

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 01.09.2024

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Эффективность и токсичность мобилизации стволовых кроветворных клеток цитарабином, циклофосфамидом и плериксафором у пациентов группы риска неудовлетворительной мобилизации

С.С. Елхова¹, Л.В. Филатова¹, И.С. Зюзгин¹, С.А. Волчѐнков¹, Л.А. Крамынин¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}

¹ НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова, ул. Ленинградская, д. 68, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Российская Федерация, 197758

² СЗГМУ им И.И. Мечникова, ул. Кирочная, д.41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

Оптимального режима мобилизации стволовых клеток в периферическую кровь у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации до сих пор не существует. Целью данного исследования стало сравнение эффективности и токсичности наиболее часто используемых режимов мобилизации: циклофосфамида + Г-КСФ и плериксафора + Г-КСФ с цитарабином в средних дозах + Г-КСФ у пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией.

Методы. В данном ретроспективном исследовании сравнивались результаты мобилизации стволовых клеток в периферическую кровь у 87 пациентов группы прогнозируемой неудовлетворительной мобилизации. Из них 36 пациентов получили цитарабин в дозе 400 мг/м²/12 часов в день 1 и день 2 + Г-КСФ 10 мкг/кг с дня 5, 18 пациентов – циклофосфамид в дозе 2-4 г/м² в день 1 + Г-КСФ 10 мкг/кг с дня 5 и 33 пациента – плериксафор 0,24 мг/кг в день 5 мобилизации Г-КСФ 10 мкг/кг.

Результаты. Медиана собранных CD34+ клеток составила 8,1 x 10⁶/кг массы тела в группе цитарабина в сравнении с 6,5 x 10⁶/кг в группе циклофосфамида и 2,8 x 10⁶/кг в группе плериксафора (p<0,0001). Наиболее частыми осложнениями стали тромбоцитопения 4 степени (у 44% пациентов в группе цитарабина и у 6% пациентов в группе циклофосфамида, p=0,004) и нейтропения 4 степени (у 42% пациентов в группе цитарабина и у 22% пациентов в группе циклофосфамида, p=0,23).

Вывод: мобилизация цитарабином в средних дозах является эффективным и безопасным методом для пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации.

Ключевые слова: трансплантация костного мозга, мобилизация стволовых клеток крови, цитарабин, плериксафор, неудовлетворительная мобилизация

Для переписки: Елхова Светлана Сергеевна, ул. Ленинградская, д. 68, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Российская Федерация, 197758; e-mail: s.s.elkhova@gmail.com

Intermediate dose cytarabine is effective and safe stem cell mobilization regimen in predicted poor mobilizers

S.S. Elkhova¹, L.V. Filatova¹, I.S. Zyuzgin¹, S.A. Volchyonkov¹, I.V. Ishmatova¹, A.A. Zverkova¹, L.A. Kramynin¹, T. Yu. Semiglazova^{1,2}

¹ NMRC of Oncology named after N.N.Petrov, 68 Leningradskaya st, Pesochny, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

² NWSMU named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya st, Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015

Optimal stem cell mobilization regimen for poor mobilizers do not exist. The aim of this trial was to compare efficacy and toxicity of stem cell mobilization using cytarabine + G-CSF with cyclophosphamide + G-CSF and plerixafor + G-CSF.

Methods. In this retrospective study mobilization results of 87 'predicted poor mobilizer' were evaluated. Thirty-three of them received cytarabine at the dose 400 mg/m²/12 h + G-CSF 10 µg/kg starting from day 5, 18 patients received cyclophosphamide at the dose 2-4 g/m² + G-CSF 10 µg/kg starting from day 5 and 33 patients received G-CSF 10 µg/kg followed by plerixafor 0,24 mg/kg on day 5.

