

Клинические рекомендации

Множественная миелома

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C90.0**

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения:

Разработчики клинических рекомендаций:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
- Региональная общественная организация "Общество онкогематологов"
- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"

Оглавление

Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	9
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
1.6.1 Множественная миелома, осложненная почечной недостаточностью.	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	16
2.1 Жалобы и анамнез	17
2.2 Физикальное обследование	17
2.3 Лабораторные диагностические исследования	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования	21
2.5 Иные диагностические исследования.....	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	23
3.1 Показания к началу терапии и определение стратегии лечения.....	23
3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет)	24
3.3 Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ, кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК.....	29
3.3.1 Индукционный этап терапии.....	29

3.3.2 Трансплантационный этап.....	31
3.3.3 Этап консолидирующего лечения.....	33
3.4 Лечение рецидивов ММ.....	35
3.4.1 Лечение рецидива ММ, не отягощенного двойной рефрактерностью.....	36
3.4.2 Лечение рецидива ММ, отягощенного двойной рефрактерностью	44
3.5 Лечение больных ММ с почечной недостаточностью.....	48
3.6 Сопутствующая и сопроводительная терапия.....	51
3.7 Определение эффективности лечения	53
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	53
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	54
6. Организация оказания медицинской помощи	55
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	57
Критерии оценки качества медицинской помощи	60
Список литературы.....	62
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	72
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	74
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	77
Приложение А3.1 Схемы лекарственного лечения множественной миеломы	77
Приложение А3.2. Рекомендации по коррекции дозы леналидомида** в зависимости от клиренса креатинина.	85
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	86
Приложение В. Информация для пациента	88

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	89
--	----

Список сокращений

- CD** – режим иммунохимиотерапии, включающий циклофосфамид** и преднизолон**
- CRAB** – совокупность органных повреждений при симптоматической множественной миеломе: гиперкальциемия, дисфункция почек, анемия, повреждения костей
- CVD** – режим иммунохимиотерапии, включающий циклофосфамид**, бортезомиб** и дексаметазон**
- Dara-Rd** – режим иммунохимиотерапии, включающий даратумумаб**, леналидомид** и дексаметазон**
- Dara-VD** – режим иммунохимиотерапии, включающий даратумумаб**, бортезомиб** и дексаметазон**
- Dara-VMP** – режим иммунохимиотерапии, включающий даратумумаб**, мелфалан**, бортезомиб** и преднизолон**
- DCEP** – режим химиотерапии, включающий циклофосфамид**, этопозид**, цисплатин** и дексаметазон**
- DHAP** – режим химиотерапии, включающий цисплатин**, цитарабин**, дексаметазон**
- EloRd** – режим иммунохимиотерапии, включающий элотузумаб**, леналидомид** и дексаметазон**
- EloPd** – режим иммунохимиотерапии, включающий элотузумаб**, помалидомид** и дексаметазон**
- Ig** – иммуноглобулин
- IMWG** – Международная группа по изучению множественной миеломы
- IsaPd** - режим иммунохимиотерапии, включающий изатуксимаб**, помалидомид** и дексаметазон**
- ISS** – международная система стадирования (International Staging System – ISS)
- IxaRd** – режим иммунохимиотерапии, включающий иксазомиб**, леналидомид** и дексаметазон**
- KRd** – режим иммунохимиотерапии, включающий карфилзомиб**, леналидомид** и дексаметазон**
- MP** – режим химиотерапии, включающий мелфалан** и преднизолон**
- MPR** – режим иммунохимиотерапии, включающий мелфалан**, леналидомид** и преднизолон**
- PAD** – режим иммунохимиотерапии, включающий доксорубицин**, бортезомиб** и дексаметазон**

Pom + dex – режим иммунохимиотерапии, включающий помалидомид** и дексаметазон**

Rd – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид** и дексаметазон**

RD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид** и дексаметазон**

R-ISS – пересмотренная (revised) международная система стадирования

VBMCP (M2) – режим химиотерапии, включающий винкристин**, кармустин**, мелфалан**, циклофосфамид** и преднизолон**

VCD – режим иммунохимиотерапии, включающий циклофосфамид**, бортезомиб** и дексаметазон**

VCP – режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб**, циклофосфамид** и преднизолон**

VD – режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб** и дексаметазон**

Vel + PLD – режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб** и пегилированный липосомальный доксорубин**

VMP – режим иммунохимиотерапии, включающий мелфалан**, бортезомиб** и преднизолон**

VRD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид**, бортезомиб** и дексаметазон**

ABK – антагонисты витамина K

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВДП – выживаемость до прогрессии

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГКС – глюкокортикоиды

Г-КСФ** – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (L03AA Колониестимулирующие факторы по АТХ классификации)

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

Kd – режим иммунохимиотерапии, включающий карфилзомиб** и дексаметазон**

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения

МЕ – международная единица
ММ – множественная миелома
МНО – международное нормализованное отношение
МОБ – минимальная остаточная болезнь
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМГ – низкомолекулярные гепарины (В01АВ Группа гепарина)
НФГ – нефракционированный гепарин (В01АВ Группа гепарина)
ОВ – общая выживаемость
ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
п/к – подкожно
ПВ – протромбиновое время
ПК – плазматические клетки
ПО – противоопухолевый ответ
ПР – полная ремиссия
ПХТ – полихимиотерапия
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
КТ – компьютерная томография
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СЛЦ – свободные легкие цепи (иммуноглобулинов)
СР – режим химиотерапии, включающий циклофосфамид** и преднизолон**
ТВ – тромбиновое время
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ХТ – химиотерапия
ЧР – частичная ремиссия
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭхоКГ – эхокардиография

****** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

Множественная миелома – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмноклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

Плазматическая клетка – конечный этап дифференцировки В-лимфоцита. Функциональная активность – участие в формировании гуморального иммунитета, продукция антител.

Моноклональный иммуноглобулин – иммуноглобулин одного класса, который синтезируется в избыточном количестве опухолевой плазматической клеткой. Структура иммуноглобулина при этом не нарушена, но синтез иммуноглобулина или отдельных компонентов превосходит уровень физиологической потребности.

Моноклональная гаммапатия – состояние, характеризующиеся присутствием иммуноглобулина одного класса.

М-градиент – узкая, четко очерченная полоса на электрофореграмме, которую образуют моноклональные иммуноглобулины.

Ремиссия – период течения заболевания, который характеризуется значительным ослаблением или полным исчезновением симптомов заболевания, в том числе по данным выполненных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Рецидив – возврат клиники заболевания, в том числе и по данным лабораторных и инструментальных методов исследований.

Общая выживаемость – рассчитывается от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента.

Выживаемость без прогрессирования – рассчитывается от даты начала лечения до прогрессирования болезни или смерти от любой причины.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Множественная миелома (ММ) или плазмоклеточная миелома (в редакции ВОЗ 2017 г.) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Патогенетически решающим фактом является длительная, хроническая антигенная стимуляция после вирусных инфекций или других хронических заболеваний, длительного воздействия токсических веществ и радиации [2–5]. В результате длительной серии генетических событий формируется патологический клон В-клеток, способных к дифференцировке до ПК, но продуцирующих нефункциональный иммуноглобулин. Биологические и клинические особенности ММ связаны с генетическими aberrациями, такими как перестройка локусов генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), а также хромосомные делеции, мутации соматических генов и хромосомная гипердиплоидия с участием нечетного числа хромосом. Наличие значительного количества различных генетических нарушений обуславливает высокую вариабельность течения болезни [2,6–8].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших – ≈70 лет, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C90.0 – множественная миелома

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Множественная миелома классифицируется по стадиям и по факторам риска.

Распространенной системой стадирования является классификация В. Durie и S. Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 1) [10], которая была заменена на международную

систему стадирования (International Staging System – ISS) [11], пересмотренную в 2014 г. [12].

Таблица 1. Стадирование ММ по системе В. Durie, S. Salmon

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/\text{м}^2$
I	Совокупность следующих признаков: 1. Уровень гемоглобина >10 г/дл 2. Нормальный уровень кальция сыворотки 3. Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения 4. Низкий уровень М-протеина: а) IgG <50 г/л; б) IgA <30 г/л Белок Бенс-Джонса <4 г/сут	$<0,6$ (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	$0,6-1,2$ (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: • Уровень гемоглобина $<8,5$ г/дл • Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения • Множественные поражения костей (>3 литических очагов) • Высокий уровень М-протеина: ○ IgG >70 г/л; ○ IgA >50 г/л • Белок Бенс-Джонса >12 г/сут	$>1,2$ (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

- А – нормальная (креатинин сыворотки <177 мкмоль/л или 2 мг/дл).
- В – сниженная (креатинин сыворотки ≥ 177 мкмоль/л или 2 мг/дл).

Классификация ISS основана на важном прогностическом значении сочетания $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 2) [11].

Таблица 2. Стадирование множественной миеломы по системе ISS

Стадия	Показатели	Медиана ОБ, мес
I	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ г/дл	62
II	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $<3,5$ г/дл или $\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $3,5-5,5$ мг/л	44
III	$\beta 2$ -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л	29

В 2014 г. ISS была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей β 2-микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (табл. 3) [12].

Таблица 3. Пересмотренная международная система стадирования ММ

Прогностический фактор	Критерии
Стадии ISS I II III	β 2-микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л, альбумин $\geq 3,5$ г/дл Критерии не соответствуют I или III стадиям β 2-микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л
Цитогенетические аномалии по FISH Высокий риск Стандартный риск	Наличие del 17p и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16) Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
ЛДГ Норма Высокий уровень	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
Новая модель стратификационного риска ММ Стадии R-ISS I II III	ISS-стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS ISS стадия III + цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

Второй пересмотр международной системы стадирования проведен в 2022 году (R2-ISS). Учитывая результаты проведенного многоцентрового исследования, авторы выделили основные факторы риска, совокупность которых влияла на продолжительность выживаемости больных ММ.

Система стадирования основана на оценке таких параметров как стадия ISS, активность ЛДГ, цитогенетические аномалии, включая del(17p), t(4;14) 1q+ (таблица 4).

При этом каждому из представленных факторов присваиваются соответствующие баллы, которые суммируются и по их совокупности определяется стадия заболевания или группа риска [13].

Таблица 4. Второй пересмотр международной системы стадирования ММ (R2-ISS, 2022 г.)

Стадия по R2-ISS (риск)	Сумма баллов	Факторы прогноза и соответствующие баллы	Пятилетняя ВБП, %	Пятилетняя ОВ, %
I (низкий риск)	0	ISS II – 1 балл ISS III – 1,5 балла del(17p) – 1 балла ↑ ЛДГ – 1 балл t(4;14) – 1 балл 1q – 0,5 балла	55	88
II (низкий промежуточный)	0,5 - 1		40	75
III (промежуточный высокий)	1,5-2,5		25	56
IV (высокий)	3-5		17	37
ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.				

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере определяются инфильтрацией костного мозга ПК и органными повреждениями. Клинические признаки ММ проявляются симптомами, обусловленными костными повреждениями (боли в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, радикулярные боли), гиперкальциемией (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота), почечной недостаточностью (тошнота, рвота, недомогание, слабость), амилоидозом (периферическая нейропатия, отеки, органомегалия), инфильтрацией миеломными клетками костного мозга (анемия, геморрагический синдром), снижением уровня нормальных иммуноглобулинов (частые инфекции, пневмонии), криоглобулинемией (синдром Рейно, акроцианоз), синдромом гипервязкости (одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения) [9].

Длительность заболевания до появления первых клинических симптомов может составлять от нескольких месяцев до ≥ 2 –3 лет.

1.6.1 Множественная миелома, осложненная почечной недостаточностью.

Основная причина поражения почек при множественной миеломе – поражение структур нефрона моноклональными легкими цепями. Наиболее часто развивается миеломная нефропатия (33-57% от всех причин почечной недостаточности), реже AL-амилоидоз (21%) и болезнь отложения легких цепей (22%).

Миеломная нефропатия (цилиндр-нефропатия, cast-nephropathy) – морфологический вариант поражения почек при ММ, характеризующийся образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза.

Критерии миеломной нефропатии:

- креатинин >177 мкмоль/л (2 мг/дл) или СКФ <40 мл/мин;
- высокий уровень секреции СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки (более 500 мг/л);
- при иммуноэлектрофорезе мочи преобладает белок Бенс-Джонса (протеинурия переполнения, канальцевая).

Миеломная нефропатия – основная причина острого почечного повреждения при ММ. Повреждение почек усиливается при воздействии таких факторов как гиперкальциемия, дегидратация, применение аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов, внутривенном введении контрастных средств. Для диагностики острого почечного повреждения рекомендовано использовать критерии RIFLE или AKIN (табл. 5).

Таблица 5. Диагностика острого почечного повреждения (критерии RIFLE и AKIN)

Критерии по креатинину и СКФ		Критерии по темпу диуреза
RIFLE	AKIN	RIFLE и AKIN
Стадия R (риск) Увеличение концентрации креатинина $\geq 50\%$ или снижение СКФ $>25\%$ от исходного значения	Стадия I Увеличение концентрации креатинина $\geq 50\%$ или более 0,3 мг/дл (26,4 мкмоль/л) от исходного значения	менее 0,5 мл/кг/час в течение 6 часов
Стадия I (повреждение) Увеличение концентрации креатинина $\geq 100\%$ или снижение СКФ $>50\%$ от исходного значения	Стадия II Увеличение концентрации креатинина $\geq 100\%$ от исходного значения	менее 0,5 мл/кг/час в течение 12 часов
Стадия F (недостаточность) Увеличение концентрации креатинина $\geq 200\%$ или снижение СКФ $>75\%$ от	Стадия III Увеличение концентрации креатинина $\geq 200\%$ от исходного значения или содержание креатинина в	менее 0,3 мл/кг/час в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов

Критерии по креатинину и СКФ		Критерии по темпу диуреза
RIFLE	AKIN	RIFLE и AKIN
исходного значения или содержание креатинина в сыворотке более 4 мг/дл (≥ 354 мкмоль/л) с быстрым повышением более 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л)	сыворотке более 4 мг/дл (≥ 354 мкмоль/л) с быстрым повышением более 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) или необходимость заместительной почечной терапии	
Стадия L (утрата) Полная утрата функции почек (необходимость заместительной почечной терапии) более 4-х недель		
Стадия E (конечная стадия заболевания почек) Необходимость заместительной почечной терапии более 3-х мес.		

