

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «09» февраля 2023 года
Протокол №179

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ¹

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
C 90.0	Множественная миелома и злокачественные плазмноклеточные новообразования
C90.0	– множественная миелома ²
C90.1	– плазмноклеточный лейкоз
C90.2	– плазмоцитома экстрамедуллярная
МКБ-11	
2A83	Плазмноклеточные опухоли
2A83.0	Моноклональная гаммапатия неопределенного значения
2A83.1	Плазмноклеточная миелома (ранее множественная миелома)
2A83.2	Солитарная плазмоцитома
2A83.3	Экстрамедуллярная плазмоцитома
2A83.4	Плазмноклеточная лейкомия
2A83.5	Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов
2A83.Y	Другие уточненные множественная миелома и плазмноклеточные опухоли
2A83.Z	Плазмноклеточная опухоль, неуточненная
2A84	Болезнь тяжелых цепей или злокачественные иммунопролиферативные заболевания

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 г (пересмотрен в 2015 г/2018 г/2022 г).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

¹ Плазмобластная лимфома несмотря на название не относится к плазмноклеточным заболеваниям и кодируется как диффузная В-крупноклеточная лимфома (С83.3)

² AL-амилоидоз и POEMS-синдром также кодируется как C90.0

БТЦ	-	болезнь тяжелых цепей
ГСК	-	гемопозитические стволовые клетки
ИЭФ	-	иммуноэлектрофоретическое исследование
ЛДГ	-	лактатдегидрогеназа
МВ	-	макроглобулинемия Вальденстрема
МГ	-	моноклональная гаммапатия
ММ	-	множественная миелома
ОХЧО	-	очень хороший частичный объективный ответ
ОАК	-	общий анализ крови
ОАМ	-	общий анализ мочи
ПОО	-	полный объективный ответ
РКИ	—	рандомизированное клиническое исследование
CD	-	cluster of differentiation
СЛЦ	-	свободные легкие цепи
СМВ	-	синдром повышенной вязкости крови
сПОО –;	-	строгий полный объективный ответ
СРБ	-	С-реактивный белок
ХПН	-	хроническая почечная недостаточность
ЧОО	-	частичный объективный ответ
ЭКГ	-	электрокардиограмма
ЯМРТ/ПЭТ	-	Ядерно-магнитная резонансная томография/Позитронно-эмиссионная томография
ВJ-протеин	-	белок Бенс-Джонса
Bend	-	бендамустин
Bor	-	бортезомиб
Cy	-	циклофосфан
Dex	-	дексаметазон
FISH	-	флюоресцентная in situ гибридизация
HLA	-	Human Leucocyte Antigens
IgA	-	иммуноглобулин А
IgG	-	иммуноглобулин G
IgM	-	иммуноглобулин М
IMWG	-	International Myeloma Working Group
ISS	-	Международная система стадирования множественной миеломы
М	-	мелфалан
MGUS	-	Monoclonal gammopathy of undetermined significance
Р	-	преднизолон
POEMS синдром	-	osteosclerotic myeloma: Polyneuropathy - полинейропатия, Organomegaly-органомегалия, Endocrinopathy - эндокринопатия, Monoclonal protein – моноклональная гаммапатия, Skin changes – поражения кожи
R	-	леналидомид
Thal	-	талидомид
Vel	-	велкейд

NGF (next generation flow)	-	метод проточной цитометрии следующего поколения
NGS (next generation sequencing)	-	метод секвенирования следующего поколения
МОБ	-	минимальная остаточная болезнь
IMiD	-	иммуномодуляторы
C (Cyclo)	-	циклофосфамид
Dara	-	даратумумаб
Elo	-	элотузумаб
I (Ixa)	-	иксазомиб
K	-	карфилзомиб
D (Dex)	-	дексаметазон
CTD	-	циклофосфан, талидомид, дексаметазон
DaraVd	-	даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон
EloRd	-	элотузумаб, леналидомид, низкие дозы дексаметазона
IRd (IxaRd)	-	иксазомиб, леналидомид, низкие дозы дексаметазона
Pom-Dex	-	помалидомид, дексаметазон
Pom-Cyclo-Dex	-	помалидомид, циклофосфамид, дексаметазон
KPd	-	карфилзомиб, помалидомид, низкие дозы дексаметазона
KRd	-	карфилзомиб, леналидомид, низкие дозы дексаметазона
MP	-	мелфалан, преднизолон
MPT	-	мелфалан, преднизон, талидомид
PAD	-	бортезомиб, доксорубицин, дексаметазон
Rd	-	леналидомид, низкие дозы дексаметазона
VD	-	бортезомиб, дексаметазон
VMP	-	бортезомиб, мелфалан, преднизон
VRd	-	леналидомид, бортезомиб, низкие дозы дексаметазона
VTD	-	бортезомиб, талидомид, дексаметазон
VCD	-	бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон
Vd	-	бортезомиб, низкие дозы дексаметазона
NIS (Neuropathy Impairment Score)	-	шкала невропатических нарушений
DLCO	-	Исследования диффузионной способности легких
ИП	-	Ингибиторы протеасом
ИМД	-	Противоопухолевые иммуномодуляторы

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, онкологи, гематологи

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательства [1]:

Уровень доказательность	Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

1.7 Определение [2-6]:

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера)

—клональное злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризуется инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, продуцирующими моноклональный иммуноглобулин в сыворотке крови и/или моче. В соответствии с классификацией ВОЗ множественная миелома (ММ) относится к периферическим В-клеточнымлимфоидным опухолям [2].

Системный AL-амилоидоз (ранее – первичный амилоидоз) – клональное плазмоклеточное заболевание, характеризующееся внеклеточным накоплением фибрилл с кросс-β-складчатой структурой, включающие фрагменты легких цепей иммуноглобулинов, что приводит развитию функциональных нарушений, чаще всего вовлекая сердце, почки, печень и периферическую нервную систему [3].

Плазмоклеточный лейкоз – редкий агрессивный вариант множественной миеломы, характеризующийся наличием циркулирующих плазматических клеток в периферической крови ($\geq 20\%$ и $\geq 2 \times 10^9/L$) [4]

Солидарная плазмоцитома (кости или экстрамедуллярная)– опухоль из клональных плазматических клеток, инфильтрирующих изолированный и ограниченный участок кости или мягких тканей при отсутствии критериев множественной миеломы. [5].

POEMS-синдром- это моноклональное заболевание из плазматических клеток, сопровождающееся симптомами и/или признаками периферической полинейропатии, остеосклеротическими поражениями, болезнью Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов), органомегалии, эндокринопатии (за исключением сахарного диабета или гипотиреоза), отек, типичные изменения кожи, и/или отек диска зрительного нерва, повышение уровня сыворотки VEGF (vascularendothelialgrowthfactor - фактор роста эндотелия сосудов). POEMS – это аббревиатура, состоящая из первых букв английских терминов, обозначающих наиболее характерные признаки и симптомы данного синдрома (Polyneuropathy - полинейропатия, Organomegaly- органомегалия, Endocrinopathy - эндокринопатия, Monoclonalprotein) – моноклональная гаммапатия, Skinchanges – поражения кожи). [6]

1.7 Классификация[2, 7-12,14]:

Международная система стадирования множественной миеломы (ISS). [2]

Стадия	ISS	R-ISS
I	$\beta 2M$ сыворотки <3.5 мг/л и альбумин сыворотки ≥ 3.5 г/дл	ISS стадия I и цитогенетические аномалии стандартного риска по iFISH* и нормальный уровень ЛДГ
II	Не соответствует стадиям I или III	Не соответствует стадиям R-ISS I или III
III	$\beta 2M$ сыворотки ≥ 5.5 мг/л	ISS стадия III и/или и цитогенетические аномалии высокого риска по iFISH* или высокий уровень ЛДГ

* **Стандартный риск:** отсутствие хромосомных аномалий высокого риска. **Высокий риск:** наличие $del(17p)$ и/или транслокация $t(4;14)$ и/или транслокация $t(14;16)$.

Система стадирования множественной миеломы по Durie–SalmonPLUS. [7-11]

Стадия	Кальций, ммоль/л	Гемоглобин, г/л	Количество очагов деструкции по данным ЯМРТ/ПЭТ
IA	$<2,6$	>100	Может быть солидарная плазмоцитома или одиночный очаг деструкции
IB	$<2,6$	>100	0 – 4

IIA или B	2,6 – 3,0	85 – 100	5 – 20
IIIA или B	$\geq 3,0$	<85	Более 20 или тяжелое диффузное поражение костей
Субклассификация: А – сохранная функция почек (уровень креатинина <177 мкмоль/л); В – нарушение функции почек (уровень креатинина ≥ 177 мкмоль/л)			

Диагностические критерии множественной миеломы и других плазмоклеточных заболеваний [12-14]

<i>Заболевание</i>	<i>Критерии</i>
Не IgM моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS)	Должны присутствовать все три критерия: • Моноклональная секреция (не IgM типа) менее 30 г/л • Клональные плазматические клетки < 10%³ • Отсутствие органных изменений (CRAB критерии) и
IgM моноклональная гаммапатия неопределенного значения (IgMMGUS)	Должны присутствовать все три критерия: • Сывороточный моноклональный IgM <30 г/л • Инфильтрация костного мозга лимфоплазматитами <10% • Нет признаков анемии, конституциональных симптомов, симптомов повышенной вязкости, лимфоаденопатии или гепатоспленомегалии)
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения с секрецией свободных легких цепей (FLCMGUS)	Все критерии должны присутствовать: • Аномальное соотношение СЛЦ (<0.26 или > 1.65) • Повышение уровня вовлеченной легкой цепи (повышение каппа СЛЦ при соотношении СЛЦ >1.65 и повышение лямбда СЛЦ при снижении <0.26) • Отсутствие экспрессии тяжелых цепей иммуноглобулинов по данным иммунофиксации • Отсутствие CRAB симптомов и связанных с миеломой биологических признаков • Клональные плазматиты в костном мозге менее 10% • Моноклональный протеин в моче менее 500

³ Гистологическое исследование костного мозга может быть отсрочено на 3-6 месяцев у пациентов с MGUS низкого риска (IgG тип, М градиент менее 15 г/л, нормальное соотношение СЛЦ) при отсутствии клинических признаков, характерных для множественной миеломы

	мг/сут
«Тлеющая» (Асимптомная)	• М-градиент в сыворотке более 30 г/л Или • Белок Бенс-Джонса ≥ 500 мг за 24ч И/или • Клональные плазматические клетки в костном мозге 10-59% И • Нет органной дисфункции, остеолитических очагов или симптомов (МРТ, ПЭТ-КТ, или низкодозное КТ всего тела).
«Активная» (Симптомная)	Клональные плазматические клетки в костном мозге $\geq 10\%$ или подтвержденная гистологически внутрикостная или экстрамедуллярная плазмоцитома И Один или более из следующих связанных с миеломой событий (мнемоническая аббревиатура CRAB) [17]: ➤ Гиперкальциемия (hyperCalcemia) – повышение уровня сывороточного кальция более 2,75 ммоль/л (11 мг/дл); ➤ Почечная недостаточность (Renal insufficiency) – повышение уровня креатинина более 177 мкмоль/л ИЛИ снижение СКФ менее 40 мл/мин; ➤ Анемия (Anemia) – нормохромная, нормоцитарная анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л или снижение гемоглобина ≥ 20 г/л; ➤ Остеодеструкции (Bone lesions) – 1 или более остеолитических очагов по данным рентгенографии, КТ или ПЭТ/КТ И/ИЛИ один или более признаков опухолевой активности (биологических маркеров злокачественности): ➤ $\geq 60\%$ плазматических клеток в костном мозге; ➤ Соотношение количества в сыворотке СЛЦ ≥ 100 (вовлеченных kappa) или $\leq 0,01$ (не вовлеченных lambda) ➤ > 1 очаг поражения по данным ЯМРТ (не менее 5 мм)

