

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и без такового в посттрансплантационный период

### Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma Treatment with and without the Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Post-Transplantation Period

*С.В. Грицаев, И.И. Кострома, А.А. Жернякова, И.М. Запreeва, В.Н. Чеботкевич, С.С. Бессмельцев, А.В. Четкин*

*SV Gritsaev, II Kostroma, AA Zhernyakova, IM Zapreeva, VN Chebotkevich, SS Bessmeltsev, AV Chechetkin*

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Данные о влиянии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), вводимого после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), на длительность посттрансплантационного агранулоцитоза у больных множественной миеломой (ММ) различаются.

**Цель.** Изучить влияние Г-КСФ, назначаемого после выполнения аутоТГСК больным ММ, на сроки приживления нейтрофилов, частоту эпизодов фебрильной нейтропении и длительность госпитализации.

**Материалы и методы.** Проведен анализ данных 36 больных ММ в возрасте 42–69 лет (медиана 59 лет), из которых 16 не получали Г-КСФ (1-я группа) и 20 получали однократную инъекцию пегилированного Г-КСФ в дозе 6 мг в Д+4 или Д+5 (2-я группа).

**Результаты.** Пациенты 1-й группы были статистически значимо моложе больных 2-й группы: медиана 55,5 и 61 год соответственно ( $p = 0,006$ ). Различий по числу больных, ранее принимавших леналидомид, частоте полного и очень хорошего частичного ответов, количеству первой и повторной аутоТГСК и числу режимов кондиционирования с мелфаланом в монорезиме не было. Приживление нейтрофильного ростка наступало раньше при назначении Г-КСФ — на 11-й день (медиана) после аутоТГСК, а в группе без Г-КСФ — на 13-й день ( $p = 0,006$ ). В 1-й группе период назначения внутривенных антибиотиков был длиннее, чем в группе с Г-КСФ: медиана 13 и 11 дней соответственно ( $p = 0,04$ ). У 2 больных из группы без Г-КСФ был диагностирован сепсис. Назначение Г-КСФ способствовало укорочению сроков пребывания больного в стационаре: медиана 16 и 18 дней в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p = 0,08$ ). Различий в числе больных с эпизодами фебрильной нейтропении не было.

#### ABSTRACT

**Background.** There exist different data on how the administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) affects the duration of post-transplantation agranulocytosis in multiple myeloma (MM) patients.

**Aim.** To study the effect of G-CSF, administered after auto-HSCT to MM patients, on the duration of neutrophil engraftment, febrile neutropenia rate, and hospitalization duration.

**Materials & Methods.** The trial included 36 MM patients aged 42–69 years (median 59 years), 16 of which were not treated with G-CSF (1st group), and 20 patients received a single injection of 6 mg pegylated G-CSF on Day +4 or Day +5 (2nd group).

**Results.** Patients of the 1st group were significantly younger than patients of the 2nd group: median 55.5 and 61 years, respectively ( $p = 0.006$ ). There were no differences with respect to the number of patients who previously received lenalidomide, the overall and very good partial response rate, the number of the first and repeated auto-HSCTs, and the number of melphalan conditioning regimens. The patients who received G-CSF engrafted neutrophils on day 11 (median) after auto-HSCT, i.e. earlier than patients without G-CSF administration who engrafted neutrophils on day 13 ( $p = 0.006$ ). In the 1st group intravenous antibiotics were administered for a longer time than in the group with G-CSF: median 13 and 11 days, respectively ( $p = 0.04$ ). In 2 patients from the group without G-CSF sepsis was diagnosed. G-CSF administration led to a shorter hospital stay: median 16 and 18 days in the 1st and 2nd groups, respectively ( $p = 0.08$ ). There were no differences in the number of patients with febrile neutropenia.



мелфаланом был назначен 24 больным, из которых 15 получили дозу 200 мг/м<sup>2</sup> и 7 — дозу 140 мг/м<sup>2</sup>. Другим больным мелфалан вводился в комбинации с тиотепой ( $n = 6$ ) или карфилзомибом ( $n = 6$ ).

Больные были распределены в две группы. Первую составили 16 пациентов, которым ростовые факторы планоно не назначались. Вторая группа была сформирована из 20 больных, которые в посттрансплантационный период получали Г-КСФ в обязательном порядке. В качестве ростового фактора использовался пэгфилграстим, который вводили однократно подкожно в дозе 6 мг на 4-й или 5-й день после инфузии размороженной клеточной взвеси.

