

# Otolog Kök Hücre Mobilizasyonu Esnasında Febril Atağın Kök Hücre Mobilizasyon ve Hasatı Üzerine Etkisi

## The Effect of Febrile Neutropenia During Peripheral Blood Stem Cell Mobilization on Stem Cell Harvest and Stem Cell Mobilization

Cemalettin ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Pervin TOPÇUOĞLU<sup>1</sup>, Klara DALVA<sup>1</sup>, Osman İLHAN<sup>1</sup>, Muhit ÖZCAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Kemoterapi ile periferik kan kök ve öncü hücre mobilizasyonu febril nötropeni riskinde artışa neden olur. Bu çalışmada, periferik kan kök hücre mobilizasyonu esnasında febril nötropeni gelişiminin kök hücre hasadı ve kalitesine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** 2001 ve 2007 yılları arasında tanı almış lenfoma (n= 45) veya miyelom (n= 39) hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Kemoterapi ve granülosit koloni uyaran faktör (G-CSF) ile otolog periferik kan kök hücre mobilizasyonu yapılmış olan 84 hastanın verileri hastanemiz veri tabanından elde edilmiş ve elde edilen veriler geriye dönük olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 47 yıl olarak görülmüştür (dağılım: 17-64 yıl). Toplamda 47 (%56) hastada mobilizasyon esnasında febril nötropeni gelişmiştir. Febril nötropenin kök hücre mobilizasyon başarısı ve graft kalitesine olumsuz etkisi saptanmadığı gibi bu hastalarda yüksek doz tedavi sonrası engraftman kinetiklerine olumsuz etkisi de gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Febril nötropenin kök hücre mobilizasyon başarısı ve graft kalitesine olumsuz etkisi saptanmamıştır. Bu veriler ileriye dönük çalışmalarla desteklenmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Febril nötropeni; periferik kan kök hücre mobilizasyonu; Granülosit koloni uyaran faktör; Otolog periferik kök hücre nakli

### ABSTRACT

**Objective:** Peripheral blood progenitor cell mobilization (PBSC) with chemotherapy is associated with increased risk of febrile neutropenia. In this study, we aimed to evaluate the effect of febrile neutropenia during the mobilization on stem cell collection and graft quality.

**Patients and Methods:** Between 2001 and 2007, 84 adult patients with lymphoma (n= 45) or myeloma (n= 39) underwent PBSC mobilization with chemotherapy plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and the obtained data was analyzed retrospectively.

**Results:** Median age was 47 years (range 17-64 years). Overall, 47 (56%) patients experienced febrile neutropenia during the mobilization. We found no harmful effect of neutropenic fever on the success of stem cell mobilization and graft quality. In addition, NF did not effect on to the progression of high dose therapy as well. We also observed that NF did not impact on engraftment kinetics in patients who underwent high dose therapy with autologous stem cell rescue.

### Yazışma Adresi

Dr. Cemalettin ÖZTÜRK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Ankara-Türkiye

Geliş: 01.10.2018 - Kabul: 21.10.2018

E-posta: cemalettinozturk@gmail.com

**Conclusion:** We found no harmful effect of neutropenic fever on the success of stem cell mobilization and stem cell harvest.

**Key Words:** Febrile neutropenia; peripheral blood stem cell mobilization; Granulocyte-colony stimulating factor; Autologous peripheral stem cell transplantation