	Поражения органов-мишеней, указывающие на опухолевую активность (аббревиатура «SLiM», обозначающей «Sixty», «Light chain ratio», «MRI») — один или несколько из следующих: • ≥ 60 процентов клональных плазматических клеток в костном мозге. • Соотношение вовлеченных/невовлеченных СЛЦ 100 или более (при условии, что уровень вовлеченных СЛЦ составляет не менее 100 мг/л). • МРТ с более чем одним очаговым поражением (с участием кости или костного мозга).
Солитарная плазмоцитома ⁴	Должны присутствовать все 4 критерия: • Гистологически подтвержденный солитарный очаг в кости или мягких тканях с доказательством клональности плазматических клеток • Отсутствие в костном мозге клональных плазмоцитов • Отсутствие других очагов по данным ЯМРТ (или КТ) позвоночника и таза • Отсутствие CRAB симптомов, биологических признаков, связанных с миеломой и признаков других лимфопролиферативных заболеваний
POEMS синдром [Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92:814–829.]	Обязательные большие критерии • Полинейропатия (обычно демиелинизирующая) • Моноклональное плазмоклеточное заболевание (почти всегда ламбда) Другие большие критерии (требуется один) • Болезнь Кастелмана • Остеосклеротические очаги • Повышение эндотелиально-сосудистого фактора роста (VEGF) Малые критерии • Органомегалия (спленомегалия, гепатомегалия или лимфоаденопатия) • Отеки, плевральный выпот или асцит • Эндокринопатия • Изменения кожи (гиперпигментация, гипертрихоз, плетора, гиперемия, акроцианоз,

⁴ В случае выявления при солитарной плазмоцитоме не более 10% клональных плазматических клеток в костном мозге ситуация расценивается как солитарная плазмоцитома с минимальным вовлечением костного мозга, при наличии $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток – как множественная миелома

	симптом «белых ногтей») • Отек диска зрительного нерва • Тромбоцитоз/полицитемия Другие симптомы • Деформация пальцев рук и ног, снижение массы тела, гипергидроз, легочная гипертензия, рестриктивная легочная болезнь, диарея, дефицит витамина B12
AL-амилоидоз	Необходимо наличие всех критериев: • Наличие системного синдрома, связанного с амилоидом (например, поражение почек, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта или поражение периферических нервов) • Положительное окрашивание конго красным на амилоид любой ткани (например, аспирата жира, костного мозга или биопсии органа) • Доказательства того, что амилоид связан с легкими цепями, установлены прямым исследованием амилоида с использованием протеомного анализа на основе масс-спектрометрии или иммуноэлектронной микроскопии • Признаки моноклонального пролиферативного нарушения плазматических клеток (моноклональный белок сыворотки или мочи, аномальное соотношение свободных легких цепей или клональные плазматические клетки в костном мозге)

Критерии родственных заболеваний см. в разделе 2.2

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ[16-25]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- Анемический синдром- жалобы на головокружение, потемнение в глазах, шум в ушах, чувство сердцебиения, одышка при ходьбе.
- Оссалгический синдром- боли в костях, снижение активности движений, слабость мышц, дисфункция тазовых органов, парезы и параплегии нижних конечностей
- Синдром повышенной вязкости крови- кровоточивость слизистых оболочек, кровоизлияния в сетчатку глаз, похолодание конечностей, появление трофических язв.
- Поражение почек- появление отеков, зуд кожных покровов, боли в поясничной области, общую слабость [16].

Физикальное обследование:

- признаки анемического синдрома (бледность кожных покровов; одышка; тахикардия);
- синдром повышенной вязкости крови (кровоточивость слизистых оболочек, кровоизлияния в сетчатку глаз, нарушение периферического кровотока, трофические язвы);
- геморрагический синдром – петехии, экхимозы по всему телу [17].

Общее состояние онкологического пациента рекомендовано оценивать по Шкале ECOG-ВОЗ (0-4 балла):

Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Нормальная активность	0
Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе	2
Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- Биохимический скрининг, включающий измерения сывороточного кальция, креатинина, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ);
- Общий анализ мочи;
- Электрофорез белков сыворотки с иммунофиксацией и количественным определением иммуноглобулинов;
- Электрофорез белков суточной мочи с иммунофиксацией;
- Аспирация костного мозга с иммунофенотипированием. В диагностических случаях в случае отсутствия подтверждения диагноза методами цитологии и проточной цитометрии, может быть проведена трепанобиопсия гребня подвздошной кости с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием;

Инструментальные исследования

- Использование методов визуализации в зависимости от доступности (КТ, МРТ, ПЭТ/КТ). Томография предпочтительнее, чем стандартная рентгенография, но окончательный выбор методов визуализации и объема

исследований зависит от доступности, стоимости, институциональных предпочтений и клинических особенностей.

Перечень обязательных исследований на стационарном уровне для исключения абсолютных противопоказаний к началу лечения:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- Определение группы крови по системам АВО;
- Определение резус-фактора;
- Общий анализ мочи;
- Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
- Определение СКФ;
- Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ;
- ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА;
- ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно);
- Комплекс серологических реакций на сифилис;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- УЗИ ОБП+почек.

Перечень дополнительных исследований на стационарном уровне:

- Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
- ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
- ПЦР на COVID-19;
- Определение КЩС и газов крови;
- Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование;
- Прямая и непрямая пробы Кумбса;
- Стандартное цитогенетическое исследование;
- Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
- ProBNP;
- Прокальцитонин;
- Антитромбин III, Д-димер;
- Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
- Миелограмма;
- ИФТ периферической крови или костного мозга;
- Определение $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке
- Свободные легкие цепи сыворотки
- iFISH исследование наCD138-селектированных клетках костного мозга или с использованием аналогичных технологий: del 17p13, t(4;14), t(14;16)

- НЛA-типирование;
- Рентгенография придаточных пазух носа;
- Ортопантомограмма;
- Компьютерная томография грудного сегмента;
- КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
- ФГДС;
- Бронхоскопия;
- Колоноскопия;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- Спирография;
- МРТ-головного мозга;
- УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ.

**Данный перечень исследований может меняться в зависимости от этапа диагностики, лечения, наличия сопутствующих заболеваний, влияющих на выбор терапии.*

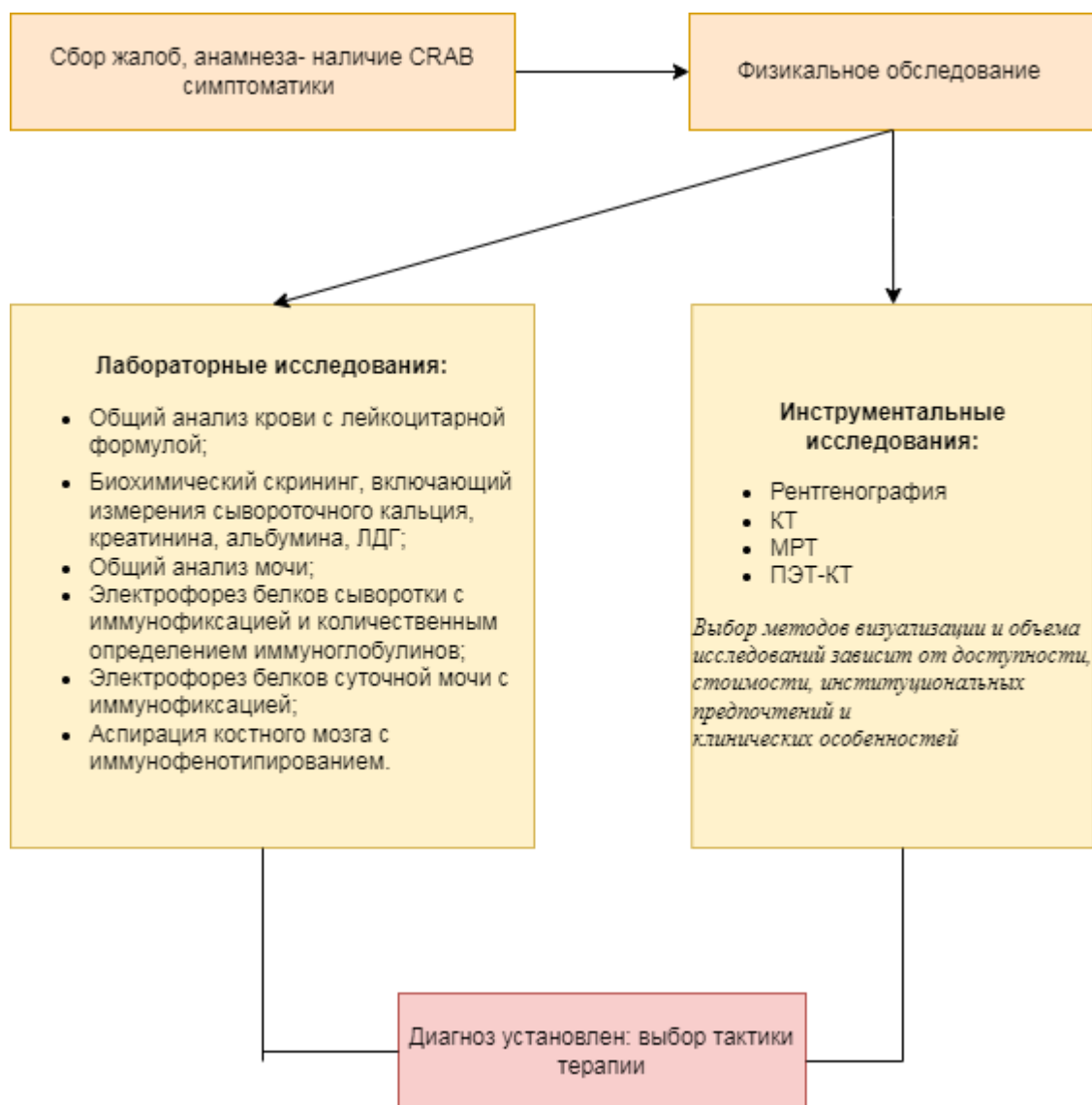
Показания для консультации узких специалистов:

- **консультация врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению** – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);
- **консультация гастроэнтеролога/гепатолога**– для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- **консультация гинеколога** – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;
- **консультация дерматовенеролога** – кожный синдром;
- **консультация инфекциониста** – подозрение на вирусные инфекции;
- **консультация кардиолога**–неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- **консультация невропатолога** – при остром нарушении мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейролейкоз;
- **консультация нейрохирурга**– при остром нарушении мозгового кровообращения, дислокационном синдроме;
- **консультация нефролога (эфферентолога)** – почечная недостаточность;
- **консультация онколога**– подозрение на солидные опухоли;
- **консультация оториноларинголога** – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- **консультация офтальмолога** – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- **консультация проктолога** – анальная трещина, парапроктит;
- **консультация психиатра** – психозы;
- **консультация психолога** – депрессия, анорексия и т.п.;
- **консультация реаниматолога** – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме

дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров;

- **консультация ревматолога**—синдром Свита;
- **консультация торакального хирурга** —экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- **консультация травматолога** —показания: наличие патологических переломов;
- **консультация трансфузиолога** — для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- **консультация уролога** — инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- **консультация фтизиатра**— подозрение на туберкулез;
- **консультация хирурга**—хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- **консультация челюстно-лицевого хирурга** — инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы.