Сопроводительная терапия проводилась согласно местному протоколу. Критерием приживления нейтрофильного ростка был день достижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН)  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , сохраняющегося в течение 3 последовательных дней.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-гематологические показатели пациентов обеих групп и результаты статистической обработки представлены в табл. 1.

Медиана возраста больных в 1-й (без планового назначения Г-КСФ) и 2-й (с обязательным введением Г-КСФ) группах составила 55,5 (диапазон 42–61 год) и 61 год (диапазон 49–69 лет) соответственно ( $p = 0,006$ ).

Число больных, принимавших леналидомид в предтрансплантационный период, в 1-й и 2-й группах составило 11 (68,8 %) и 10 (50 %) соответственно

( $p = 0,257$ ). Полный и очень хороший частичный ответы были констатированы у 11 (68,8 %) и 11 (55 %) больных 1-й и 2-й групп соответственно ( $p = 0,401$ ).

В 1-й группе у 15 больных выполнено по 1 аутоТГСК и только у 1 больного аутоТГСК была повторной, а во 2-й группе — 1 аутоТГСК у 15 больных, повторная — у 5. Различия статистически незначимо ( $p = 0,134$ ).

Режим кондиционирования мелфаланом (Mel200 и Mel140) применялся у 12 (75 %) пациентов из 1-й группы и у 12 (60 %) — из 2-й ( $p = 0,343$ ).

Приживление нейтрофильного ростка констатировано на 13-й день (медиана; диапазон 10–19-й день) у больных из 1-й группы и на 11-й (диапазон 9–15-й день) — из 2-й группы ( $p = 0,006$ ).

Эпизоды фебрильной нейтропении зарегистрированы у 5 (31,3 %) и 6 (30 %) больных в 1-й и 2-й группах соответственно. В то же время в группе без Г-КСФ было меньше число больных, у которых в посттрансплантационный период температура тела оставалась в пределах нормальных значений: 3 (18,8 %) vs 7 (35 %) в группе с ростовым фактором, хотя различие не было статистически значимым ( $p = 0,280$ ). У 2 (12,5 %) из 16 больных 1-й группы был диагностирован сепсис.

В 1-й группе в посттрансплантационный период 5 (31,3 %) больным назначался Г-КСФ короткого действия. Причины: развитие сепсиса ( $n = 2$ ) или отсутствие восстановления АЧН в ожидаемые сроки ( $n = 3$ ) — в Д+16, Д+17 и Д+19.

Длительность периода назначения внутривенных антибиотиков была больше в группе без Г-КСФ, нежели при его плановом введении: медиана 13 (диапазон 8–11 дней) и 11 дней (диапазон 8–19 дней) соответственно ( $p = 0,04$ ).

Отсутствие ростового фактора в составе сопроводительной терапии было сопряжено с тенденцией к увеличению сроков пребывания больного в стационаре после аутоТГСК: 18 (диапазон 16–22 койко-дня) и 16 койко-дней (диапазон 14–29 койко-дней) соответственно ( $p = 0,08$ ). Не исключено, что на отсутствие значимого различия повлияло затянувшееся пребывание в стационаре одной из больных 2-й группы по причине длительно сохранявшейся тромбоцитопении после повторной аутоТГСК.

Токсических осложнений, связанных с введением Г-КСФ, не зафиксировано ни у одного больного.

**Таблица 1.** Характеристика больных множественной миеломой в группах с введением ростового фактора в посттрансплантационный период и без такового

Показатель	1-я группа, без Г-КСФ	2-я группа, с Г-КСФ	$p$
Число больных, $n$	16	20	
Медиана (диапазон) возраста, лет	55,5 (42–61)	61 (49–69)	0,006
Первая аутоТГСК, $n$ (%)	15 (93,8)	15 (75,0)	
Повторная аутоТГСК, $n$ (%)	1 (6,2)	5 (25,0)	
Прием леналидомид до аутоТГСК, $n$ (%)	11 (68,8)	10 (50,0)	
Ответ перед аутоТГСК $\geq$ охЧО, $n$ (%)	11 (68,8)	11 (55,0)	
Режим кондиционирования мелфаланом, $n$ (%)	12 (75,0)	12 (60,0)	
Больные без лихорадки после аутоТГСК, $n$ (%)	3 (18,8)	7 (35,0)	
Эпизоды фебрильной нейтропении, $n$ (%)	5 (31,3)	6 (30,0)	
Медиана (диапазон) времени в/в введения антибиотиков, дни	13 (8–17)	11 (8–19)	0,040
Медиана (диапазон) времени до АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , дни	13 (10–19)	11 (9–15)	0,006
Медиана (диапазон) времени до выписки, койко-дни	18 (16–22)	16 (14–29)	0,080

