Цусны үүдэл эс шилжүүлэн суулгах эмчилгээний үр дүнд нөлөөлөх хүчин зүйлс

П.Балжинням[1], С.Мядагсүрэн[1], Б.Хишигжаргал[1], Ж.Нарангэрэл[1], Б.Алтаншагай[1], Э.Элбэгжаргал[1], А.Нансалмаа[1], Т.Саруул[1], Д.Саруултуяа[2], Д.Нүрзэддулам[2], Н.Оюундэлгэр[1], А.Отгонбат[3]

[1]Цусны эмгэг судлал, Чөмөг шилжүүлэн суулгах төв, УНТЭ
[2]Эмнэлзүйн эмгэг судлалын нэгдсэн лаборатори, УУНТЭ
[3]Цус судлалын тэнхим, АУС, АШУҮИС

Түлхүүр үг:

Нейтрофилийн эргэн сэргэлт
CD34+ үүдэл эс
Үүдэл эс шилжүүлэн суулгах
Цусны үүдэл эс

Товч утга: Үндэслэл: Цусны хавдрын үед засралд хүргэх болон засралыг батжуулах хими эмчилгээний дараа эмчлүүлэгчийн захын цусны үүдэл эсийг ялган, өөрт нь эргүүлэн сэлбэдэг. Үүнийг өөрт нь (аутолог) цусны үүдэл эсийг шилжүүлэн суулгах эмчилгээ (ЦҮЭШСЭ) гэнэ. **Зорилго:** CD34+ цусны үүдэл эсийн тоо болон уг эсийн тоонд нөлөөлөх хүчин зүйлс ЦҮЭШСЭ-ний үр дүнд хэрхэн нөлөөлөхийг судлахыг зорив. **Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй:** Судалгаанд ЦҮЭШСЭ хийгдсэн Лимфом, Түгмэл миелом (ТМ) оноштой 19 эмчлүүлэгчийг хамруулан, ретроспектив болон проспектив чиглэлээр даган судаллаа. CD34+ эсийн тоогоор судалгаанд хамрагдагсдыг <4*106 CD34+ эс/кг, >4*106 CD34+ эс/кг бүлэглэн үр дүнг нейтрофилийн эргэн сэргэлтийг тооцлоо. **Үр дүн:** Шилжүүлэн суулгасан CD34+ эсийн тоо болон нейтрофилийн эргэн сэргэх хугацаа хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий хамаарал (p=0.03) ажиглагдлаа. Ахимаг нас (p=0.02) болон хими эмчилгээний курсийн давтамж (p=0.02) ихсэх нь халдварын хүндрэл гарахад нөлөөлж байв. **Дүгнэлт:** Захын цуснаас шүүх үүдэл эсийн тоог > 4x106 CD34+ эс/кг хэмжээнд хүргэх нь үүдэл эс сэлбэлтийн дараах нейтрофилийн эргэн сэргэлтийг илүү хурдасгаж байна.

ӨГҮҮЛЭЛ

Үндэслэл: Цусны үүдэл эс (ЦҮЭ) нь өөрөө өөрийгөө дахин үүсгэхээс гадна бие гүйцсэн захын цусны эсүүд болж ялгаран хөгжих чадвартай бөгөөд уг эсийн гадаргуу дах өвөрмөц молекул CD34+ антигенийг урсгал эс тоолуурын аргаар тодорхойлдог[1].