2.2 Диагностический алгоритм:



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [21-25]:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
IgM моноклональная гаммапатия неопределенного значения (IgMMGUS)	Повышенный уровень парапротеина, белок Бенс-Джонса в моче, плазматические клетки в костном мозге	Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи) Иммуноглобулины Цитологическое исследование костного мозга	Уровень парапротеина: IgM в крови ≤ 30 г/л, <10 % плазматических клеток в костном мозге; Отсутствие костных поражений и других симптомов, связанных с болезнью, прежде всего анемии, гиперкальциемии, почечной

			недостаточности; Отсутствие клинических и лабораторных признаков амилоидоза или болезни отложения легких/тяжелых цепей иммуноглобулинов.
Не IgM моноклональн ая гаммапатия неопределенн ого значения (MGUS)	Повышенный уровень парапротеина, плазматическ ие клетки в костном мозге	Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи) Иммуноглобулины Цитологическое исследование костного мозга	Моноклональная секреция (не IgM типа) менее 30 г/л Клональные плазматические клетки < 10% ⁵ Отсутствие органных изменений (CRAB критерии)
СЛЦ MGUS	Повышенный уровень СЛЦ, белок Бенс- Джонса в моче, плазматическ ие клетки в костном мозге	Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи) Определение СЛЦ Иммуноглобулины Цитологическое исследование костного мозга	Аномальное соотношение СЛЦ (<0.26 или > 1.65) Повышение уровня вовлеченной легкой цепи (повышение каппа СЛЦ при соотношении СЛЦ >1.65 и повышение ламбда СЛЦ при снижении <0.26) Отсутствие экспрессии тяжелых цепей иммуноглобулинов по данным иммунофиксации Отсутствие CRAB симптомов и связанных с миеломой биологических признаков Клональные плазматиты в костном мозге менее 10% Моноклональный протеин в моче менее 500 мг/сут

Солидарная плазмоцитома	Наличие плазматических клеток на биопсии поражения кости или мягких тканей	Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи) Иммуноглобулины Цитологическое исследование костного мозга МРТ или КТ Биопсия поражения	Проверенное на биопсии поражение кости или мягких тканей с подтверждением наличия клональных клеток. Нормальный костный мозг (без признаков клональных плазматических клеток) Обычная скелетная съемка и МРТ (или КТ) позвоночника и таза (за исключением первичного одиночного поражения) Отсутствие CRAB симптомов
Солидарная плазмоцитома с минимальным вовлечением костного мозга	Наличие плазматических клеток на биопсии поражения кости или мягких тканей, плазматические клетки в костном мозге	Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи) Иммуноглобулины Цитологическое исследование костного мозга МРТ или КТ Биопсия поражения	Проверенное на биопсии поражение кости или мягких тканей с подтверждением наличия клональных клеток. Клональные плазматические клетки в костном мозге (менее 10%) Обычная скелетная съемка и МРТ (или КТ) позвоночника и таза (за исключением первичного одиночного поражения) Отсутствие CRAB симптомов
Макроглобулинемия Вальденстрема	Повышенный уровень парапротеина, белок Бенс-Джонса в моче	Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи) Иммуноглобулины Цитологическое исследование	Выявление моноклонального IgM в крови (независимо от уровня парапротеина); Инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами,

		костного мозга	плазмоцитоплазматическими клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).
Болезнь тяжелых цепей	Плазматические клетки в костном мозге	Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи) Иммуноглобулины Цитологическое исследование костного мозга Исследование сыворотки методом радиальной иммунодиффузии с антисывороткой к соответствующим Н-цепям	Моноклональный пик тяжелых цепей в сыворотке и моче. Отсутствие М-градиента при электрофорезе белков сыворотки.
Первичный амилоидоз	В крови и моче моноклональный белок, в том числе и Бенс-Джонса. Плазматические клетки в костном мозге	Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи) Иммуноглобулины Цитологическое исследование костного мозга Биопсия органов или ткани	Гистологическое исследование биоптатов ткани после окраски Конго красным (фибриллярная структура белковых отложений). Плазматические клетки в костном мозге менее 10%.
РОEMS	Моноклональная плазмодитарная инфильтрация костного мозга, секреция парапротеина, белок Бенс-Джонса	Иммунохимическое исследование (электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента) Определение уровня	<i>Большие критерии:</i> полинейропатия; моноклональная плазмодитарная инфильтрация костного мозга, секреция парапротеина (практически всегда λ -типа); склеротические изменения костной ткани или болезнь

		Ig сыворотки крови, Цитологическое исследование костного мозга Определение уровня VEGF Рентгенография костей и/или низкодозовое КТ костей скелета, ПЭТ-КТ УЗИ ОБП и почек УЗИ лимфатических узлов Электромиографическое исследование УЗИ плевральных полостей УЗИ щитовидной железы Осмотр глазного дна Определение уровня: тестостерона, эстрадиола, гликолизированного гемоглобина, пролактин, кортизол, ТТГ, Т3, Т4, АКТГ, фолликулостимулирующий гормон).	Кастлемана; повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). <i>Малые критерии:</i> органомегалия (гепатоспленомегалия или лимфаденопатия); генерализованный отечный синдром (отеки, плевральный выпот или асцит); эндокринопатия; кожные изменения (гипертрихоз, гиперпигментация, плетора, акроцианоз, гиперемия кожи, гломерулярная гемангиома кожи, лейконихия); отек диска зрительного нерва; тромбоцитоз/полицитемия. <i>Другие симптомы:</i> утолщение дистальных фаланг пальцев рук, снижение массы тела, легочная гипертензия/рестриктивные заболевания легких, тромботические нарушения, диарея, снижение уровня витамина В12.
Плазмноклеточный лейкоз	Моноклональная плазмцитарная инфильтрация костного мозга	ОАК с лейкоцитарной формулой Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи) Иммуноглобулины Цитологическое	Наличие циркулирующих плазматических клеток в периферической крови ($\geq 20\%$ и $\geq 2 \times 10^9/L$)

		исследование костного мозга.	
--	--	---------------------------------	--

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

I этап: для первичных пациентов – выявление заболевания, госпитализация в профильное отделение(в зависимости от тяжести состояния в дневной или круглосуточный стационар).

II этап: для пациентов с установленным диагнозом наблюдение и поддерживающая химиотерапия, а также контрольное обследование (иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, исследование свободных легких цепей сыворотки, исследование костного мозга для оценки МРБ и др). может проводиться амбулаторно, либо в условиях дневного стационара.

3.1 Немедикаментозное лечение

- Режим: общеохранительный
- Диета: Стол №15 (общая).
- При почечной недостаточности используется диета №7.

3.2 Медикаментозное лечение:

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в таблице ниже, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации проводятся согласно схемам терапии представленных в действующем клиническом протоколе, а также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

<i>Фармакотерапевтическая группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Дексаметазон	Внутривенное введение Внутрь	А
	Преднизолон	Внутривенное введение Внутрь	А
	Талидомид	Внутрь	В
	Леналидомид	Внутрь	А
	Помалидомид	Внутрь	В
	Даратумумаб*	В/в, п/к	А
	Иксазомиб	Внутрь	А

Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	Внутривенное введение Внутрь	С
	Клодроновая кислота	Внутривенное введение Внутрь	А
	Золедоновая кислота	Внутривенное введение	А
	Памидоновая кислота	Внутривенное введение	А

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

3.3 Дальнейшее ведение:

После завершения лечения согласно действующему протоколу, пациенты в течение 2 лет получают поддерживающую терапию. Контрольное обследование проводится каждые 3 месяца (иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, ОАК). При условии сохранения ремиссии заболевания, после окончания поддерживающей терапии, пациенты находятся на динамическом наблюдении у гематолога по месту жительства в течение 5 лет.

3.4 Индикаторы эффективности лечения:

Критериальная оценка ответа на терапию при множественной миеломе является важнейшим элементом планирования лечения, особенно на его начальных этапах. Наиболее приемлемыми являются критерии ответа, разработанные Международной рабочей группой по множественной миеломе (IMWG).

Критерии ответа на лечение Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) [20]:

Стандартные критерии ответа IMWG	
Строгий полный ответ (сПО)	сПО определяется как указано ниже плюс нормальное соотношение свободных легких цепей и отсутствие клональных клеток в костном мозге, определенное иммуногистохимическим методом или проточной цитометрией.
Полный объективный ответ (ПОО)	Отрицательные результаты иммунофиксации в крови и моче Исчезновение плазмочитом в мягких тканях, а также $\leq 5\%$ плазматических клеток в костном мозге
Очень хороший частичный объективный ответ (ОХЧО)	Выявление М-белка в сыворотке или моче методом иммунофиксации, но не методом электрофореза, или снижение М-белка в сыворотке на 90% и более плюс уровень М-

	белка в моче менее 100 мг за 24 часа
Частичный объективный ответ (ЧОО)	$\geq 50\%$-ное снижение М-белка в сыворотке и уменьшение суточной экскреции М-белка на $\geq 90\%$ или до менее 200 мг за 24 часа. Если М-белок в сыворотке и моче не определяется, то вместо критерия по М-белку требуется снижение разницы между концентрациями вовлеченных и невовлеченных СЛЦ на $\geq 50\%$. Если М-белок в сыворотке и моче не определяется, и легкие цепи в сыворотке также не определяются, то вместо М-белка требуется уменьшение числа плазматических клеток на $\geq 50\%$, при условии, что исходный процент плазматических клеток в костном мозге был $\geq 30\%$. Помимо выше указанных критериев, если исходно имелись плазмоцитомы мягких тканей, то необходимо уменьшение их размера на $\geq 50\%$
Минимальный ответ (используемый для Р/Р)	$\geq 25\%$, но $\leq 49\%$ снижение М-белка в сыворотке и уменьшение суточной экскреции М-белка на 50-89%. Помимо выше указанных критериев, если исходно имелись плазмоцитомы мягких тканей, то необходимо уменьшение их размера на 25-49%.
Стабилизация заболевания	Если отсутствуют критерии ПОО, ОХЧО, ЧОО или прогрессирования заболевания

**Единые критерии прогрессирования и рецидива заболевания
Международной рабочей группы по миеломе(IMWG) [20]**

Субкатегория рецидива	Критерии рецидива
Прогрессирование заболевания	Наличие одного и более из следующих признаков: Увеличение на 25% от минимального подтвержденного ответа по одному или нескольким критериям: -М-белка в сыворотке и/или (абсолютное повышение должно быть ≥ 5 г/л); - М-белка увеличение ≥ 10 г/л, если самый низкий уровень М-компонента составлял ≥ 50 г/л; - М-белка в моче и/или (абсолютное возрастание должно

	быть ≥ 200 мг/24 часа). - у пациентов без измеряемых концентраций М-белка в сыворотке и моче: разница между уровнями вовлеченными и невовлеченными СЛЦ (абсолютное повышение должно быть >10 мг/дл); - у пациентов без измеряемых концентраций М-белка в сыворотке и моче, и без измеряемого уровня вовлеченных СЛЦ, процент плазматических клеток независимо от исходного (абсолютное повышение должно быть $>10\%$); - Появление новых костных очагов, $\geq 50\%$ увеличение мягкотканых плазмоцитом > 1 очага, или 50% увеличение в наибольшем диаметре существующего очага, > 1 см в наименьшем диаметре или $\geq 50\%$ увеличение самого длинного диаметра предыдущего поражения > 1 см по короткой оси - $\geq 50\%$ повышение циркулирующих плазматических клеток (минимум 200 клеток в μl, если это единственный измеряемый симптом).
Клинический рецидив	Требуется один или более критериев - Непосредственные индикаторы распространения болезни и/или терминальной органной недостаточности (признаки CRAB) - Развитие новых мягкотканых плазмоцитом или костных очагов (остеопорозные переломы не составляют прогрессирование) - Увеличение размера существующих плазмоцитом или костных очагов на 50% (≥ 1 см) - Гиперкальциемия (>11 мг/дл) - Снижение гемоглобина ≥ 20 г/л - повышение креатина до 2 мг/дл или более - гипервязкость, связанная с сывороточным парапротеином
Клинический рецидив после полного ответа	Любой один или более из следующих признаков: - Повторное появление М-белка в сыворотке или моче, определенного методом иммунофиксации или электрофореза - Появление $\geq 5\%$ плазматических клеток в костном мозге - Появление любого другого признака прогрессирования (например, новых плазмоцитом, литических костных очагов или гиперкальциемии)
Рецидив после МОБ (MRD)-негативного ответа	Наличие одного из следующих признаков: - потеря МОБ-негативного статуса (клональные плазматические клетки на NGF (next generation flow) и NGS(next generation sequencing) . - Повторное появление М-белка в сыворотке или моче, определенного методом иммунофиксации или электрофореза - Появление $\geq 5\%$ плазматических клеток в костном мозге

	- Появление любого другого признака прогрессирования (например, новых плазмоцитом, литических костных очагов или гиперкальциемии)
--	---

