



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Макроглобулинемия Вальденстрема

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C88.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Пересмотр не позднее: **2022**

ID: **140**

Разработчик клинической рекомендации

- **Национальное общество детских гематологов, онкологов**
- **Ассоциация онкологов России**
- **Российское профессиональное общество онкогематологов**
- **Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Список сокращений

HSV-8 – вирус простого герпеса тип 8

IgM – иммуноглобулин М

аутоТГСК - аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВБП – выживаемость без прогрессии

ВДП – выживаемость до прогрессии

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГСК – гемопоэтические клетки

ИФТ – иммунофенотипирование методом проточной цитометрии

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МВ - Макроглобулинемия Вальденстрема

НСV – вирус гепатита С

НХЛ – неходжкинские лимфомы

ОВ – общая выживаемость

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия

ПЗ – прогрессия заболевания

ПР – полная ремиссия

Ст – стабилизация заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧР – частичная ремиссия

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

Термины и определения

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM).

Лимфоплазмочитарная лимфома – это В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмочитарной дифференцировкой, плазматическими клетками.

Имунофенотипирование - метод, основанный на реакции антиген-антитело и используемый для определения специфических типов клеток в образцах крови, костного мозга, лимфатических узлов и других тканей. Имунофенотипирование выполняют с помощью мультипараметрической проточной цитофлуориметрии (обычно, как минимум, 4- или 6-цветной).

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.

Синдром гипервязкости – встречается в случаях, когда уровень патологического IgM превышает 30 г/л. В данном случае происходит взаимодействие парапротеина с миелиновой оболочкой, что приводит к появлению неврологической симптоматики: нейропатия, снижение зрения, парезы, повышенная утомляемость, слабость, сонливость, снижение памяти.

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток – трансфузия заготовленных ранее стволовых клеток самого пациента, которая выполняется после предварительной высокодозной химиотерапии.

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни.

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

Причины развития МВ, как и других лимфом, неясны. Обсуждается ряд факторов: генетическая предрасположенность, дефект Т-клеточной супрессорной функции; влияние радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов (например, HCV, HSV-8, ВИЧ). Существенным фактором риска развития МВ является наличие в анамнезе IgM-моноклональной гаммапатии неопределенного (неуточненного) генеза (IgM-MGUS).

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МВ составляет около 2% от всех гемобластозов с заболеваемостью от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год. Максимум заболеваемости приходится на шестое - седьмое десятилетия жизни с медианой возраста пациентов 63 года, и редко встречается у пациентов моложе 40 лет. Соотношение м: ж равняется 2,3: 1.

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

C88.0 – макроглобулинемия Вальденстрема

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

Клиническая картина МВ определяется специфической лимфоидной инфильтрацией костного мозга, печени, селезенки, лимфатических узлов (иногда и других органов и тканей), а также наличием в сыворотке крови РІgМ. Часты неспецифические астенические жалобы на слабость, повышенную утомляемость, артралгии, уменьшение массы тела, кровоточивость слизистых оболочек носа, десен, прямой кишки; неврологические расстройства. Гепато-спленомегалия и лимфаденопатия – частые, но необязательные признаки МВ.

2. Диагностика

Критерии установления диагноза/состояния:

При установлении диагноза МВ должны присутствовать следующие критерии:

- 1. выявление моноклонального IgM в крови (независимо от уровня парапротеина);*
- 2. инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмоцитоподобными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).*

Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, незначительная лимфаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-протеина.

В случае секреции IgA и IgG заболевание диагностируется как лимфоплазмочитарная лимфома.

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на МВ, а также всем пациентам с верифицированной МВ при каждом приеме **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [1–3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *жалобы носят неспецифический характер, обусловлены лимфоплазмочитарной инфильтрацией органов и тканей и циркуляцией макроглобулина, приводящего к гипервязкости, амилоидозу:*

- *Головные боли, нечеткость или утрата зрения, эпизоды нарушения сознания*
- *Поражение кожи и слизистых – кровоточивость, крапивница, папулы, дерматит*
- *Прогрессирующее снижение чувствительности, покалывание, жжение, болезненность в стопах и кистях. Неустойчивая походка, снижение мышечной силы*
- *Синдром Рейно, акроцианоз, язвы на ногах*
- *Диарея, боли в животе*
- *Может определяться бессимптомное увеличение лимфоузлов любой локализации.*
- *Необходим сбор анамнеза (в т. ч. семейного).*

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на МВ или выявленной МВ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации

терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [1–3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *при осмотре пациента*

- измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы.

- определение наличия В-симптомов.