Results. Median of CD34+ cells yield was 8,1 x 10⁶/kg in the cytarabine group compared to 6,5 x 10⁶/kg in the cyclophosphamide group and 2,8 x 10⁶/kg in the plerixafor group (p<0,0001). The most frequent complications were thrombocytopenia gr 4 (44% of patients in the cytarabine group and 6% of patients in the cyclophosphamide group, p=0,004) and neutropenia gr 4 (42% of patients in the cytarabine group and 22% of patients in the cyclophosphamide group, p=0,23).

Conclusion: stem cell mobilization with intermediate dose cytarabine is effective and safe regimen for predicted poor mobilizers.

Key words: stem cell transplantation, cytarabine, plerixafor, stem cell mobilization, mobilization failure, predicted poor mobilizers

For correspondence: Elkhova Svetlana Sergeevna, 68 Leningradskaya st, Pesochny, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758; e-mail: s.s.elkhova@gmail.com

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией костного мозга (аутоТКМ) является успешным методом консолидации терапии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Мобилизация стволовых гемопоэтических клеток в периферическую кровь – один из необходимых этапов ее проведения. Однако у 25% пациентов не удается собрать достаточное для проведения аутоТКМ количество CD34+ клеток [1].

С 2012 года Итальянская группа Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) изучает факторы, влияющие на эффективность мобилизации [2]. К неблагоприятным факторам неудовлетворительной мобилизации они отнесли проведение полного курса химиотерапии, потенциально влияющих на мобилизацию СКК, опухолевую инфильтрацию костного мозга, возраст, неудовлетворительную мобилизацию в анамнезе и др. В 2018 году Olivieri A. и соавт пересмотрели предложенные ранее критерии, и опубликовали обновленную шкалу для определения пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией [3]. GITMO доказала, что частота неудовлетворительной мобилизации у пациентов с факторами риска может достигать до 70%.

Существует 2 основных подхода к мобилизации СКК в периферическую кровь: на стабильном кроветворении с использованием только Г-КСФ и химиомобилизация. Химиомобилизация более эффективна в отношении количества собранных CD34+ клеток, однако сопряжена с

токсичностью химиотерапии [4]. Повышение эффективности мобилизации на стабильном кроветворении доказал ингибитор CXCR4 рецептора плериксафор, зарегистрированный FDA в 2008 г. Применение плериксафора в комбинации с Г-КСФ продемонстрировало увеличение показателей сбора в 2,8 раз у пациентов с неходжкинскими лимфомами [5]. Однако до сих пор его рутинное использование резко ограничено доступностью.

С целью поиска оптимального режима мобилизации изучается цитарабин в средних дозах. Назначение его с мобилизационной целью—увеличило эффективность мобилизации у пациентов с множественной миеломой в сравнении с мобилизацией циклофосфамидом и мобилизацией на стабильном кроветворении только Г-КСФ [6-9]. Применение цитарабина в средних дозах также доказало эффективность у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации [10, 11, 14].

Целью данного исследования стало сравнение эффективности и токсичности мобилизации цитарабином в средних дозах в комбинации с Г-КСФ с мобилизацией комбинациями циклофосфамида с Г-КСФ и плериксафора с Г-КСФ.

Материалы и методы

Пациенты

В данном исследовании проанализированы данные мобилизации 87 пациентов с диагнозами лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома и множественная миелома (ММ) с 2019 по 2023 г. Все пациенты соответствовали понятию пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией, предложенному в 2012 г итальянской группой GITMO [2].

В группу мобилизации цитарабином в средних дозах с Г-КСФ было включено 36 пациентов, в группу мобилизации циклофосфамидом с Г-КСФ – 18 пациентов, в группу комбинации плериксафора с Г-КСФ – 33 пациента. Медиана возраста составила 44 года. В группе циклофосфамида диагноз ММ составил 67% (12 пациентов). Также у пациентов, мобилизованных циклофосфамидом, в сравнении с пациентами двух других режимов мобилизации, была меньшая частота рефрактерного течения заболевания и меньшее количество курсов/циклов химиотерапии, но большая частота инфильтрации опухолевыми клетками костного мозга и применения препаратов, потенциально ухудшающих результаты мобилизации СКК. Группы мобилизации цитарабином и плериксафором были сопоставимы между собой (табл.1).

