดติดสำเร็จ ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้จำนวน CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์รวมน้อยที่สุดในผู้ป่วยทั้ง 90 ราย (1.24 x 10^6 cell/kg) ข้อมูลแยกระหว่างกลุ่มผู้ป่วย myeloma และ lymphoma แสดงใน Table 2

วิจารณ์

จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดประกอบการตัดสินใจในการเริ่มต้นขั้นตอนการเก็บเซลล์เป็นระบบดำเนินการที่มีประสิทธิภาพ จากผู้ป่วยที่เข้ารับการเก็บ PBSC ทั้งหมด มีผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าสู่ขั้นตอนการเก็บเซลล์ร้อยละ 6.3 เนื่องจากมีจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดน้อยเกินไป ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 78.9) ทำการเก็บเซลล์เพียงครั้งเดียว โดยทุกรายที่เข้าสู่ขั้นตอนการเก็บเซลล์สามารถเก็บเซลล์ได้เพียงพอและได้รับการทำ ASCT โดยใช้ครุภัณฑ์ที่จำเป็นจำนวนไม่มากซึ่งได้แก่ blood cell separator ในการทำ MNC apheresis และ flow cytometer ในการตรวจนับ CD34+ MNC

การเก็บ PBSC โดยใช้จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดเป็นตัวชี้นำการตัดสินใจเริ่มต้นขั้นตอนการเก็บเซลล์เป็นระบบดำเนินการที่ใช้ได้ผลดี เนื่องจากจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับจำนวน CD34+ MNC ที่เก็บได้

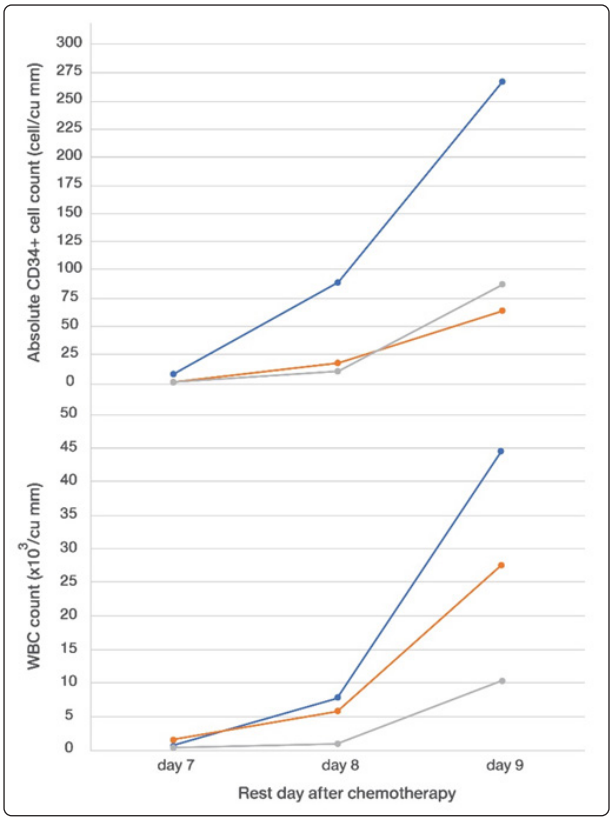

Figure 2 Representatives (n = 3) of the majority of patients with pattern of escalation of white blood cell and CD34+ mononuclear cell in peripheral blood (easy-to-collect pattern)