У пациентов со стабильной функцией почек стадию хронической болезни почек определяют на основании скорости клубочковой фильтрации, определяемой по формулам MDRD или CKD-EPI (табл. 6).

Таблица 6. Классификация хронической болезни почек

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/1,73 м ²
1	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
2	Минимальное снижение СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	Почечная недостаточность	<15 или диализ

Острое почечное повреждение вследствие миеломной нефропатии является показанием к немедленному началу специфической терапии, поскольку улучшение

функции почек возможно только при редукции опухоли. Следует использовать терапевтические схемы, которые позволяют достигнуть быстрого и максимального гематологического и почечного ответов. При необходимости терапию проводят одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом, при этом все препараты вводятся в полных дозах после сеанса гемодиализа или в междиализные дни.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

В настоящее время диагноз **тлеющей миеломы** согласно рекомендациям IMWG 2014 устанавливаются при обязательном выявлении двух следующих признаков [14]:

- сывороточный М-компонент (IgG или IgA) ≥ 30 г/л или белок Бенс-Джонса в моче ≥ 500 мг/сут и/или 10—60% клональных плазматических клеток в костном мозге;
- отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией или амилоидозом.

При установлении диагноза **симптоматической ММ** должны быть обнаружены 10% и более плазматических клеток в костном мозге и/или плазмоклеточная инфильтрация в биопсийном материале пораженной ткани при обязательном наличии как минимум одного критерия CRAB и/или SLiM, в том числе [14]:

1. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией (критерии CRAB):

- гиперкальциемия (сывороточный кальций на 0,25 ммоль/л или на 1 мг/дл превышающий верхнюю границу нормальных значений, или $> 2,75$ ммоль/л, или > 11 мг/дл);
- почечная недостаточность (клиренс креатинина < 40 мл/мин или креатинин сыворотки > 177 мкмоль/л, или > 2 мг/дл);
- анемия (гемоглобин на 20 г/л ниже нормальных значений или ниже 100 г/л);
- поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии, КТ или ПЭТ/КТ; при плазмоклеточной инфильтрации костного мозга менее 10% должно выявляться более 1 очага поражения костей для проведения дифференциальной диагностики с солитарной плазмоцитомой с минимальным вовлечением костного мозга).

2. При отсутствии симптомов комплекса «CRAB» - наличие как минимум одного маркера опухолевой активности (критерии SLiM):

- более 60% плазматических клеток в костном мозге;
- соотношение вовлеченных/невовлеченных СЛЦ сыворотки более 100;
- более 1 очага инфильтрации костного мозга по результатам МРТ: каждый очаг должен быть в диаметре не менее 5 мм.

2.1 Жалобы и анамнез

- У всех пациентов с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме **рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для верификации диагноза [1, 15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2 Физикальное обследование

- У всех пациентов с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической, определение общего состояния по шкале ECOG, а также осмотр миндалин и полости рта для уточнения распространенности и тяжести течения заболевания [1, 15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), а также осмотреть миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя оценку доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, выработки адекватной терапевтической тактики и/или (в случае ранее проведенной терапии) при развитии нежелательных явлений лечения выполнить следующие лабораторные исследования:
 - Общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня общего гемоглобина, эритроцитов тромбоцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов в крови, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследованием скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [1,14,16];
 - общий (клинический) анализ мочи [1,14,16];
 - определение количества белка в суточной моче [1,14,16];
 - анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего билирубина, общего кальция, калия в крови, определение активности лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в крови) [1,14,16];

- коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: *протромбин, определение международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время, исследование уровня фибриногена в крови, определение тромбинового времени в крови* [1,14,16,17].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** исследование скорости клубочковой фильтрации расчетным методом по формулам СКД-EPI или MDRD для уточнения состояния функции почек и определения необходимости модификации терапии или доз препаратов при наличии почечной недостаточности и/или определения показаний к назначению гемодиализа [1,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию выполнить следующие обследования:

- определить соотношение белковых фракций в крови (кроме пациентов с несекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей) и моче методом электрофореза с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов [1,14,16,18,19];

- Исследование уровня бета-2-микроглобулина в крови при диагностике ММ для стадирования согласно международной классификации [1,14,16,18,19];

- исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и суточной моче методом иммунофиксации с количественным определением концентрации М-градиента [1,14,16,19].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *характерным для ММ является увеличение содержания общего белка в сыворотке крови. При электрофорезе белков сыворотки крови М-градиент определяется у 80% пациентов ММ в виде пика, при иммунофиксации – у 93%. Физические особенности парапротеинов лежат в основе синдрома гипервязкости, вероятность которого возрастает с увеличением содержания парапротеинов в плазме крови.*

Нередко у пациентов с ММ выявляется экскреция патологического белка с мочой. Эти случаи относят к миеломе Бенс-Джонса. Для скрининга протеина (необходим сбор мочи в течение 24 ч) также используют электрофорез и иммунофиксацию.

На основании концентрации парапротеинов определяется стадия ММ (см. раздел 1.5. Классификация ММ), а также глубина ответа на последующую противоопухолевую терапию (см. раздел 3.7. Определение эффективности лечения).

Иммунофиксацию необходимо выполнять, даже если при электрофорезе крови характерный пик не выявлялся. Она проводится с целью уточнения моноклональной природы М-градиента, обнаруженного в ходе электрофореза белковых фракций, и его типирования (определения, какие типы тяжелых и легких цепей входят в его состав).

- Всем пациентам с несекретирующей, олигосекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей, а также при диализзависимой почечной недостаточности, при подозрении на заболевание, при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, при контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение содержания СЛЦ каппа и лямбда в крови для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию [1, 14, 16, 20].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: включение метода определения СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке крови в план обследования пациентов с предполагаемой моноклональной гаммапатией позволяет увеличить диагностическую чувствительность имеющихся методов определения парапротеина, а также проводить мониторинг пациентов с ММ.

Анализ СЛЦ иммуноглобулинов у пациентов с ММ приобретает особое значение в прогнозировании ремиссии, поскольку противоопухолевый ответ по результатам их определения наступает раньше по сравнению с результатами стандартных иммунохимических исследований.

- Всем пациентам с подозрением на ММ или ММ, выявленной при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов системы MNS для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, при контрольных обследованиях и

при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови с целью уточнения необходимости терапии или профилактики реактивации вирусного гепатита [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при подозрении на заболевание при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусам иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) и ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить получение цитологического препарата КМ путем пункции (стеральная пункция), с последующим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), а при необходимости исследованием биологического материала (костный мозг) методом проточной цитофлуориметрии для подтверждения и формулирования диагноза [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, а также для оценки костномозгового кроветворения перед сбором СКК или при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить получение гистологического препарата костного мозга (КМ) (трепанобиопсию) и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (при необходимости с применением иммуногистохимических методов) для подтверждения и формулирования диагноза. [21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Всем пациентам с впервые выявленной ММ, а также при 1 и 2-м рецидивах **рекомендуется** выполнить цитогенетическое исследование ПК (молекулярно-цитогенетическое исследование FISH-метод) для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), t(6;14), del 17p13, t(11;14), плоидности и изменений хромосомы 1 [12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: мутации *t(4;14)*, *t(14;16)* и *del17p* включены в пересмотренную систему стадирования ММ R-ISS как относящиеся к высокому риску, поэтому они должны оцениваться у всех пациентов ММ при установлении диагноза. В случае выполнения цитогенетического исследования методом FISH в дебюте заболевания при констатации первого и последующих рецидивов ММ исследуется наличие только вторичных цитогенетических аномалий (*del17p*, пloidности и изменений хромосомы 1) и только в случае если они не выявлялись в дебюте ММ.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при установке диагноза ММ/перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмоцитом с определением их размеров [1, 22].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам при установке диагноза ММ или непосредственно перед началом терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания при невозможности выполнить КТ/низкодозную КТ костей скелета **рекомендуется** выполнить рентгенологическое исследование костей: рентгенографию (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости) для уточнения наличия и распространенности поражения костей [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам при установке диагноза ММ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания в качестве альтернативы КТ всего скелета для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмоцитом с определением их размеров рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ (Позитронная эмиссионная томография костей, совмещенная с компьютерной томографией всего тела) [23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при планировании этапа высокодозного лечения с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (ауто-ТГСК) динамика опухолевого процесса по данным ПЭТ/КТ имеет прогностическое значение.

- Всем пациентам с подозрением на тлеющую миелому или на солитарную плазмоцитому, а также при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга) **рекомендуется** выполнение магнитно-резонансной томографии всех отделов позвоночника и органов малого таза [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с верифицированной ММ перед началом терапии **рекомендуется** для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, определения необходимости профилактики или лечения соответствующей коморбидности выполнить следующие исследования [1]:

- регистрацию электрокардиограммы;
- эхокардиографию (по показаниям);
- ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (по показаниям);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (по показаниям);
- прицельную рентгенографию или КТ органов грудной полости;
- эзофагогастродуоденоскопию (по показаниям).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с верифицированной ММ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевого лечения, перед началом терапии **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) соответствующего врача-специалиста (врач-кардиолог, врач-невропатолог, врач-оториноларинголог, врач-нефролог и др.) первичный [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

Не применяются.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

3.1 Показания к началу терапии и определение стратегии лечения

- Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется [24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с симптоматической ММ рекомендуется начало специфической противоопухолевой терапии [24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: тактика ведения пациентов моложе 65 лет и пожилых пациентов отличается. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с ММ без серьезной сопутствующей патологии в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией ауто-ТГСК. Пациентам старше 65 лет или молодым лицам с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо также учитывать сопутствующие заболевания пациента и осложнения ММ. При наличии клинически значимой кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклины.

Для лечения пациентов с почечной недостаточностью терапией выбора являются бортезомибсодержащие режимы с высокими дозами дексаметазона**. При наличии жизнеугрожающих состояний (клинически значимое кровотечение, некомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения) противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет)

- Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – **рекомендуется** лечение одной из программ с включением бортезомиба** – VMP, VD, VCD (описание режимов – см. приложение А3.1.) [25–32]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: в рандомизированном исследовании VISTA проведено сравнение эффективности комбинации мелфалана** и преднизолона** (MP) и комбинации бортезомиба** с мелфаланом** и преднизолоном** (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ [26]. Значительное преимущество схемы VMP по сравнению с MP, включая общую эффективность, частоту полных ремиссий (ПР), время до прогрессирования (ВДП), общую выживаемость (ОВ), позволило рассматривать схему VMP в качестве современной стандартной терапии 1-й линии пациентов с ММ, которым не планируется проведение ВДХТ с ауто-ТГСК. Продолжительность лечения по схеме VMP должна составлять не менее 9 циклов.

В двух рандомизированных исследованиях III фазы было показано, что еженедельное введение бортезомиба** вместо введения препарата 2 раза в неделю не снижает эффективности лечения, но позволяет значительно уменьшить частоту развития периферической полинейропатии [27, 28]. Программу VMP с введением бортезомиба** 1 раз в неделю рекомендуется использовать у пожилых пациентов ММ как предпочтительную.

С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба** при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того, подкожное введение бортезомиба** вместо внутривенного существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

Эффективным методом ведения «первичных» пациентов ММ является сочетание бортезомиба** с дексаметазоном** (VD) [29].

Поддерживающая терапия бортезомибом** увеличивает частоту ПР, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ВДП. Поскольку убедительных данных об увеличении ОВ нет, согласно рекомендациям ESMO поддерживающая терапия пожилым пациентам не рекомендуется [16].

- Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к

применению бортезомиба** **рекомендуется** проведение терапии комбинациями с включением леналидомида** (Rd, MPR) (описание режимов – см. приложение А3.1.) [25, 33–36].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: в рандомизированном исследовании *FIRST* [34,35] показано, что длительная непрерывная терапия по схеме Rd улучшает ВБП по сравнению с фиксированным числом курсов Rd длительностью 18 мес. Так, в группе пациентов, получавших терапию Rd непрерывно, медиана ВБП составила 26 мес, а показатель 4-летней ВБП – 33%, в то время как при лечении Rd-18 эти показатели равнялись 21 мес. и 14% соответственно. При этом в группе пациентов, получавших длительно схему Rd и достигших ПР или очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР), 4-летняя ВБП составила 75%.

В двух проспективных рандомизированных исследованиях изучали эффективность трехпрепаратной схемы мелфалан**/преднизолон**/леналидомид** (MPR) по сравнению со схемой мелфалан**/преднизолон** (MP) [36]. Преимущество ВБП было отмечено в случае применения MPR с последующим длительным назначением леналидомида** (схема MPR-R). Однако различий в показателях ОВ достигнуто не было.

- Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ауто-ТГСК – **рекомендуется** лечение одной из программ с включением даратумумаба** - DaraVMP, Dara-Rd (описание режимов – см. приложение А3.1.) [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Применение даратумумаба** в комбинации с другими таргетными агентами (бортезомиб** или леналидомид**) в рамках рандомизированных клинических исследований характеризовалось достоверным увеличением частоты общего ответа, значимым улучшением параметров ВБП и ОВ. На основании полученных данных экспертные организации рассматривают применение комбинаций с даратумумабом** в первой линии терапии в качестве приоритетных схем лечения.

В Российской Федерации зарегистрирована внутривенная и подкожная формы даратумумаба. Подкожная форма даратумумаба может быть применена в качестве альтернативы внутривенной на основании результатов исследования по оценке биоэквивалентности двух форм. В рандомизированном, открытом, контролируемом исследовании III фазы COLUMBA оценивалась эффективность и фармакокинетика

подкожного даратумумаба по сравнению с внутривенной формой у взрослых пациентов с ММ, которые получили ≥ 3 предыдущих линий терапии [39].