## GİRİŞ

Otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi özellikle multipl miyelom ve kemoterapiye duyarlı nüks/dirençli Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfoma tedavisinde sağkalımı uzatan standart bir tedavi yöntemidir. Otolog kök hücre nakli (OKHN)'nde hastanın kendisinden toplanan kök hücreler yüksek doz tedavi (YDT) sonrası hematopoietik yeniden yapılanma amacı ile hastaya geri verilmektedir. Bu durum kemoterapiye duyarlı malignitelere yüksek doz tedavi için en önemli kısıtlayıcı faktör olan kemik iliği yetmezliğinin aşılması, daha yoğun tedavilerin uygulanabilmesini sağlamaktadır. Hematopoietik kök hücrelerin çevre kanına mobilizasyonunu sağlamada sıklıkla tek başına granülosit koloni uyaran faktör veya kemoterapi ile birlikte granülosit koloni uyaran faktör (G-CSF) kullanılmaktadır. Son yıllarda sitokinler ve kemoterapötik ilaçlar dışında hematopoietik öncü hücrelerin kök hücre çevresiyle bağlantısını kesen küçük molekül inhibitörleri kullanımına başlanmıştır ve bu ilaçlar kök hücre mobilizasyonu başarısını artırmıştır (1-4). Mobilizasyon başarısını olumsuz etkileyen bazı faktörler arasında daha önce alınan kemoterapi rejimleri (alkilleyici ilaçlar, immün modülatörler vb.), kemoterapi sayısı, yaş, radyoterapi maruziyeti gibi faktörler mevcuttur (5-9).

Kök hücre miktarı otolog periferik kök hücre destekli YDT sonrası hematopoietik yeniden yapılanma ve graft fonksiyonu açısından, hastalıktan ve mobilizasyon başarısından bağımsız olarak önemli bir faktördür (10,11). OKHN için en az ve optimal CD34+ kök hücre miktarı  $2 \times 10^6/\text{kg}$  ve  $4-5 \times 10^6/\text{kg}$ 'dır (11,12). Kök hücre mobilizasyonu esnasında kullanılan kemoterapötik ilaçların neden olduğu nötropeni nedeni ile sürece enfeksiyonlar eşlik edebilmektedir. Kök hücre mobilizasyonu sırasında gelişen febril atakların kök hücre miktarı ve hasatı başarısı üzerindeki etkileri ilgili çalışmaların sayısı azdır. Bu çalışmada kemoterapi ile otolog kök hücre mobilizasyonu esnasında gelişen febril nötropenik atakların mobilizasyon başarısı ve engraftman kinetikleri üzerine etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmaya Ağustos 2001-Haziran 2007 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında kök hücre mobilizasyonu için kemoterapi ve G-CSF kombinasyonu alan toplam 84 hasta dahil edilmiş ve veriler geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların klinik ve demografik özelliklerini içeren veriler hastanemizin aferez ünitesi ve kök hücre nakli ünitesi veri tabanlarından elde

edilmiştir. Bu hastaların %53 (n= 45)'ü lenfoma ve %47 (n= 39)'si multipl miyelom tanısına sahiptir. Hastaların tamamından kök hücre toplanması ve nakil yapılması amacı ile aydınlatılmış onam alınmıştır. Hastaların ortanca yaşı 47'dir (17-64 yaş). Hastaların 52'si erkek ve 32'si kadındır. Hastaların özellikleri ve aldıkları mobilizasyon rejimleri Tablo 1'de özetlenmiştir. En sık kullanılan mobilizasyon rejimi, siklofosfamid (Cy) ve/veya siklofosfamid ve etoposid (CyVP) ile birlikte G-CSF kombinasyonundan oluşmaktadır (sırasıyla n= 20 ve n= 43). Cy veya CyVP alan hastalarda G-CSF tedavisi kemoterapinin 4. gününde başlanmıştır. Diğer kemoterapilerde ise G-CSF, tedavi tamamlandıktan 24 saat sonra verilmiştir. G-CSF 10 ug/kg/gün dozunda iki kez deri altına uygulanarak, bu tedaviye son aferez işlemi tamamlanana kadar devam edilmiştir.

### Nötropenik Ateş Tanımı

Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (ASCO), ateş tanımını oral ve timpanik vücut sıcaklığının  $38.3^\circ\text{C}$  ve üzerine olması, nötropeniye ise tam nötrofil sayısının  $< 1000 \text{ u/L}$  olması, ağır nötropeniye ise tam nötrofil sayısının  $< 500 \text{ u/L}$ 'nin altında olması olarak tanımlarken, Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti (ESMO) ise febril nötropeniye oral yoldan