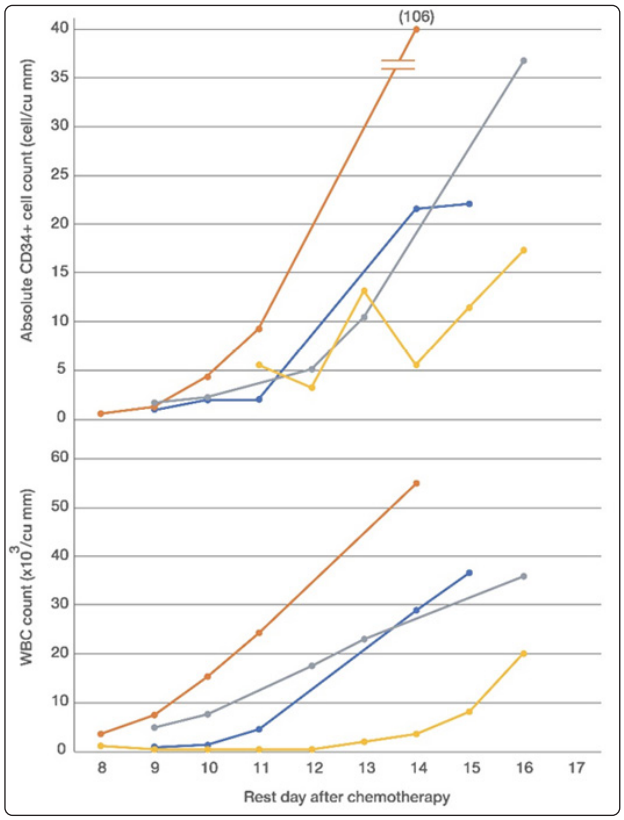

Figure 3 Representatives (n = 4) of patients with pattern of delayed escalation of white blood cell and CD34+ mononuclear cell in peripheral blood (hard-to-collect pattern)

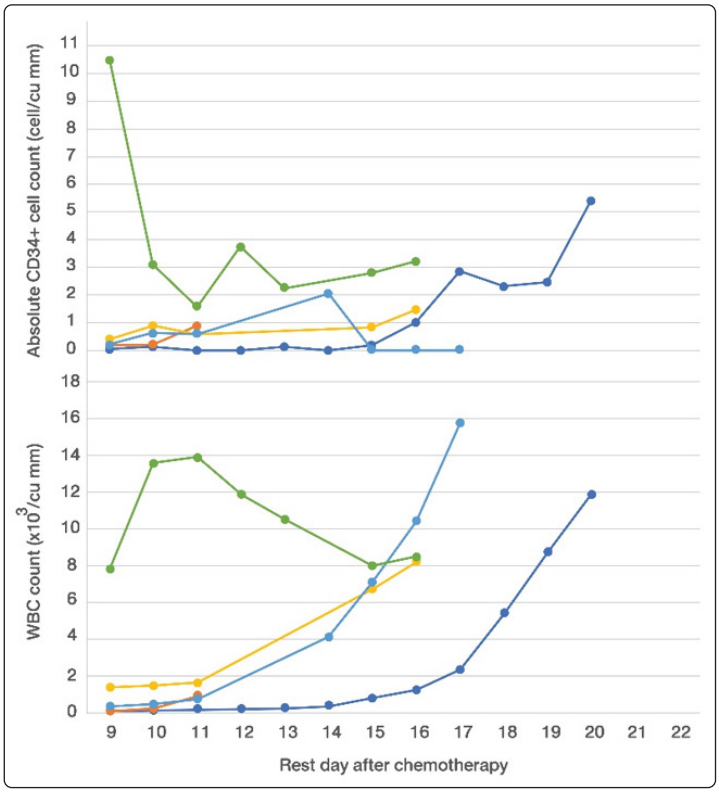

Figure 4 Representatives (n = 4) of patients with pattern of poor escalation of white blood cell and CD34+ mononuclear cell in peripheral blood (fail-to-collect pattern)