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=87)

	Цитарабин в средних дозах + Г-КСФ (n=36)	Циклофосфамид + Г-КСФ (n=18)	Плериксафор + Г-КСФ (n=33)	P-значимость
Пол Мужской/женский	20/16 (56%/44%)	6/12 (33%/67%)	16/17 (49%/52%)	0,3
Возраст, год, медиана (диапазон)	41 (19-63)	55 (25-65)	43 (26-66)	0,075
Диагноз				0,001
Неходжкинская лимфома	18 (50%)	5 (28%)	21 (64%)	
Лимфома Ходжкина	16 (44%)	1 (6%)	10 (30%)	
Множественная миелома (ММ)	2 (6%)	12 (67%)	2 (6%)	
Неудовлетворительная мобилизация в анамнезе	19 (53%)	8 (44%)	21 (66%)	0,2
Рефрактерное течение заболевания	17 (47%)	3 (17%)	15 (47%)	0,34
Количество курсов химиотерапии, медиана (диапазон)	8 (4-14)	6 (3-21)	8 (4-20)	0,18

Лечение применением леналидомида, мелфалана, кармустина, флударабина	с 0	5 (28%)	2 (6%)	0,46
Инфильтрация опухолью костного мозга $\geq 30\%$ на момент мобилизации	1 (3%)	6 (33%)	1 (3%)	0,1
Сумма баллов шкалы пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией, медиана (диапазон)	7 (2-12)	6,8 (4,5-17)	8 (4,5-16,5)	0,075

Режимы мобилизации

Цитарабин в дозе 400 мг/м² вводился 2 раза в день в день с интервалом 12 часов (суммарно 800 мг/м² в сутки) в день 1 и день 2. Циклофосфамид в дозе 2-4 г/м² вводился в день 1. В обоих режимах Г-КСФ 10 мкг/кг назначался с дня 5 и до дня последнего афереза. При мобилизации комбинацией плериксафора с Г-КСФ плериксафор 0,24 мг/кг назначался в день 5 мобилизации Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг.

Подсчет CD34+ клеток в периферической крови при химиомобилизации начинался с момента восстановления кроветворения (количество нейтрофилов >1 тыс/мкл) или 1-го дня увеличения количества лейкоцитов. При мобилизации на стабильном кроветворении – с 4-го дня мобилизации. Количество CD34+ клеток в периферической крови и лейкоконцентрате определялось методом проточной цитофлуометрии.

Первый день афереза планировался в случае достижения ≥ 20 CD34+клеток/мкл в периферической крови при химиомобилизации и ≥ 7 CD34+ клеток/мл при назначении комбинации плериксафора с Г-КСФ. Аферез проводился на аппарате Spectra Optia Apheresis System (Terumo BCT, Lakewood, Colorado, USA).

Минимальным количеством сбора, достаточным для проведения одной аутоТКМ, было 2 мл/кг CD34+ клеток.

Токсичность оценивалась критериями CTCAE v5.0.

Статистический анализ

Нормальность распределения выборки определялась методом Шапиро-Уилка. Количественные переменные при нормальном распределении оценивались при помощи дисперсионного анализа, при ненормальном распределении - критерием Крускала-Уоллиса для более 2-х независимых групп. Качественные переменные оценивались методом Хи-квадрат либо точным критерием Фишера в зависимости от числа наблюдений оцениваемой переменной. Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$.

Статистический анализ выполнялся на программном обеспечении SPSS Statistics v23, IBM.

Результаты

Эффективность

Медиана собранных CD34+ клеток оказалась значимо больше в группе цитарабина (8,1, межквартильный диапазон 3,2-13,6) в сравнении с группой циклофосфамида (6,5; 3,1-9,6) и плериксафора (2,8; 1,5-4,0, $p < 0,0001$) (рис. 1).