**Tablo 1. Hastaların özellikleri ve mobilizasyon rejimleri**

Toplam hasta sayısı	84
Tanı n (%)	
Multipl miyelom	39 (46)
Lenfoma	45 (53)
Hodgkin	21 (25)
Hodgkin dışı	24 (28)
Ortanca yaş, yıl (dağılım)	47 (dağılım aralığı: 17-64)
Cinsiyet (E/K)	52/32
Radyoterapi hikayesi, n (%)	16 (19)
Mobilizasyon rejimleri	
(R) ± Cy-G-CSF	(2) ± 20
(R) ± CYVP-G-CSF	(3) ± 43
R ± DHAP-G-CSF	(2) ± 7
ICE-G-CSF	2
R-HAM-G-CSF	2
R-MINE-G-CSF	1
R ± HyperCVAD-G-CSF	(1) ± 1

R: Ritüksimab, Cy: Siklofosfamid, G-CSF: Granülosit koloni uyaran faktör, VP: Etoposid, DHAP: Deksametazon, yüksek doz sitarabin, platosin, ICE: İfosfamid, Siklofosfamid, Etoposid, HAM: Yüksek doz Sitarabin ve mitoksantron, MINE: Mesna, ifosfamid, mitoksantron, etoposid, HyperCVAD: Siklofosfamid, vinkristin, sitarabin, deksametazon.

ölçüm ile 38.3°C üzerinde bir kez veya > 38°C ve üzerinde iki saat içinde iki kez ölçülmesinin yanında nötrofil sayısının < 500 u/L ve altında olması veya bir hafta içerisinde altına düşeceği öngörülen durumlar olarak tanımlamıştır (13,14).

### Kök Hücrelerin Toplanması ve Kriyoprezervasyon

Kök hücre toplama işlemi hastanemiz aferez ünitesinde Amicus (n= 68), CS3000 (n= 12) ve diğer marka (n= 4) aferez cihazları ile toplanmıştır. Aferez ürünleri %10'luk dime-til sulfoksit sıvısı içine konularak dondurulmuş ve buharlı likit nitrojen içerisinde nakil gününe kadar saklanmıştır.

### CD34+ Hücrelerin Sayımı

Dolaşımdaki ve hasat içindeki CD34+ hücre popülasyonu ISHAGE yönergesi kullanılarak akan hücre ölçer yardımı ile sayılmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Devamlı değişkenlerin dağılım genişliği ortanca değerleri ile ifade edilmiştir. Devamlı olmayan değişkenler parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış ve kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanılmıştır. P değeri 0.05'in altı ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bütün istatistiksel analizler SPSS v.11.5 (Statistical Package for Social Science) programı kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Aferez işlemi öncesi çevre kanında ortanca lökosit sayısı  $11 \times 10^9/L$  (dağılım:  $2.0-48.3 \times 10^9/L$ ) ve CD34+ hücre miktarı 60.5 uL (dağılım: 4-510/uL) idi. Hastalardan 1-3 aferez seansı sonrası toplamda ortanca  $10.36 \times 10^6/kg$  CD34+ (dağılım:  $1.11-54.32 \times 10^6/kg$ ) miktarınca hücre toplanmıştır. Febril nötropenik atak hastaların %56 (n= 47)'sında gelişmiştir. Febril nötropeni olan ve olmayan hastaların özellikleri benzerdir (Tablo 2). Febril atağın, aferez öncesi CD34+ hücre miktarı ve lökosit sayısı üzerine etkisi incelendiğinde febril atak olan ve olmayan hasta grupları arasında fark bulunmamıştır. Buna ilaveten, febril atağın ilk aferez ürünü içeriğine mononükleer hücre sayısı ve çekirdekli hücre sayısına anlamlı etkisinin olduğu görülmüş olsa da CD34+ hücre miktarını etkilememiştir. Bu nedenle febril atağın ilk aferez ürünü üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Tablo 3).