ในผลิตภัณฑ์ (r = 0.67, $p < 0.01$) [ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวกับจำนวนเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด (r = 0.047, $p = 0.614$)] โดยมีอัตราการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดติดสำเร็จอยู่ที่ร้อยละ 98.8 สอดคล้องกับการศึกษาของ Lemos และคณะ[12] ที่รายงานความสัมพันธ์ดังกล่าวในระดับที่ใกล้เคียงกัน (r=0.596, $p < 0.001$) สำหรับจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดขั้นต่ำที่ใช้ในการตัดสินใจเริ่มต้นขั้นตอนการเก็บเซลล์ในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ใช้จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดตั้งแต่ 10 cell/mm^3 เป็นต้นไป มีเพียงร้อยละ 5.6 และ 1.1 ที่เริ่มทำการเก็บเซลล์ขณะที่จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดน้อยกว่า 10 cell/mm^3 และ 5 cell/mm^3 ตามลำดับ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีจำนวน PBSC ที่ต่ำ ซึ่งปัจจัยที่สำคัญดังกล่าวได้แก่ อายุ[13] และจำนวนเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับก่อนหน้านั้น[14] ทำให้จำเป็นต้องทำการเก็บเซลล์แม้จะมีจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดน้อยมาก โดยเพิ่มจำนวนครั้งในการเก็บเซลล์เพื่อให้ได้จำนวน CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์ที่เพียงพอ ผู้ป่วย lymphoma ต้องใช้จำนวนครั้งในการเก็บเซลล์มากกว่าผู้ป่วย myeloma (Table 2) เนื่องจากมีจำนวน CD34+ MNC ที่น้อยกว่าและบางรายไม่สามารถเก็บเซลล์ได้ ทั้งนี้เนื่องจากจำนวนเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อน ผู้ป่วย myeloma แม้จะมีอายุเฉลี่ยที่มากกว่าแต่มักไม่มีปัญหาในการเก็บเซลล์ โดยผู้ป่วย 45 ราย (ร้อยละ 93.8) สามารถเก็บเซลล์ได้เพียงพอจากการเก็บเซลล์เพียงครั้งเดียว สอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาของ Wuchter และคณะ[15] ที่พบว่าผู้ป่วย myeloma และ lymphoma ไม่สามารถเก็บเซลล์ได้เพียงพอตามเป้าหมายร้อยละ 3.3 และ 6.7 ตามลำดับ จากข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดและจำนวน CD34+ MNC ที่เก็บได้ในผลิตภัณฑ์ คณะผู้วิจัยได้สร้างตารางความสัมพันธ์ดังกล่าวเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการเลือกจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดขั้นต่ำสำหรับตัดสินใจเริ่มต้นขั้นตอนการเก็บเซลล์ (Table 3)

จำนวน CD34+ MNC รวมของผลิตภัณฑ์ต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วยมีความสำคัญต่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดติดสำเร็จ เป้าหมายจำนวน CD34+ MNC ขั้นต่ำของผลิตภัณฑ์มีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน ในสหรัฐอเมริกาโดยทั่วไปจำนวน CD34+ MNC ที่เหมาะสมในการทำ ASCT ที่แนะนำอยู่ในช่วง 3-5 x 10^6 cell/kg หรือขั้นต่ำสุดไม่ควรต่ำกว่า 2 x 10^6 cell/kg[9, 16] อย่างไรก็ดีไม่มีข้อมูลของจำนวน CD34+ MNC dose ที่น้อยที่สุดที่ไม่สามารถทำให้เกิดการฟื้นตัวของกระบวนการสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic recovery) ได้ มีเพียงการศึกษาของ Zubair และคณะ[17] ที่แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มปริมาณ CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์รวมต่อน้ำหนักที่เก็บได้ต่อราย (CD34+ cell dose) ตั้งแต่ 1.2 x 10^6 cell/kg เป็นต้นไป จะทำให้ระยะเวลาของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดสั้นลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งในการศึกษานี้มีค่ามัธยฐานของปริมาณ CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์รวมที่เก็บได้ต่อรายอยู่ในช่วงที่แนะนำคือ 5.68 x 10^6 cell/kg โดยมีจำนวน CD34+ MNC รวมของผลิตภัณฑ์ต่อน้ำหนักที่น้อยที่สุดที่สามารถทำให้มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดติดสำเร็จอยู่ที่ 1.26 x 10^6 cell/kg

รูปแบบการเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวและ CD34+ MNC ในกระแสเลือดของผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความคล้ายคลึงกัน โดยเพิ่มขึ้นจนถึงระดับที่สามารถเก็บเซลล์ได้ในช่วง 8-11 วันหลังสิ้นสุดการให้เคมีบำบัด (Figure 2) การวางแผนจัดเก็บเซลล์จึงมักกำหนดให้วันที่ 8 หรือ 9 ดังกล่าวเป็นวันจันทร์หรือตรงกับวันทำการของหน่วยงาน โดยต้องกำหนดวันที่เริ่มเคมีบำบัดให้สอดคล้องกับวันเก็บเซลล์เพื่อให้เจ้าหน้าที่ปฏิบัติงานได้สะดวกและมีเวลาจัดเก็บเซลล์ต่อไปในวันอังคารหรือวันพุธหากต้องการเก็บเซลล์เพิ่มเติม อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะผู้ป่วย lymphoma ที่ได้รับเคมีบำบัดมาหลายรอบก่อนหน้าที่จะมาเก็บเซลล์ ซึ่งทำให้มีระดับ CD34+ MNC ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นช้ากว่าและต่ำกว่าแม้จะเห็นระดับเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นสูงแล้วก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มนี้ทำการเก็บเซลล์ได้ยากและอาจไม่ได้รับการเก็บเซลล์หากไม่รอเฝ้าดูระดับ CD34+ MNC ในกระแสเลือดนานพอจนถึงระยะเวลาหนึ่ง ดังแสดงใน Figure 3 สำหรับผู้ป่วย lymphoma 6 ราย ที่ตัดออกจากการวิเคราะห์เนื่องจากไม่ได้เข้าสู่ขั้นตอนการเก็บเซลล์ มีจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดที่ต่ำมาก (น้อยกว่า 5 cell/mm^3) แม้จะรอเฝ้าดูเป็นเวลานานและมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นในเกณฑ์สูงแล้วก็ตาม ซึ่งจำนวน CD34+ MNC ไม่สอดคล้องกับจำนวนเม็ดเลือดขาวที่สูงดังกล่าว หากไม่ได้ทำการตรวจนับจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดจะทำให้การตัดสินใจเริ่มการเก็บเซลล์ผิดพลาดและเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น (Figure 4) ผู้ป่วยบางรายอาจสามารถเก็บเซลล์ได้สำเร็จหากเริ่มเก็บเซลล์เร็วกว่าปกติ บางรายอาจต้องรอนานเป็นพิเศษ ผู้ป่วยหนึ่งรายที่ได้รับการกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดด้วย plerixafor ร่วมกับ G-CSF เป็นผู้ป่วย lymphoma ที่ไม่สามารถเก็บเซลล์ได้สำเร็จจากการกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดด้วยเคมีบำบัดร่วมกับ G-CSF แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ plerixafor ในการเพิ่มจำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือด โดย plerixafor จะจับกับ CXCR4 receptor บนเซลล์ต้นกำเนิดและขัดขวางการจับของ SDF1 ligand ของเซลล์สโตรมอล (stromal cell) ของไขกระดูกซึ่งยึดเซลล์ต้นกำเนิดไว้ ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดหลุดออกมาจากไขกระดูก[18]

Table 3 Relationship between peripheral blood CD34+ mononuclear cell number and product CD34+ cell dose from 116 apheresis collections

Peripheral blood absolute CD34+ MNC number (cell/mm^3)	N (harvesting procedure)	CD34+ cell dose† (x10^6 cell/kg)	Range
0 - 4	3	0.31	0.25 - 0.58
5 - 9	10	0.63	0.28 - 0.92
10 - 14	11	0.69	0.18 - 1.40
15 - 19	6	1.27	0.83 - 2.1
20 - 24	4	1.75	1.17 - 1.99
25 - 29	5	2.48	1.22 - 6.30
30 - 49	13	3.13	1.24 - 5.59
50 - 69	19	4.45	2.98 - 13.3
70 - 99	8	6.31	3.93 - 13.63
100 - 199	20	9.3	4.26 - 69.50
200 - 299	9	13.69	4.25 - 40.91
≥ 300	8	22.04	10.09 - 40.91
2 - 479	116	4.26	0.18 - 69.50