Частота общего ответа составила 41,1% в группе пациентов, получивших подкожный даратумумаб и 37,1% в группе внутривенного введения (ОР = 0,89 95% [ДИ 1,11 (0,89-1,37)], что соответствует критериям сопоставимой эффективности. Результаты достижения ЧОО были единообразными во всех предварительно определенных подгруппах, включая массу тела. В группе п/к даратумумаба наблюдалось статистически значимое снижение частоты ИР (инфузионных реакций), ключевой вторичной конечной точки (п/к даратумумаб: 12,7%; в/в даратумумаб**: 34,5%; ОР = 0,28 [95% ДИ: 0,18 - 0,44]; $p < 0,0001$) [39,40]. В целом, подкожная фиксированная доза даратумумаба 1800 мг имеет профиль пользы/риска, совместимый с внутривенной формой в дозе 16 мг/кг, в то время как форма для п/к введения снижает нагрузку на лечение пациентов вследствие короткой продолжительности введения [39,40].

- Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – рекомендуется добавление даратумумаба** к программе Rd (описание режимов – см. приложение А3.1.) [37].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы изучалась эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба** к комбинации леналидомида** и дексаметазона** (Rd) у пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 49,7 мес. медиана ВВП в группе DRd еще не была достигнута и составила 34,4 месяца в группе Rd (ОР 0,54; 95% ДИ 0,43-0,67; $P < 0,0001$). Расчетная частота ВВП к 48 месяцам составила 60,2% в группе DRd и 38,2% в группе Rd. У пациентов с высоким цитогенетическим риском медиана ВВП составила 45,3 месяца в группе DRd и 29,6 месяца в группе Rd (ОР 0,57; 95% ДИ 0,33–1,00). Общий ответ в группе DRd составил 93%, а в контрольной группе – 82%, при этом полный и более глубокий ответ на терапию достигался значительно чаще в группе больных, получавших терапию Dara-Rd (51 и 29% соответственно), а также частота достижения МОБ-негативности при пороге чувствительности 10–5 была более чем в 3 раза выше в группе DRd (31 и 10% соответственно). У пациентов с высоким цитогенетическим риском частота МОБ-негативности была в 10 раз выше в группе DRd (23% и 2% соответственно).

- Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – в качестве альтернативной опции **рекомендуется** добавление даратумумаба** к программе VMP (описание режимов – см. приложение А3.1.) [38].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы изучали эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба** к комбинации бортезомиба**, мелфалана** и преднизолона** (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 27,8 мес. 30-месячная ВБП в группе DVMP составила 60%, а в группе VMP медиана ВБП была достигнута и составила 19,1 мес. (различия были статистически достоверны, $p < 0,0001$). Общий ответ в группе DVMP составил 91 %, а в контрольной группе – 74%, при этом полный и более глубокий ответ на терапию достигался значительно чаще в группе даратумумаба** (45 и 25% соответственно), а также частота достижения МОБ-негативности при пороге чувствительности 10–5 была более чем в 3 раза выше в группе DVMP (27 и 7% соответственно).

Добавление даратумумаба** к режиму VMP не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии была в 2 раза ниже в группе даратумумаба** (5% при применении DVMP и 10% при применении VMP). Инфузионные реакции, обусловленные введением даратумумаба**, отмечались у 27,7% пациентов и развивались в основном во время 1-го введения препарата.

- Пациентам старше 65 лет с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – в качестве индукционной терапии **рекомендуется** комбинированная терапия, включающая бортезомиб**, леналидомид ** и дексаметазон** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [41, 42]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: По данным международного рандомизированного исследования III фазы SWOG S0777 (N=523) по сравнению эффективности комбинации леналидомид**+бортезомиб**+дексаметазон** и леналидомид**+дексаметазон** (группа контроля) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой не подлежащих ауто-ТГСК, терапия RVd оказывала положительное влияние на такие показатели, как ВБП, ОВ и частота общего ответа.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое улучшение

ВБП в группе пациентов, получавших схему RVd. Продолжительность ВБП при лечении комбинацией RVd по сравнению с группой контроля составила 41 мес vs. 29 мес, соответственно ($p = 0,003$). Общй ответ в группе RVd составил 90,2% против 78,8% в группе пациентов, получавших Rd (отношение рисков, 0,528; $P = 0,006$ [ITT]; отношение рисков, 0,38; $p = 0,001$). Общая выживаемость в группе RVd не достигнута, а в группе контроля – 69 мес. ($p = 0,0114$). Медиана длительности ответа составила 50 мес. в группе RVd и 39 мес. в группе Rd ($p = 0,0175$).

- Пациентам, имеющим по крайней мере 1 неблагоприятный фактор (возраст ≥ 75 лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов), **рекомендуется** соответствующая редукция доз препаратов (табл. 7) [1, 43].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Таблица 7. Рекомендации по коррекция дозы препаратов для ослабленных пациентов (в индукции и при рецидиве).

Препарат	Дозы		
	0	1	2
Бортезомиб**	1,3 мг/м ² в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного цикла	#бортезомиб** 1,3 мг/м ² : 1-й курс — в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного цикла, далее — в 1, 8, 15 и 22-й дни 35-дневного цикла	#бортезомиб** 1,0 мг/м ² в 1, 8, 15 и 22-й дни 35-дневного цикла
Дексаметазон**	40 мг в день дни: 1, 8, 15, 22-й	20 мг в день дни: 1, 8, 15, 22-й	10 мг в день дни: 1, 8, 15, 22-й
Мелфалан**	0,25 мг/кг или 9 мг/м ² в 1—4-й дни каждые 4—6 нед	#мелфалан** 0,18 мг/кг или 7,5 мг/м ² в 1—4-й дни каждые 4—6 нед	#мелфалан** 0,13 мг/кг или 5 мг/м ² в 1—4-й дни каждые 4—6 нед
Леналидомид**	25 мг в 1—21-й дни	15 мг в 1—21-й дни	10 мг в 1—21-й дни
Преднизолон**	60 мг/м ² 1–4-й дни	30 мг/м ² 1–4-й дни	15 мг/м ² 1–4-й дни
Карфилзомиб**	20 мг/м ² дни 1,	20 мг/м ² цикл 1,	20 мг/м ² дни 1, 8, 15

	2, 8, 9, 15, 16 цикл 1, 27 мг/м ² с цикла 2	27 мг/м ² с цикла 2 дни 1, 8, 15	
Иксазомиб**	4 мг дни 1, 8, 15	3 мг дни 1, 8, 15	2,3 мг дни 1, 8, 15
Помалидомид**	4 мг в день дни 1-21	3 мг в день дни 1-21	2 мг в день дни 1-21

- Пациентам старше 75 лет с неудовлетворительным физическим состоянием, тяжелой сопутствующей патологией **рекомендуется** терапия комбинацией мелфалана** с преднизолоном** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [1, 44, 45].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.3 Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ, кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний **рекомендуется** проведение высокодозной консолидации, включающей 1 или 2 трансплантации ауто-ТГСК [46,47].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *Возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых пациентов возрастает риск трансплантат-ассоциированной летальности. Особенно это важно для возрастной категории старше 70 лет, при которой указанный риск может достигать 8%. Миеломная нефропатия (включая диализзависимую почечную недостаточность) не является противопоказанием для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Пациент может быть направлен в трансплантационный центр, располагающий возможностью проведения гемодиализа.*

3.3.1 Индукционный этап терапии

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии **рекомендуется** применять один из следующих режимов терапии (описание режимов – см. приложение А3.1.) [48–51]:

- Бортезомиб**/леналидомид ** /дексаметазон** (VRd)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Бортезомиб**/циклофосфамид**/дексаметазон** (VCd)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Бортезомиб**/доксорубицин**/дексаметазон** (PAd)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *триплеты, включающие бортезомиб**, считаются самыми эффективными режимами, так как имеют большую эффективность, чем VD. Во всех представленных схемах оптимальным является подкожное введение бортезомиба**.*

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии **рекомендуется** комбинированная терапия, включающая бортезомиб**, леналидомид ** и дексаметазон**. [50,51]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Результаты исследования PETHEMA GEM2012 подтвердили эффективность применения RVD в качестве индукционной терапии у пациентов с ВДММ, подлежащих ауто-ТГСК. Все пациенты, включенные в исследование, получали RVD в качестве индукции ремиссии с последующими однократной или tandemной ауто-ТГСК. Частота общего ответа ЧР после индукции составила 83,4%, а частота ПР – 33,4 %. После проведения ауто-ТГСК и консолидации, частота ПР увеличилась до 50%, МОБ-негативность констатирована в 65,9% случаев.*

*Исследование IFM 2009 представляло собой рандомизированное контролируемое открытое многоцентровое исследование III фазы, включавшее 700 пациентов с ВДММ, подлежащих ауто-ТГСК. Пациенты получали индукционную терапию, включавшую леналидомид**, бортезомиб** и дексаметазон** с последующей ауто-ТГСК в одной группе и без таковой в другой. Из числа пациентов в группе RVD + ауто-ТГСК (n = 350), доля, достигших ответа \geq ОХЧР, составила 88%; ПР - 59%. В группе пациентов, получивших RVD без последующей трансплантации, данные показатели составили 77% и 48%, соответственно. Медиана ВБП была значительно выше при RVD + ауто-ТГСК (50 месяцев) по сравнению с RVD без ауто-ТГСК (36 месяцев; $p < 0,001$).*

У пациентов, которым показана ауто-ТГСК, мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется проводить после 4 циклов терапии по схеме RVD.

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется выполнение ауто-ТГСК, при недостаточном ответе на индукционную терапию бортезомиб**- содержащими режимами (не достигнута по крайней мере ЧР после 4–6 циклов) **рекомендуется** применять 2-ю линию терапии [25, 52–54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: количество курсов индукционной терапии определяется противоопухолевым ответом на лечение и согласовывается с трансплантационным центром. Поскольку леналидомид** обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор ауто-ТГСК целесообразно выполнять после 4-го леналидомидсодержащего курса.

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии **не рекомендуется** применять схемы терапии, включающие мелфалан** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [1,55].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: мелфалан** обладает миелосупрессивным эффектом, что может оказывать негативное влияние на мобилизацию ауто-ГСК.

3.3.2 Трансплантационный этап

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР, ОХЧР или ЧР после индукционной терапии, **рекомендуется** выполнение мобилизации и сбора ГСК крови под лабораторным контролем количества стволовых кроветворных клеток в периферической крови и аферезном продукте методом проточной цитометрии для последующего выполнения ауто-ТГСК [1, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание противоопухолевых препаратов (чаще всего циклофосфамида** в дозе 2–4 г/м² с последующим назначением Г-КСФ и филграстим**) подкожно в дозе 5 мкг/кг/сут [56]. филграстим** может также применяться в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения (подкожно в дозе 10 мкг/кг/сут до афереза) [57]. При недостаточной эффективности мобилизации или при проведении ее повторно возможно включение в режим плериксафора – 0,24 мг/кг/сут подкожно за 6–11 ч до афереза, возможно применение плериксафора в течение 2–4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

При наличии возможности рекомендуется собирать ауто-ГСК в количестве, достаточном для выполнения двух трансплантаций.

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР, ОХЧР или ЧР после индукционной терапии, в случае успешного сбора ГСК крови **рекомендуется** выполнение ВДХТ мелфаланом** и последующей трансплантации ауто-ГСК [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: пациенты, достигшие ПР или ОЧХР (см. раздел 7 данных рекомендаций) после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве кандидатов на выполнение ауто-ТГСК, поскольку именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации высокодозным мелфаланом** (200 мг/м²) [58] и значительного увеличения выживаемости пациентов без признаков прогрессирования заболевания.

Интервал от мобилизации и сбора СКК до начала предтрансплантационного кондиционирования должен составлять от 2 до 4 нед. При выраженном нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), не требующем проведения гемодиализа, а также пациентам старшего возраста (65–70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана** до 140 мг/м². Для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, рекомендуемая доза мелфалана** составляет 140 мг/м². Гемодиализ проводится в –4-й, –2-й (перед введением мелфалана**) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

- Для пациентов с ММ, которым была выполнена ВДХТ и ауто-ТГСК, через 100 дней после проведения ВДХТ и ауто-ТГСК **рекомендуется** иммунофенотипирование

биологического материала (пунктата КМ) для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах [59].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.3.3 Этап консолидирующего лечения

- Для пациентов ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ и ауто-ТГСК **рекомендуется** проведение консолидирующей терапии для повышения качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения [60–63].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: консолидирующую терапию целесообразно начинать через 3 мес. после ауто-ТГСК, после получения результатов контрольного обследования, подтвердившего отсутствие прогрессии заболевания. Консолидирующая терапия включает в себя проведение 2–3 курсов (например, VCD, VRD). Одним из вариантов консолидирующего лечения у пациентов, у которых было собрано достаточное количество ГСК, может рассматриваться 2-я (тандемная) ауто-ТГСК. Вопрос о необходимости проведения консолидации решается в трансплантационном центре.

3.3.4 Этап поддерживающей терапии

В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии, назначаемой после 1-й или 2-й ауто-ТГСК. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются #бортезомиб** в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 нед. в течение 2 лет или до прогрессии и леналидомид** в дозе 10–15 мг/сут в течение 1–2 лет или до прогрессии [64]. Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей ВВП, ВДП и ОВ.

- Для пациентов ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, ответивших на индукционную терапию бортезомибом** (достигнута по крайней мере ЧР после 4–6 циклов бортезомибсодержащей терапии), после выполнения ВДХТ, одной или тандемной ауто-ТГСК и консолидирующей терапии (если она проводилась) **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии #бортезомибом** в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 нед в течение 2 лет или до прогрессии с целью подавления пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и предупреждения рецидива заболевания [64].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: согласно IMWG поддерживающая терапия #бортезомибом** целесообразна только в случаях достижения ответа на препарат на этапе индукции, однако длительное применение препарата после ауто-ТГСК (в течение 2 лет) потребует редукции дозы препарата у 1/3 пациентов. Группа HOVON показала, что поддерживающая терапия #бортезомибом** после ауто-ТГСК эффективна у пациентов с del17p.