По ответу на терапию	
Первично-рефрактерная	отсутствие ответа (в т.ч. стабилизации) в процессе лечения при отсутствии клинических признаков прогрессии
Рефрактерная	отсутствие даже минимального ответа (стабилизации) в процессе лечения (инициальной терапии или терапии спасения) или прогрессия в течение 60 дней от завершения лечения
Рецидивирующая	ранее леченная ММ, прогрессирующая и требующая начала терапии спасения
Рефрактерная/рецидивирующая	Отсутствие даже минимального ответа в процессе лечения (NB! терапии спасения) или прогрессия в течение 60 дней от завершения лечения у пациентов, которые имели минимальный ответ или лучше
Double рефрактерная ММ	Заболевание, рефрактерное к протеасомным ингибиторам и иммуномодуляторам

Критерии улучшения структуры и функции органов при лечении AL-амилоидоза[26]

Орган	Ответ	Прогрессия
Сердце	Уменьшение толщины межжелудочковой перегородки на 2 мм, увеличение фракции выброса на 20%, снижение на 2 функциональных класса проявлений сердечной недостаточности по NYHA в отсутствии увеличения дозы диуретиков, толщины МЖП и/или уменьшение ($\geq 30\%$ и ≥ 300 нг/л) NT-proBNP у пациентов с расчетной СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²	Прогрессирование NT-proBNP (увеличение $> 30\%$ и > 300 нг /л) или прогрессирование фракции выброса (уменьшение $\geq 10\%$)
Почки	Снижение на 50% (по крайней мере, на 0,5 г/сут) суточной протеинурии (до лечения протеинурия должна быть $> 0,5$ г/сут) в отсутствие снижения СКФ $\geq 25\%$ или увеличения креатинина	$\geq 25\%$ снижение СКФ

	сыворотки $\geq 0,5$ мг/дл	
Печень	Уменьшение концентрации щелочной фосфатазы на 50%, уменьшение размера печени при ультразвуковом исследовании на 2 см	Увеличение на 50% щелочной фосфатазы
Периферическая нервная система	Улучшение скорости проведения возбуждения по данным электромиографии	Прогрессия нейропатии по данным электромиографии или скорости нервной проводимости

Обновленные критерии гематологической ремиссии

<i>Гематологическая ремиссии</i>	<i>Критерии</i>
Полный ответ (ПО)	Отсутствие М-градиента при иммунофиксации в сыворотке и моче, нормальная концентрация свободных легких цепей и отношение $\kappa:\lambda$
Очень хорошая частичный ответ (ОХЧО)	dFLC < 40 мг/л
Частичный ответ (ЧО)	Снижение dFLC $\geq 50\%$
Нет ответа (НО)	Ниже чем частичный ответ
Прогрессия	Из ПО- любой обнаруживаемый моноклональный белок или ненормальное соотношение свободных легких цепей (легкая цепь должна удваиваться). От ЧО - увеличение на 50% сывороточного белка М до $> 0,5$ г / дл или на 50% увеличение белка М в моче до > 200 мг / день (видимый пик должен присутствовать). Увеличение содержания легкой цепи без сыворотки от 50% до > 100 мг / л

Критерии ответа на терапию POEMСиндрома (DispenzieriA., 2017) [27]

<i>Параметр</i>	<i>Учитываемые значения</i>	<i>Полный ответ</i>	<i>Улучшение</i>	<i>Прогрессия (1 параметр и более)</i>
Уровень VEGF в плазме	2 нормы	Норма	Уменьшение на 50% от исходного	Повышение на 50% от минимального уровня
М градиент	0,5 г/дл (для ОХЧО); 1 г/дл (для ЧО)	Отрицательная иммунофиксация сыворотки крови и мочи	Снижение на 50%	Рост на 25% от исходного при уровне более 0,5 г/дл

ПЭТ/КТ	По крайней мере один очаг с гиперфиксацией РФП	Нет накопления РФП	50% снижение суммы SUV _{max}	30% рост суммы SUV _{max} от наименьшего уровня при этом должен быть по крайней мере 4 SUV _{max} или появление новых очагов
mNIS+7 ROEMS	У всех пациентов	-	Снижение на 15% от исходного, по крайней мере на 10 баллов	Повышение на 15% от исходного, по крайней мере на 10 баллов
Асцит, плевральный выпот, отеки	Имеются	Отсутствуют	Улучшение на 1 балл по шкале STCAEот исходного	Ухудшение на 1 балл по шкале STCAE от исходного
Систолическое давление в правом желудочке по данным ЭхоКГ	≥40 мм.рт.ст.	-	<40 мм.рт.ст.	
Отек диска зрительного нерва	Имеется	-	Отсутствует	Ухудшение на 1 балл по шкале STCAE
DLCO	<70% ожидаемого	≥70%ожидаемого	-	Ухудшение на 1 балл по шкале STCAE

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

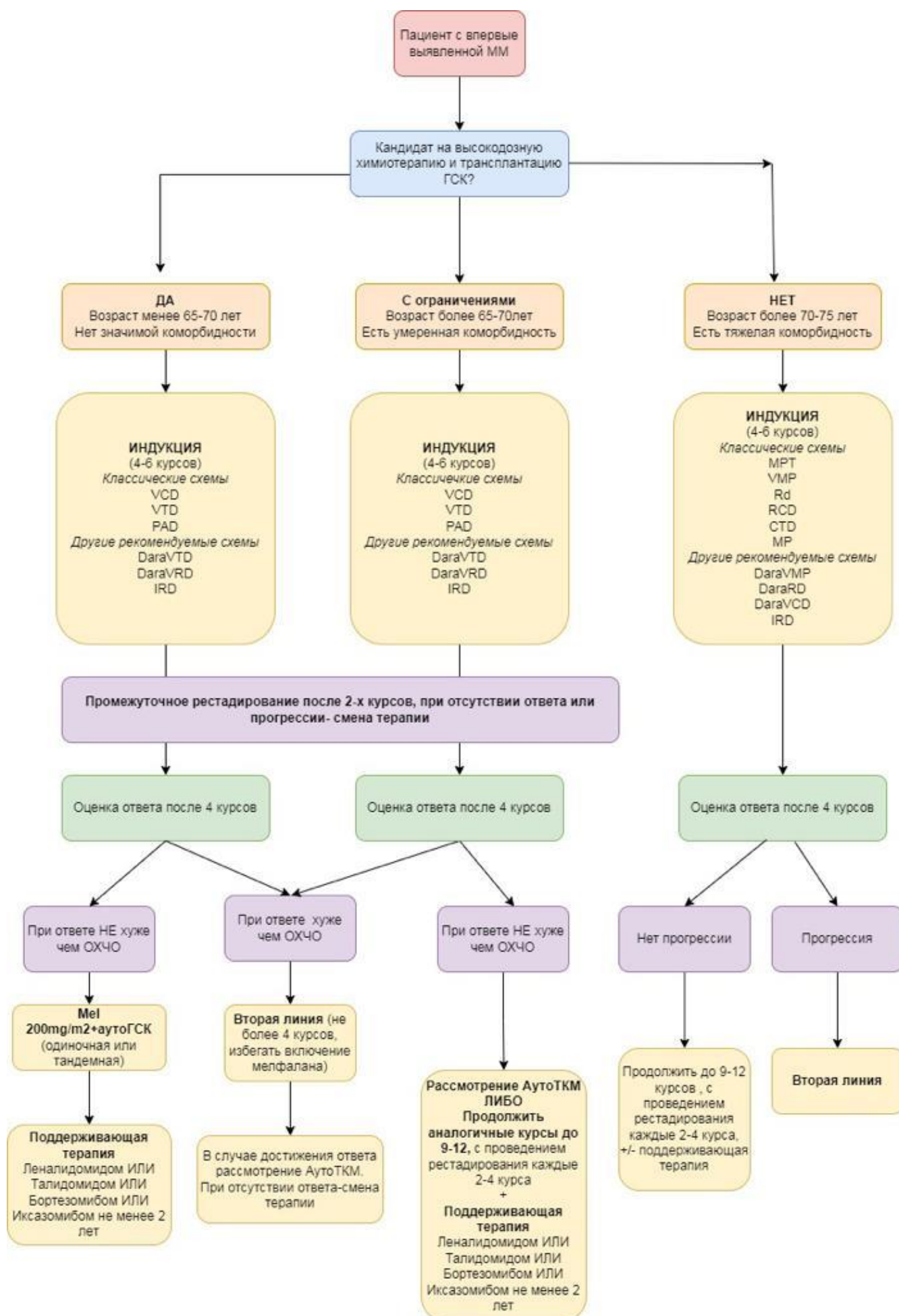
- проведение курсов химиотерапии;
- проведение рестадирования основного заболевания;
- мобилизация гемопоэтических стволовых клеток;
- аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- активная (симптомная) миелома впервые выявленная;
- прогрессия или рецидив множественной миеломы;
- нарушение сознания в связи с синдромом повышенной вязкости;
- острая почечная недостаточность на фоне миеломной нефропатии;
- инфекционные осложнения (генерализованная герпетическая инфекция, сепсис, пневмония и др.).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента



5.2 немедикаментозное лечение

- **Режим:** общеохранительный
- **Диета:** стол №15 (общая).
- При почечной недостаточности используется диета №7.

Лучевая терапия.[70]

- Лучевая терапия у пациентов с множественной миеломой показана при компрессии мягкоткаными образованиями спинного или головного мозга, черепно-мозговых или спино-мозговых нервов при наличии симптомов и неэффективности химиотерапии;
Лучевая терапия не должна рутинно использоваться у первичных пациентов с множественной миеломой, поскольку может приводить к снижению клеточности костного мозга и снижать вероятность забора достаточного для аутологичной трансплантации количества гемопоэтических стволовых клеток;
Рекомендации NCCN, принципы лучевой терапии:
 - Одиночные костные и внекостные очаги- ЛТ (40-50Гр).

5.3 медикаментозное лечение

Таблица. Схемы химиотерапии, используемые для лечения ММ.

Линии терапии	Предпочтительные режимы	Другие режимы
Первая линия терапии для пациентов, являющихся кандидатами на ТКМ (оценка ответа после 2 курсов ХТ)	Бортезомиб/Циклофосфан/Дексаметазон (CyBoD или VCD) (УД – А) Бортезомиб/Леналидомид/Дексаметазон (RVD) (УД – В) Бортезомиб/Доксорубицин/Дексаметазон (PAD) (УД – А)	Карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон (KRD) (УД – А) Иксазомиб/леналидомид/дексаметазон (IRD) Бортезомиб/Дексаметазон (Vel/Dex или VD) (УД – А) Бортезомиб/Талидомид/Дексаметазон (VTD) Циклофосфамид/леналидомид/дексаметазон (RCD) Леналидомид/дексаметазон (RD) (УД – А) Дексаметазон/талидомид/цисплатин/доксорубицин/циклофосфамид/этопозид/бортезомиб (VTD-PACE) (УД – В) *Даратумумаб/карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон (DaraKRD) Даратумумаб/циклофосфамид/бортезомиб/дексаметазон (DaraVCD) Даратумумаб/бортезомиб/талидомид/дексаметазон (DaraVTD) (УД – А) Даратумумаб/бортезомиб/леналидомид/дексаметазон (DaraVRD) Дексаметазон/талидомид/цисплатин/доксорубицин/циклофосфамид/этопозид/бортезомибg (VTD-PACE)
Первая линия терапии для пациентов, НЕ являющихся кандидатами на ТКМ (оценка ответа каждые 2-4 курса)	Бортезомиб/Циклофосфан/Дексаметазон (CyBoD или VCD) (УД – А) Леналидомид/низкие дозы дексаметазон (Rd) (УД – А) Бортезомиб/Леналидомид/Дексаметазон (RVD) (УД – В)	*Карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон (KRD) (УД – А) *Карфилзомиб/циклофосфамид/дексаметазон (KCD) Иксазомиб/леналидомид/дексаметазон (IRD) Бортезомиб/Дексаметазон (Vel/Dex или VD) (УД – А) Циклофосфамид/леналидомид/дексаметазон (RCD) Даратумумаб/леналидомид/дексаметазон (DaraRD) (УД – А) Даратумумаб/бортезомиб/мелфалан/преднизон (DaraVMP) (УД – А)