- определение статуса по ECOG (0-4)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить определение соотношения белковых фракций в крови и в моче методом электрофореза и исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и в моче методом иммунофиксации для выявления моноклонального иммуноглобулина [1–3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *выявление моноклонального иммуноглобулина (так называемого М-градиента, независимо от его величины) является одним из основных диагностических критериев МВ. Кроме того, необходимо определение уровня нормальных Ig сыворотки крови [1–3].*

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить молекулярно-генетическое исследование точечной мутации R.L625P в гене MYD88 методом ПЦР в лимфоплазмочитарных клетках костного мозга молекулярным методом на наличие мутации MYD88 (L265P) [1,2,4,5].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *применяется для дифференциальной диагностики с В-клеточной лимфомой из клеток маргинальной зоны с секрецией М-парапротеина, имеющей сходный фенотип. Отсутствие мутации исключает диагноз лимфоплазмочитарной лимфомы/МВ.*

- Всем пациентам с МВ перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить развернутый общий (клинический) анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов для уточнения состояния пациента, активности заболевания и возможности проведения противоопухолевого лечения [3,6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Всем пациентам с МВ перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить биохимический анализ крови общетерапевтический, включающий обязательное определение ЛДГ, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, кальция, кальция для уточнения состояния пациента, активности заболевания и возможности проведения противоопухолевого лечения [3,6–8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с МВ перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить общий (клинический) анализ мочи для уточнения состояния пациента, активности заболевания и возможности проведения противоопухолевого лечения [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с МВ перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением следующих параметров: АЧТВ, протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время, фибриноген для уточнения состояния свертывающей системы пациента и риска геморрагических осложнений [10].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить определение группы крови и резус-фактора, определение антигена (HbeAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови для уточнения наличия сопутствующей патологии у пациента и возможной необходимости модификации противоопухолевой терапии или проведения сопутствующего лечения [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить исследование уровня бета-2-микроглобулина, криоглобулинов в крови [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить исследование вязкости крови [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить рентгенологическое исследование костей скелета (рентгенография и/или компьютерная томография) для уточнения распространенности заболевания [1,3,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства [1,3,7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях для выявления изменений легочной ткани и органов средостения [1,3,12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнение ультразвукового исследование (УЗИ) всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства для определения размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов, а также оценки состояния органов брюшной полости [1,3,7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для обнаружения лимфоплазмочитарной инфильтрации [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов и/или иммунофенотипирование клеток-предшественниц в костном мозге (ИФТ) клеток аспирата костного мозга [6,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Макроглобулинемия Вальденстрема характеризуется лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга, лимфоидной ткани с моноклональной секрецией. Гистологическая картина костного мозга представлена инфильтрацией малыми лимфоцитами, плазмоцитоидными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная). Морфологически лимфоплазмочитарная лимфома и МВ имеют идентичный опухолевый субстрат, образованный мелкими лимфоцитоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмочитарной дифференцировкой, плазматическими клетками. Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, отсутствие выраженной лимфаденопатии при верифицированном поражении костного мозга), наличие М-парапротеина.

Клетки опухолевого субстрата при МВ экспрессируют PIGM как на своей поверхности (sIgM), так и внутри цитоплазмы (cIgM). Экспрессия sIgM существенно превалирует. Имеет место выраженная экспрессия таких В-клеточных антигенов: CD 19, CD 20, CD 22, CD 79a. Клетки слабо-положительны на наличие CD 10 (может отсутствовать), CD 21, CD 25, CD 38, CDc. Экспрессия CD 5, CD23 не характерна, хотя может встречаться и не является фактором, исключаящим МВ.

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить при подозрении на амилоидоз желудочно-кишечного тракта, почек, костного мозга – патолого-анатомическое исследование биопсийного материала (биоптатов) в с использованием окраски Конго-красный [1–3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с МВ при подозрении на амилоидоз сердца перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить – исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови и ЭХО-КГ для исключения амилоидоза сердца и определения сердечной функции [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Всем пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнить осмотр врачом-офтальмологом для диагностики осложнений синдрома гипервязкости [1–3,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: при подозрении на наличие синдрома гипервязкости необходим осмотр глазного дна. Также осмотр глазного дна нужно выполнять при уровне моноклонального IgM ≥ 30 г/л.

3. Лечение

3.1 Показания к началу лечения

Стратегия лечения определяется на этапе установления диагноза. Выбор программы лечения зависит от возраста пациента, особенностей течения МВ, а именно - наличия цитопений, необходимости более быстрой редукции опухоли, сопутствующих заболеваний.

- **Рекомендуется** начинать терапию при быстром нарастании уровня IgM в крови или при появлении клинических симптомов:[6].
- Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость.
- Синдром гипервязкости.
- Лимфаденопатия или массивное увеличение размеров лимфоузлов (≥ 5 см в диаметре).
- Гепатомегалия и/или спленомегалия.
- Периферическая нейропатия, связанная с МВ.
- Симптомная криоглобулинемия
- Анемия с уровнем Hb ≤ 10 г/дл.
- Тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов 100×10^9 /л и менее.
- Гемолитическая анемия (обусловленная наличием холодных антител).
- Почечная недостаточность, связанная с МВ.
- Амилоидоз, связанный с МВ.
- Уровень моноклонального IgM > 50 г/л, даже при отсутствии симптомов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- **Не рекомендуется** начинать специфическую терапию пациентам с тлеющей (бессимптомной) МВ [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированной МВ

В данных рекомендациях терапевтические подходы, лекарственные препараты и дозировки, изученные и зарегистрированные у взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема. Учитывая, что данная патология в детской популяции встречается крайне редко, до сих пор нет достаточной убедительной базы по применению лекарственных препаратов для лечения МВ у детей и многие препараты не имеют зарегистрированных показаний к применению у пациентов моложе 18 лет. Поэтому терапия у детей с верифицированным диагнозом макроглобулинемия Вальденстрема должна назначаться на основании рекомендаций для лечения взрослых пациентов консилиумом врачей по жизненным показаниям.