- Для пациентов ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ, одной или тандемной ауто-ТГСК и консолидирующей терапии (если она проводилась), **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии леналидомидом** в дозе 10–15 мг/сут в течение 1–2 лет или до прогрессии с целью подавления пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и предупреждения рецидива заболевания [65–67].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: роль поддерживающей терапии леналидомидом** после ауто-ТГСК оценена в 3 крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. Во всех исследованиях медиана длительности поддерживающей терапии леналидомидом** составила 1–2 года.

При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом** по сравнению с плацебо были показаны удвоение ВБП, снижение риска прогрессирования заболевания на 50 %, а исследование CALGB 100104 подтвердило улучшение показателей ОВ. Поддерживающая терапия леналидомидом** сопровождается удовлетворительной переносимостью с умеренной гематологической токсичностью без увеличения случаев нейротоксических, тромботических и инфекционных осложнений. Однако вероятность возникновения вторых опухолей на фоне длительного приема леналидомида** заставляет врачей и пациентов взвешивать достоинства поддерживающей терапии леналидомидом** по отношению к низкому, но все же имеющему значение риску вторых опухолей. В метаанализе всех рандомизированных исследований, сравнивающих леналидомидом** с плацебо, который был представлен на конгрессе ASCO 2016, М. Attal и соавт. показали, что использование поддерживающей терапии леналидомидом** после ауто-ТГСК имело 2,5-летнее преимущество над плацебо, и это преимущество превышало риск развития вторых опухолей.

После ауто-ТГСК поддерживающую терапию рекомендуется назначать через 90–100 дней после переливания стволовых клеток. Предварительно проводится обследование пациента для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания.

В центрах, где есть возможность проводить иммунофенотипирование или секвенирование нового поколения клеток костного мозга, целесообразно выполнять мониторинг МОБ у пациентов, достигших ПР. Возможно, именно результаты МОБ повлияют на тактику посттрансплантационной терапии.

3.4 Лечение рецидивов ММ

Рецидивы при ММ неизбежно наступают у большинства пациентов. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах (спустя 12 мес. после окончания предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, когда ремиссия после первой ауто-ТГСК продолжалась более 2–3 лет.

- Для пациентов ММ с иммунохимическим рецидивом или прогрессией ММ, когда отмечается медленное нарастание уровня моноклонального белка при отсутствии клинических симптомов, **рекомендуется** выжидательная тактика до появления показаний к противорецидивной терапии (появление CRAB-симптомов, быстрого нарастания М-градиента – см. следующую рекомендацию) [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с признаками клинического рецидива, а также при быстром нарастании парапротеина (удвоение содержания М-градиента в течение 2 мес.) **рекомендуется** противорецидивная терапия [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: признаками клинического рецидива являются CRAB-симптомы:

- Гиперкальциемия (содержание кальция крови $>2,75$ ммоль/л)
- Почечная недостаточность, объясняемая миеломой
- Анемия (гемоглобин <100 г/л)

- Костные поражения (литические повреждения или остеопороз с компрессионными переломами)

3.4.1 Лечение рецидива ММ, не отягощенного двойной рефрактерностью

Выбор терапии рецидива зависит от эффективности предшествующей линии терапии, клинических особенностей пациента (наличие полинейропатии или почечной недостаточности, тромбозы в анамнезе и др.), а также от предпочтений и опыта центра и лечащего врача. У пациентов, у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу** и леналидомиду**, могут применяться следующие варианты лечения (описание режимов – см. приложение А3.1.) [68–74]:

- Бортезомиб**-содержащие режимы
- Леналидомид**-содержащие режимы
- Комбинация бортезомиба**, леналидомида** и дексаметазона**
- Комбинация карфилзомиба**, леналидомида** и дексаметазона**
- Комбинация иксазомиба**, леналидомида** и дексаметазона**
- Комбинация даратумумаба**, леналидомида** и дексаметазона**
- Комбинация даратумумаба**, бортезомиба** и дексаметазона**
- Комбинация элотузумаба**, леналидомида** и дексаметазона**
- Комбинация даратумумаба**, карфилзомиба** и дексаметазона**
- Комбинация изатуксимаба**, #карфилзомиба** и дексаметазона**

Для лечения ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение схемам на основе леналидомида**, избегая назначения бортезомиба**.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения бортезомиба** в сочетании с дексаметазоном** и/или противоопухолевыми препаратами (описание режимов – см. приложение А3.1.) [68–70].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: результаты крупного рандомизированного исследования APEx выявили более высокую эффективность бортезомиба** (43%) по сравнению с дексаметазоном** в высокой дозе (18%), а также улучшение показателей ВДП и ОВ. Добавление дексаметазона** к терапии бортезомибом** (VD) улучшает результаты на 12–18%. Программа VD считается одним из стандартов лечения рецидивов/рефрактерной ММ.

*В рандомизированном исследовании III фазы ММУ-3021 было показано, что у пациентов с рецидивами ММ бортезомиб**, вводимый подкожно, не уступает по эффективности бортезомибу**, вводимому внутривенно (в/в), и позволяет достичь такого же уровня ВДП и ОВ. Более того, при подкожном введении бортезомиба** значительно реже, чем при в/в введении препарата, развивались нежелательные явления, в том числе периферическая полинейропатия. Таким образом, подкожное введение бортезомиба** следует рассматривать как стандартный метод введения препарата у всех пациентов с ММ.*

*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 пациентов. Для лечения рецидивов ММ также применяют другие программы с включением бортезомиба** (VMP, PAD, Vel-PLD).*

*Практическое значение имеет вопрос об эффективности повторного использования бортезомиба**. По данным проспективного исследования, возобновление лечения бортезомибом** эффективно у 40% пациентов. Результаты одного из ретроспективных исследований показали, что у пациентов, ранее эффективно леченных бортезомибом**, в 63 % случаев возобновление лечения этим препаратом позволило получить противоопухолевый ответ (55% пациентов получали дексаметазон**). При этом медиана ВДП достигла 9,3 мес, ОВ – 1,7 года. Эффективность повторного лечения бортезомибом** зависела от длительности интервала без лечения после первоначальной терапии этим препаратом. У пациентов с интервалом без лечения после предшествующего лечения этим препаратом >6 мес. общая эффективность составила 76,9%, у пациентов с интервалом без лечения ≤6 мес. – 38,1%.*

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения леналидомида** в сочетании с дексаметазоном** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [68].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы показано, что сочетание леналидомида** с дексаметазоном** существенно превышает по эффективности лечение дексаметазоном** в высокой дозе. Общая эффективность терапии леналидомидом** и дексаметазоном** составила 61 и 60,6%, а*

дексаметазоном** – 19,9 и 24%. ПР и почти ПР при лечении леналидомидом** и дексаметазоном** получены у 24% пациентов. Медиана ВДП при лечении леналидомидом** и дексаметазоном** составила 11,2 мес. (при лечении дексаметазоном** – 4,7 мес.). Медиана ОВ составила соответственно 35 и 31 мес.

Существуют данные, указывающие на то, что использование леналидомида** с дексаметазоном** при первом рецидиве более эффективно, чем их применение после многократных курсов терапии спасения. Частота ПР и ОХЧР существенно выше при использовании леналидомида** и дексаметазона** в качестве терапии 2-й линии, чем при назначении этой программы в качестве терапии 3-й и последующих линий терапии (39,8% по сравнению с 27,7%). Медиана ОВ также существенно продолжительнее, когда леналидомид** с дексаметазоном** применяли при первом рецидиве, по сравнению с ситуациями, когда данную комбинацию использовали после 2-й и более линий химиотерапии (42 мес. по сравнению с 35,8 мес.).

В клиническом исследовании VISTA было показано, что при развитии рецидива после 1-й линии лечения по схеме VMP эффективность программ на основе леналидомида** выше (73 %) по сравнению с бортезомибсодержащей терапией (41 %).

Перед началом терапии леналидомидом** необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (см. приложение А3.2.).

При лечении леналидомидом** пациентов ММ с почечной недостаточностью необходим тщательный контроль за показателями крови из-за более часто развивающейся миелосупрессии в процессе лечения, чем при нормальной функции почек.

Для уменьшения частоты развития тромбозов при лечении леналидомидом** и дексаметазоном** необходима антикоагулянтная профилактика. Пациентам со стандартным риском венозной тромбоэмболии назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты** (100 мг). При более высоком риске тромбозов, особенно у обездвиженных пациентов, лиц, имеющих тромбозы или тромбоэмболии в анамнезе, или у пациентов, получающих Эпоэтин бета**, следует рассмотреть возможность использования профилактической дозы низкомолекулярного гепарина натрия** (B01AB Группа гепарина).

В соответствии с накопленным клиническим опытом для улучшения переносимости терапии рекомендуют проводить соответствующую коррекцию дозы дексаметазона** в зависимости от возраста пациентов.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу** и леналидомиду**, в качестве

одной из возможных опций может быть **рекомендована** терапия с включением в схему лечения бортезомиба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [72].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу** и леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с применением комбинированной схемы лечения карфилзомиба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [75].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы ASPIRE было показано, что добавление карфилзомиба** к сочетанию леналидомида** и дексаметазона** значительно улучшает ВБП и ОВ у пациентов с рецидивами ММ. Медиана ВБП составила 26,3 мес. в группе пациентов, получавших карфилзомиб** и 17,6 мес. у пациентов, получавших только леналидомид** с дексаметазоном**; медиана ОВ – 48,3 мес. против 40,4 мес. соответственно. Частота ремиссий также была значительно выше в группе пациентов, получавших карфилзомиб**, и составила 87,1% (по сравнению с 66,7% в контрольной группе), а частота ПР составила 31,8% (9,3% в контрольной группе). Частота периферической нейропатии была практически одинаковой в обеих группах. Другие негематологические осложнения 3–4-й степени встречались чаще при лечении карфилзомибом** и включали одышку (2,8 и 1,8% соответственно), сердечную недостаточность (3,8 и 1,8% соответственно) и гипертензию (4,3 и 1,8%). Лечение по схеме KRd рекомендуется при агрессивном течении рецидива, и его продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу** и леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия применением комбинированной схемы лечения карфилзомиба** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в исследовании III фазы ENDEAVOR было показано, что применение комбинации карфилзомиба** с дексаметазоном** в 2 раза увеличивает ВВП по сравнению с комбинацией бортезомиба** с дексаметазоном** в этой группе пациентов (18,7 мес. против 9,4 мес.); увеличение ОБ при применении карфилзомиба** также было значимым (47,6 мес. против 40,0 мес.). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени в группе карфилзомиба** была выше по сравнению с группой бортезомиба**: гипертензия встречалась у 8,9 и 2,6% пациентов соответственно, одышка – у 5,6 и 2,2%, сердечная недостаточность – у 4,8 и 1,8%, острая почечная недостаточность – у 4,1 и 2,6%. При этом следует обратить внимание на то, что в группе лечения карфилзомибом** частота периферической полинейропатии 2-й степени и более была значительно ниже (6%), чем в группе пациентов, получавших бортезомиб** (32%).

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу** и леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения иксазомиба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [77].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: результаты крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования TOURMALINE-MM1 выявили, что добавление иксазомиба** к комбинации леналидомида** с дексаметазоном** увеличивает ВВП у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ по сравнению с контрольной группой. Медианы ВВП составили 20,6 и 14,7 мес. соответственно. Общая эффективность лечения была выше в группе иксазомиба** (78%), чем в группе плацебо (7%). ПР в группе иксазомиба** достигли 12 % пациентов, в группе плацебо – 7%. Переносимость комбинации иксазомиба** с леналидомидом** и дексаметазоном** была удовлетворительной. Частота серьезных нежелательных явлений в обеих группах была схожей. Тромбоцитопения 3 и 4-й степени чаще встречалась в группе иксазомиба** (19%), чем в группе плацебо (9%). Частота развития периферической нейропатии составила 27% в группе иксазомиба** и 2% в группе плацебо (нейропатия 3-й степени наблюдалась у 2% пациентов в каждой группе).

По фармакокинетике и фармакодинамике иксазомиб** отличается от бортезомиба** лучшим проникновением в ткань и более высокой биологической активностью. Фармакокинетика иксазомиба** была сходной у пациентов с нормальной функцией почек

и при нарушении функции почек легкой или умеренной степени (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин). Фармакокинетика также была сходной у пациентов с нормальной функцией печени и при нарушении функции печени легкой степени. При умеренном и тяжелом нарушении функции печени и почек требуется снижение начальной дозы с 4 до 3 мг.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения даратумумаба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [68, 71, 78]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: эффективность комбинации анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба** с леналидомидом** и дексаметазоном** у пациентов с рецидивирующей ММ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, была продемонстрирована в крупном рандомизированном исследовании III фазы POLLUX. В исследуемой группе (DRd) достоверно чаще достигались ответы на терапию (93%), чем в контрольной группе (Rd) (76%), более чем в 2 раза чаще достигались как минимум ПР (57% против 23%) и в 6 раз больше пациентов достигали МОБ-негативности при пороге чувствительности 10–5 (30% против 5%). Медиана ВВП составила 44,5 мес. в группе DRd и 17,5 мес. в группе Rd.

Добавление даратумумаба** к режиму Rd не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии была сопоставима в обеих группах (15% в каждой из групп). Профиль безопасности комбинации DRd соответствовал описанному в предшествовавших исследованиях даратумумаба** и леналидомида** с низкими дозами дексаметазона**.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения даратумумаба**, бортезомиба** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [68, 79].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: эффективность добавления даратумумаба** к комбинации бортезомиба** с дексаметазоном** у пациентов с рецидивирующей ММ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, была оценена в крупном рандомизированном исследовании III фазы CASTOR. В исследуемой группе (DVd) достоверно

чаще достигались ответы на терапию (85%), чем в контрольной группе (Vd) (63%), в 3 раза больше пациентов достигали как минимум ПР (30% против 10%) и в 7 раз больше пациентов достигали МОБ-негативности при пороге чувствительности 10–5 (14% против 2%). Медиана ВВП составила 16,7 мес. в группе DVd и 7,1 мес. в группе Vd, а при применении сразу в первом рецидиве – 27,0 мес. в группе DVd и 7,9 мес. в группе Vd.