аутоТГСК — трансплантация; АЧН — абсолютное число нейтрофилов; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; охЧО — очень хороший частичный ответ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая эффективность аутоТГСК оценивается по увеличению времени до прогрессирования опухоли. Условия, обеспечивающие достижение данной цели, сопряжены прежде всего с биологией заболевания, а именно с чувствительностью миеломных клеток к лекарственным препаратам, что отчасти проявляется полнотой ответа на противоопухолевое лечение в пред- и посттрансплантационный периоды [12]. Не менее важным фактором считается интенсивность режима кондиционирования. Подтверждением могут служить непрекращающиеся попытки поиска новых схем лекарственного воздействия на опухоль

путем простого увеличения дозы мелфалана до максимально переносимой [13] или комбинации его в стандартных дозах с другими противоопухолевыми препаратами [4, 14].

Известно, что трансфузия предварительно заготовленной клеточной взвеси, содержащей среди прочих и гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), способствует восстановлению кроветворения в посттрансплантационный период. Количество клеток CD34<sup>+</sup> в аутотрансплантате — основной параметр, связанный с длительностью постцитостатической цитопении. Наряду с количественным показателем принципиальное значение имеет и функциональный статус ГСК, снижение которого возможно, например, при неудаче процессов криоконсервирования и/или размораживания. Сроки выхода из цитопении могут значительно увеличиваться при присоединении инфекционных, в первую очередь вирусных, осложнений, а также в случае грубого повреждения ГСК лекарственными средствами.

Многие авторы в качестве способа укорочения периода посттрансплантационного агранулоцитоза и, тем самым, предупреждения инфекционных осложнений рассматривают введение Г-КСФ [5–8].

Так, анализ опубликованных за период с 1990 по 2007 г. литературных данных позволил М. Trivedi и соавт. [5] сделать заключение о том, что назначение ростового фактора после пересадки аутотрансплантата, заготовленного из периферической крови, сопровождается значительным сокращением сроков приживления нейтрофилов по сравнению с пациентами из группы наблюдения или введения плацебо. Период до достижения уровня АЧН  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$  был на 2–9,5 дня короче независимо от количества инфузировавшихся клеток CD34<sup>+</sup> и сроков начала введения Г-КСФ: раннего (со D+1) или отсроченного (со D+5 по D+7 после аутоТГСК). В то же время не было различий в количестве дней с фебрильной нейтропенией. Интерпретация же длительности времени пребывания больных в стационаре оказалась не столь однозначной из-за различий в показаниях к выписке из стационара.

Несомненный интерес представляют результаты, полученные J.E. Cox и соавт. при ретроспективном анализе данных 117 больных ММ, которые были распределены в две группы по условиям назначения ростового фактора [6]. В 1-й группе начиная со D+7 больные получали ежедневные инъекции Г-КСФ с медианой числа введений, равной 5 (диапазон 1–8). Больным 2-й группы ростовой фактор в той же дозе назначался с целью ускорить приживление нейтрофилов после достижения уровня АЧН  $\geq 0,2 \times 10^9/\text{л}$  или если дальнейшее увеличение до уровня, необходимого для выписки из стационара ( $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), не происходило в течение последующих 48 ч. Во 2-й группе введение ростового фактора начиналось на 14-й день (медиана), а число введений составило 0–5. Установлено, что отсроченное назначение Г-КСФ сопровождалось увеличением сроков приживления нейтрофилов (15 и 12 дней;  $p < 0,0001$ ), длительности тяжелой нейтропении (8 и 6 дней;  $p < 0,0001$ ), периода введения внутривенных антибиотиков (7 и 5 дней;  $p = 0,016$ ) и пребывания в стационаре (19 и 17 дней;  $p = 0,0001$ ). По мнению авторов, тактика отсроченного введения

ростовых факторов, которая в большинстве случаев сопоставима с отсутствием введения Г-КСФ, — опция, приемлемая для случаев амбулаторного проведения аутоТГСК.