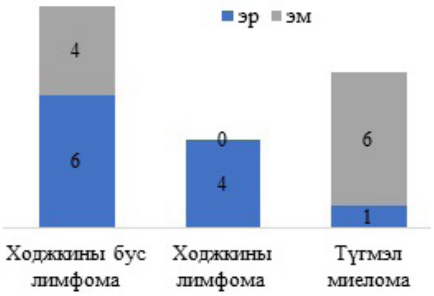
Цусны архаг хавдруудын үед өндөр тунгийн нөхцөлдүүлэх хими эмчилгээний дараа үүдэл эсийг өөрөөс өөрт нь шилжүүлэн суулгах эмчилгээ нь эмчлүүлэгчийн ерөнхий амьдрах чадварыг мэдэгдэхүйц уртасгадаг нь эмнэлзүйн туршилт судалгаагаар батлагдаад байна[2]. Эмчлүүлэгчийн үүдэл эсийг ялган хөлдөөж, ясны чөмгийг бүрэн дарангуйлах хими эмчилгээний дараа өөрт нь эргүүлэн сэлбэхийг аутолог ЦҮЭШСЭ гэх ба ясны чөмөг, захын цус, хүйн цус нь үүдэл эсийн эх сурвалж болно[3,4]. Захын цуснаас үүдэл эсийг ялган цуглуулах нь эмчлүүлэгчид илрэх хүндрэл харьцангуй бага, цусны эсүүд богино хугацаанд сэргэх сайн талтай боловч CD34+ үүдэл эс тооны хувьд цөөн байдаг тул уг эсийн тоог хангалттай хэмжээнд ялган авахын тулд шүүлтийг (аферез) олон удаа давтан хийх шаардлага тулгардаг[5]. Лимфом, ТМ оноштой эмчлүүлэгчдийн ~ 20%-д үүдэл эс шилжүүлэн суулгах эмчилгээнд шаардлагатай CD34+ эсийн тоо хангалттай хэмжээнд хүрдэггүй (≤ 2×106 CD34+ эс/кг) тохиолдол бүртгэгддэг[2]. Энэ нь ахимаг нас, ясны чөмөг дэх үүдэл эсийг захын цус руу дайчлах зорилгоор сонгон хийж буй хими эмчилгээний хөтөлбөр, ≥ 4 курс хими эмчилгээ хийлгэсэн байх, ясны чөмөгний стромын эсүүдийн гэмтэл, өвчний явц сунжрах зэрэгтэй холбоотой[1]. Иймд үүдэл эсийг дахин давтан олон удаа шүүх шаардлага гардаг бөгөөд үүнтэй уялдан илрэх цитратын хордлого ихэсч, ЦҮЭШСЭ-ний үр дүн багасч, хугацаа сунжран эмчилгээний өртөг ихсэх зэрэг сөрөг үр дагаврууд тай. CD34+ үүдэл эсийг хангалттай хэмжээнд (≥5x106 CD34+ эс/кг) шүүж, шилжүүлэн суулгасан тохиолдолд нейтрофил эсийн эргэн сэргэх хугацаа богиносдог нь нотлогдоод байна[6]. 2010 онд Монгол улсад “Ясны чөмөг шилжүүлэн суулгах төсөл” хэрэгжиж эхэлснээс хойших аутолог ЦҮЭШСЭ хийгдсэн тохиолдлуудын шүүж сэлбэсэн CD34+ эсийн тоо, уг эмчилгээний дараах нейтрофилийн эргэн сэргэлттэй холбоотой эсэхийг судлах зорилгоор энэхүү судалгааг хийлээ.

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй: Судалгаанд Лимфом болон ТМ оношийн улмаас аутолог ЦҮЭШСЭ хийгдсэн тохиолдлуудыг хамруулж, харин цусны цочмог хавдартай (acute leukemia) эсвэл аутолог ЦҮЭШСЭ-г гадаад оронд хийлгэсэн, мөн үүдэл эсийг

нь шүүж хадгалсан болович ЦУЭШСЭ хийгдээгүй эмчлүүлэгчдийг судалгаанаас хассан юм. Лимфом оноштой эмчлүүлэгчдэд засралд хүргэх хими эмчилгээг R-CHOP, ABVD хөтөлбөрөөр, сэдэрсэн тохиолдолд DHAP, ICE-ийг Ритуксимабтай хавсруулж эсвэл дангаар нь тус тус хэрэглэв. Харин ТМ оноштой эмчлүүлэгчдэд Vel-Dex хөтөлбөрийг эхний сонголтын эмчилгээнд хэрэглэж, сэдэрсэн тохиолдолд Леналидомид эмчилгээг хийж, эмнэлзүй-лабораторийн засралд хүргэлээ.

Ясны чөмөг дэх үүдэл эсийг захын цус руу дайчлах зорилгоор өндөр тунгийн Циклофосфамид эмчилгээг хийж, арьсан дор G-CSF 10мг/кг тунгаар өдөр бүр тарьсан болно. CD34+ ЦУЭ-ийг үүсгэх чадвар бүхий цус үүсгэгч урьдал эсийн тоо (HPS-hematopoietic progenitor cells) захын цусанд өссөн тохиолдолд эсийг шүүж эхэлсэн ба CD34+ эсийн тоо зорилтот хэмжээнд хүртэл шүүлтийг давтан хийлээ. Гаж нөлөө, хүндрэлээс сэргийлэн тухайн эмчлүүлэгчээс 4-өөс илүүгүй удаа эс шүүв. Захын цуснаас шүүсэн үүдэл эсийг сэлбэсэн өдрөөс эхлэн 3 хоногийн турш захын цусан дах нейтрофилийг хянаж, >0.5*109/L болсон өдрөөр нейтрофилийн эргэн сэргэх хугацааг тооцов. Статистик боловсруулалтыг STATA 12 программ ашиглан, бүлэг хоорондын хамаарлыг Спирманы корреляци, хувьсуур хоорондын хамаарлыг шугаман регрессээр тодорхойллоо.