Добавление даратумумаба** к режиму Vd не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии была сопоставима в обеих группах (10% при применении DVd и 9% при применении Vd). Профиль безопасности комбинации DVd соответствовал описанному в предшествовавших исследованиях даратумумаба** и бортезомиба** с дексаметазоном**.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения элутузумаба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [80]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: эффективность анти-SLAMF7 моноклонального антитела элутузумаба** была показана в рандомизированном исследовании III фазы ELOQUENT-2, в котором сравнивали элутузумаб** и плацебо в комбинации с леналидомидом** и дексаметазоном** у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. В исследование включали пациентов без документированной рефрактерности к леналидомиду**. Общая эффективность в группе, получавшей элутузумаб**, составила 79%, в группе без элутузумаба** – 66%; медианы ВВП – 19,4 и 14,9 мес. соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и 4-й степени в обеих группах были лимфоцитопения, нейтропения, пневмония и утомляемость. Инфузионные реакции (в большинстве случаев 1 и 2-й степени) развились у 10% пациентов, получавших элутузумаб**.

Следует отметить, что отличительными чертами иммуноонкологических препаратов являются отсроченный эффект и его длительное сохранение. Поэтому необходимо оценивать не только медиану, но и отдаленные результаты лечения. На сегодняшний день доступны данные 4-летнего наблюдения пациентов из исследования ELOQUENT-2. В группе элутузумаба** почти вдвое большее число пациентов все еще находилось на лечении (17% по сравнению с 9%). Преимущество в ВВП сохранялось в течение 4 лет наблюдения: число пациентов без прогрессии составило 21% в группе элутузумаба** и 14% в контрольной группе (относительное улучшение на 50%). Время до

начала следующей терапии отличалось на 12 мес. в пользу пациентов, получавших элотузумаб** (33 и 21 мес. соответственно).

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с включением в схему лечения даратумумаба** и карфилзомиба** в сочетании с дексаметазоном** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [73]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы CANDOR изучалась эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела – даратумумаба** к комбинации карфилзомиба** и дексаметазона** (Kd) у пациентов с РР ММ, получивших от 1 до 3-х линий предшествующей терапии. При медиане наблюдения 27 мес. медиана ВБП в группе DKd составила 28,6 месяца по сравнению с 15,2 мес. в группе Kd (ОР 0,59; 95% ДИ 0,45-0,78). У пациентов с рефрактерностью к леналидомиду** медиана ВБП составила 25 месяцев в группе DKd и 9,3 месяца в группе Kd (ОР 0,11; 95% ДИ 0,02–0,52). Общий ответ в группе DKd составил 84%, а в контрольной группе – 75%, при этом полный ответ на терапию достигался значительно чаще в группе DKd (29% и 10% соответственно), а также частота достижения МОБ-негативности при пороге чувствительности 10^{-5} была в 3,9 раза выше в группе DKd (22,8% и 5,8% соответственно).

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия с включением в схему лечения изатуксимаба** и карфилзомиба** в сочетании с дексаметазоном** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [74]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы IKEMA изучалась эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела изатуксимаба** к комбинации карфилзомиба** и дексаметазона** (Kd). До включения в исследование пациенты получили от 1 до 3 линий терапии (медиана-2).

При медиане наблюдения 20,7 мес. медиана ВБП в группе Isa-Kd не была достигнута по сравнению с 19,1 мес. в группе Kd (HR=0,531; 99% ДИ 0,31-0,88; $p=0,0007$). Частота достижения ОХЧР была значимо выше в группе Isa-Kd и составила 73% против 56% в группе Kd ($p=0,0011$), режим Isa-Kd значимо повышал частоту достижения МОБ-негативности по сравнению с Kd – 30% и 13%, соответственно ($p=0,0004$). Добавление

*изатуксимаба** к режиму Kd не привело к повышению токсичности: частота отмены терапии была ниже в группе Isa-Kd по сравнению с группой Kd (8,4% и 13,8%, соответственно).*

3.4.2 Лечение рецидива ММ, отягощенного двойной рефрактерностью

- Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом**, и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения помалидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [81].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы MM-003 участвовали 445 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ, у большинства из которых (75%) отмечалась резистентность к бортезомибу** и леналидомиду**. В этом исследовании проведено сравнение эффективности комбинации помалидомида** с дексаметазоном** в низкой дозе и только дексаметазона** в высокой дозе. До включения в исследование пациенты получили от 2 до 17 линий терапии (медиана 5). Общая эффективность лечения помалидомидом** и дексаметазоном** была значительно выше (31%), чем при использовании дексаметазона** в высокой дозе (10%). Также показано улучшение показателей выживаемости при использовании сочетания препаратов по сравнению с лечением дексаметазоном** в высокой дозе. При медиане наблюдения 15,4 мес. медианы ВБП составили 4 и 1,9 мес, ОВ – 13,1 и 8,1 мес. соответственно. Улучшение ОВ при лечении помалидомидом** и дексаметазоном** в низкой дозе было значительным, несмотря на то, что ко времени проведения анализа 50% пациентов, рандомизированных для получения дексаметазона**, уже получали помалидомид**. У пациентов, достигших минимального ответа на терапию, включающую помалидомид**, ОВ составила 17,2 мес, при достижении частичного ответа – 19,9 мес.

Помалидомид** метаболизируется в печени, и в отличие от леналидомида** только 2% неизмененного препарата выводится с мочой. У пациентов с любой степенью почечной недостаточности не требуется изменения дозы помалидомида**. В дни гемодиализа препарат следует принимать после выполнения процедуры.

Применение помалидомида** требует профилактики тромботических осложнений. При наличии хотя бы одного фактора риска развития венозных

тромбоэмболических осложнений рекомендуется антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (B01AB Группа гепарина).

*Терапию помалидомидом** в сочетании с низкими дозами дексаметазона** рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания. При достижении плато ответа следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона** для улучшения переносимости длительного лечения.*

- Пациентам с рецидивом ММ, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом** и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** монотерапия даратумумабом** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [82,83].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *эффективность монотерапии даратумумабом** была показана в двух клинических исследованиях SIRIUS и GEN501. По объединенным данным этих исследований, общая эффективность лечения даратумумабом** у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной к ингибиторам протеасом и леналидомиду** ММ, получивших массивную терапию, составила 31%, медиана длительности сохранения ответа на терапию – 7,5 мес, медиана ОВ – 20,1 мес. При достижении стабилизации заболевания или минимального клинического ответа отмечено повышение показателя ОВ до 18 мес; 36,5% пациентов оставались живы в течение 3 лет после начала терапии даратумумабом**. Переносимость даратумумаба** была удовлетворительной. Среди нежелательных явлений 3-й степени и выше наиболее частыми были анемия (17,6%), тромбоцитопения (14,2%) и нейтропения (10,1%). Инфузионные реакции развились у 48% пациентов, в большинстве случаев 1–2-й степени. С целью снижения риска возникновения инфузионных реакций все пациенты должны получать премедикацию.*

- Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом** и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** монотерапия карфилзомибом** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [75].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом**, и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется**

терапия с включением в схему лечения элутузумаба**, помалидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [84]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в открытом, рандомизированном, многоцентровом исследовании II фазы ELOQUENT-3 (117 пациентов), оценивалась клиническая польза и безопасность комбинированного лечения EPd по сравнению с Pd у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. При добавлении элутузумаба** к Pd существенно улучшаются показатели ВБП по сравнению с Pd. Медиана ВБП составила 10,3 и 4,7 месяцев в группах, получавших EloPd или Pd, соответственно. При применении схемы EloPd показано увеличение частоты ответа (53%) по сравнению с применением только Pd (26%).

- Пациентам с рецидивом ММ, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом** и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия, включающая изатуксимаб**, помалидомид** и дексаметазон** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [85]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в крупном международном рандомизированном исследовании III фазы ICARIA-MM изучена эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела изатуксимаб** к комбинации помалидомид** и дексаметазон**. В исследовании участвовало 307 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших как минимум два режима терапии, включая применение леналидомида** и ингибиторов протеасом. У большинства пациентов (72 %) отмечалась резистентность к ингибиторам протеасом и леналидомиду** и у 94 % больных резистентность к леналидомиду**. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,5 месяца в группе изатуксимаб**, помалидомид**, дексаметазон** и 6,5 месяца в группе помалидомид**, дексаметазон** ($p=0,001$). Частота общего ответа в группе изатуксимаб**.-Pd составила 60 % vs 35 % в группе Pd ($p<0.0001$).

- Пациентам с рецидивом ММ, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом** и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия, включающая даратумумаб, помалидомид** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [86]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в рандомизированном исследовании III фазы APOLLO даратумумаб для подкожного введения (1800 мг) в комбинации с помалидомидом** и дексаметазоном** (DPd) сравнивался с комбинацией Pd у пациентов с ММ, которые ранее получали хотя бы одну линию терапии леналидомидом** и ингибитором протеасом (ИП). В группе DPd ЧОО составила 68,9%, сПО - 9,3%, ПО – 15,2%, ОХЧО – 26,5%, ЧО - 17,9%. Риск развития смерти или прогрессирования был на 39% меньше в группе пациентов, получавших терапию DPd, по сравнению с Pd, и медиана ВБП составила 12,4 мес. в сравнении с 6,9 мес. (CP [95% CI]: 0.63 [0.47, 0.85]; p = 0.0018) соответственно. Профиль безопасности комбинации DPd не отличался от уже известного профиля безопасности даратумумаба (п/к форма) и комбинации Pd. Медиана ОБ в группе DPd составила 34,4 (95% ДИ 23,7–40,3) месяца по сравнению с 23,7 (95% ДИ 19,6–29,4) месяца в группе Pd.

- Отдельным пациентам с рецидивом ММ, которым не могут быть назначены современные таргетные препараты, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** традиционная противомиеломная полихимиотерапия (режим **VBMCP** (M2), режим DCEP, описание режимов – см. приложение А3.1.) [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с рецидивом ММ старше 80 лет и/или с плохим физическим состоянием с паллиативной целью **рекомендуется** терапия циклофосфамидом** по 50 мг внутрь ежедневно или через день в сочетании с преднизолоном** по 30 мг через день или дексаметазоном** по 20 мг внутрь 1 раз в неделю (описание режимов – см. приложение А3.1.) [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ММ с цитопенией в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** монотерапия дексаметазоном** в высоких дозах (описание режимов – см. приложение А3.1.) – 4 цикла, либо до восстановления показателей крови [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ММ с неконтролируемым болевым синдромом, при угрозах патологического перелома или при компрессии спинного мозга **рекомендуется** рассмотреть применение дистанционной лучевой терапии с паллиативной целью [87,88].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: режим лучевой терапии определяется клинической ситуацией, соматическим состоянием пациента: разовая очаговая доза 8 Гр однократно или разовая очаговая доза 2,0–3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 10–30 Гр. При планировании ВДХТ с последующей ауто-ТГСК объем лучевой терапии должен быть ограничен с учетом необходимости проведения сбора стволовых клеток.

3.5 Лечение больных ММ с почечной недостаточностью

Индукционная терапия больных с почечной недостаточностью.

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией **рекомендуется** проведение противоопухолевой терапии, включающей бортезомиб**. [48,49].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: бортезомиб**-содержащие схемы остаются основными в лечении пациентов с миеломной нефропатией. Для пациентов с сохраненной водовыделительной функцией показана гидратация в объеме 3 л/сутки или 2 л/м² в сутки. Следует начинать терапию бортезомибом** в стандартной дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11 дни 3-недельного цикла. Подкожное введение бортезомиба** имеет такую же эффективность, как и внутривенное. Рекомендуемая высокая доза дексаметазона** – 40 мг/день (20 мг для пациентов старше 75 лет) применяется в первом цикле терапии в режиме 4 дня введения - 4 дня пауза; затем – соответственно протоколу лечения, т. е. суммарная доза дексаметазона** во время I-го курса составляет 320 мг. Добавление третьего препарата к VD может быть эффективным. У пациентов, подходящих для ауто-ТГСК, бортезомиб** можно назначать в комбинации циклофосфамидом** и дексаметазоном**.

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией (особенно у диализ-зависимых пациентов) **рекомендуется** оценивать гематологический ответ после каждого курса терапии, при этом показатели секретиции СЛЦ иммуноглобулинов должны снижаться после каждого курса. При отсутствии положительной динамики содержания СЛЦ, непереносимости бортезомиба** необходима смена программы лечения – переход на II линию терапии [48,52].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией **рекомендуется** проведение противоопухолевой терапии, включающей леналидомид** в комбинации с

другими противоопухолевыми препаратами в зависимости от предшествующей эффективности лечения, наличия осложнений в виде периферической полинейропатии, агрессивности заболевания. При этом доза леналидомида** должна корректироваться в зависимости от клиренса креатинина [68–70].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

*Комментарий: Леналидомид** также может назначаться пациентам с тяжелой, в том числе диализ-зависимой почечной недостаточностью, в этих случаях должен проводиться тщательный мониторинг гематологической токсичности. Высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК выполняма у больных ММ с почечной недостаточностью; доза мелфалана** должна быть ограничена 140 мг/м².*

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией, для лечения рецидивирующей/рефрактерной ММ с почечной недостаточностью **рекомендуется** применять следующие противоопухолевые препараты: бортезомиб**, леналидомид**, иксазомиб**, карфилзомиб**, элутузумаб**, помалидомид**, даратумумаб**, изатуксимаб** согласно представленным в приложении А 3.1 схемам терапии. [1, 40, 68, 71–85, 89, 90]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Выбор терапии рецидива зависит от эффективности предшествующей линии терапии, клинических особенностей пациента (наличие полинейропатии, тромбозы в анамнезе и др.), а также от предпочтений и опыта центра и лечащего врача. Могут применяться следующие варианты лечения (описание режимов – см. приложение А3.1.) [71, 72, 80, 85]:

- *Бортезомиб**-содержащие режимы*
- *Леналидомид**-содержащие режимы*
- *Комбинация бортезомиба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация карфилзомиба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация иксазомиба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация даратумумаба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация даратумумаба**, бортезомиба** и дексаметазона***
- *Комбинация элутузумаба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация помалидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация элутузумаба**, помалидомида** и дексаметазона***

- Комбинация изатуксимаба**, помалидомида** и дексаметазона**
- Комбинация даратумумаба**, помалидомида** и дексаметазона**

*Карфилзомиб** не требует модификации дозы и показывает похожие результаты у пациентов с почечной недостаточностью: уровень доказательности А - у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 15 мл/мин и В - у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин. Иксазомиб** назначают в дозе 4 мг 1 раз в неделю при СКФ >30 мл/мин. Препарат может быть использован и при СКФ <30 мл/мин в стартовой дозе 3 мг. При почечной недостаточности не требуется модификация доз моноклональных антител.*

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией, **рекомендуется** проводить дополнительные методы обследования [91]:
 - исследование кислотно-основного состояния и газов крови (наличие и степень выраженности метаболического ацидоза);
 - исследование характера протеинурии (для миеломной нефропатии характерен канальцевый тип протеинурии; при клубочковой и смешанной протеинурии необходимо исключить наличие амилоидоза почек или болезнь депозитов легких цепей).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: к общим рекомендациям по лечению ММ с почечной недостаточностью относятся:

- коррекция дегидратации, исключение диуретиков;
- исключение нефротоксичных препаратов;
- коррекция электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния.

Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией, **рекомендуется** оценивать эффективность терапии с учетом критериев почечного ответа (табл. 7).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Таблица 7. Критерии почечного ответа на противомиеломную терапию (IMWG) [91]

Почечный ответ	Исходная СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	СКФ после терапии (мл/мин/1,73 м ²)
Полный ответ	<50	≥ 60
Частичный ответ	<15	30-59
Минимальный ответ	<15	15-29

3.6 Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Пациентам с ММ, получающим противоопухолевую и химио- терапию, для профилактики тошноты и рвоты **рекомендуется** назначение терапии в соответствии с действующими профильными рекомендациями [92].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ММ и симптоматической гипогаммаглобулинемией, а также пациентам, страдающим тяжелыми или рецидивирующими инфекциями при неэффективности антибактериальных препаратов системного действия, рекомендовано проведение заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным** в начальной дозе 400 мг/кг каждые 4 нед, у каждого пациента следует определять концентрацию IgG и корректировать дозы для достижения индивидуальных целей [92, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с ММ при проведении курсов химиотерапии (например, DCEP) с высоким риском фебрильной нейтропении (ФН) **рекомендована** первичная профилактика фебрильной нейтропении колониестимулирующими факторами (Г-КСФ, L03AA по АТХ классификации) [94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: профилактическое назначение Г-КСФ: филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов или пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей

- Пациентам с ММ после зафиксированного ранее эпизода ФН, дозолимитирующей афебрильной нейтропении (после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы) **рекомендована** вторичная профилактика фебрильной нейтропении препаратами Г-КСФ группы L03AA по АТХ классификации [94]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей

- Пациентам с ММ **рекомендована** профилактика тромботических осложнений в соответствии с группой риска одним из препаратов: низкими дозами ацетилсалициловой кислоты** 100 мг или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (из группы В01АВ группа гепарина по АТХ классификации) или введением нефракционированного гепарина натрия** (В01АВ группа гепарина) (НФГ) или прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК – В01АЕ ингибиторы тромбина прямые) или антагонистами витамина К (АВК – варфарин**) [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ММ с целью профилактики костных осложнений и улучшения метаболизма костной ткани рекомендовано введение бифосфонатов (код М05ВА согласно АТХ классификации) или деносумаба** в дозе 120 мг подкожно каждые 4 недели [92]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ММ с целью профилактики герпетических инфекций, грибковых осложнений и профилактики пневмоцистной пневмонии в соответствии с группой риска рекомендован прием противовирусных и противогрибковых препаратов системного действия в соответствии с действующими профильными рекомендациями [92]

Обезболивание

- Пациентам с ММ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по лечению очага воспаления согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания, с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [92, 95].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Диетотерапия

Не применяется

3.7 Определение эффективности лечения

- Пациентам, завершившим запланированное лечение по поводу ММ, **рекомендуется** оценка эффекта лечения согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 и 2016 гг. (см. раздел 7 данных рекомендаций) [96–98].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Всем пациентам с ММ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация [99].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *специальных методов реабилитации при ММ не существует. Реабилитация пациентов с ММ должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-гематолога и зависит от течения и проявлений заболевания (нарушения мобильности в связи с патологическими переломами, анемический синдром, болевой синдром, нарушения питания и др.) и проведенных вмешательств (ТГСК, гемодиализ). Кроме того, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и требует кроме медицинской помощи обязательного участия социальных работников и медицинских психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методов профилактики ММ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический(е) фактор(ы), ведущий(е) к развитию заболевания.

- Всем пациентам с ММ на протяжении всей жизни, как в период лечения, так и вне лечения ММ, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врач-гематолога [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *контроль за течением заболевания и эффективностью терапии должен выполняться регулярно врачом-гематологом или врачом-онкологом по месту жительства пациента. В процессе проводимой терапии следует выполнять мониторинг парапротеина каждые 2–3 мес. У пациентов олиго- или несекретирующей ММ следует проводить исследование свободных легких цепей. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняют каждые 3 мес. Исследование костного мозга рекомендуется только для подтверждения ПР и оценки эффективности лечения при несекретирующей ММ при невозможности исследовать СЛЦ иммуноглобулинов. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям.*

- Пациентам, которым проводилось/проводится лечение с включением препарата леналидомид**, **рекомендуется** проведение плановых скрининговых обследований из-за повышенного риска развития вторых опухолей [100].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «гематология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гематологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичном гематологическом/онкологическом кабинете, первичном гематологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента ММ или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичный гематологический кабинет, первичное гематологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-гематолог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания.

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При выявлении ММ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-гематологами в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ММ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает профилактику, диагностику, лечение гематологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ММ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, при необходимости – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «гематология», определяются врачом-гематологом/консилиумом врачей с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показания для плановой госпитализации:

Наличие диагноза симптоматическая множественная миелома для выполнения:

1. планового курса специфической терапии, включающей химиотерапевтические препараты, таргетные препараты биологического механизма действия, требующей круглосуточного наблюдения за пациентом (в том числе при наличии тяжелой коморбидности, цитопенического синдрома),
2. курса высокодозной химиотерапии,
3. трансплантации аутологичных (аллогенных) стволовых гемопоэтических клеток,
4. мобилизации и сбора аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови,
5. эксфузии аутологичного костного мозга для последующей трансплантации.

Показания для экстренной госпитализации:

Наличие диагноза симптоматическая множественная миелома, осложненная:

1. острым почечным повреждением вследствие миеломной нефропатии,
2. тяжелым оссалгическим синдромом (в том числе с угрозой переломов, повреждения позвоночника, сдавления спинного мозга),
3. тромботическими / геморрагическими осложнениями на фоне специфической терапии,
4. тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне специфической терапии,
5. кардиальной патологией на фоне специфической терапии,
6. глубокой цитопенией.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса специфической терапии.
2. Купирование осложнений, возникших на фоне специфической терапии

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Оценка эффективности лечения множественной миеломы

Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 и 2016 гг. [96–98]. При оценке любое исследование нужно провести не менее 2 раз для подтверждения результатов.

Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для пациентов с «измеряемой» болезнью. Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 г. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретирующей миеломе), но при его выявлении, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 100 мг/л. Соотношение к/л СЛЦ иммуноглобулинов также должно быть аномальным.

Нормальное соотношение к/л СЛЦ иммуноглобулинов составляет 0,26–1,65. У пациентов с почечной недостаточностью нормальным соотношением к/л СЛЦ иммуноглобулинов считается 0,37–3,1.

Полный ответ (полная ремиссия) (ПО/ПР): диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть <5%. Мягкотканые плазмцитомы при ПР отсутствуют.

При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ (методом нефелометрии) иммуноглобулинов. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ иммуноглобулинов к/λ (0,26–1,65).

Строгий полный ответ (строгая ПО/ПР): ПР при нормальном соотношении СЛЦ иммуноглобулинов и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофлуоресцентного методов.

Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия) (ОХЧР): М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на $\geq 90\%$, а М-протеина в моче до уровня <100 мг/сут. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, требуется снижение отношения уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов на 90% и более.

Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧО/ЧР): уровень М-градиента в сыворотке должен уменьшиться на $\geq 50\%$, а в моче на $\geq 90\%$, или абсолютное количество М-протеина в моче должно быть <200 мг/сут. Размеры мягкотканых плазмцитом должны уменьшиться на $\geq 50\%$. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, частичный ответ устанавливается при снижении разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов на 50%.

Стабилизация: несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессирования миеломы.

Прогрессия заболевания: повышение уровня М-градиента на $\geq 25\%$ от наименьшего достигнутого уровня в сыворотке (увеличение на ≥ 5 г/л), в моче (увеличение на ≥ 200 мг/сут). Для пациентов с «неизмеряемой» болезнью стандартными иммунохимическими методами, но «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, прогрессирование устанавливается при увеличении разницы между «вовлеченными» и «невовлеченными» СЛЦ иммуноглобулинов на 100 мг/л. Также о прогрессировании свидетельствуют увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (не менее 10%), появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление мягкотканых плазмцитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (скорректированный уровень

кальция сыворотки $>11,5$ мг/дл или $2,75$ ммоль/л), которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня общего гемоглобина, эритроцитов тромбоцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов в крови, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследованием скорости оседания эритроцитов (СОЭ)	да/нет
2	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ мочи	да/нет
3	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего билирубина, общего кальция, калия в крови, определение активности лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в крови)	да/нет
4	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено определение соотношения белковых фракций в крови (кроме пациентов с несекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей) и моче методом электрофореза с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов	да/нет
5	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и суточной моче методом иммунофиксации с количественным определением концентрации М-градиента (и уровня $\beta 2$ -микроглобулина при диагностике)	да/нет
6	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, при подозрении на рецидив заболевания выполнено получение цитологического препарата КМ путем пункции (стерильная пункция), с последующим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), а при необходимости исследованием биологического материала (костный мозг) методом проточной цитофлуориметрии для подтверждения и формулирования диагноза	да/нет
7	Пациенту при установке диагноза ММ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	заболевания выполнена КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмочитом с определением их размеров или рентгенологическое исследование костей (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости) или ПЭТ/КТ	
8	Пациенту с симптоматической ММ начато проведение специфической противомиеломной терапии	да/нет
9	Пациенту с признаками клинического рецидива, а также при быстром нарастании парапротеина (удвоение содержания М-градиента в течение 2 мес.) начато проведение противорецидивной терапии	да/нет
10	Пациенту, завершившему запланированное лечение по поводу ММ, выполнена оценка эффекта лечения согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 и 2016 гг.	да/нет

Список литературы

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. / ed. Поддубной И.В., Савченко В.Г. Москва, 2018. 213–241 p.
2. Furukawa Y., Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. // *Int. J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 20, № 3. P. 413–422.
3. Lewis E.B. Leukemia, Multiple Myeloma, and Aplastic Anemia in American Radiologists // *Science* (80-.). 1963. Vol. 142, № 3598. P. 1492–1494.
4. Linet M.S., Harlow S.D., McLaughlin J.K. A case-control study of multiple myeloma in whites: chronic antigenic stimulation, occupation, and drug use. // *Cancer Res.* 1987. Vol. 47, № 11. P. 2978–2981.
5. Hallek M., Bergsagel P.L., Anderson K.C. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. // *Blood.* 1998. Vol. 91, № 1. P. 3–21.
6. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122, № 10. P. 3456–3463.
7. Morgan G.J., Walker B.A., Davies F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. // *Nat. Rev. Cancer.* 2012. Vol. 12, № 5. P. 335–348.
8. Fonseca R. et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review // *Leukemia.* Nature Publishing Group, 2009. Vol. 23, № 12. P. 2210–2221.
9. Бессмельцев С.С. Множественная миелома // *Вестник гематологии.* 2014. Vol. 10, № 3. P. 6–39.
10. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // *Cancer.* 1975. Vol. 36, № 3. P. 842–854.
11. Greipp P.R. et al. International staging system for multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, № 15. P. 3412–3420.
12. Palumbo A. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group // *J. Clin. Oncol.* 2015.
13. D’agostino M. et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project // *J. Clin. Oncol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2022.

Vol. 364.