Так как опухолевые клетки МВ экспрессируют CD20, наиболее широко используемым препаратом для лечения МВ является ритуксимаб**, как в монотерапии, так и в комбинациях. Общая эффективность лечения пациентов с впервые диагностированной МВ составляет от 20 до 50%, медиана продолжительности ответа на лечение от 8 до 27 мес. Противоопухолевый эффект при лечении ритуксимабом** наступает в среднем спустя 3 мес. после начала терапии. После начала терапии ритуксимабом** у 40-50% пациентов отмечается внезапное транзиторное повышение уровня моноклонального IgM, которое может сопровождаться синдромом гипервязкости, нарастанием полинейропатии, связанной с секрецией IgM, криоглобулинемии. Для снижения уровня моноклонального IgM используют плазмаферез. Сеансы плазмафереза для профилактики развития синдрома гипервязкости необходимо проводить у пациентов с уровнем моноклонального IgM ≥ 50 г/л перед ведением ритуксимаба**.

В исследовании II фазы была оценена эффективность бортезомиба** в монорежиме у пациентов как с впервые диагностированной МВ, так и у ранее получавших специфическую терапию. Лечение бортезомибом** проводилось в стандартном режиме до прогрессирования болезни или достижения наилучшего ответа с последующим проведением 2 курсов лечения. Общая эффективность лечения составила 26%, но при этом отмечено развитие сенсорной полинейропатии в 74% случаев. Следует обратить внимание на обязательную профилактику герпес-вирусной инфекции при использовании бортезомиб-содержащих схем.

Комбинация ритуксимаба** с кортикостероидами** и бортезомибом** исследована у пациентов с активной МВ (схема BDR). Противоопухолевый эффект был получен 96% случаев, при этом 22 % пациентов достигли ПР. При медиане наблюдения 2 года, у 80% пациентов остаются в ремиссии. Среди нежелательных явлений наиболее частым была полинейропатия, у 30% - 3 степени. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено только у 2 пациентов (9%). Таким образом, применение схемы BDR может снизить риск повышения уровня моноклонального IgM в процессе лечения.

Сочетание ритуксимаба** с бортезомибом** (схема BR) у пациентов с впервые диагностированной МВ также высоко эффективно. Противоопухолевый эффект, как было показано в исследовании II фазы, составил 88%, у 65% пациентов получены ПР или ЧР. При медиане наблюдения 14 мес. медианы ВВП и ВДП не достигнуты. Полинейропатии 3-4 степени не отмечено, вероятно, из-за назначения бортезомиба** 1 раз в неделю. Транзиторное

повышение моноклонального IgM отмечено у 31% пациентов после 1 и 4 курсов лечения (после ритуксимаба**).

Таким образом, для лечения пациентов с впервые диагностированной МВ могут быть рекомендованы программы с включением бортезомиба**: BDR, BR, а у пациентов с непереносимостью ритуксимаба** – сочетание бортезомиба** с дексаметазоном**.

В последние годы для лечения пациентов с впервые диагностированной МВ стали широко использовать противоопухолевый препарат бендамустин**, сочетающий свойства алкилирующего соединения и пуринового аналога. В рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности лечения пациентов с впервые диагностированными индолентными НХЛ по схемам R-B (ритуксимаб**, бендамустин**) и R-CHOP**. Среди них был 41 пациент с МВ или лимфоплазмоцитарной лимфомой. При медиане наблюдения 45 мес. медиана выживаемости без прогрессии была значительно выше на режиме R-B (69,5мес) против 28,5мес на R-CHOP. При лечении по схеме R-B отмечена низкая частота нейтропении 3 и 4 степени, инфекционных осложнений и алопеции. Эти данные позволяют рекомендовать режим R-B к использованию в первой линии лечения МВ. При проведении терапии по схеме R-B обязательно назначение профилактики пневмоцистной пневмонии.

Терапия первичных пациентов МВ также может быть начата с программ, сочетающих циклофосфамид**, ритуксимаб** и кортикостероиды** (RDC, R-CHOP, R-CP). Противоопухолевый эффект у пациентов, получающих режим RDC, достигается у 83% пациентов, у 7% пациентов может быть получена ПР. Двухлетняя ВВП составляет 67%. Переносимость лечения удовлетворительная: у 9% пациентов развивается нейтропения 3-4 степени, приблизительно в 20% случаях диагностируются нежелательные явления, связанные с ритуксимабом**.