Максимальное количество циркулирующих CD34+ клеток в периферической крови составило 83 CD34+ клеток/мкл в группе цитарабина (межквартильный диапазон 35-144), 59 CD34+ клеток/мкл (36-87,6) в группе циклофосфамида и 22 CD34+ клеток/мкл (13,7-32,7) в группе плериксафора (рис. 2).

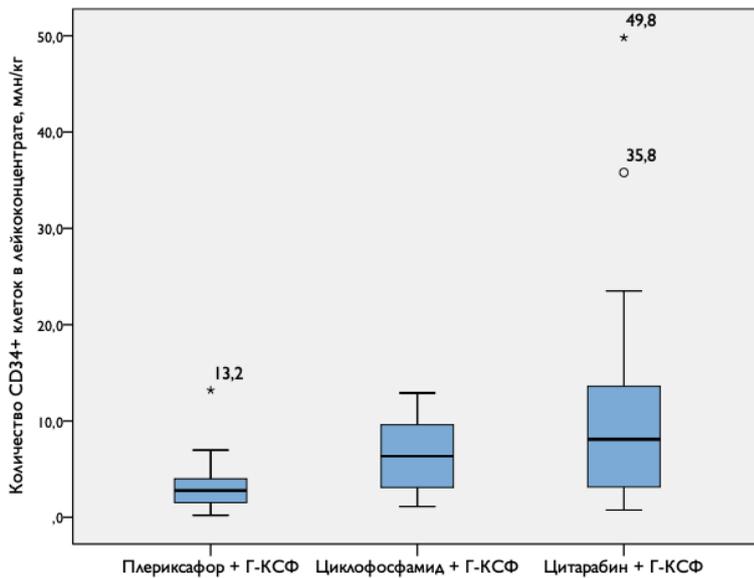


Рисунок 1. Медиана собранных CD34+ клеток

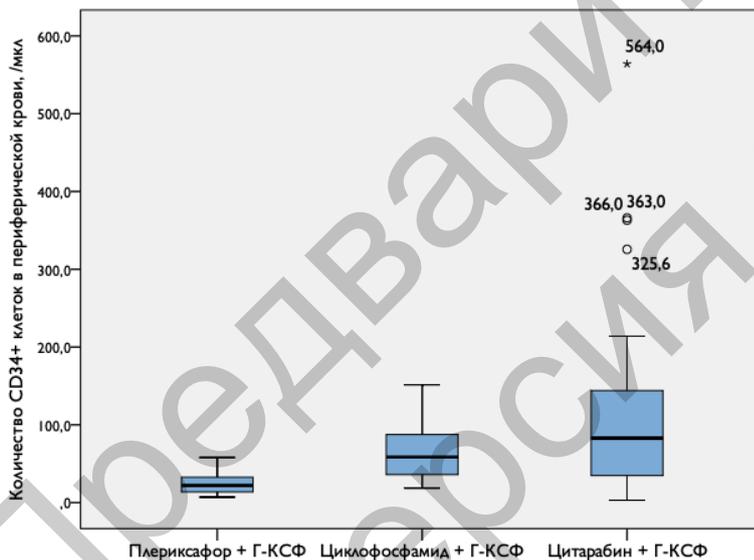


Рисунок 2. Медиана максимального количества циркулирующих CD34+ клеток в периферической крови

Оптимальное количество CD34+ клеток ≥ 5 млн/кг было достигнуто в 64% случаев в группе цитарабина, 56% случаев в группе циклофосфамида и 16% случаев в группе плериксафора ($p < 0,0001$). (Таблица 2)

Таблица 2. Эффективность мобилизации

	Цитарабин в средних дозах + Г-КСФ (n=36)	Циклофосфамид + Г-КСФ (n=18)	Плериксафор + Г-КСФ (n=33)	P-значимость
Максимальное	83 (35-144)	59 (36-87,6)	22 (13,7-32,7)	0,0001