В качестве подтверждения эффективности раннего назначения Г-КСФ можно привести данные D.W. Sborov и соавт. [7] о том, что оптимальным сроком назначения ростового фактора, сопряженного со снижением длительности периода тяжелой нейтропении, частоты фебрильной нейтропении и мукозита, является D+1. Вывод был сделан по результатам ретроспективного сравнительного анализа данных больных ММ, которые получали Г-КСФ начиная со D+1, D+5 или D+7 и продолжали до дня достижения АЧН  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$  или количества лейкоцитов более  $5 \times 10^9/\text{л}$ . Время до восстановления нейтрофилов в группах составило 11,2, 12,3 и 12,8 дня соответственно (при сравнении показателей между группами все  $p < 0,001$ ). Более того, эффективность раннего назначения ростового фактора сохраняется и при использовании пэгфилграстима, вводимого однократно в D+1 [8].

С другой стороны, имеется значительное число публикаций, демонстрирующих отсутствие клинического преимущества у пациентов, получающих Г-КСФ в составе сопроводительной терапии после аутоТГСК. Отказ от использования ростовых факторов обосновывается прежде всего риском развития осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром, аллергические реакции, альвеолярные геморрагии, разрыв селезенки, синдром приживления. Вместе с тем разрыв селезенки может случиться и без назначения Г-КСФ [15]. Что касается синдрома приживления, то причиной его возникновения может быть повышенное содержание клеток CD34<sup>+</sup> в трансплантате или вид ростового фактора (чаще фиксируется при использовании гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), а неспецифический характер клинических проявлений и лабораторных изменений может стать причиной гипердиагностики [11, 16]. Вместе с тем было отмечено значимое снижение частоты развития синдрома приживления при профилактическом назначении кортикостероидов [17]. Более того, согласно отдельным сообщениям, введение Г-КСФ не увеличивает частоту возникновения синдрома приживления, хотя и сопряжено с его тяжестью.

Несомненный интерес представляют данные, опубликованные M.A. Gertz и соавт. [9]. Для решения вопроса о влиянии Г-КСФ на течение посттрансплантационного периода был выбран временной отрезок, в течение которого методики заготовки аутотрансплантата, криоконсервирования, размораживания и инфузии были одинаковыми, а также не менялись принципы антибактериальной профилактики и показания к госпитализации. В группе с ростовыми факторами больным вводился филграстим или сарграмостим в дозе 5 мкг/кг со D+5 до дня приживления нейтрофилов. Медиана сроков восстановления нейтрофилов была 12,5 и 13,5 дня в группах с Г-КСФ и без него соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота бактериемии (после исключения эпизодов, вызванных коагулазанегативными стафилококками) была иден-

тичной — 12,25 и 14,9 % соответственно ( $p = 0,46$ ). Медиана длительности пребывания в стационаре была на 3,5 дня меньше у больных, не получавших Г-КСФ. На основании этих данных было сделано заключение об отсутствии необходимости назначения ростовых факторов больным ММ после аутоТГСК.

К такому же выводу приходят и N. Martinez-Cibrian и соавт. [10], не обнаружившие значимых различий в длительности периода с АЧН  $\leq 0,1 \times 10^9/\text{л}$ , а также в частоте и длительности лихорадки и мукозита в группах с введением Г-КСФ и без него при выполнении аутоТГСК больным ММ в амбулаторных условиях.

В собственном исследовании за время сбора данных во всех случаях использовались одинаковые методы заготовки, хранения и размораживания трансплантата. Не претерпели изменений показания к трансфузиям эритроцитсодержащих сред и тромбоконцентрата, а также принципы противомикробной терапии, включая меры профилактики. Вместе с тем распределение больных в группы с Г-КСФ и без него осуществлялось по возрастному показателю. Ростовый фактор назначался больным старше 60 лет, и напротив, его практически не получали лица моложе 60 лет. Следствие — статистически значимое различие медианы возраста больных (см. табл. 1). Группы также не были полностью сбалансированы по варианту ответа и интенсивности режима кондиционирования.