Включение винкристина** в программы, содержащие циклофосфамид**, сопровождается увеличением риска полинейропатии при МВ. В ретроспективном исследовании проведена оценка эффективности лечения активной МВ по трех схемам: R-CHOP, R-CVP и R-CP. Существенной разницы между группами по общей эффективности не выявлено: противоопухолевый эффект был получен у 96% пациентов при лечении по схеме R-CHOP, по схеме R-CVP – у 88% пациентов и по схеме R-CP – у 95% пациентов. Нежелательные явления, связанные с лечением, включая связанную с винкристином нейропатию, фебрильную нейтропению, а также необходимость госпитализации были значительно выше при лечении по схемам R-CHOP, R-CVP, чем при использовании программы R-CP.

В 2015 г. опубликованы результаты исследования II фазы по оценке эффективности ибрутиниба** (ингибитор тирозинкиназы Брутона) у пациентов, получивших не менее одного варианта лечения. Ибрутиниб** назначали в суточной дозе 420 мг. Общая эффективность лечения составила 90,5%, большой ответ получен у 73% пациентов. Показатели 2-х летней ВВП и ОВ составили 69,1 и 95,2% соответственно [32]. Наилучших результатов удалось добиться у пациентов с мутацией MYD88. В настоящее время ибрутиниб в дозе 420мг/сутки также рекомендован к использованию в первой линии терапии у пациентов с МВ, которым

невозможно проведение химиотерапии. Перед назначением ибрутиниба рекомендуется определение статуса СХС-4, при выявлении мутации данного гена (около 40% всех пациентов с МВ) эффект от назначения ибрутиниба может нивелироваться.

Аналоги нуклеозидов (кладрибин** и флударабин**) в монорежиме или в сочетании с ритуксимабом** и/или циклофосфамидом** также эффективны у пациентов с впервые диагностированной МВ. Общая эффективность кладрибина** и флударабина** составляет от 40 до 100%. Использование этих препаратов при МВ улучшает и выживаемость. Однако длительная терапия аналогами нуклеозидов обычно сопровождается миелосупрессией, иммуносупрессией с развитием инфекционных осложнений. Кроме того, имеются сообщения, указывающие на увеличение риска трансформации МВ в агрессивные лимфомы, и увеличение развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодисплазии. Поэтому использование аналогов нуклеозидов следует ограничить.

Алкилирующие препараты в качестве терапии I линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами применяется в основном у пожилых пациентов. В исследовании по сравнению длительного приема хлорамбуцила** по 0,1 мг/кг и курсового лечения по 0,3 мг/кг в течение 7 дней каждые 6 недель существенной разницы в эффективности лечения не выявлено. При длительном лечении хлорамбуцилом** общая эффективность лечения составила 79%, при курсовом — 68%, медиана ОВ — 5,4 года. Лечение хлорамбуцилом** проводят не менее 6 месяцев, так как противоопухолевый эффект наступает медленно. После достижения плато терапию следует остановить.

- Пациентам с впервые верифицированной МВ рекомендуются программы, включающие ритуксимаб** [18–23].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: начало лечения с программ терапии, включающих препарат ритуксимаб**, относится к рекомендациям IV-го Международного рабочего совещания по МВ для лечения пациентов с впервые диагностированной болезнью в большинстве случаев.

- Пациентам с впервые верифицированной МВ с синдромом гипервязкости рекомендуются бортезомиб**-содержащие курсы [19,20,24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: при синдроме гипервязкости в качестве программы выбора предлагают бортезомиб**-содержащий режим BDR (бортезомиб, дексаметазон, ритуксимаб).

- Пациентам с впервые верифицированной МВ с синдромом гипервязкости, большими размерами л/у или селезенки, криоглобулинемией, когда необходима быстрая редукция опухоли рекомендуются программы с включением циклофосфамида** (R-CHOP, RCD) [21,22,25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с впервые верифицированной МВ с цитопениями (особенно с тромбоцитопенией) рекомендуется лечение по программе RCD (ритуксимаб**, дексаметазон**, циклофосфан**) [21,25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам с впервые верифицированной МВ рекомендуется лечение по программе R-B (ритуксимаб**, бендамустин**) [21,25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам с впервые верифицированной МВ с генерализованными формами заболевания рекомендуется сочетание ритуксимаба** с аналогами нуклеозидов (кладрибин** и флударабин**) с циклофосфамидом** или без него [26–29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с впервые верифицированной МВ с низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией рекомендуется ритуксимаб** в монорежиме [18,23]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам с впервые верифицированной МВ с низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией при невозможности назначения ритуксимаба** рекомендуется хлорамбуцил** в монорежиме [30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с впервые верифицированной МВ, которым не может быть назначена химиотерапия, рекомендуется ибрутиниб** в монорежиме [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Не рекомендуется начало терапии молодых пациентов с МВ аналогами нуклеозидов (флударабин**, кладрибин**), а также хлорамбуцилом** [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: данные препараты не следует использовать в качестве терапии первой линии, так как это может помешать адекватному сбору ГСК в случае принятия решения о проведении высокодозной химиотерапии с ТГСК при рецидиве заболевания в группе молодых соматически-сохранных пациентов.