14. Rajkumar S.V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 15, № 12. P. e538–e548.
15. Kyle R.A., Rajkumar S. V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. // *Leukemia.* 2009. Vol. 23, № 1. P. 3–9.
16. Moreau P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28, № suppl_4. P. iv52–iv61.
17. Coppola A. et al. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. // *Semin. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 37, № 8. P. 929–945.
18. Tripathy S. The role of serum protein electrophoresis in the detection of multiple myeloma: An experience of a corporate hospital // *J. Clin. Diagnostic Res.* 2012. Vol. 6, № 9. P. 1458–1461.
19. Misra A. et al. Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma // *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* Springer India, 2016. Vol. 32, № 1. P. 10–17.
20. Любимова Н.В. et al. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы. // *Альманах клинической медицины.* 2017. Vol. 45, № 2. P. 102–108.
21. Julie D. et al. Comparison of Bone marrow Aspirate and Bone marrow Biopsy in the workup of Patients with Multiple Myeloma // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* Elsevier BV, 2015. Vol. 15. P. e117.
22. Pianko M.J. et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease // *Clinical Cancer Research.* American Association for Cancer Research Inc., 2014. Vol. 20, № 23. P. 5888–5897.
23. Cavo M. et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. // *Lancet. Oncol.* 2017. Vol. 18, № 4. P. e206–e217.
24. Mateos M.-V., San Miguel J. V. Smoldering multiple myeloma // *Hematol. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 33–37.
25. Zou Y. et al. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. // *Leuk. Lymphoma.* 2014. Vol. 55, № 9. P. 2024–2031.
26. Mateos M.V. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact

- of subsequent therapy in the phase III VISTA trial // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 13. P. 2259–2266.
27. Bringhen S. et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. // Blood. 2010. Vol. 116, № 23. P. 4745–4753.
 28. Takezako N. et al. The Efficacy and Safety of Weekly Bortezomib Containing VMP Followed By Bortezomib Maintenance Therapy in Unfit or Frail Multiple Myeloma Patients // Blood. 2016. Vol. 128, № 22.
 29. Jagannath S. et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. // Br. J. Haematol. 2009. Vol. 146, № 6. P. 619–626.
 30. Rampotas A. et al. Efficacy and tolerability of VCD chemotherapy in a UK real-world dataset of elderly transplant-ineligible newly diagnosed myeloma patients // Eur. J. Haematol. Eur J Haematol, 2021. Vol. 106, № 4. P. 563–573.
 31. Saeed N. et al. Real-World Outcomes in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated With Bortezomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone and Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone as Upfront Treatment // Cureus. Cureus, 2024. Vol. 16, № 4.
 32. Dimopoulos M.A. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† // Ann. Oncol. Elsevier, 2021. Vol. 32, № 3. P. 309–322.
 33. Weisel K. et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. // Leuk. Lymphoma. 2017. Vol. 58, № 1. P. 153–161.
 34. Benboubker L. et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma // N. Engl. J. Med. Massachussetts Medical Society, 2014. Vol. 371, № 10. P. 906–917.
 35. Facon T. et al. Updated Overall Survival (OS) Analysis of the FIRST Study: Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Rd) Continuous vs Melphalan, Prednisone, and Thalidomide (MPT) in Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. Elsevier BV, 2015. Vol. 15. P. e134.
 36. Palumbo A. et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366, № 19. P. 1759–1769.
 37. Facon T. et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated

- Myeloma // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2019. Vol. 380, № 22. P. 2104–2115.
38. Mateos M. V. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2018. Vol. 378, № 6. P. 518–528.
 39. Mateos M.V. et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial // Lancet Haematol. Elsevier, 2020. Vol. 7, № 5. P. e370–e380.
 40. Usmani S.Z. et al. Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2022. Vol. 107, № 10. P. 2408–2417.
 41. Durie B.G.M. et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT) // Blood Cancer J. Springer Nature, 2020. Vol. 10, № 5.
 42. Durie B.G.M. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 389, № 10068. P. 519–527.
 43. Larocca A. et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN) // Leukemia. 2018. Vol. 32. P. 1697–1712.
 44. Kapoor P. et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis // Leuk. 2011 254. Nature Publishing Group, 2011. Vol. 25, № 4. P. 689–696.
 45. Gregory W.M., Richards M.A., Malpas J.S. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. // <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.2.334>. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 10, № 2. P. 334–342.
 46. Su B. et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents // Leuk. Lymphoma. Taylor and Francis Ltd, 2018.
 47. Dhakal B. et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the

- era of novel agent induction a systematic review and meta-analysis // JAMA Oncol. American Medical Association, 2018. Vol. 4, № 3. P. 343–350.
48. Nooka A.K. et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients // Cancer. 2013. Vol. 119, № 23. P. 4119–4128.
 49. Leiba M. et al. Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: A meta-analysis // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 166, № 5. P. 702–710.
 50. Attal M. et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2017. Vol. 376, № 14. P. 1311–1320.
 51. Rosiñol L. et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma // Blood. American Society of Hematology, 2019. Vol. 134, № 16. P. 1337–1345.
 52. Tuchman S.A., Chao N.J., Gasparetto C.G. Lenalidomide before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma // Advances in Hematology. 2012. Vol. 2012.
 53. Knop S. et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) // Blood. 2009. Vol. 113, № 18. P. 4137–4143.
 54. Reece D.E. et al. Phase I-II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and lenalidomide for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2015. Vol. 168, № 1. P. 46–54.
 55. Fung H.C., Nathan S., Maciejewski J.J. Induction chemotherapy before autologous stem cell transplantation for symptomatic plasma cell myeloma - does it matter? // Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 2. P. 71–75.
 56. Tuchman S.A. et al. Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma // J. Clin. Apher. Wiley-Liss Inc., 2015. Vol. 30, № 3. P. 176–182.
 57. Hosing C. Hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF // Methods Mol. Biol. Humana Press Inc., 2012. Vol. 904. P. 37–47.
 58. Sivaraj D. et al. High-dose BCNU/Melphalan conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma // Bone Marrow Transplant.

- Nature Publishing Group, 2018. Vol. 53, № 1. P. 34–38.
59. Oliva S. et al. Minimal residual disease after transplantation or lenalidomidebased consolidation in myeloma patients: A prospective analysis // *Oncotarget*. Impact Journals LLC, 2017. Vol. 8, № 4. P. 5924–5935.
 60. Sonneveld P. et al. Consolidation followed by maintenance vs. maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible multiple myeloma: a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM TRIAL) // *EHA 23 Proceedings*. 2018. P. Abstract S108.
 61. Roussel M. et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélo // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 25. P. 2712–2717.
 62. Naumann-Winter F. et al. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. // *Cochrane database Syst. Rev.* 2012. Vol. 10. P. CD004626.
 63. Nathwani N., Larsen J.T., Kapoor P. Consolidation and Maintenance Therapies for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents // *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2016.
 64. Sonneveld P. et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30, № 24. P. 2946–2955.
 65. McCarthy P.L. et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, № 19. P. 1770–1781.
 66. Attal M. et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, № 19. P. 1782–1791.
 67. Palumbo A. et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371, № 10. P. 895–905.
 68. Beurden-Tan C.H.Y.V. et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 12. P. 1312–1319.
 69. Knopf K.B. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib re-treatment in patients with multiple myeloma. // *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.* 2014. Vol. 14, № 5.

- P. 380–388.
70. Scott K. et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. // *Cochrane database Syst. Rev.* 2016. Vol. 4. P. CD010816.
 71. Dimopoulos M.A. et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis // *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* Elsevier Inc., 2018. Vol. 18, № 3. P. 163-173.e6.
 72. Anderson K.C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Encouraging outcomes and tolerability in a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 15 (Suppl.). P. Abstract 8536.
 73. Dimopoulos M. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study // *Lancet.* Elsevier, 2020. Vol. 396, № 10245. P. 186–197.
 74. Moreau P. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet.* Elsevier, 2021. Vol. 397, № 10292. P. 2361–2371.
 75. Shah C. et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of 14 trials // *Oncotarget.* Impact Journals LLC, 2018. Vol. 9, № 34. P. 23704–23717.
 76. Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 18, № 10. P. 1327–1337.
 77. Moreau P. et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374, № 17. P. 1621–1634.
 78. Bahlis N.J. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study // *Leukemia.* Nature Publishing Group, 2020. Vol. 34, № 7. P. 1875.
 79. Mateos M.V. et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* Elsevier, 2020. Vol. 20, № 8. P. 509–518.
 80. Dimopoulos M.A. et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial // *Cancer.* John Wiley

- and Sons Inc., 2018. Vol. 124, № 20. P. 4032–4043.
81. Miguel J.S. 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 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14, № 11. P. 1055–1066.
 82. Lokhorst H.M. et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, № 13. P. 1207–1219.
 83. Lonial S. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 387, № 10027. P. 1551–1560.
 84. Dimopoulos M.A. et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma // *N. Engl. J. Med.* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2018. Vol. 379, № 19. P. 1811–1822.
 85. Attal M. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 394, № 10214. P. 2096–2107.
 86. Dimopoulos M.A. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* Elsevier, 2021. Vol. 22, № 6. P. 801–812.
 87. Tsang R.W. et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018. Vol. 101, № 4. P. 794–808.
 88. Mark D. et al. Local Radiation Therapy for Palliation in Patients With Multiple Myeloma of the Spine. // *Front. Oncol.* 2019. Vol. 9. P. 601.
 89. Sonneveld P., Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2016. Vol. 101, № 4. P. 396–406.
 90. Punke A.P., Waddell J.A., Solimando D.A. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) regimen for multiple myeloma // *Hosp. Pharm.* SAGE Publications Ltd, 2017. Vol. 52, № 1. P. 27–32.
 91. Dimopoulos M.A. et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: A consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2010. Vol. 28, № 33. P. 4976–4984.

92. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации // Клиническая онкогематология. 2023. Vol. 16, № 4. P. 426–448.
93. Compagno N. et al. Immunoglobulin Replacement Therapy in Secondary Hypogammaglobulinemia // Front. Immunol. Frontiers Media SA, 2014. Vol. 5, № DEC.
94. Roy V. et al. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidelines. Ver 1.2022. 2022.
95. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 p.
96. Durie B.G.M. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma // Leukemia. Nature Publishing Group, 2006. Vol. 20, № 9. P. 1467–1473.
97. Rajkumar S.V. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1 // Blood. 2011. Vol. 117, № 18. P. 4691–4695.
98. Kumar S. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma // Lancet Oncol. Elsevier, 2016. Vol. 17, № 8. P. e328–e346.
99. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
100. Jones J.R. et al. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial // Blood Cancer J. 2016. Vol. 6, № 12. P. e506.
101. Rajkumar S.V. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2010. Vol. 11, № 1. P. 29–37.
102. Weisel K. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 MAIA study // HemaSphere. Wolters Kluwer Health, 2023. Vol. 7, № Suppl.
103. Popat R. et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up // Br. J. Haematol. John Wiley & Sons, Ltd, 2008. Vol. 141, № 4. P. 512–516.
104. Dadacaridou M. et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP)

- for relapsed or refractory multiple myeloma patients. // J. BUON. Vol. 12, № 1. P. 41–44.
105. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group
// Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Менделеева Лариса Павловна** – д.м.н., профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, зав.отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Наблюдательного совета Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество, член Российского профессионального общества онкогематологов.
2. **Соловьев Максим Валерьевич** - к.м.н., заведующий отделением гематологии и химиотерапии химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
3. **Рехтина Ирина Германовна** – д.м.н., зав. отделением химиотерапии плазмоклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество", член Ассоциации нефрологов.
4. **Семочкин Сергей Вячеславович** - д.м.н., г.н.с. отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество", Российского общества онкогематологов и European Association for Cancer Research (EACR).
5. **Соловьева Майя Валерьевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
6. **Османов Евгений Александрович**, д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава

России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество".

7. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского профессионального общества онкогематологов.

8. **Поспелова Татьяна Ивановна** - д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество", председатель МОО «Ассоциация врачей-гематологов Сибири».

9. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество".

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0,3;

Поиск в электронных базах данных

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составила 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А2.1. – А2.3.).

В настоящих клинических рекомендациях приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии с проектом методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от

УДД	Расшифровка
	исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования случай–контроль
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров России и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2021–2022 гг., на Форуме

экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопротиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы 2021», а также в рамках Конгресса гематологов России.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем один раз в два года или ранее с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ММ. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 Схемы лекарственного лечения множественной миеломы

Схемы лечения первичных пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию

VMP [26]

- 1–4-й курсы:
 - Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-йЛечение возобновляется на 43-й день.
 - 5–9-й курсы:
 - Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29-йЛечение возобновляется на 43-й день.
 - Альтернативный вариант [27, 28]:
 - Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22-йЛечение возобновляется на 36-й день.
- Проводят 9 курсов

Dara-VMP [38].

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
 - 1 раз в неделю в 1–6-ю недели (всего 6 доз)
 - 1 раз в 3 недели в 7–54-ю недели (всего 16 доз)
 - 1 раз в 4 недели с 55-й недели до прогрессии
- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к
 - 2 раза в неделю на 1, 2, 4 и 5-й неделях первого шестинедельного цикла (цикл 1, 8 доз)

-далее 1 раз в неделю на 1, 2, 4 и 5-й неделях следующие 8 шестинедельных циклов (циклы 2–9, 4 дозы на цикл)

- Мелфалан** 9 мг/м² и преднизолон** 60 мг/м² энтерально в дни 1-4-й 9 шестинедельных циклов (циклы 1–9)

VD [29]

- 1–4-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1-4 и 9-12 (циклы 1, 2) и дни 1-4 (циклы 3, 4)Лечение возобновляется на 22-й день.
- 5–8-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5-йЛечение возобновляется на 22-й день.

VCP (для пациентов с ММ старше 75 лет) [1]

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й
 - Преднизолон** 30 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Циклофосфамид** 50 мг внутрь, дни 1–21-й
- Лечение возобновляется на 36-й день.
-
- Проводят 8–9 курсов

Rd [101]

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й
- Лечение возобновляется на 29-й день. Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Dara-Rd [37, 102]

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
- 1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
- Леналидомид** по 25 мг внутрь в дни 1–21-й повторяющихся 4-недельных циклов
 - Дексаметазон** по 40 мг 1 раз в неделю

MPR [35, 36]

- Мелфалан** 0,18 мг/кг внутрь, дни 1–4-й
- Преднизолон** 2 мг/кг внутрь, дни 1–4-й

- Леналидомид** 10 мг внутрь, дни 1–21-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

После 9 курсов продолжается терапия леналидомидом** в монорежиме в дозе 10 мг/сут с 1-го по 21-й дни 28-дневного цикла.

VRD [41, 42]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21-дневного или 28-дневного цикла.
- Леналидомид** 25 мг внутрь, с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла, или с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения.
- Дексаметазон** 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 дни каждого цикла.
Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно.
Рекомендуется до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов.

MP (7-дневная) [1]

Мелфалан** 8–10 мг внутрь, дни 1–7-й

- Преднизолон** 60 мг внутрь, дни 1–7-й
Лечение возобновляется на 43-й день.
Проводят до достижения фазы плато.

MP (4-дневная) [1]

- Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1–4-й
Лечение возобновляется на 43-й день.
Проводят до достижения фазы плато.

СР [1]

- Циклофосфамид** 200 мг в/м ежедневно или 400 мг в/м через день под контролем показателей крови. Прервать при нейтрофилах $<1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитах $<75 \times 10^9/\text{л}$.
Средняя суммарная доза составляет 6–8 г.
- Преднизолон** 40–60 мг/м² внутрь, дни 1–7-й
Лечение возобновляется на 21–28-й день после восстановления показателей крови.