Тем не менее полученные данные свидетельствуют о клиническом приоритете включения ростовых факторов в состав сопроводительной терапии в посттрансплантационный период после аутоТГСК. Инъекции пэгфилграстима на 4-й или 5-й день после аутоТГСК сокращали срок приживания нейтрофилов, увеличивали количество больных с нормальной температурой тела в период постцитостатического агранулоцитоза, снижали потребность во внутривенно вводимых антибиотиках и уменьшали длительность пребывания в стационаре после госпитализации. Важно отметить при этом, что отсутствие Г-КСФ в составе сопроводительной терапии не сказывалось на частоте эпизодов фебрильной нейтропении, однако расценивается как одна из возможных причин развития бактериального сепсиса у 2 больных. Это согласуется с результатами ряда других авторов [5–8] и дает основание рассматривать Г-КСФ как желательную лечебную опцию в составе сопроводительной терапии у больных ММ после выполнения аутоТГСК. Отсутствие признаков синдрома приживания у пациентов, включенных в исследование, вероятно, связано с использованием кортикостероидов в составе режима подготовки перед инфузиями тромбоконцентрата, который получали все больные.

Различие данных о влиянии Г-КСФ на течение посттрансплантационного периода можно объяснить многими причинами, включая условия проведенного исследования, характер терапии, предшествующей аутоТГСК, особенности заготовки трансплантата, количество и функциональный статус инфузировавшихся ГСК, сроки проведения аутоТГСК, интенсивность режима кондиционирования, присоединяющиеся инфекционные и токсические осложнения. Немаловажным фактором является и индивидуальная вариабельность ответа на Г-КСФ [18]. Это отчасти подтвер-

ждают и результаты нашего исследования, в котором, несмотря на инъекции ростового фактора, были зафиксированы эпизоды фебрильной нейтропении, а сроки выхода из агранулоцитоза варьировали от 9 до 15 дней.

Перечисленные выше соображения в совокупности, хотя и с небольшим числом наблюдений, вполне могут служить основанием для продолжения исследования по изучению ранее сформулированной цели, но с внесением поправки, касающейся распределения пациентов. Начиная с февраля 2020 г. возрастной ценз для включения в группу без введения Г-КСФ будет увеличен до 65 лет. Данная модификация обоснована, во-первых, возможностью заготовки аутооттрансплантата с субоптимальным количеством клеток CD34<sup>+</sup> и сохранным репопуляционным потенциалом у больных ММ старшей возрастной группы [19, 20]. Кроме того, предполагается расширение объема сопроводительной терапии путем включения в ее состав лекарственного препарата с антиоксидантным действием. Данный шаг обоснован результатами динамического изучения свободнорадикального окисления, свидетельствующего об усилении перекисного окисления липидов и дефиците антиоксидантов в период постцитостатического агранулоцитоза [21].

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однократное введение пэгфилграстима на 4-й или 5-й день после аутоТГСК улучшает течение посттрансплантационного периода у больных ММ. Тем не менее небольшое число наблюдений и отсутствие рандомизации не позволяют сделать окончательное заключение о влиянии ростового фактора на частоту неблагоприятных событий после выполнения аутоТГСК. В связи с этим запланировано дальнейшее накопление данных после внесения изменений в исследовательский протокол.