3.3 Поддерживающая терапия

- **Рекомендуется ритуксимаб **** по 375 мг/м² каждые 3 месяца в течение 2 лет [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *Вопрос о поддерживающей терапии ритуксимабом** при МВ обсуждается. В отдельных центрах назначают ритуксимаб** пациентам МВ после успешного лечения по программам с включением этого препарата по 375 мг/м² каждые 3 месяца в течение 2 лет. В одном исследовании было показано, что назначение ритуксимаба** в качестве поддерживающей терапии улучшает общую эффективность лечения, ВВП и ОВ. Однако при длительном лечении ритуксимабом** отмечено увеличение инфекционных осложнений, по сравнению с группой пациентов, не получавших поддерживающей терапии. Проспективное исследование, проводимое в настоящее время, возможно, позволит ответить на вопрос о целесообразности поддерживающей терапии ритуксимабом** при МВ [26]. Поддерживающая терапия ритуксимабом может быть рекомендована пациентам, у которых получен полный или очень хороший частичный ответ на индукционной ритуксимаб-содержащей терапии*

3.4 Лечение рецидивов МВ

Пациенты с рецидивом МВ должны быть обследованы в том же объеме, что и первичные пациенты.

Выбор программы лечения рецидивов МВ зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах, развившихся через год и более после достижения противоопухолевого ответа, возможно использование применявшихся ранее методов лечения. Для лечения ранних рецидивов МВ (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать альтернативную программу. Эти программы должны включать лекарственные препараты других групп, могут быть использованы как в монорежиме, так и в виде комбинации препаратов.

- **Пациентам с рецидивами МВ рекомендуются программы с включением бортезомиба**** [19–21,24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *использование программ с включением бортезомиба** при рецидивах МВ позволяет получить противоопухолевый эффект у 60% пациентов, при сочетании с дексаметазоном** или ритуксимабом** в 60-70% случаев.*

- **Пациентам с рецидивами МВ рекомендуются программы на основе бендамустина**** [33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *наиболее эффективен при рецидивах и рефрактерной МВ бендамустин** в сочетании с ритуксимабом**. Как было показано в исследовании II фазы, противоопухолевый эффект получен у 83,3% пациентов, медиана ВВП составила 13,2 мес.*

- **Пациентам старше 18 лет с рецидивами МВ рекомендуется монотерапия ибрутинибом** [35].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *в 2015 г. опубликованы результаты исследования II фазы по оценке эффективности ибрутиниба** у пациентов, получивших не менее одного варианта лечения. Ибрутиниб** назначали по 420 мг в день. Общая эффективность лечения составила 90,5%, большой ответ получен у 73% пациентов. Показатели 2-х летней ВВП и ОВ составили 69,1 и 95,2% соответственно.*

- **Пациентам с рецидивами МВ рекомендуются программы FR (флударабин**, ритуксимаб**) или FCR (флударабин**, циклофосфамид**, ритуксимаб**) [26,29] [27].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *данные схемы терапии зарекомендовали себя как высоко эффективные программы. Результаты исследования лечения по схеме FR, используемой как у пациентов с впервые диагностированной МВ, так и ранее получавших терапию, показали общую эффективность лечения у 95% пациентов. В 86% случаев получены ПР и ЧР. При длительности наблюдения 40,1 мес. медиана ВДП составила 51,2 мес., медиана ОВ не достигнута. Учитывая частоту развития и длительность цитопений, авторы исследования предлагают использовать 4-дневное введение флударабина** и ограничить число курсов до 4.*

- **Пациентам с рецидивами МВ рекомендуется рассмотрение варианта осуществления высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутоТГСК [36].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *в настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности высокодозной химиотерапии с аутоТГСК при МВ. Обсуждается целесообразность использования этого метода лечения у молодых пациентов с множественными рецидивами или первично рефрактерной болезнью. ВДХТ при рецидивах у молодых пациентов МВ может быть использована в отдельных случаях по согласованию с трансплантационным центром.*

4. Реабилитация

Специальных методов реабилитации при МВ не существует. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий. Рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить избыточную инсоляцию и тепловые физиопроцедуры.

5. Профилактика

Методов профилактики МВ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор(ы), ведущие к развитию заболевания. Диспансерное наблюдение гематологом или онкологом осуществляется в период лечения и после достижения ремиссии лимфомы.

- Всем пациентам с ЛКМ на протяжении всей жизни пациента – как в период лечения, так и вне лечения – **рекомендуется** соблюдать предписания врача-гематолога по лечению, избегать провоцирующих заболевание факторов, изменить виды и условия труда на невредные и облегченные, ограничить инсоляции и физиотерапевтические методы лечения [37].