İlk aferez seansı ve tüm aferez seansları sonrası hedeflenen CD34+ hücre miktarlarına göre eşik değerler oluşturularak istatistiksel analiz yapıldığında febril atak olan ve olmayan gruplar arasında bir fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Hastalar altta yatan hastalıklarına göre lenfoma ve miyelom hastaları olarak iki gruba ayrıldıklarında da dolaşımdaki ve kök hücre hasatındaki hücre içerikleri febril atak-

**Tablo 2. Febril atak olan ve olmayan hastalıkların özellikleri**

Değişkenler (ortanca)	Var (n= 47)	Yok (n= 37)	p
Yaş	47 (22-64)	45 (17-60)	<b>0.285</b>
Cinsiyet (E/K)	23/14	29/18	0.966
Tanı			
Multipl miyeloma	26 (%55.3)	13 (%35.1)	0.082
Lenfoma	21 (%44.4)	24 (%64.9)	
Radyoterapi hikayesi	10 (%21.3)	6 (%16)	0.558

**Tablo 3. Hastaların febril atak ve aferez ürün içeriği**

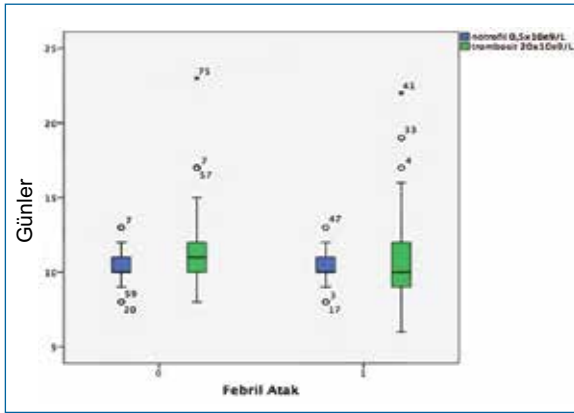
Değişkenler (ortanca)	Febril atak var	Febril atak yok	p
Toplam aferez sayısı			
1	%53.2	%51.4	0.784
2	%31.9	%37.8	
3	%14.9	%10.8	
Ortanca ÇHS ( $\times 10^8/kg$ )	3.43 (0.90-9.78)	3.96 (1.11-12.28)	<b>0.041*</b>
Ortanca MNH ( $\times 10^8/kg$ )	1.64 (0.46-5.54)	2.48 (0.57-5.07)	<b>0.003*</b>
Ortanca CD34 ( $\times 10^6/kg$ )	7.19 (0.51-49.83)	7.49 (0.69-54.32)	0.975

\* İstatistiksel anlamlı.

ÇHS: Çekirdekli hücre sayısı, MNH: Mononükleer hücre sayısı.

Tablo 4. Febril atak ve hedeflenen hücre miktarları

Febril atak	Var (n= 47)	Yok (n= 37)	p
İlk aferez seansında hedeflenen CD34 + hücre eşik değeri			
2 x 10 <sup>6</sup> /kg, n (%)	38 (80.9)	30 (81.1)	0.979
4 x 10 <sup>6</sup> /kg, n (%)	30 (63.8)	25 (67.6)	0.819
5 x 10 <sup>6</sup> /kg, n (%)	29 (61.7)	24 (64.8)	0.766
Tüm aferez seanslarında hedeflenen CD34 + hücre eşik değeri			
2 x 10 <sup>6</sup> /kg, n (%)	45 (95.7)	36 (97.3)	1.000
4 x 10 <sup>6</sup> /kg, n (%)	42	31 (83.8)	0.452
5 x 10 <sup>6</sup> /kg, n (%)	40	29 (78.4)	0.424



Şekil 1. Febril atağın engraftman kinetiği üzerine etkisi.

lardan etkilenmemiştir. Kemoterapi ile mobilizasyon rejimi alan hasta gruplarının homojen olmasını sağlamak amacı ile tek başına siklofosamid veya siklofosamid ve etoposidi ile birlikte alan hastalar ayrıca değerlendirildiğinde, febril nötropeni atağı CD34+ hücre miktarını yine etkilememiştir.

Çalışmamızda 3 hastada 2 x 10<sup>6</sup>'dan az CD34+ hücre toplanmıştır (1 hasta febril atak olan ve 2 hasta febril atak olmayan grupta, p= 0.4). Bu hastaların 79'una otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Febril atak YDT'ye ilerleme sürecini etkilememiştir (p= 0.6). Bu hastaların 78'inde kök hücre nakli sonrasında hematopoietik toparlanma gözlenmiştir. Febril nötropenik ataklar bu hastalarda engraftman kinetiklerini etkilememiştir [Nötrofil > 0.5 x 10<sup>9</sup>/L: 10 gün (8-13 gün) karşı 10 gün (8-13 gün), p= 0.9; trombosit > 20 x 10<sup>9</sup>/L: 10 gün (6-22 gün) karşı 11 gün (8-23 gün), p= 0.3] (Şekil 1).