---

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

---

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

---

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** С.В. Грицаев, И.И. Кострома.  
**Сбор и обработка данных:** И.И. Кострома, А.А. Жернякова, И.М. Запорева, В.Н. Чеботкевич, С.В. Грицаев.  
**Предоставление материалов исследования:** И.И. Кострома, А.А. Жернякова, И.М. Запорева, В.Н. Чеботкевич.  
**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.  
**Подготовка рукописи:** И.И. Кострома.  
**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: СИМК, 2016. 512 с.  
[Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. *Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei.* (Multiple myeloma: manual for physicians.) Moscow: SIMK Publ; 2016. 512 p. (In Russ)]
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(1, прил. 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24.  
[Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016;61(1, Suppl 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24. (In Russ)]
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
4. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Бессмельцев С.С. Отдельные аспекты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(1):7–12. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12.  
[Gritsaev SV, Kuzyaeva AA, Bessmeltsev SS. Certain Aspects of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma. *Clinical oncohematology.* 2017;10(1):7–12. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12. (In Russ)]
5. Trivedi M, Martinez S, Corringham S, et al. Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(12):895–908. doi: 10.1038/bmt.2009.75.
6. Cox JE, Campos S, Wu J, et al. Efficacy of deferred dosing of granulocyte colony-stimulating factor in autologous hematopoietic transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):219–22. doi: 10.1038/bmt.2013.149.
7. Sborov DW, Cho YK, Cottini F, et al. G-CSF improves safety when you start the day after autologous transplant in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(12):2947–51. doi: 10.1080/10428194.2017.1318436.
8. Samaras P, Blickenstorfer M, Siciliano RD, et al. Pegfilgrastim reduces the length of hospitalization and the time to engraftment in multiple myeloma patients treated with melphalan 200 and auto-SCT compared with filgrastim. *Ann Hematol.* 2011;90(1):89–94. doi: 10.1007/s00277-010-1036-8.
9. Gertz MA, Gastineau DA, Lacy MQ, et al. SCT without growth factor in multiple myeloma: engraftment kinetics, bacteremia and hospitalization. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(7):956–61. doi: 10.1038/bmt.2010.233.
10. Martinez-Cibrian N, Magnano L, Gutierrez-Garcia G, et al. At-home autologous stem cell transplantation in multiple myeloma with and without G-CSF administration: a comparative study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):593–5. doi: 10.1038/bmt.2015.287.
11. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(9):893–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1703015.
12. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma – an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018;8(12):123. doi: 10.1038/s41408-018-0155-7.
13. Hari P, Reece DE, Randhawa J, et al. Final outcomes of escalated melphalan 280 mg/m<sup>2</sup> with amifostine cytoprotection followed autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: high CR and VGPR rates do not translate into improved survival. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(2):293–9. doi: 10.1038/s41409-018-0261-y.
14. Грицаев С.В., Кострома И.И., Жернякова А.А. и др. Опыт применения режима кондиционирования Thio/Mel перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(3):282–8. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-282-288.  
[Gritsaev SV, Kostroma II, Zhernyakova AA, et al. Experience with the Use of Thio/Mel Conditioning Regimen Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Clinical oncohematology.* 2019;12(3):282–8. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-282-288. (In Russ)]
15. Sato S, Tamai Y, Okada S, et al. Atraumatic splenic rupture due to ectopic extramedullary hematopoiesis after autologous stem cell transplantation in a patient with AL amyloidosis. *Intern Med.* 2018;57(3):399–402. doi: 10.2169/intermalmedicine.9018-17.
16. Chen J, Pan J, Zhan T, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: growth factor matters. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(9):e293–e297. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.035.
17. Gutierrez-Garcia G, Rovira M, Magnano L, et al. Innovative strategies minimize engraftment syndrome in multiple myeloma patients with novel induction therapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(12):1541–7. doi: 10.1038/s41409-018-0189-2.
18. Cho YK, Irby DJ, Li J, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model of neutropenia in patients with myeloma receiving high-dose melphalan for autologous stem cell transplant. *CPT: Pharmacometr Syst Pharmacol.* 2018;7(11):748–58. doi: 10.1002/psp4.12345.
19. Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В. и др. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: влияние предшествующей аутоТГСК терапии леналидомидом и режима мобилизации. *Клиническая онкогематология.* 2018;11(2):192–7. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197.  
[Kostroma II, Zhernyakova AA, Chubukina ZhV, et al. Hematopoietic Stem Cell Collection in Multiple Myeloma Patients: Influence of the Lenalidomide-Based Therapy and Mobilization Regimen Prior to Auto-HSCT. *Clinical oncohematology.* 2018;11(2):192–7. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197. (In Russ)]
20. Кострома И.И., Жернякова А.А., Грицаев С.В. Отдельные аспекты заготовки аутоотрансплантата у больных множественной миеломой. *Вопросы онкологии.* 2019;65(4):504–9.  
[Kostroma II, Zhernyakova AA, Gritsaev SV. Some aspects of autotransplant collection in patients with multiple myeloma. *Voprosy onkologii.* 2019;65(4):504–9. (In Russ)]
21. Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Грицаев С.В. и др. Состояние окислительно-антиокислительной системы у больных множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Сибирский медицинский журнал.* 2017;32(2):41–4.  
[Rybakova LP, Aleksanyan LR, Gritsaev SV, et al. The state of oxidant-antioxidant system in patients with multiple myeloma during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2017;32(2):41–4. (In Russ)]