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

Комментарии: *в процессе наблюдения иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи необходимо выполнять каждые 3 месяца. При использовании ритуксимаба во время первых курсов лечения необходимо выполнение электрофореза белков сыворотки крови 1 раз в неделю. Исследование костного мозга, включая трепанобиопсию подвздошной кости, рекомендуется только для подтверждения ПР. УЗИ всех групп периферических ЛУ, ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства, печени, селезенки следует выполнять каждые 3 месяца. Рентгенографию грудной клетки проводят 1 раз в год. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям. КТ брюшной полости при исходном увеличении ЛУ или поражении органов - для оценки эффективности лечения и по клиническим показаниям.*

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 МВ 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 МВ 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 МВ, 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 МВ, 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 к экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (необязательна госпитализация в гематологический стационар).

2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).
3. Развитие осложнений МВ, угрожающих жизни.
4. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к плановой госпитализации:

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по причине тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине риска осложнений, связанных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.
2. Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
2. Отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
3. Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.
4. Решение врачебной комиссии об отсутствии показаний к пребыванию пациента в стационаре в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

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

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Факторы прогноза.

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза МВ относятся: возраст старше 65 лет, уровень Нв $\leq 11,5$ г/дл, уровень тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, β -2 микроглобулин сыворотки крови > 3 мг/л, концентрация моноклонального IgM > 70 г/л. Эти признаки болезни и возраст пациентов включены в международную прогностическую систему (International prognostic scoring system for Waldenstrom's makroglobulinemia). Использование этой системы позволяет прогнозировать продолжительность жизни пациентов и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактика лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет от 87 до 36% [6,13].

6.2 Лечение периферической нейропатии

Периферическая полинейропатия при МВ встречается с частотой от 10 до 20%. При сложности механизмов развития полинейропатии в качестве основного обсуждается иммунная активность моноклонального IgM, направленная против миелинассоциированного гликопротеина (MAG) и других антигенов нервной ткани. Поэтому периферическая полинейропатия при МВ рассматривается в большинстве случаев как IgM-ассоциированная.

Для лечения IgM-ассоциированной периферической полинейропатии выполняют процедуры плазмафереза.

- **Рекомендуется** при тяжелой периферической полинейропатии применять комбинации R-CP и DRC для более выраженного снижения парапротеина [36].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

6.3 Ведение пациентов с синдромом гипервязкости

- **Рекомендуется** у пациентов МВ при наличии синдрома гипервязкости, криоглобулинемии лечение начинать терапию с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка [36].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: обычно выполняют 2-3 процедуры плазмафереза для снижения уровня IgM на 30-60%. После сеансов плазмафереза в ближайшее время начинают специфическое лечение, так как в течение 4-5 недель уровень парапротеина может возвратиться к исходному уровню.

6.4 Особенности сопроводительной терапии пациентов, в схему лечения которым включен препарат бортезомиб **.

При лечении бортезомибом** необходимо профилактическое назначение валацикловира** или ацикловира** в связи с увеличением риска развития опоясывающего герпеса, а также своевременное снижение дозы бортезомиба** при развитии полинейропатии. Кроме того, подкожное введение бортезомиба** вместо внутривенного существенно снижает частоту развития нежелательных явлений. При назначении бортезомиба** следует отдать предпочтение схемам с назначением бортезомиба** 1 раз в неделю, а также использовать подкожный путь введения препарата вместо внутривенного с целью снижения частоты развития тяжелой полинейропатии [3,19,24].

6.5 Оценка эффективности лечения.

Оценка эффективности лечения МВ проводится согласно международным критериям, предложенным на 6 международном рабочем совещании по МВ, по изменению уровня моноклонального IgM в сыворотке крови и моче, динамике размеров лимфоузлов и пораженных органов. При ПР необходимо выполнение стерильной пункции и трепанобиопсии подвздошной кости.

Полная ремиссия (ПР): нормальный уровень IgM, отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным иммунофиксации; отсутствие инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, отсутствие лимфоаденопатии и органомегалии (если определялись исходно) по данным КТ, отсутствие симптомов МВ. Для подтверждения ПР необходимо повторное исследование М-градиента методом иммунофиксации.

Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР): снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 90% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

Частичная ремиссия (ЧР): снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 50% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

Минимальный ответ: снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более, но менее 50% Отсутствие новых симптомов активной МВ.

Стабилизация (Ст): снижение менее 25% или увеличение менее 25% уровня моноклонального IgM сыворотки крови менее 25% без признаков нарастания лимфоаденопатии/органомегалии, цитопений или клинически значимых симптомов, связанных с МВ.