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Sadece G-CSF tedavisi ile mobilizasyon birçok miyelom ve lenfomalı hastada yeterli olmamaktadır (4,15,16). G-CSF ile kombine edilmiş kemoterapötik ilaçlar ile yapılan kök hücre mobilizasyon başarısını artırmasına ilaveten kök hücrelerin malign hücrelerce kontaminasyonunu da

engellemektedir (17-19). Sitotoksik kemoterapi ilaçlarını takiben G-CSF kullanımı daha yüksek miktarlarda CD34+ hücre hasadı sağlamakta ancak nötropeni ve enfeksiyon riskini de artırmaktadır (20-25). Ek olarak çalışmalar, sadece G-CSF veya kemoterapi ile birlikte G-CSF ile kök hücre mobilizasyonu konusunda engraftman kinetikleri, toplam sağkalım ve hastalısız sağkalım noktasında ilgili tedavilerin birbirinden farklı olmadığını göstermiştir (9,15). Febril nötropeni, kemoterapi ile kök hücre mobilizasyonunda önemli bir komplikasyondur ve hastaların %24-67 oranında hastaneye yatırarak tedavi edilmesi gerektiği bildirilmektedir (26-28). Bizim çalışmamızda hastaların %56'sında febril nötropeni atağı gelişmiştir.

Khouri ve arkadaşları febril nötropenin kök hücre hasadı miktarını azalttığı bildirmişler ancak çalışmamızda febril nötropeni kök hücre hasadını ve miktarını etkilememiştir (26,29). Ayrıca otolog hematopoetik hücre nakli sonrası engraftman kinetikleri de etkilenmemiştir.

Kemoterapi ile mobilizasyon esnasında gelişen febril ataklar hastaların hastanede yatış sürelerini etkilemektedir. Ayrıca tedavi için kullanılan antimikrobiyal ilaçlar da maliyeti artırmaktadır. Retrospektif bir çalışmada kemoterapi ile mobilizasyonun maliyeti önemli oranda artırdığı gösterilmiştir (30). Bu çalışmada bir maliyet analizi yapılmamıştır ancak muhtemelen bu hasta grubunda da febril atak tedavisi maliyeti artırmaktadır.

Özetle, febril atak kemoterapi ile mobilizasyonda ciddi bir komplikasyon olmasına rağmen kök hücre hasadı ve kalitesi üzerinde etkili olmamıştır. Ayrıca hastaların kök hücre nakline ilerlemesinde ve sonrasında engraftman kinetikleri üzerinde de olumsuz bir etki oluşturmamıştır. Sonuç olarak farklı merkezlerin lokal faktörlere bağlı olarak febril nötropenin olumlu veya olumsuz etkisi konusunda farklı sonuçlara ulaşmaları mümkündür. Bu konuda ileriye dönük, daha büyük örneklem kümesi ile elde edilen veriler ile yapılabilecek çalışmalar bu konuya daha fazla ışık tutabilir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Verilerin toplanması: CÖ; Literatür tarama ve makalenin yazımı: CÖ; İstatistik işlemleri: PT; Aferez işlemlerinin yapılması: Oİ; Son güncelleme: MÖ, KD, Oİ.