†Data demonstrate as median; MNC = mononuclear cell

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและเป็นข้อมูลจากหน่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพียงแห่งเดียว อย่างไรก็ตาม การนำเสนอผลลัพธ์และรายละเอียดของกระบวนการดังกล่าวถือเป็นการแลกเปลี่ยนประสบการณ์และน่าจะเป็นประโยชน์กับหน่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแห่งอื่น ๆ โดยเฉพาะสถาบันที่มีบริบทใกล้เคียงกัน

สรุป

กระบวนการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดประกอบการตัดสินใจในการเริ่มต้นขั้นตอนการเก็บเซลล์เป็นระบบดำเนินการที่มีประสิทธิภาพ จำนวน CD34+ MNC ในกระแสเลือดสอดคล้องกับจำนวน CD34+ MNC ในผลิตภัณฑ์ที่เก็บได้และให้อัตราการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดติดสำเร็จที่สูง

เอกสารอ้างอิง

1. *Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1995;333:1540-5.*
2. *Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 1996;335:91-7.*
3. *Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;348:1875-83.*
4. *Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzberg LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematother. 1992;1:329-41.*
5. *Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? Blood. 2001;98:2900-8.*
6. *Alegre A, Tomás JF, Martínez-Chamorro C, Gil-Fernández JJ, Fernández-Villalta MJ, Arranz R, et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. Bone Marrow Transplant. 1997;20:211-7.*
7. *Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, Klekar A, Al-Olama A, Keating C, et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. Blood. 2001;98:2059-64.*
8. *Schots R, Van Riet I, Damiaens S, Flament J, Lacor P, Staelens Y, et al. The absolute number of circulating CD34+ cells predicts the number of hematopoietic stem cells that can be collected by apheresis. Bone Marrow Transplant. 1996;17:509-15.*
9. *Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:1262-73.*

10. *Barnett D, Janossy G, Lubenko A, Matutes E, Newland A, Reilly JT. Guideline for the flow cytometric enumeration of CD34+ haematopoietic stem cells. Prepared by the CD34+ haematopoietic stem cell working party. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Clin Lab Haematol. 1999;21:301-8.*
11. *Elliott C, Samson DM, Armitage S, Lyttelton MP, McGuigan D, Hargreaves R, et al. When to harvest peripheral-blood stem cells after mobilization therapy: prediction of CD34-positive cell yield by preceding day CD34-positive concentration in peripheral blood. J Clin Oncol. 1996;14:970-3.*
12. *Lemos NE, Farias MG, Kubaski F, Scotti L, Onsten TGH, Brondani LA, et al. Quantification of peripheral blood CD34^{+} cells prior to stem cell harvesting by leukapheresis: a single center experience. Hematol Transfus Cell Ther. 2018;40:213-8.*
13. *Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, Wiggins C, Crawley CR, Foran JM, et al. Factors which predict unsuccessful mobilization of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Hematol J. 2000;1:367-73.*
14. *Vantelon JM, Koscielny S, Brault P, Bourhis JH, Ribrag V, Pico J, et al. Scoring system for the prediction of successful peripheral blood stem cell (PBSC) collection in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): application in clinical practice. Bone Marrow Transplant. 2000;25:495-9.*
15. *Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:490-9.*
16. *Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:295-308.*
17. *Zubair AC, Zahrieh D, Daley H, Schott D, Gribben JG, Alyea EP, et al. Engraftment of autologous and allogeneic marrow HPCs after myeloablative therapy. Transfusion. 2004;44:253-61.*
18. *Maziarz RT, Nademanee AP, Micallef IN, Stiff PJ, Calandra G, Angell J, et al. Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor improves the mobilization of hematopoietic stem cells in patients with non-Hodgkin lymphoma and low circulating peripheral blood CD34+ cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:670-5.*