Прогрессия заболевания (ПЗ): увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более при повторном исследовании или прогрессирование клинически значимых симптомов болезни (необъяснимая лихорадка 38,4 С, ночная потливость, потеря веса тела на 10% и более или синдром гипервязкости, нейропатия, симптоматическая криоглобулинемия или амилоидоз), связанные с МВ.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнено определение соотношения белковых фракций в крови и в моче методом электрофореза и исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и в моче методом иммунофиксации	Да/Нет
3	Выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов	Да/Нет
4	Выполнен биохимический анализ крови, включающий обязательное определение ЛДГ, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, кальция, кальция	Да/Нет
5	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением следующих параметров: АЧТВ, протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время, фибриноген	Да/Нет
6	Выполнена рентгенологическое исследование костей скелета (рентгенография или КТ)	Да/Нет
7	Выполнено КТ брюшной полости и забрюшинного пространства	Да/Нет
8	Выполнена рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях	Да/Нет
9	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости	Да/Нет
10	Выполнено ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов	Да/Нет
11	Выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	Да/Нет
12	Выполнено получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов и/или иммунофенотипирование клеток-предшественниц в костном мозге (ИФТ) клеток аспирата костного мозга	Да/Нет

Список литературы

1. Owen R.G. et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia // *Seminars in Oncology*. W.B. Saunders, 2003. Vol. 30, № 2. P. 110–115.
2. Kumar S.K. et al. Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2020.
3. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2009. Vol. 2, № 2. P. 121–136.
4. Varettoni M. et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms // *Blood*. American Society of Hematology, 2013. Vol. 121, № 13. P. 2522–2528.
5. Treon S.P. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2012. Vol. 367, № 9. P. 826–833.
6. Morel P. et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia // *Blood*. 2009. Vol. 113, № 18. P. 4163–4170.
7. Kastiris E. et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29, № Supp. 4. P. iv41–iv50.
8. Kastiris E. et al. Prognostication in young and old patients with Waldenström's macroglobulinemia: Importance of the international prognostic scoring system and of serum lactate dehydrogenase // *Clin. Lymphoma Myeloma*. Cancer Information Group, LP, 2009. Vol. 9, № 1. P. 50–52.
9. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 9–27.
10. Auwerda J.J.A. et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with paraprotein-producing B-cell disorders. // *Clin. Lymphoma Myeloma*. 2007. Vol. 7, № 7. P. 462–466.
11. Rothschild B.M., Ruhli F., Rothschild C. Skeletal clues apparently distinguishing Waldenstrom's macroglobulinemia from multiple myeloma and leukemia // *Am. J. Hum. Biol.* Wiley-Blackwell, 2002. Vol. 14, № 4. P. 532–537.
12. Rausch P.G., Herion J.C. Pulmonary manifestations of waldenstrom macroglobulinemia // *Am. J. Hematol.* John Wiley & Sons, Ltd, 1980. Vol. 9, № 2. P. 201–209.
13. Kyle R.A. et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on

Waldenstrom's Macroglobulinemia // Seminars in Oncology. W.B. Saunders, 2003. Vol. 30, № 2. P. 116–120.

14. Owen R.G. et al. Waldenström macroglobulinemia: Development of diagnostic criteria and identification of prognostic factors // Am. J. Clin. Pathol. 2001. Vol. 116, № 3. P. 420–428.

15. Palladini G. et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis // Circulation. Lippincott Williams and Wilkins, 2003. Vol. 107, № 19. P. 2440–2445.

16. Menke M. et al. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenström's macroglobulinemia // Clin. Lymphoma Myeloma. Cancer Information Group, LP, 2009. Vol. 9, № 1. P. 100–103.

17. Brandefors L. et al. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia – a Swedish Lymphoma Registry study // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 183, № 4. P. 564–577.

18. Dimopoulos M.A. et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. // Clin. Lymphoma. 2005. Vol. 5, № 4. P. 270–272.

19. Treon S.P. et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180 // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 23. P. 3830–3835.

20. Ghobrial I.M. et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia // Am. J. Hematol. Wiley-Liss Inc., 2010. Vol. 85, № 9. P. 670–674.

21. Dimopoulos M.A. et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 22. P. 3344–3349.

22. Buske C. et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: Results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG) // Leukemia. Nature Publishing Group, 2009. Vol. 23, № 1. P. 153–161.

23. Treon S.P. et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen // Br. J. Haematol. 2011. Vol. 154, № 3. P. 357–362.

24. Chen C.I. et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: A phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 12. P. 1570–1575.