Үр дүн: Нийт эмчлүүлэгчдийн 9 (48%) нь Ходжкины бус лимфом (ХБЛ), 4 (21%) нь Ходжкины лимфом (ХЛ), 6 (31%) нь ТМ оноштой. Дундаж нас 41 (19-62). 11 (57.9%) нь эрэгтэй, үлдсэн нь эмэгтэй. (Зураг 1)



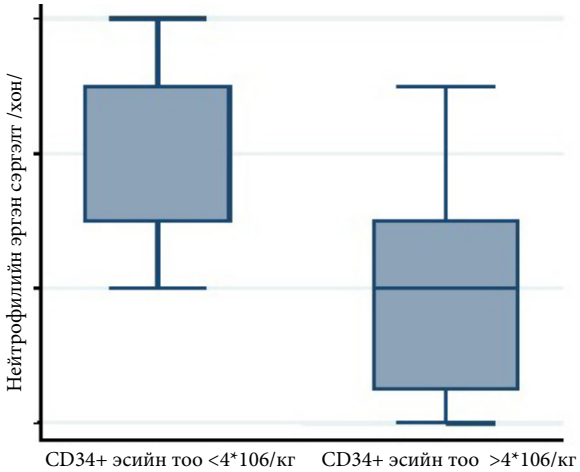
Зураг 1. Онош ба хүйсийн харьцаа

Шүүж ялгасан CD34+ эсийн дундаж тоо 5.38*106 CD34+ эс/кг (1.87-13.7*106 CD34+ эс/кг). ХБЛ-той эмчлүүлэгчдийн 10.5%-д нь ясны чөмөг дэх үүдэл эсийг захын цус руу дайчлах зорилгоор хийгдсэн өндөр тунгийн Циклофосфамид эмчилгээний дараах CD34+ үүдэл эсийн тоо хангалтгүй (< 2*106 CD34+/кг) байлаа. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Ерөнхий үзүүлэлтүүд

Дундаж нас	41 жил (19-62)
Дундаж CD34+ эсийн тоо	$5.38*10^6$ эс/кг ($1.87-13.7*10^6$ эс/кг)
Хүйс	
Эр	11 (57.9%)
Эм	8 (42.1%)
Халдварын хүндрэл	
Илэрсэн	12 (63.1%)
Илрээгүй	7 (36.9%)

Нийт судалгаанд хамрагдагсдад шилжүүлэн суулгасан CD34+ эсийн дундаж тоогоор бүлэглэн нейтрофилийн эргэн сэргэх хугацааг харуулвал: 7 тохиолдолд <4*106 CD34+ эс/кг сэлбэгдэж, трансплантацийн дараа 14.1 дэх хоногт, 12 тохиолдолд 4-6*106 CD34+ эс/кг сэлбэгдэж, 11.8 дахь хоногт нейтрофил эс тус тус эргэн сэргэсэн (Зураг 2).



Зураг 2. Нейтрофилийн эргэн сэргэлтийг CD34+ эсийн тоогоор

CD34+ үүдэл эсийн тоо болон нейтрофилийн эргэн сэргэлтэд нас болон хүйсний талаас статистик ач холбогдол бүхий хамаарал ажиглагдсангүй.

Хими эмчилгээний курсийн тоо нь CD34+ үүдэл эсийн тоотой (p=0.02) статистик ач холбогдол бүхий урвуу, харин үүдэл эс шүүлтийн давтамжтай (p=0.006) шууд хамааралтай байв. Шилжүүлэн суулгасан CD34+ үүдэл эсийн тоо болон нейтрофилийн эргэн сэргэх хугацааны хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий хамаарал (p=0.02) ажиглагдлаа. Ахимаг нас (p=0.02) болон хими эмчилгээний курсийн тоо ихсэх нь (p=0.02) халдварын хүндрэл гарахад нөлөөлж байв. Халдварын хүндрэл 12 (63.1%) эмчлүүлэгчдэд тохиолдсон.