## KAYNAKLAR

- Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, Lahav M, Peled A, Habler L, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol* 2002;3(7):687-94.
- Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(9):1045-56.
- Sheridan WP, Fox R, Begley C, Maher D, McGrath K, Juttner C, et al. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992;339(8794):640-4.
- DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113(23):5720-6.
- 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(4):490-9.
- Dreger P, Kloss M, Petersen B, Haferlach T, Löffler H, Loeffler M, et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood* 1995;86(10):3970-8.
- de la Rubia J, Bladé J, Lahuerta J-J, Ribera JM, Martínez R, Alegre A, et al. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica* 2006;91(5):621-7.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman S, Buadi F, Gastineau D, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21(9):2035.
- Milone G, Leotta S, Indelicato F, Mercurio S, Moschetti G, Di Raimondo F, et al. G-CSF alone vs cyclophosphamide plus G-CSF in PBPC mobilization of patients with lymphoma: results depend on degree of previous pretreatment. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(9):747-54.
- Kiss J, Rybka W, Winkelstein A, Lister J, D'Andrea P, Ball E. Relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(4):303.
- Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2547-55.
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo R, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009;23(9):1545-56.
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;31(6):794-810.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v111-v8.
- Dazzi C, Cariello A, Rosti G, Argnani M, Sebastiani L, Ferrari E, et al. Is there any difference in PBPC mobilization between cyclophosphamide plus G-CSF and G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma? *Leuk Lymphoma* 2000;39(3-4):301-10.
- Fruehauf S, Veldwijk MR, Seeger T, Schubert M, Laufs S, Topaly J, et al. A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study. *Cytotherapy* 2009;11(8):992-1001.
- Passos-Coelho JL, Ross AA, Kahn DJ, Moss TJ, Davis JM, Huelskamp AM, et al. Similar breast cancer cell contamination of single-day peripheral-blood progenitor-cell collections obtained after priming with hematopoietic growth factor alone or after cyclophosphamide followed by growth factor. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2569-75.
- Lemoli RM, Fortuna A, Motta MR, Rizzi S, Giudice V, Nannetti A, et al. Concomitant mobilization of plasma cells and hematopoietic progenitors into peripheral blood of multiple myeloma patients: positive selection and transplantation of enriched CD34+ cells to remove circulating tumor cells. *Blood* 1996;87(4):1625-34.
- Cremer F, Kiel K, Wallmeier M, Haas R, Goldschmidt H, Moos M. Leukapheresis products in multiple myeloma: lower tumor load after mobilization with cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with G-CSF alone. *Exp Hematol* 1998;26(10):969-75.
- Knudsen L, Jensen L, Gaarsdal E, Nikolaisen K, Johnsen H. A comparative study of sequential priming and mobilisation of progenitor cells with rhG-CSF alone and high-dose cyclophosphamide plus rhG-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(7):717-22.
- Toor A, Van Burik J, Weisdorf D. Infections during mobilizing chemotherapy and following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(12):1129-34.
- Fitoussi O, Perreau V, Boiron J, Bouzigon E, Cony-Makhoul P, Pigneux A, et al. A comparison of toxicity following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in 116 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(8):837.

23. Alegre A, Tomas J, Martinez-Chamorro C, Gil-Fernandez J, Fernandez-Villalta M, 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(3):211.
24. Desikan KR, Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Siegel D, Fassas A, et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1547-53.
25. Ko ON, Gerson SL, Cooper BW, Laughlin M, Meyerson H, Kutteh L, et al. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1824-30.
26. Khouri J, Rybicki L, Majhail N, Kalaycio M, Copelan E, Pohlman B, et al. Neutropenic fever during peripheral blood progenitor cell mobilization is associated with decreased CD34+ cell collection and increased apheresis collection days. *J Clin Apher* 2018;33(3):303-9.
27. Toor AA, van Burik JA, Weisdorf DJ. Infections during mobilizing chemotherapy and following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(12):1129-34.
28. Hyun SY, Cheong JW, Kim SJ, Min YH, Yang DH, Ahn JS, et al. High-dose etoposide plus granulocyte colony-stimulating factor as an effective chemomobilization regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin Lymphoma previously treated with CHOP-based chemotherapy: a study from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(1):73-9.
29. Lys ak D, Hrabetov a M, Vrzalov a J, Koza V, Navr tilov  J, Svoboda T, et al. Changes of cytokine levels during granulocyte-colony-stimulating factor stem cell mobilization in healthy donors: association with mobilization efficiency and potential predictive significance. *Transfusion* 2011;51(2):319-27.
30. Gertz MA, Wolf RC, Micallef IN, Gastineau DA. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(9):1396-403.