		Даратумумаб/циклофосфамид/бортезомиб/дексаметазон (DaraVCD)
Поддерживающая терапия	Бортезомиб (Bor) (УД – А) Леналидомид (R) (УД – А) Талидомид (Thal) Иксазомиб (I)	Бортезомиб (Bor) (УД – А) Леналидомид (R) (УД – А) Талидомид (Thal) Иксазомиб (I)
Терапия рецидивирующей/рефрактерной миеломы	Бортезомиб/леналидомид/дексаметазон (УД – В) Иксазомиб/леналидомид/дексаметазон Даратумумаб/бортезомиб/дексаметазон (DaraVD)(УД – А) Даратумумаб/леналидомид/дексаметазон (DaraRD) (УД – А) *Карфилзомиб/дексаметазон *Карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон *Элотузумаб/леналидомид/дексаметазон	Бендамустин/бортезомиб/дексаметазон (УД – В) Бендамустин/леналидомид/дексаметазон Бортезомиб/доксорубицин липосомальный/дексаметазон Бортезомиб/Циклофосфан/Дексаметазон *Карфилзомиб/Циклофосфамид/Дексаметазон Циклофосфамид/леналидомид/дексаметазон Бортезомиб/дексаметазон Даратумумаб Даратумумаб/помалидомид/дексаметазон *Даратумумаб/карфилзомиб/дексаметазон *Элотузумаб/бортезомиб/дексаметазон *Элотузумаб/помалидомид/дексаметазон Иксазомиб/дексаметазон Леналидомид/дексаметазон *Панобиноостат/бортезомиб/дексаметазон *Панобиноостат/карфилзомиб *Панобиноостат/леналидомид/дексаметазон Помалидомид/циклофосфамид/дексаметазон Помалидомид/дексаметазон Помалидомид/бортезомиб/дексаметазон Помалидомид/карфилзомиб/дексаметазон Бендамустин

		Дексаметазон/циклофосфамид/этопозид/цисплатин/ Дексаметазон/талидомид/цисплатин/доксорибуцин/циклофосфамид/этопозид/± бортезомиб Высокие дозы циклофосфамида Дексаметазон/цитарабин/цисплатин *Селинексор/бортезомиб/дексаметазон (один раз в неделю) *Теклистамаб
--	--	---

** В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Индукционная терапия. Показанием для начала является установление диагноза симптомной миеломы.

Определение стратегии лечения. Начальная терапия пациентов с симптомной ММ зависит от стратификации риска, пригодности для аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток (аутоТГСК) и доступных ресурсов. Нет единого мнения относительно предпочтительного режима индукции, и разные специалисты используют разные режимы.

Пациенты-кандидаты на аутоТГСК, получают индукционную терапию в течение четырех-шести циклов индукционной терапии перед сбором стволовых клеток, чтобы уменьшить количество опухолевых клеток в костном мозге и периферической крови, уменьшить симптомы и выраженность поражения органов-мишеней. Стволовые клетки могут быть собраны в это время, независимо от того, используется ли стратегия ранней или отсроченной трансплантации.

Основные варианты инициальной терапии у пациентов-кандидатов на аутоТГСК: VCD, VTD, VRD, DaraVTD, DaraVRD, IRD[28-35].

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. При условии достижения ответа не хуже, чем ОХЧО в соответствии с критериями IMWG (A). При достижении ЧО, проводится на усмотрение трансплантационного центра.

АутоТГСК включает следующие этапы:

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови. Наиболее часто используемым режимом является сочетание химиотерапевтических препаратов (циклофосфамид в дозе 2-4 г/м², этопозид и др.) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг/сут. В некоторых случаях Г-КСФ применяется в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения (в дозе 10 мкг/кг/сут). [35-36]. Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования должен составлять от 2 до 4 недель. Высокие дозы мелфалана с последующей аутоТГСК. Мелфалан 200 мг/м² внутривенно является стандартным режимом перед аутоТГСК. Предпочтительным источником являются гемопоэтических стволовые клетки

периферической крови, а не костный мозг [37].

При выраженном нарушении функции почек (СКФ < 30 мл/мин), не требующем проведения гемодиализа, целесообразно снижать дозу мелфалана до 140 мг/м².

Тандемная трансплантация [38]. Одним из вариантов консолидирующего лечения может рассматриваться вторая аутоТГСК. В отношении выполнения второй аутоТГСК при ММ до настоящего времени не достигнуто единого мнения, хотя значимые преимущества двойной аутоТГСК представлены в исследованиях В. Barlogie. Тандемная аутоТГСК сопровождалась лучшими результатами по сравнению с однократной трансплантацией и стандартной терапией. Группа IFM показала, что вторая аутоТГСК предоставляет преимущества в выживаемости только у пациентов, с ответом ниже чем ПО после первой аутоТГСК. Таким образом, тандемная аутоТГСК может рассматриваться для пациентов, не достигших ПО после первой аутоТГСК, при достаточном количестве ГСК. Стоит отметить, что тандемная АутоТГСК не является обязательным методом и проводится на усмотрение трансплантационного центра.

Запланированная двойная трансплантация выполняется в течение 6 месяцев от момента проведения первой. Оптимальные сроки для второй трансплантации — через 3 месяца после первой, предварительно оценив статус заболевания (отсчет ведется от даты переливания CD34+клеток).

Причины увеличения интервала до 6 месяцев (но не более) могут быть следующими:

- Длительно сохраняющаяся после первой аутоТГСК нейтропения или тромбоцитопения;
- Острая фаза гепатита (токсического, вирусного);
- Инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2-3 месяца после первой аутоТГСК;
- Астенический синдром, сохраняющийся после первой аутоТГСК;
- обострение хронических заболеваний.

Причинами отказа от второй трансплантации, кроме указанных выше, могут быть:

- ранний рецидив (прогрессирование) ММ в течение первого года после ТГСК;
- нежелание больного;
- Тяжелый соматический статус больного;

- Недостаточное для трансплантации количество CD34+ клеток.

Повторная аутологичная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Повторную АутоТГСК возможно рассматривать как подходящее лечение любого пациента с рецидивом после первичной терапии, которая включала АутоТГСК с начальной продолжительностью ремиссии > 18 месяцев. [39]. Решение вопроса о проведении повторной АутоТГСК находится в компетенции трансплантационного центра.

Консолидирующая терапия.

Консолидацию можно рассматривать в каждом конкретном случае для пациентов с ОХЧО ниже после ТГСК [40]. Решение вопроса о проведении консолидирующей терапии находится в компетенции трансплантационного центра. **Аллогенная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.** Аллогенная трансплантация ГСК, обычно после аутотрансплантации ГСК с кондиционированием пониженной интенсивности у пациентов моложе 55 лет в качестве «front-line-терапии» изучается в клинических исследованиях. Может использоваться как терапия «рецидивирующих/рефрактерных форм». [41]

Поддерживающая терапия. После аутоТГСК поддерживающую терапию рекомендуется назначать через 90-100 дней. Предварительно проводится обследование больного для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания.

У пациентов, не являющихся кандидатами на ТГСК, поддерживающая терапия после завершения 8-12 курсов терапии так же необходима.

Основные препараты для поддерживающей терапии:

- Иммуномодуляторы (леналидомид, талидомид)
- Протеасомные ингибиторы (бортезомиб, иксазомиб)[42]

В качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 недели в течение 2-х лет или до прогрессии и леналидомид в дозе 10-15 мг/сут в течение 2 лет или до прогрессии.

Лечение больных с впервые диагностированной ММ, не кандидатов на высокодозную химиотерапию с последующей аутоТГСК.

Пациенты, которым противопоказана ТГСК, получают от 8 до 12 курсов инициальной терапии триплетами с последующей поддерживающей

терапией до прогрессирования заболевания, если нет выраженной токсичности. У пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации ГСК в качестве начальной терапии могут быть использованы те же протоколы химиотерапии, что и у других пациентов. Курсы, включающие Бортезомиб и высокие дозы Дексаметазона, в особенности рекомендуются пациентам, имеющим прогрессирующее ухудшение почечной функции и плазмоцитомы, сопровождающиеся компрессионным синдромом. У пациентов, не являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию ГСК, в отличие от кандидатов, можно использовать **мелфалан, бендамустин и леналидомид** – содержащие курсы в первой линии терапии [43-45]. У пациентов старше 65 лет, особенно с отягощенным кардиальным анамнезом, вместо дексаметазона целесообразно использовать курсы химиотерапии с менее токсичным преднизолоном.

Основные варианты инициальной терапии у пациентов-НЕ кандидатов на аутоТГСК: VMP, VP, MPT, DaraVMP, DaraRdп др. [46-48]

Лечение рецидивирующих/рефрактерных форм ММ

При поздних рецидивах спустя 6-12 месяцев после окончания предшествующего лечения возможно возобновление ранее эффективной первичной терапии (re-treatment). Комбинация бортезомиба с циклофосфамидом и дексаметазоном (VCD, CVD) эффективна у 75-82% пациентов с рецидивами ММ, обладает умеренно выраженной токсичностью и может быть использована для проведения терапии этих больных. Для лечения рецидивов ММ также применяют другие программы с включением бортезомиба (VMP, PAD).

При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия.

Лечение последующих рецидивов ММ

Эффективной программой лечения рецидивов и рефрактерной ММ является комбинированная терапия ИМД (леналидомид, талидомид) и дексаметазоном. В двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы показано, что сочетание леналидомида с дексаметазоном существенно превышает по эффективности лечение дексаметазоном в высокой дозе. [49]

Перед началом терапии леналидомидом необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата.

Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (КК), мл\мин	Доза леналидомида
≥ 50	25 мг 1 раз в день
$30 \leq \text{КК} < 50$	10 мг 1 раз в день
$\text{КК} < 30$	15 мг через день
$\text{КК} < 15$ (требуется гемодиализ)	5 мг 1 раз в день (в дни гемодиализа после процедуры гемодиализа)

В качестве вариантов терапии **рецидивирующих/рефрактерных форм ММ** возможно рассмотреть курсы с ингибиторами протеосом (иксазомиб, *карфилзомиб) [50-53], моноклональными антителами даратумумаб, *элотузумаб, *изатуксимаб [54-57,64], иммуномодулирующими препаратами (помалидомид) [58], так же возможно рассмотреть курсы химиотерапии с *селинексором и биспецифическими антителами (*теклистамаб) [62-63]

Для лечения рецидивов/рефрактерной ММ, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью. может использоваться бендамустин, а также его сочетание с бортезомибом и дексаметазоном. [59] Бендамустин хорошо переносится в дозах от 60 мг/м² до 90 мг/м², но часто необходима модификация доз в зависимости от предшествующего лечения, особенно после ВДХТ с аутоТГСК, а также после программ с длительным приемом мелфалана. Поэтому рекомендуется стартовая доза препарата 60 мг/м², которая может быть увеличена до 70 мг/м² или 90 мг/м².

При агрессивном течении протекающих с экстрамедуллярным компонентом, могут быть использованы программы VD-PACE, VTD-PACE, DCEP, DHAP[60-61].

** В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Терапия других злокачественных плазмоклеточных новообразований (AL-амилоидоз, POEMS-синдром, острый плазмоклеточный лейкоз).

Проводится согласно схемам лечения множественной миеломы.

Основные схемы химиотерапии

Бортезомиб+Доксорубицин+Дексаметазон (PAD)*курс повторяется каждый 21 день. Перерыв между курсами 10 дней.

Бортезомиб (PS-341)	Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
Доксорубицин	Доксорубицин 9 мг/м ² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1-4
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, 1 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4

** Для проведения продленной инфузии доксорубицина необходима установка центрального венозного катетера*

Бортезомиб+Дексаметазон (Vel/Dex или VD) курс повторяется каждый 21 день. Перерыв между курсами 10 дней.