количество CD34+ клеток в периферической крови, /мкл, медиана (межквартильный диапазон)				
Количество CD34+ в продукте, млн/кг, медиана (межквартильный диапазон)	8,1 (3,2-13,6)	6,5 (3,1-9,6)	2,8 (1,5-4,0)	0,0001
≥5 млн/кг CD34+ клеток, количество (%)	23 (64)	10 (56)	5 (16)	0,0001
День первого афереза, медиана (межквартильный диапазон)	15 (14-16)	13,5 (12-15)	5 (5-6)	0,0001
Медиана количества аферезов, диапазон	1 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,002

Токсичность

Токсичность оценивалась в двух группах химиомобилизации: цитарабином в средних дозах + Г-КСФ и циклофосфамидом + Г-КСФ. Тромбоцитопения 4 степени наблюдалась у 44% пациентов при мобилизации цитарабином и у 6% пациентов при мобилизации циклофосфамидом ($p=0,004$), что привело к необходимости трансфузии тромбоконцентрата в 36% случаев в группе цитарабина и 6% случаев циклофосфамида ($p=0,02$). Жизнеугрожающих кровотечений вследствие тромбоцитопении не отмечалось ни в одной из групп. Частота агранулоцитоза так же оказалась выше в группе цитарабина (42%) в сравнении с группой циклофосфамида (22%, $p=0,23$). При этом частота фебрильной нейтропении составила 3% в группе цитарабина и 17% в группе циклофосфамида ($p=0,1$) (табл. 3).

Таблица 3. Токсичность

	Цитарабин в средних дозах + Г-КСФ	Циклофосфамид + Г-КСФ	P-значимость
Тромбоцитопения 3 степени, количество (%)	1 (3)	0	1
Тромбоцитопения 4 степени, количество (%)	16 (44)	1 (6)	0,004
Трансфузия тромбоконцентрата, количество (%)	13 (36)	1 (6)	0,02
Анемия 4 степени, количество (%)	4 (11)	1 (6)	0,66
Трансфузия эритроцитарной взвеси, количество (%)	4 (11)	1 (6)	0,66
Нейтропения 4 степени, количество (%)	15 (42)	4 (22)	0,23

Фебрильная нейтропения, количество (%)	1 (3)	3 (17)	0,1
--	-------	--------	-----

Обсуждение

Расширение возможностей терапии и увеличение доступности этих препаратов повышают эффективность лечения лимфопролиферативных заболеваний, в том числе рефрактерных форм и рецидивов. При этом увеличивается количество пациентов кандидатов для консолидации достигнутого ответа курсом высокодозной химиотерапии с аутоТКМ. Но предлеченность пациента и несвоевременная заготовка стволовых клеток могут стать проблемой при проведении одного из необходимых этапов аутоТКМ – мобилизации CD34+ клеток [12, 13].

В 2012 году при помощи математической модели Итальянская группа GITMO предложила критерии для определения пациентов с доказанной и прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией. В 2018 году Olivieri A. и соавт проверили предиктивную способность этих критериев в эру плериксафора на 1318 случаях мобилизации и предложили новую шкалу для определения пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией. GITMO доказала, что при сумме баллов $\geq 6,5$ данная шкала демонстрирует 98% специфичность, 32% чувствительность и 71% позитивной прогностической значимости.

У пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации сбор стволовых клеток является важной задачей. Плериксафор, рекомендованный для пациентов с недостаточным выходом CD34+ клеток в периферическую кровь, зачастую недоступен для большинства клиник [4]. Оптимальный режим мобилизации с высокой эффективностью и приемлемой токсичностью до сих пор не установлен.