Хэлцэмж: ЦУЭШСЭ нь цусны архаг хавдрын тухайлбал Лимфом болон ТМ-ийн хими эмчилгээний дараа хийгдэх стандарт эмчилгээ (7) бөгөөд захын цуснаас шүүсэн CD34+ үүдэл эсийн тоо уг эмчилгээний үр дүнд шууд нөлөөлдөг (8). Иймд захын цуснаас шүүх үүдэл эсийн тоог >4x106 CD34+ эс/кг байлгах нь үүдэл эс сэлбэлтийн дараах хүндрэлийг багасгаж, ясны чөмөгний үйл ажиллагааны сэргэлт ялангуяа нейтрофилийн эргэн сэргэлтийг хурдасгах сайн талтай.

Дүгнэлт:

1. Захын цуснаас шүүх үүдэл эсийн тоог > 4x106 CD34+ эс/кг хэмжээнд хүргэх нь үүдэл эс сэлбэлтийн дараах нейтрофилийн эргэн сэргэлтийг хурдасгаж байна.
2. Эмчлүүлэгчдэд хийгдэж буй хими эмчилгээний курсийн тоо нэмэгдэх бүрт CD34+ эсийн тоо 0.7x106 CD34+ эс/кг–аар буурч байна (p=0.01).
3. Нейтрофилийн эргэн сэргэлт, халдварын хүндрэл нь цусны хавдрын төрөл, хими эмчилгээний хөтөлбөр, давтамж болон сэлбэсэн CD34+ эсийн тооноос шууд хамааралтай байна.

ӨГҮҮЛЭЛ

Ном зүй:

1. *Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. Jama. 2010;303(16):1617-24.*
2. *Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. Stem cells and cloning : advances and applications. 2010;3:105-17.*
3. *Htut M, D'Souza A, Krishnan A, Bruno B, Zhang MJ, Fei M, et al. Autologous/Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation versus Tandem Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: Comparison of Long-Term Postrelapse Survival. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018;24(3):478-85.*
4. *Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. Bone marrow transplantation. 2016;51(6):778-85.*
5. *Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, et al. Transplanted CD34(+) cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2011;17(8):1146-53.*
6. *Green DJ, Maloney DG, Storer BE, Sandmaier BM, Holmberg LA, Becker PS, et al. Tandem autologous/allogeneic hematopoietic cell transplantation with bortezomib maintenance therapy for high-risk myeloma. Blood advances. 2017;1(24):2247-56.*
7. *Ungerstedt JS, Watz E, Uttervall K, Johansson BM, Wahlin BE, Nasman P, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma and lymphoma: an analysis of factors influencing stem cell collection and hematological recovery. Medical oncology (Northwood, London, England). 2012;29(3):2191-9.*
8. *Martin RMG, Ricci MJ, Foley R, Mian HS. The relationship of CD34+ dosage and platelet recovery following high dose chemotherapy and autologous CD34+ reinfusion in multiple myeloma. Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis. 2017;56(4):552-7.*

Factors influencing hematopoietic recovery in Autologous peripheral stem cell transplantation

Baljinnyam P[1], Myadagsuren S[1], Khishigjargal B[1], Narangerel J[1], Altanshagai B[1], Elbegjargal E[1], Nansalmaa A[1], Saruul T[1], Saruultuya D[2], Nurzeddulam D[2], Oyundelger N[1], Otgonbat A[3]

1Center of Hematology, Blood and Marrow Transplantation, The First Central Hospital of Mongolia
2General Laboratory of Clinical Pathology, The First Central Hospital of Mongolia
3Department of hematology, School of Medicine, Mongolian National University of Medical Science

Introduction: Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) after high-dose chemotherapy has been shown to achieve better overall survival compared with conventional chemotherapy in randomized trials of patients with chronic hematologic malignancies.

Purpose: The purpose of this study is to determine influencing factors neutrophilic recovery in ASCT and detect the relationship between transplanted CD34+ cell dose and post-transplantation recovery of absolute neutrophil count.

Materials and Methods: We present a retrospective and prospective series of AHSCT 19 patients at median age 41 years. The median numbers of CD34+ cell was 5.38*106 cells/kg (range 1.87-13.7*106 cells/kg). In patients infused with <4*106 cells/kg (n=7), >4*106 cells/kg (n=11) of CD34+ cell, the median time to neutrophil engraftment was 14.2 days, 11.8 days, respectively.

Results: We observe that CD34+ count was clearly associated with neutrophil recovery (p=0.03). CD34+ cell count decreased by 0.7*106 cells/kg (p=0.01) per each additional chemotherapy cycles.

Conclusion: Neutrophil recovery depends on the type of disease, chemotherapy regimen, number of chemotherapy cycles and infused CD34+ cell counts.

Keywords: neutrophilic recovery, CD34+ cell, stem cell transplantation, hematopoietic stem cell