1-4 курсы

Бортезомиб (PS-341)	Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
Дексаметазон	Дексаметазон 20 мг внутрь или внутривенно, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

5-8 курсы

Бортезомиб (PS-341)	Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
Дексаметазон	Дексаметазон 20 мг внутрь или внутривенно, дни 1, 2, 4, 5

Бортезомиб+Леналидомид+Дексаметазон (VRD). Курс повторяется каждый 21 день. Перерыв между курсами 6 дней

Бортезомиб (PS-341)	Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 8, 15
Леналидомид	Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-14
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг внутрь или внутривенно, дни 1, 8, 15

Циклофосфамид+Бортезомиб+Дексаметазон (CyBorD или VCD) курс повторяется каждый 21 день. Перерыв между курсами 6 дней.

Циклофосфамид	300 мг/м ² внутривенно в 1, 8, 15 дни
Бортезомиб (PS-341)	1,3 мг/м ² внутривенно в 1, 4, 8 и 11 дни
Дексаметазон	20 мг перорально или внутривенно в дни 1-2, 4-5, 8-9, 11-12

Бортезомиб+Мелфалан+Преднизолон (VMP). Лечение возобновляется на 35 день

Бортезомиб (PS-341)	Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 4, 15, 22
Мелфалан	Мелфалан 9 мг/м ² внутрь, дни 1-4
Преднизолон	Преднизолон 60 мг/м ² внутрь, дни 1-4

Мелфалан+Преднизолон+Талидомид (МРТ). Лечение возобновляется на 43 день

Талидомид	Талидомид 100-200мг внутрь 1-28 дни.
Мелфалан	Мелфалан 0,25 мг/кг (лицам старше 75 лет использовать 0,2мг/кг) внутрь, дни 1-4
Преднизолон	Преднизолон 2мг/кг внутрь, дни 1-4

Талидомид+ Дексаметазон(Thal+Dex) курс повторяется каждые 28 дней.

Перерыв между курсами 7 дней.

Талидомид	200 мг внутрь каждый день курса. Стартовая доза 50мг в день, увеличена до 100 мг в день на 15 день курса и до 200мг в день с 1 дня второго курса.
Дексаметазон	20-40 мг внутрь (или внутривенно) в 1-4, 9-12, 17-20 дни курса

Бортезомиб+Талидомид+ Дексаметазон(VTD) курс повторяется каждые 28 дней.

Талидомид	Талидомид 100-200мг внутрь 1-21 дни
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг в 1, 8, 15, 22 дни
Бортезомиб	Бортезомиб 1,3мг/м ² п/к или в/в 1,8,15,22 дни

Леналидомид +Дексаметазон (RD)курс повторяется каждые 28 дней

Леналидомид	25 мг внутрь 1раз в день, с 1 по 21 день
Дексаметазон (высокие дозы)	40 мг 1 раз в день в 1–4; 9-12; 7-20 дни первых 4–х курсов, при последующих курсах с 1 по 4 день

Леналидомид +Дексаметазон (Rd)курс повторяется каждые 28 дней

Леналидомид	25 мг в день с 1 по 21 день
Дексаметазон (низкие дозы)	40 мг в 1, 8, 15 и 22 дни

Дексаметазон+Цитарабин+Цисплатин (DHAP) курс повторяется каждые 21дней. Максимально 3 курса.

Дексаметазон	40 мг внутрь или внутривенно в 1-4 дни курса
Цитарабин	2000мг/м ² в/в инфузия в течение 2-3 часов каждые 12 часов во 2 день курса
Цисплатин	100 мг/м ² в/в в течение 24 часов в 1 день курса

Бендамустин (Bendamustine)курс повторяется каждые 21 дней. Максимально 8 курсов.

Бендамустин	60 мг/м ² в/вв течение 2 часов в 1+2 дни курса. Суммарная доза курса 120мг/м ²
--------------------	---

Бендамустин + Преднизолон + Бортезомиб ± Талидомид (BPВ) курс повторяется каждые 28дней.

Бендамустин	60 мг/м ² в/вв течение 2 часов в 1 и 2 дни курса. Суммарная доза курса 120мг/м ²
Преднизолон	100мг внутрь в 1, 2, 4, 8 и 11 дни

Бортезомиб	1,3мг/м ² в/вболюснoв 1, 4, 8 и 11 дни
Талидомид	200 мг внутрь каждый день курса. Стартовая доза 50мг в день, увеличена до 100 мг в день на 15 день курса и до 200мг в день с 1 дня второго курса

Бендамустин+Леналидомид+Дексаметазон (BRD). Лечение возобновляется на 29 день

Бендамустин	Бендамустин 75 мг/м ² в/в, дни 1, 2
Леналидомид	Леналидомид 10 мг внутрь, дни 1-21
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22

Бендамустин+Бортезомиб+Дексаметазон (BBD). Лечение возобновляется на 29 день

Бендамустин	Бендамустин 70 мг/м ² в/в, дни 1, 4
Бортезомиб	Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
Дексаметазон	Дексаметазон 20 мг внутрь в дни 1, 4, 8, 11

Дексаметазон + Талидомид + Цисплатин + Доксорубицин + Циклофосфамид +Этопозид(DT-PACE)

Курс повторяется каждые 28 дней, если абсолютное количество нейтрофилов более чем 1000/мкл и тромбоцитов более 100000/мкл.

Дексаметазон	40 мг внутрь ежедневно в течение 1-4 день
Талидомид	400 мг внутрь на ночь
Цисплатин*	10 мг/м ² /сут (общая доза за цикл 40 мг/м ²) в виде 4-дневной непрерывной 24х часовой инфузии
Циклофосфамид*	400 мг/м ² /сут в виде 4-дневной непрерывной 24х часовой инфузии (общая доза за цикл 1600 мг/м ²).
Этопозид*	40 мг/м ² /сут в виде 4-дневной непрерывной 24х часовой инфузии (общая доза за цикл 160мг/м ²)
Доксорубицин	10 мг/м ² / сут в виде 4-дневной непрерывной 24х часовой инфузии (общая доза за цикл 40 мг/м ²)

* Цисплатин, Циклофосфамид и Этопозид могут смешиваться в одном флаконе физиологического раствора хлорида натрия объемом не менее 1 литра и вводится через один ход центрального венозного катетера

Tal-Dex ± Циклофосфамид

Талидомид	100 или 200 мг внутрь ежедневно
Дексаметазон	160 мг/месяц (40 мг в/в 1-4 дни курса)
Циклофосфамид	1000 мг/м ² в/в в течение 1 часа в 1 день курса или 50-100мг/день внутрь ежедневно. Доза снижается до 50 мг/сут при снижении нейтрофилов менее 1 тыс/мкл и тромбоцитов менее 30 тыс/мкл. При лейкопении менее 0,5тыс/мкл терапия циклофосфаном временно прекращается.

Бортезомиб+Дексаметазон+Цисплатин+Доксорубицин+Циклофосфамид+Этопозид (VD-PACE). Лечение возобновляется при полном восстановлении показателей крови на 29-36 дни

Бортезомиб	Бортезомиб 1,3 мг/м ² в/в струйно, дни 1, 4, 8, 11
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 4–7
Цисплатин	Цисплатин 10 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
Доксорубицин	Доксорубицин 10 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
Циклофосфамид	Циклофосфамид 400 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
Этопозид	Этопозид 40 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7

Г-КСФ при снижении числа лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ до восстановления уровня нейтрофилов

Дексаметазон+Циклофосфамид+Этопозид+Цисплатин (ДСЕР). Лечение возобновляется на 29 день или откладывается на 5-10 дней по клиническим показаниям

Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
Циклофосфамид	Циклофосфамид 400 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4
Этопозид	Этопозид 40 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4
Цисплатин	Цисплатин 15 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4 (доза снижается при почечной недостаточности)
G-CSF	G-CSF с 5 дня до восстановления уровня нейтрофилов

Даратумумаб (монотерапия):

Даратумумаб	Даратумумаб 16 мг/кг в/в или даратумумаб 1800мг п/к 1 раз в неделю в 1- 8 недели, 1 раз в 2 недели в 9 - 24 недели, 1 раз в 4 недели с 25 недели и далее до прогрессирования или до развития непереносимости
--------------------	---

Бортезомиб+ Дексаметазон+Даратумумаб (DVd) :

Даратумумаб	Даратумумаб 16 мг/кг в/в или даратумумаб 1800мг п/к 1 раз в неделю в 1-9 неделю, 1 раз в 3 недели в 10-24 недели, 1 раз в 4 недели начиная с 25-й недели и далее до прогрессирования заболевания или до развития непереносимости
Бортезомиб	Бортезомиб 1,3мг/м ² п/к или в/в, дни 1,4,8,11 (циклы 1-8).
Дексаметазон	Дексаметазон 20мг внутрь или в/в, дни 1,2,4,5,8,9,11,12 (циклы 1-8)

Леналидомид+Дексаметазон+Даратумумаб (DRd).

Даратумумаб	Даратумумаб 16 мг/кг в/в или даратумумаб 1800мг п/к 1 раз в неделю в 1- 8 недели, 1 раз в 2 недели в 9 - 24 недели, 1 раз в 4 недели с 25 недели и далее до прогрессирования или до развития непереносимости
Леналидомид	Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в еженедельно

Бортезомиб+ Леналидомид+Дексаметазон+Даратумумаб (DVRd):

Даратумумаб	Даратумумаб 16мг/кг или даратумумаб 1800 мг
--------------------	---

	п/к <u>Индукция (1-4 цикла):</u> 1 раз в неделю в 1-3 недели, Перерыв для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток (Ауто-ТКМ) <u>Консолидация:</u> 1 раз в 3 недели (циклы 5-6) <u>Поддержка:</u> 1 раз в 4 недели (7-32 циклы)
Бортезомиб	Бортезомиб 1-3мг/м2 п/к или в/в, дни 1,4,8,11 (циклы 1-4) и циклы 5-6.
Леналидомид	Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-14
Дексаметазон	Дексаметазон 20мг внутрь или в/в, дни 1,2,8,9,15,16 (циклы 1-6)

Помалидомид+ Дексаметазон+Даратумумаб (D-Pd):

Даратумумаб	Даратумумаб 1800 мг п/к 1 раз в неделю в 1- 8 недели, 1 раз в 2 недели в 9 - 24 недели, 1 раз в 4 недели с 25 недели и далее до прогрессирования или до развития непереносимости
Помалидомид	Помалидомид 4 мг один раз в день перорально в дни 1-21
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в, еженедельно (все циклы)

Даратумумаб +Бортезомиб+Мелфалан + Преднизолон (D-VMP):

Даратумумаб	Даратумумаб 16мг/кг в/в или даратумумаб 1800 мг п/к 1 раз в неделю в 1-6 недели, 1 раз в 3 недели в 7-54-ю недели, 1 раз в 4 недели, начиная с 55-й недели до прогрессирования заболевания или до развития непереносимости
Бортезомиб	Бортезомиб 1-3мг/м2 п/к, дни 1,4,8,11,22,25,29,32 (циклы 1); дни 1,8,22,29 (циклы 2-9)
Преднизолон	Преднизолон 60 мг внутрь или в/в, дни 1-4 (1-9 циклы)

Мелфалан	Мелфалан 9 мг/м ² внутрь или в/в, дни 1-4 (1-9 циклы)
-----------------	--

Даратумумаб +Бортезомиб+Талидомид +Дексаметазон (D-VTd):

Даратумумаб	Даратумумаб 16мг/кг в/в или даратумумаб 1800 мг п/к <u>Индукция:</u> 1 раз в неделю в 1-8 недели (циклы 1-2), 1 раз в 2 недели в 9-16-ю недели (циклы 3-4), Перерыв для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток (Ауто-ТКМ) <u>Консолидация:</u> 1 раз в 2 недели в 1-8 недель(циклы 5-6)
Бортезомиб	Бортезомиб 1-3мг/м ² п/к или в/в, дни 1,4,8,11, каждого цикла
Талидомид	100 мг в день ежедневно в течение каждого цикла (28 дней)
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг вводят перорально или внутривенно в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 циклов 1–2, а также по 40 мг в дни 1–2 и 20 мг в последующие дни дозирования (дни 8, 9, 15, 16) циклов 3–4; дексаметазон 20 мг вводят в дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 в циклах 5–6.