Активно изучается применение цитарабина в средних дозах в качестве режима химиомобилизации. Цитарабин доказал более высокую эффективность мобилизации в сравнении с Г-КСФ [8, 9] и циклофосфамидом у пациентов с множественной миеломой [6, 7]. Также мобилизация цитарабином демонстрирует высокие показатели сбора у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации в сравнении с мобилизацией циклофосфамидом [14], DNAP [15]. Kruzel T. и соавт (2012), Calderón-Cabrera C. и соавт (2015), Callera A. и соавт (2019) доказали высокую мобилизационную активность средних доз цитарабина в качестве второй линии мобилизации СКК [10, 11, 16].

По результатам данного исследования мобилизация СКК средними дозами цитарабина продемонстрировала более высокую эффективность в сравнении с мобилизацией циклофосфамидом и комбинацией плериксафора с Г-КСФ у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации. Медиана собранных CD34+ клеток составила 8,1 млн/кг в группе цитарабина, 6,5 млн/кг в группе циклофосфамида и 2,8 млн/кг в группе плериксафора. Максимальное количество CD34+ клеток в периферической крови также оказалось больше в группе цитарабина (83 CD34+ клеток/мкл) в сравнении с группой циклофосфамида (59 CD34+ клеток/мкл) и плериксафора (22 CD34+ клеток/мкл).

Медиана сбора в группе плериксафора оказалась в несколько раз меньше, чем в группе цитарабина и циклофосфамида. Это могло быть обусловлено более высокой вероятностью недостаточного сбора CD34+ клеток у пациентов этой группы: сумма баллов шкалы прогнозируемой неудовлетворительной мобилизации оказалась больше у пациентов, мобилизованных плериксафором (медиана 8, диапазон 4,5-16,5; в группе цитарабина 7, диапазон 2-12 и в группе циклофосфамида 6,8, диапазон 4,5-17, $p=0,075$).

При проведении химиомобилизации планирование дня афереза также может стать сложной задачей. Невозможность сбора СКК в момент максимального выхода CD34+ клеток в периферическую кровь снижает эффективность мобилизации. По результатам данного исследования вариабельность дня афереза при мобилизации цитарабином меньше, чем при мобилизации циклофосфамидом: медиана дня афереза в группе цитарабина составила 15 день от начала химиотерапии, диапазон 14-16, в группе циклофосфамида медиана дня афереза – 13,5, диапазон 12-15. На основании этих данных можно предположить, что прогноз дня афереза при мобилизации цитарабином будет более точным в сравнении с циклофосфамидом.

Профиль токсичности химиомобилизации сопоставим с имеющимися данными. Наиболее частым осложнением мобилизации цитарабином стала тромбоцитопения 4 степени: в 44% случаев в сравнении с 7% мобилизации циклофосфамидом. Это привело к необходимости трансфузии у 36% пациентов в группе цитарабина и 6% пациентов в группе циклофосфамида. Различия в частоте агранулоцитоза (42% в группе цитарабина и 22% в группе циклофосфамида) и фебрильной нейтропении (3% в группе цитарабина и 17% в группе циклофосфамида) оказались статистически не значимыми.

Ограничением данной работы является ее ретроспективный характер. Большинство пациентов с диагнозом ММ (12 из 16, 75%) были мобилизованы циклофосфамидом, что привело к различиям характеристики пациентов между группами. Это связано с тем, что мобилизация циклофосфамидом, учитывая его дополнительный противоопухолевый эффект в отношении ММ, является стандартом для пациентов с ММ. Негематологическая токсичность (тошнота, рвота, диарея, болевой синдром и др.) также не изучена в данном исследовании.

Таким образом, цитарабин является эффективным и безопасным режимом мобилизации для пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией. Мобилизацию СКК цитарабином в средних дозах можно предложить пациентам с лимфомами, входящим в группу риска неудовлетворительной мобилизации. Для пациентов группы риска с ММ требуется дальнейшее изучение эффективности применения цитарабина как мобилизационного агента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Вклад авторов. Все авторы внесли равнозначный вклад в работу над исследованием

Информированное согласие на публикацию. От всех участников исследования получено письменное согласие на публикацию.