Схемы индукционной терапии первичных пациентов – кандидатов на аутологичную трансплантацию

PAD [48, 103]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й

- Доксорубицин** 9 мг/м² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1–4-й
- Дексаметазон** 40 мг в/в капельно или внутрь, 1 цикл – дни 1–4-й и 8–11-й, далее – дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

VCD [49]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
- Циклофосфамид** 500 мг/м², в/в капельно, дни 1, 8, 15-й
- Дексаметазон** 40 мг в/в капельно или внутрь, дни 1, 8, 15 (120 мг на цикл)

Лечение возобновляется на 22-й день.

VRD [50, 51]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни.
- Леналидомид** 25 мг внутрь, с 1 по 14 день.
- Дексаметазон** 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого цикла.

Лечение возобновляется на 22-й день.

Схемы лечения рецидивов

Vel + PLD [1]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
- Доксорубицин** (пегилированный, липосомальный) 30 мг/м² в/в, день 4-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

Проводят 8 курсов.

VCD с непрерывным приемом циклофосфамида [1]**

- 1–8-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
 - Циклофосфамид** 50 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й
- 9–11-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й
 - Циклофосфамид** 50 мг внутрь, дни 1–35-й
 - Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23-й

Лечение возобновляется на 36-й день.

CVD [1]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
- Циклофосфамид** 500 мг внутрь, дни 1, 8, 15-й
- Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

Проводят 9 курсов.

Rd [68, 102]

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

VRd [90]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–14-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

Kd [76]

- Карфилзомиб** 56 мг/м² в/в, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й (20 мг/м² в дни 1, 2-й 1-го цикла)
- Дексаметазон** 20 мг в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

KRd [75]

- Карфилзомиб** 20 мг/м² в/в, дни 1, 2-й, далее в дозе 27 мг/м², дни 8, 9, 15, 16-й только в 1-м цикле, в дозе 27 мг/м² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й в циклах 2–12, начиная с цикла 13-го в дозе 27 мг/м² в дни 1, 2, 15, 16-й.
- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

IxaRd [77]

- Иксазомиб** 4 мг внутрь, дни 1, 8, 15-й
- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

EloRd [80]

- Элотузумаб** 10 мг/кг в/в, дни 1, 8, 15, 22-й в 1 и 2-м циклах. Дни 1, 15-й – в последующих циклах
- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 8+28 мг в дни введения элотузумаба**, в остальные дни 40 мг внутрь.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Dara-VD [79]

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
-1 раз в неделю в 1–9-ю недели (всего 9 доз)
-1 раз в 3 недели в 10–24-ю недели (всего 5 доз)
-1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессии
- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8, 11-й дни повторяющихся 3-недельных циклов в течение 8 циклов
- Дексаметазон** 20 мг энтерально в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни на протяжении 8 циклов терапии бортезомибом**

Dara-Rd [68,71,78]

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
-1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз)
-1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз)
-1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
- Леналидомид** по 25 мг энтерально в дни 1–21-й повторяющихся 4-недельных циклов
- Дексаметазон** по 40 мг 1 раз в неделю

Dara-Kd [73]

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
-1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз)
-1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз)
-1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
- Карфилзомиб** 56 мг/м² в/в, в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й (20 мг/м² в 1, 2-й день первого цикла)
- Дексаметазон** 20 мг в 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23-й дни каждого цикла.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Isa-Kd [74]

- Изатуксимаб** 10 мг/кг в/в, в 1,8,15,22 день первого цикла, в 1,15 дни последующих циклов
- #Карфилзомиб** 56 мг/м² в/в, в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й (20 мг/м² в 1, 2-й день первого цикла)
- Дексаметазон** 20 мг в 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23-й дни каждого цикла.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Даратумумаб (монотерапия) [82, 83]**

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
- 1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 4 недели с 25-й недели

Далее до прогрессирования или до развития непереносимости.

Pom+dex [81]

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

Лечение возобновляется на 29-й день.

Карфилзомиб (монотерапия) [75]**

Карфилзомиб** 20 мг/м² в/в, дни 1, 2-й, далее в дозе 27 мг/м², дни 8, 9, 15, 16-й только в 1-м цикле, в дозе 27 мг/м² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й – последующие циклы.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

EloPd [84]

- Элотузумаб** 10 мг/кг в/в, дни 1, 8, 15, 22-й в 1 и 2-м циклах, в последующих циклах 20 мг/кг в/в каждые 4 недели в день 1.
- Помалидомид** 4 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

IsaPd [85]

- Изатуксимаб** 10 мг/кг в/в, дни 1, 8, 15, 22-й в 1-м цикле. Дни 1, 15-й – в последующих циклах
- Помалидомид** 4 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

DaraPd [86]

- Даратумумаб 1800 мг п/к
 - 1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз)
 - 1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз)
 - 1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
 - Помалидомид** 4 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

VMCP [1]

- Винкристин** 1 мг/м² в/в, день 1-й
 - Мелфалан** 6 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Циклофосфамид** 125 мг/м² в/в, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
- Лечение возобновляется на 22–29-й день.

VBMCP (M2) [1]

- Винкристин** 1,2 мг/м² в/в, день 1-й
 - Кармустин** 30 мг/м² в/в, день 1-й
 - Мелфалан** 8 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Циклофосфамид** 400 мг/м² в/в, день 1-й
 - Преднизолон** 40 мг/м² внутрь, дни 1–7-й
- Лечение возобновляется на 36–43-й день.

CD [1]

- Циклофосфамид** 600 мг/м² в/в, дни 1–4-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й
- Лечение возобновляется на 29-й день

ДСЕР [104]

- Дексаметазон** 40 мг в/в, дни 1–4-й
- Циклофосфамид** 400 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1–4-й
- #Этопозид** 40 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1–4-й
- #Цисплатин** 15 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1–4-й (доза снижается при почечной недостаточности)
- Г-КСФ в дозировке согласно инструкции по применению препарата, с 5-го дня: филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) до восстановления нормального числа нейтрофилов или пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг

подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов

Лечение возобновляется на 29-й день или откладывается на 5–10 дней по клиническим показаниям.

Монотерапия дексаметазоном[1]**

- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й

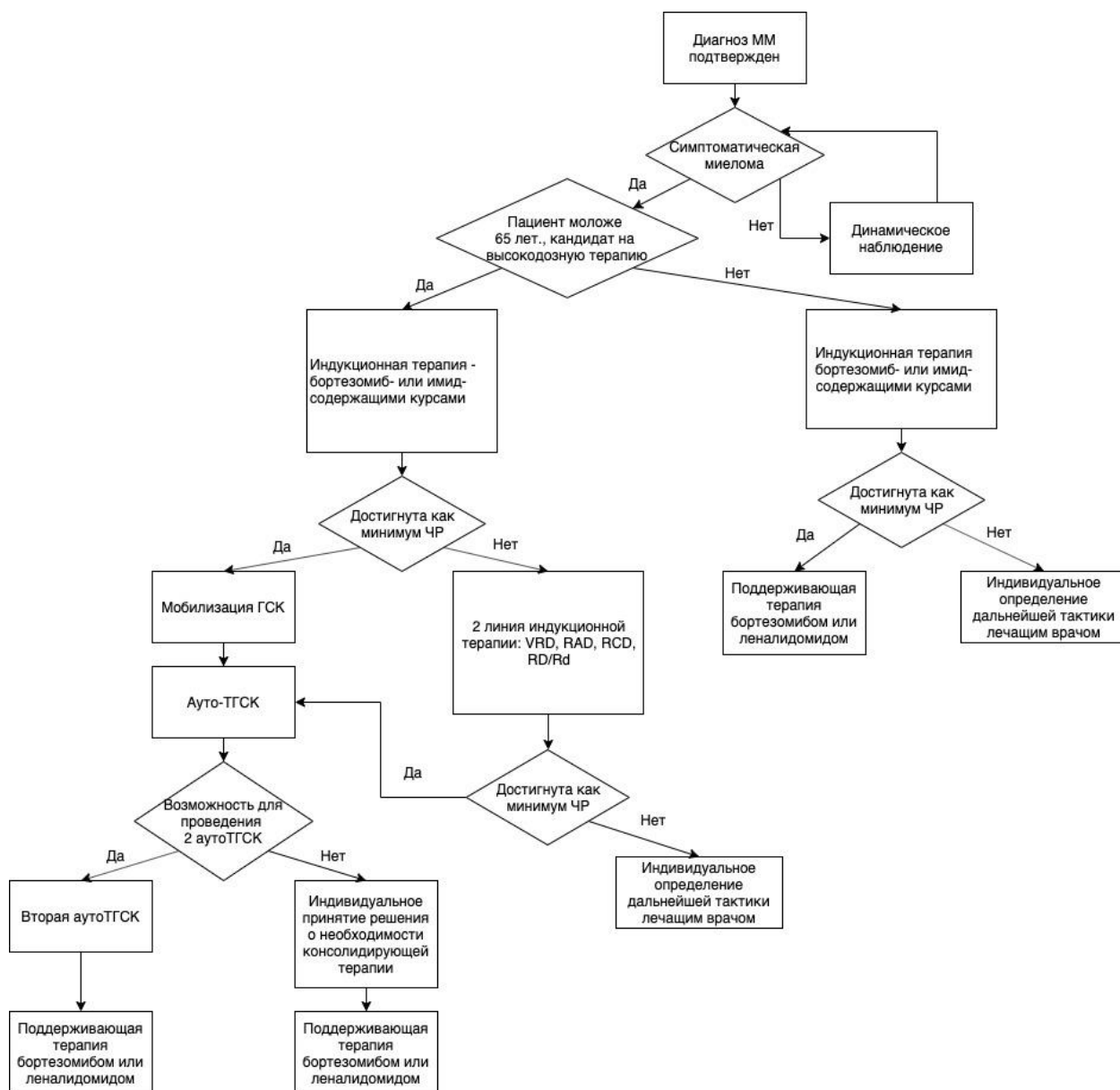
Лечение возобновляется на 29–35-й день

Приложение А3.2. Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина.**

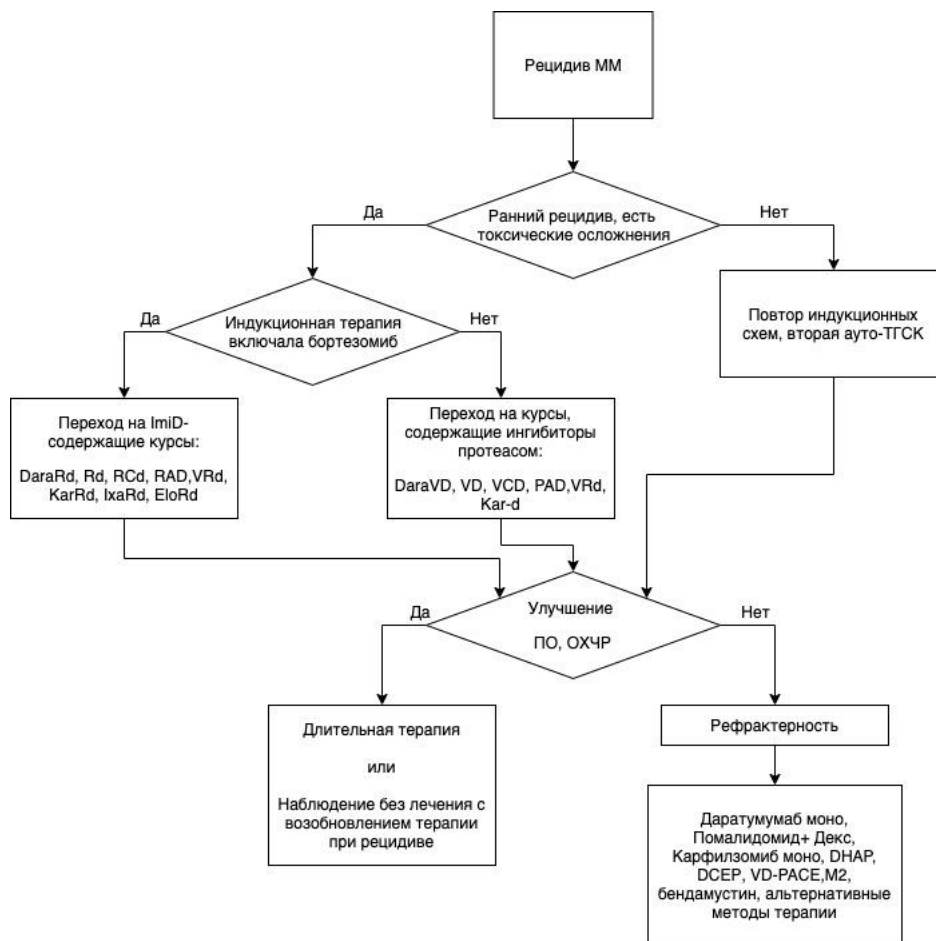
Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Доза леналидомида**
≥ 50	25 мг 1 раз в день
$30 \leq \text{КК} < 50$	10 мг 1 раз в день
$\text{КК} < 30$	15 мг через день
$\text{КК} < 15$ (требуется гемодиализ)	5 мг 1 раз в день (в дни гемодиализа после процедуры гемодиализа)

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм проведения индукционной терапии



Алгоритм лечения рецидива ММ



Приложение В. Информация для пациента

ММ – заболевание опухолевой природы и в настоящее время является неизлечимым. Однако современные инновационные лекарственные препараты и трансплантационные методики позволяют достичь значимого противоопухолевого эффекта так называемой ремиссии.

Ремиссия – это состояние, при котором минимизирована опухолевая масса, купированы основные клинические проявления заболевания (костные боли, почечная недостаточность, инфекционные осложнения). Современные лечебные мероприятия, включающие препараты биологического механизма действия, традиционные противоопухолевые препараты обеспечивают длительный контроль за опухолевым процессом, сохраняя качество жизни пациентов.

Лечение ММ длительное. Первичная терапия в большинстве случаев проводится в стационарных условиях. По мере купирования клинических симптомов продолжение лечения возможно в условиях дневных стационаров или амбулаторно-поликлинических и даже домашних условиях.

Однако хорошо известно, что лекарственные препараты обладают побочными эффектами. В связи с этим пациенты должны сразу сообщать лечащему врачу обо всех нежелательных явлениях, возникающих на фоне лечения.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1.1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с ММ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [105]:

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65 [105]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Пациент мертв