Элутузумаб+Леналидомид+Дексаметазон (EloRd). Лечение возобновляется на 29 день

Элутузумаб	Элутузумаб 10 мг/кг в/в еженедельно в 1-м и 2-м циклах, в последующих циклах 1 раз в 2 недели
Леналидомид	Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в еженедельно

Иксазомиб+Леналидомид+Дексаметазон (IxaRd). Лечение возобновляется на 29 день.

Иксазомиб	Иксазомиб 4 мг внутрь, дни 1,8,15
Леналидомид	Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в дни 1, 8, 15, 22

Карфилзомиб+Леналидомид+Дексаметазон (KRd). Лечение возобновляется на 29 день

Карфилзомиб	Карфилзомиб 20 мг/м ² в/в, дни 1, 2, далее в дозе 27 мг/м ² , дни 8, 9, 15, 16 только в 1-ом цикле, в дозе 27 мг/м ² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 в циклах 2-12. Начиная с цикла 13 в дозе 27 мг/м ² в дни 1, 2, 15, 16.
Леналидомид	Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в дни 1, 8, 15, 22

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

Карфилзомиб+Дексаметазон (Kd). Лечение возобновляется на 29 день.

Карфилзомиб	Карфилзомиб 56 мг/м ² в/в, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 мг/м ² в дни 1,2 первого цикла
Дексаметазон	Дексаметазон 20 мг в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

Карфилзомиб (монотерапия). Лечение возобновляется на 29 день.

Карфилзомиб	Карфилзомиб 20 мг/м ² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 первый цикл, 27 мг/м ² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 последующие циклы.
--------------------	---

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

Помалидомид+Дексаметазон (Pom+dex). Лечение возобновляется на 29 день

Помалидомид	Помалидомид 4 мг внутрь, дни 1-21
Дексаметазон	Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22

Бортезомиб+ Дексаметазон+Панобиностат (VD-Pano). Курс повторяется каждые 3 недели.

Панобиностат	Панобиностат 20мг внутрь в 1,3,5 в 1 и 2 недели.
Бортезомиб	Бортезомиб 1,3мг/м ² п/к или в/в, дни 1,8,15,22
Дексаметазон	Дексаметазон 20мг внутрь или в/в, в день введения бортезомиба и день после.

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь:

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

☐ Возраст (лет)	☐ Триггерный уровень Hb (г/л)
☐ <25	☐ 35-45
☐ 25-50	☐ 40-50
☐ 50-70	☐ 55
☐ >70	☐ 60

Концентрат тромбоцитов:

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;

- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма:

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств;
- Пациенты с МНО ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

Сопроводительная терапия. [65-69]

- **Костная патология.** Бифосфонаты (Памидроновая и Золендроновая кислота):
Все пациенты с множественной миеломой, нуждающиеся в проведении химиотерапии, должны также получать бифосфонаты (категория А);
Использование бифосфонатов при «тлеющей» миеломе возможно только в рамках клинических исследований;
В ходе терапии бифосфонатами обязателен мониторинг функции почек;
При появлении симптомов необходимо исключать остеонекроз челюсти.
- **Гиперкальциемия.** Гидратация, салуретики (фуросемид), бифосфонаты (Золендроновая кислота или Памидронат предпочтительно), стероиды и/или кальцитонин.
- **Синдром повышенной вязкости.** При гипервискозном синдроме плазмаферез может быть использован в качестве дополнительного лечения одновременно с химиотерапией, но не как самостоятельный вид лечения.
- **Анемия.** У пациентов с анемией, обусловленной костно-мозговой недостаточностью или связанной с уремией применяются эритропоэтины.
- **Профилактика вирусных инфекций.** Применение ацикловира в дозе 400 мг 2 раза в день или валацикловира в дозе 500 мг в день (или аналогичного противовирусного средства) рекомендуется на протяжении всего лечения по схемам, содержащим бортезомиб и карфилзомиб, в связи с увеличением частоты реактивации вируса герпеса. При использовании других программ назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не требуется, если в анамнезе нет опоясывающего лишая.
- **Почечная дисфункция.** Адекватная гидратация позволяет избежать развития почечной недостаточности;
Противопоказано использование рентгеноконтрастных средств, нестероидных противовоспалительных средств;
Наличие почечной недостаточности усложняет проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, но не является абсолютным

противопоказанием. Каждый случай нуждается в индивидуальном обсуждении;

У пациентов, получающих бифосфонаты необходим регулярный мониторинг почечной функции.

• **Коагуляция/Тромбозы.** Профилактику тромботических осложнений следует начинать одновременно с началом индукционной терапии. Аспирин (в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой) назначают внутрь 1 раз в сутки в стандартной профилактической дозе на протяжении всей индукционной фазы лечения. При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, тромбозы в анамнезе, большая опухолевая масса, использование адриабластина, эритропоэтина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, ожирение, сахарный диабет, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина или не прямых антикоагулянтов. В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрела).

При включении в тактику терапии иммуномодуляторов (леналидомид) в комбинации с дексаметазоном объем профилактики также зависит от степени риска конкретного пациента. Пациентам со стандартным риском тромбоэмболических осложнений назначают ацетилсалициловую кислоту в дозах от 80 до 100 мг

При развитии тромбозов у пациентов, получавших профилактические дозы назначают низкомолекулярные гепарины, а у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов, дозу увеличивают до лечебной.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Бортезомиб	Внутривенное введение	A
	Доксорубин	Внутривенное введение	B
	Циклофосфамид	Внутривенное введение	B
	Талидомид	Внутрь	B
	Леналидомид	Внутрь	A
	Помалидомид	Внутрь	B
	Иксазомиб	Внутрь	A
	Даратумумаб	Внутривенное, подкожное введение	A

	Дексаметазон	Внутривенно е введение	A
	Преднизолон	Внутривенно е введение Внутрь	A
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	Внутривенно е введение Внутрь	C
	Клодроновая кислота	Внутривенно е введение Внутрь	A
	Золедоновая кислота	Внутривенно е введение	A
	Памидоновая кислота	Внутривенно е введение	A
	Трамадол	Внутривенно е введение Внутрь	D

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

5.4 Хирургическое вмешательство

Резекционная биопсия лимфоузла или образования - для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза (и/или подтверждения рецидива заболевания).

Полная спленэктомия - для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза (и/или подтверждения рецидива заболевания) при отсутствии других локализаций лимфомного поражения.

Иссечение анальной трещины (острой/хронической) - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.

Удаление геморроидальных узлов (геморроидэктомия) - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.

Вскрытие парапроктита/инфильтрата - по показаниям в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.

Выведение стомы кишечника - по показаниям (при острой и хронической анальной трещине) в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.

Плевральная пункция - по показаниям при гидротораксе плеврите.

Лапароцентез - по показаниям при асците.

Основным противопоказанием к хирургическим вмешательствам является не купируемый геморрагический синдром

NB! Хирургическое лечение прочих сопутствующих хирургических патологии в рамках лечения соответствующего протокола.

5.5 Дальнейшее ведение см. подпункт 3.4

6. Индикаторы эффективности лечения: см. подпункт 3.5

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, гематолог, руководитель отдела онкогематологии и трансплантации костного мозга ТОО "Национальный научный онкологический центр",
- 2) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, гематолог, медицинский директор ТОО «Центр гематологии»
- 3) Карабеков Азат Багланович – гематолог, старший ординатор сектора для лечения лимфопролиферативных заболеваний отделения онкогематологии №1 ТОО «ННОЦ»
- 4) Колесникова Ольга Олеговна – гематолог, отделение онкогематологии и трансплантации костного мозга, ТОО "Национальный научный онкологический центр"
- 5) Жумагалиева Ардак Назиловна - PhD, гематолог, заведующая кафедрой госпитальной терапии НАО «Медицинский Университет Астана»
- 6) Рамазанова Райгуль Мухамедовна – доктор медицинских наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».
- 7) Макалкина Лариса Геннадьевна – клинический фармаколог, доцент кафедры кардиологии, внутренних болезней, медико-социальной экспертизы и реабилитации АО «Медицинский Университет Астана».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук, гематолог, профессор кафедры внутренних болезней №2 НАО «Медицинский университет Караганды».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma. www.nccn.org.
3. Julian D. Gillmore, Ashutosh Wechalekar, Jenny Bird, Jamie Cavenagh, Stephen Hawkins, Majid Kazmi, Helen J. Lachmann, Philip N. Hawkins and Guy Pratt Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis British Journal of Haematology, 2015, 168, 207–218
4. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. Leukemia. 2012;27(4):780–791. doi:10.1038/leu.2012.336
5. Merza H, Sarkar R. Solitary extraosseous plasmacytoma. Clin Case Rep. 2016;4(9):851–854. Published 2016 Jul 26. doi:10.1002/ccr3.609
6. Гематология; Новейший справочник. Под общей редакцией доктора медицинских наук. Профессора К.М. Абдулкадырова. Москва: Издательство Эксмо; Санкт-Петербург: Издательство Сова, 2004; 593-665.
7. Клиническая онкогематология под редакцией М.А.Волковой. Издание второе, переработанное и дополненное. МОСКВА «МЕДИЦИНА» 2007.
8. Jenny Bird, Roger Owen, Shirley D'Sa, John Snowden BCSH and UKMF Guidelines on the Management and Diagnosis of Multiple Myeloma Sept 2010.
9. P. Moreau, J. San Miguel, H. Ludwig, H. Schouten, M. Mohty, M. Dimopoulos, M. Dreyling Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi133-vi137.
10. Greipp P, San Miquel J, Durie B et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23:34 12-3420.
11. Durie BGM, Salmon SE: A clonical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975; 36 (9):842-854. Copyright (1975) American Cancer Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.
12. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 12 (5): 749-57.
13. Reprinted by permission from Macmillan Publeshers Ltd. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20:1467-73.
14. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121:749.
15. <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis>
16. Гематология; Новейший справочник. Под общей редакцией доктора медицинских наук. Профессора К.М. Абдулкадырова. Москва: Издательство Эксмо; Санкт-Петербург: Издательство Сова, 2004; 593-665.
17. Клиническая онкогематология под редакцией М.А.Волковой. Издание второе, переработанное и дополненное. МОСКВА «МЕДИЦИНА» 2007.
18. P. Moreau J. San Miguel P. Sonneveld M. V. Mateos E. Zamagni H. Avet-Loiseau R. Hajek M. A. Dimopoulos H. Ludwig H. Einsele S. Zweegman T. Facon M. Cavo E. Terpos H. Goldschmidt M. Attal C. Buskeon behalf of the ESMO Guidelines

Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

19. РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Под руководством проф. И.В. Поддубной. проф. В.Г. Савченко 2018 г. стр 213-215

20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma. www.nccn.org.

21. РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Под руководством проф. И.В. Поддубной. проф. В.Г. Савченко 2018 г, стр 242-243,

22. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia. *AmJHematol* 2010; 85: 853.

23. Гематология; Новейший справочник. Под общей редакцией доктора медицинских наук. Профессора К.М. Абдулкадырова. Москва: Издательство Эксмо; Санкт-Петербург: Издательство Сова, 2004; 593-665.

24. Einsele H, Liebisch P, Langer C, et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa Trial) [abstract]. *Blood* 2009; 114: Abstract 131.

25. РОЕМС-синдром:

обзор литературы и описание клинических наблюдений М.А. ПИРАДОВ, Н.А. СУПОНЕВА, М.А. ГИНЗБЕРГ, С.С. НИКИТИН, Е.Ю. ВАРЛАМОВАЗ, В.В. РЫЖКОЗ, С.В. СЕМОЧКИН⁴, Д.М. МЕРКУЛОВА.

26. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26:2317-2325. Copyright (2012). Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124:2325-32.

27. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management Angela Dispenzieri. First published: 12 July 2017. Robert A. Kyle Hematologic Malignancies Fund; Predolin Foundation the JABBS Foundation; Andrew & Lillian A. Posey Foundation

28. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once- versus twice- weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115:3416-3417.

29. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma *Blood* 2015; 125: 3076– 3084

30. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114(9):1729-1735.

31. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell

transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:29-38.

32. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab þ bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTd in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: CASSIOPEIA Part 1 results. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 15):8003.

33. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136:936- 945.

34. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1503- 1512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456369>

35. Mark T, Stern J, Furst JR, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:795-798.

36. William A.Wood, Julia Whitley, Dominic Moore, Andrew Sharf, Robert Irons, Kamakshi Rao, Jonathan Serody, Jay Coghill, Donald Gabriel, Thomas Shea. Chemomobilization with Etoposide is Highly Effective in Patients with Multiple Myeloma and Overcomes the Effects of Age and Prior Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 141-146 (2011) _ 2011 American Society for Blood and Marrow Transplantation.

37. Moreau P, Facon T, Attal Met al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimen for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002 99:731735.

38. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S, Bracy D, Salmon S, Jacobson J, Crowley J, Tricot G.

39. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2039-2051.

40. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e456-e468

41. Stadtmauer E, Krishnan A, Pasquini M, et al. Tandem autologous stem cell transplants (auto-auto) with or without maintenance therapy versus single autologous transplant followed by HLA-matched sibling non- myeloablative allogeneic stem cell transplant (auto-allo) for patients (pts) with high risk (HR) multiple myeloma (MM):

Results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT-CTN) 0102 trial [abstract]. *Blood* 2010;116: 58)

42. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:253-264.

43. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-917

44. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5101-5109

45. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371: 906–917.

46. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378:518-528.

47. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:132-141

48. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:2104- 2115.)

49. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123-2132

50. Moreau P., Masszi T., Grzasko N., al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma *N. Engl. J. Med*. 2016;374(17):1621-1634

51. Moreau P., Masszi T., Grzasko N., al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma *N. Engl. J. Med*. 2016;374(17):1621-1634

52. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-152

53. Stewart AK, Siegel D, Ludwig H, et al. Overall Survival (OS) of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd): Final Analysis from the Randomized Phase 3 Aspire Trial. *Blood*. 2017;130:743

54. Lonial S, Weiss BM, Usmani S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1551–1560

55. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2016;34 (15 suppl): Abstract LBA4

56. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. An open-label, randomised phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide

- and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): POLLUX. *Haematologica*. 2016;101(s1): Abstract LB2238
57. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373 (7):621-631
 58. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-66
 59. Ludwig H, Kasparu H, Griel R, et al. Treatment with Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone (BBD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Shows Significant Activity and Is Well Tolerated. *Blood*. 2012;120: Abstract 943
 60. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. Dadacaridou M1, Papanicolaou X, Maltesas D, Megalakaki C, Patos P, Panteli K, Repousis P, Mitsouli-Mentzikof C.
 61. Srikanth M, Davies FE, Wu P, et al. Survival and outcome of blastoid variant myeloma following treatment with the novel thalidomide containing regime DT-PACE. *Eur J Haematol* 2008;81:432-436
 62. Moreau P., Usmani S.Z., Garfall A.L. et al. Updated results from MajesTEC-1: phase 1/2 study of Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138(S1):896. DOI: 10.1182/blood-2021-147915.
 63. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Jul;22(7):e526-e531. doi: 10.1016/j.clml.2022.01.014. Epub 2022 Feb 4. Guidance for Use and dosing of Selinexor in Multiple Myeloma in 2021: Consensus From International Myeloma Foundation Expert Roundtable A K Nooka 1, L J Costa 2, C J Gasparetto 3, P G Richardson 4, D S Siegel 5, A Chari 6, S Lentzsch 7, S Jagannath 6, J Mikhael 8
 64. Target Oncol 2021; 16(5): 675–686. Published online 2021 Aug 5. doi: 10.1007/s11523-021-00827-0 Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma; Springer Nature, Private Bag 65901, Mairangi Bay, Auckland, 0754 New Zealand, James E. Frampton.
 65. Morgan GJ, Davies F, Gregory W, et al. Defining the biological subgroup of multiple myeloma patients which benefits maximally from the overall survival (OS) benefit associated with treatment with zoledronic acid (ZOL) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29.
 66. Lindsley H, Teller D, Noonan B, et al. Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. A reversible, concentration-dependent aggregation of the myeloma protein. *Am J Med* 1973; 54: 682-688.
 67. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-1699.
 68. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
 69. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive

care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2014; 32:587-600.

70. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma. www.nccn.org.

\

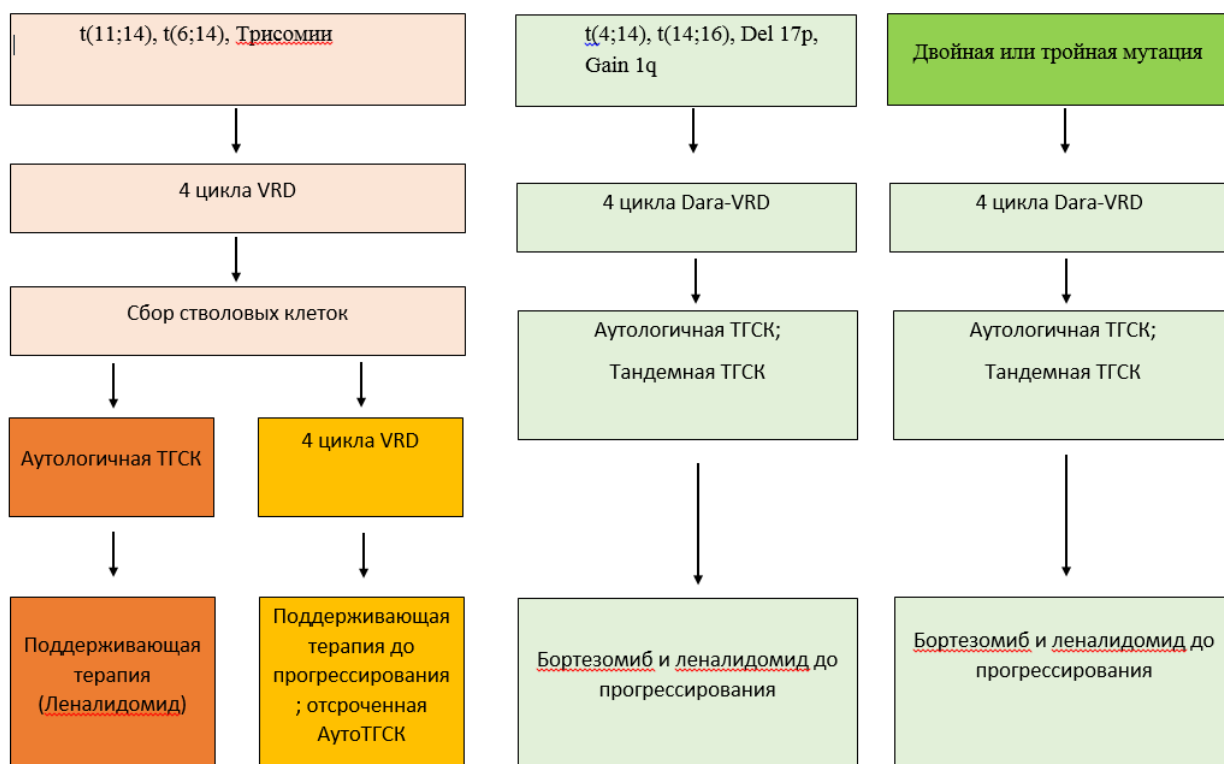
Приложение 1

Критерии ответа на лечение Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) с включением критерий минимальной резидуальной болезни (MRD) [21]:

Субкатегория ответа	Критерии ответа
IMWG MRD критерии	
Устойчивый МОБ-негативный ответ	Отсутствие остаточной болезни (МОБ-негативный статус) в костном мозге по NGF (next generation flow, методом проточной цитометрии) и NGS (next generation sequencing, методом секвенирования) как минимум 1 раз в год .
МОБ-негативный ответ по данным NSF (next generation flow, методом проточной цитометрии)	Отсутствие фенотипически aberrantных клональных плазматических клеток в костномозговом аспирате с минимальной чувствительностью 1 на 10^5 ядродержащих клеток или выше
МОБ-негативный ответ по данным NGS (next generation sequencing, методом секвенирования)	Отсутствие по NGS клональных плазматических клеток в костномозговом аспирате, как минимум в двух исследованиях с минимальной чувствительностью 1 на 10^5 ядродержащих клеток или выше
Картина ПЭТ-КТ и + МОБ негативность	МОБ-негативный статус с помощью NSF или NGS плюс отсутствие накопления по ПЭТ-КТ

Приложение 2

Определения тактики лечения в зависимости от генетических перестроек для кандидатов на ТГСК



СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВТБ С ПОМОЩЬЮ ШКАЛЫ IMPEDE ИЛИ SAVED

Шкала IMPEDE для стратификации риска (присваиваются баллы)			
Индивидуальные факторы риска	Баллы	Факторы риска, связанные с миеломой	Баллы
Положительные факторы			
Центральный венозный катетер	+2	Иммуномодулятор (ИМ)	+4
Перелом костей таза, компонентов тазобедренного сустава или бедренной кости	+4	Препарат, стимулирующий эритропоэз	+1
Ожирение (ИМТ ≥ 25)	+1	Дексаметазон в низких дозах	+2
Предшествующая ВТБ	+5	Дексаметазон в высоких дозах	+4
		Доксорубин или многокомпонентная химиотерапия	+3
Отрицательные факторы			
Этническая/расовая принадлежность = азиат / уроженец тихоокеанских островов	-3		
Текущая профилактика тромбоза: профилактика НМГ (низкомолекулярным гепарином) или аспирином	-3		
Текущая профилактика тромбоза: терапевтические дозы НМГ или варфарина	-4		

Шкала SAVED для стратификации риска	
Переменная	Баллы
Хирургическое вмешательство в течение 90 дней	+2
Азиатское происхождение	-3
ВТБ в анамнезе	+3
Возраст ≥ 80 лет	+1
Дексаметазон (доза по схеме лечения)	
• Стандартная доза (120–160 мг/цикл)	+1
• Высокая доза (> 160 мг/цикл)	+2

ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (ВТБ) ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВТБ	
≤ 3 баллов по шкале IMPEDE или < 2 баллов по шкале SAVED	≥ 4 баллов по шкале IMPEDE или ≥ 2 баллов по шкале SAVED
Аспирин 81–325 мг один раз в сутки	- НМГ (эквивалентно 40 мг эноксапарина в сутки) ИЛИ - Ривароксабан 10 мг в сутки ИЛИ - Апиксабан 2,5 мг два раза в сутки ИЛИ - Фондапаринукс 2,5 мг в сутки ИЛИ - Варфарин (целевое МНО 2,0–3,0)

Приложение 4

ФАКТОРЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

	Дополнительные факторы, указывающие на высокий риск при ММ
Цитогенетические аномалии	• t(4;14) • t(14;16) • Del (17p)/ моносомия 17 • p53 мутация • Gain 1q • МУС транслокация • Тетрасомия
Другие факторы риска	• Экстрamedулярное заболевание • Циркуляция плазматических клеток • Высокая плазмоклеточная пролиферация • Почечная недостаточность • Тромбоцитопения • Высокий уровень СЛЩ • Лимфопения • Повышения ЛДГ

Приложение 5

Выбор препаратов для лечения ММ у пациентов с коморбидностью

Условие	Рекомендации по выбору терапии
Почечная недостаточность	Предпочтительны бортезомиб содержащие режимы Необходима коррекция дозы в случае использования леналидомида
Полинейропатия	Избегать или редуцировать дозу бортезомиба
Нарушения сердечного ритма	С осторожностью талидомид и высокие дозы дексаметазона, антрациклины
Диабет	С осторожностью высокие дозы кортикостероидов
Психиатрические заболевания, нарушения поведения	С осторожностью высокие дозы кортикостероидов

Поражение костного мозга с костномозговой недостаточностью	С осторожностью миелотоксические препараты, возможно использование монотерапии дексаметазоном
Иммунодефицит	С осторожностью миелотоксические и иммуносупрессивные препараты
Плохая комплаентность или когнитивные нарушения	Решение о терапии в условиях круглосуточного стационара