Этическое одобрение. Исследование было одобрено местным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова 28.09.2022 г. (№ 5/276).

ORCID

Elkhova Svetlana S. <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>

Filatova Larisa V. <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>

Zyuzgin Ilya S. <https://orcid.org/0000-0001-9597-4593>

Volchenkov Stanislav A. <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>

Ishmatova Irina V. <https://orcid.org/0009-0004-2898-9823>

Zverkova Anna A. <https://orcid.org/0009-0008-8457-0487>

Kramynin Leonid A. <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>

Semiglazova Tatiana Yu. <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

Список литературы

1. Mohty M, Azar N, Chabannon C, et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(3):246-254. doi:10.1038/s41409-017-0033-0
2. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):342-351. doi:10.1038/bmt.2011.82
3. Olivieri J, Attolico I, Nuccorini R, et al. Predicting failure of hematopoietic stem cell mobilization before it starts: the predicted poor mobilizer (pPM) score. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(4):461-473. doi:10.1038/s41409-017-0051-y
4. Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., et al. (eds) *The EBMT Handbook*. Cham: Springer; 2024. pp 151-157
5. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4767-4773. doi:10.1200/JCO.2008.20.7209

6. Jelinek T, Adamusova L, Popkova T, et al. Cytarabine + G-CSF is more effective than cyclophosphamide + G-CSF as a stem cell mobilization regimen in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(7):1107-1114. doi:10.1038/s41409-018-0396-x
7. Bogucka-Fedorczuk A, Czyz A, Kalicińska E, et al. Higher efficacy of intermediate dose cytarabine + G-CSF compared to cyclophosphamide + G-CSF in hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *J Clin Apher.* 2020;35(4):246-254. doi:10.1002/jca.21784
8. Czerw T, Sadus-Wojciechowska M, Michalak K, et al. Increased Efficacy of Stem Cell Chemomobilization with Intermediate-Dose Cytarabine Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Compared with G-CSF Alone in Patients with Multiple Myeloma: Results of a Randomized Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):248-255. doi:10.1016/j.bbmt.2018.09.023
9. Luo C, Wu G, Huang X, et al. Efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens in patients with hematological malignancies: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):123. Published 2022 Mar 22. doi:10.1186/s13287-022-02802-6
10. Kruzel T, Sadus-Wojciechowska M, Najda J, et al. Very high efficacy of intermediate-dose cytarabine in combination with G-CSF as a second-line mobilization of hematopoietic stem cells. *Int J Hematol.* 2012;96(2):287-289. doi:10.1007/s12185-012-1135-5
11. Callera AF, Rosa ES, Callera F. Intermediate-dose cytarabine plus G-CSF as mobilization regimen for newly diagnosed multiple myeloma and heavily pre-treated patients with hematological and non-hematological malignancies. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(3):318-322. doi:10.1016/j.transci.2019.03.018
12. Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(7):865-872. doi:10.1038/bmt.2014.39
13. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, 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):490-499. doi:10.1016/j.bbmt.2009.11.012
14. Giebel S, Kruzel T, Czerw T, et al. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(7):915-921. doi:10.1038/bmt.2012.269
15. Giebel S, Sadus-Wojciechowska M, Halaburda K, et al. Increased efficacy of intermediate-dose cytarabine + G-CSF compared to DHAP + G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoma: an analysis by the polish lymphoma research group. *Ann Hematol.* 2016;95(2):263-269. doi:10.1007/s00277-015-2557-y
16. Calderón-Cabrera C, Carmona González M, Martín J, et al. Intermediate doses of cytarabine plus granulocyte-colony-stimulating factor as an effective and safe regimen for hematopoietic stem cell collection in lymphoma patients with prior mobilization failure. *Transfusion.* 2015;55(4):875-879. doi:10.1111/trf.12906