25. Paludo J. et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia // *Ann. Hematol.* Springer Verlag, 2018. Vol. 97, № 8. P. 1417–1425.
26. Treon S.P. et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia // *Blood.* 2009. Vol. 113, № 16. P. 3673–3678.
27. Laszlo D. et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine as therapy in untreated and relapsed Waldenström's macroglobulinemia // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2011. Vol. 11, № 1. P. 130–132.
28. Tedeschi A. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in waldenstrom macroglobulinemia: An effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease // *Cancer.* 2012. Vol. 118, № 2. P. 434–443.
29. Souchet L. et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia // *Am. J. Hematol.* Wiley-Liss Inc., 2016. Vol. 91, № 8. P. 782–786.
30. Kyle R.A. et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: A prospective study comparing daily intermittent oral chlorambucil // *Br. J. Haematol.* 2000. Vol. 108, № 4. P. 737–742.
31. Treon S.P. et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with waldenström macroglobulinemia // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2018. Vol. 36, № 27. P. 2755–2761.
32. Dimopoulos M.A. et al. Update on treatment recommendations from the fourth international workshop on Waldenström's macroglobulinemia // *Journal of Clinical Oncology.* 2009. Vol. 27, № 1. P. 120–126.
33. Rummel M.J. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial // *Lancet.* Lancet Publishing Group, 2013. Vol. 381, № 9873. P. 1203–1210.
34. Treon S.P. et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2011. Vol. 11, № 1. P. 133–135.
35. Treon S.P. et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. Supplemental Appendix. // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372, № 15. P. 1430–1440.
36. Treon S.P. How I treat Waldenström macroglobulinemia // *Blood.* 2009. Vol. 114, № 12. P. 2375–2385.
37. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2009. Vol. 2(2). P.

38. Ioakimidis L. et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia // Clin. Lymphoma Myeloma. Cancer Information Group, LP, 2009. Vol. 9, № 1. P. 62–66.
39. Leblond V. et al. Results of a randomized Trial of Chlorambucil versus Fludarabine for patients with untreated Waldenström Macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31, № 3. P. 301–307.
40. Dimopoulos M.A. et al. Treatment of waldenstrom macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine // Ann. Intern. Med. American College of Physicians, 1993. Vol. 118, № 3. P. 195–198.
41. Dimopoulos M.A. et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia resistant to standard therapy with 2-chlorodeoxyadenosine: Identification of prognostic factors // Ann. Oncol. 1995. Vol. 6, № 1. P. 49–52.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Вотякова Ольга Михайловна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ РОНЦ МЗ РФ, член Российского профессионального общества онкогематологов
2. **Менделеева Лариса Павловна** – доктор медицинских наук, заместитель генерального директора ФГБУ ГНЦ МЗ РФ по научной работе и инновациям, член Национального гематологического общества, член Российского профессионального общества онкогематологов
3. **Стадник Елена Александровна** – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов.
4. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
5. **Стефанов Дмитрий Николаевич** – научный сотрудник, зав. научно-организационным отделом, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
6. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
7. **Мякова Наталья Валерьевна** – д.м.н., профессор, Заместитель главного врача по лечебной работе, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов
8. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
9. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
10. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
11. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи
2. Врачи-онкологи
3. Врачи-детские гематологи-онкологи
4. 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 Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблица 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 мета-анализа
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 мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от 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 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением

	мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. 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 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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)
C	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)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Связанные документы

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения МВ

- **Монотерапия ритуксимабом** [23]**

Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап, 1 р/нед в течение 4 недель.

Курс повторяют через 12 недель

R-СНОР [22,38]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

- **BR [20]**

Бортезомиб** - 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15

Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 курсах

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 6 курсов.

- **BDR [19]**

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

Дексаметазон** – 40 мг в/в, дни 1, 4, 8, 11

Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в, день 11

Лечение возобновляется на 22-й день (первые 4 курса), далее проводится 1 раз в 12 нед. (дополнительно 4 курса)

- **RCD [21]**

Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в, день 1

Циклофосфамид** – 100 мг/м² внутрь 2 р/день, дни 1-5

Дексаметазон** – 20 мг в/в, день 1

Лечение возобновляется на 22-й день. Проводят 6 курсов

- **CPR [38]**

Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в, день 1

Циклофосфамид** – 1 г/м² в/в, день 1

Преднизолон** – 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22-й день. Проводят 6-8 курсов.

- **Монотерапия флударабином** [39]**

Флударабин** – 25 мг/м² в/в, дни 1-5 (1-4)

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 4-6 курсов

- **FR [26]**

Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в 1 раз в неделю, 8 введений

Флударабин** – 25 мг/м² в/в, дни 1-5 (1-4)

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 4-6 курсов

- **FCR [28]**

Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в 1 раз в неделю, день 1

Флударабин** – 25 мг/м² в/в, дни 2-4

Циклофосфамид** – 250 мг/м² в/в, дни 2-4

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 6 курсов

- **#Монотерапия кладрибином** [40,41]**

#Кладрибин** – 0,1 мг/кг в/в, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 2 курса

- **#Кладрибин** + ритуксимаб** [27]**

#Кладрибин** – 0,1 мг/кг в/в, дни 1-5

Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап, день 1

#Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 4 курса

- **Бендамустин** + ритуксимаб** [25,33,34]**

#Бендамустин ** – 90 мг/м² в/в, дни 1, 2

Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 4-6 курсов

- **Монотерапия хлорамбуцилом** [30]**

#Хлорамбуцил** – 0,1 мг/кг внутрь длительно под контролем клинического анализа крови до фазы плато

- **#Хлорамбуцил** + преднизолон** [30]**

#Хлорамбуцил** – 6-8 мг внутрь, дни 1-7

#Преднизолон** – 50 мг внутрь, дни 1-7

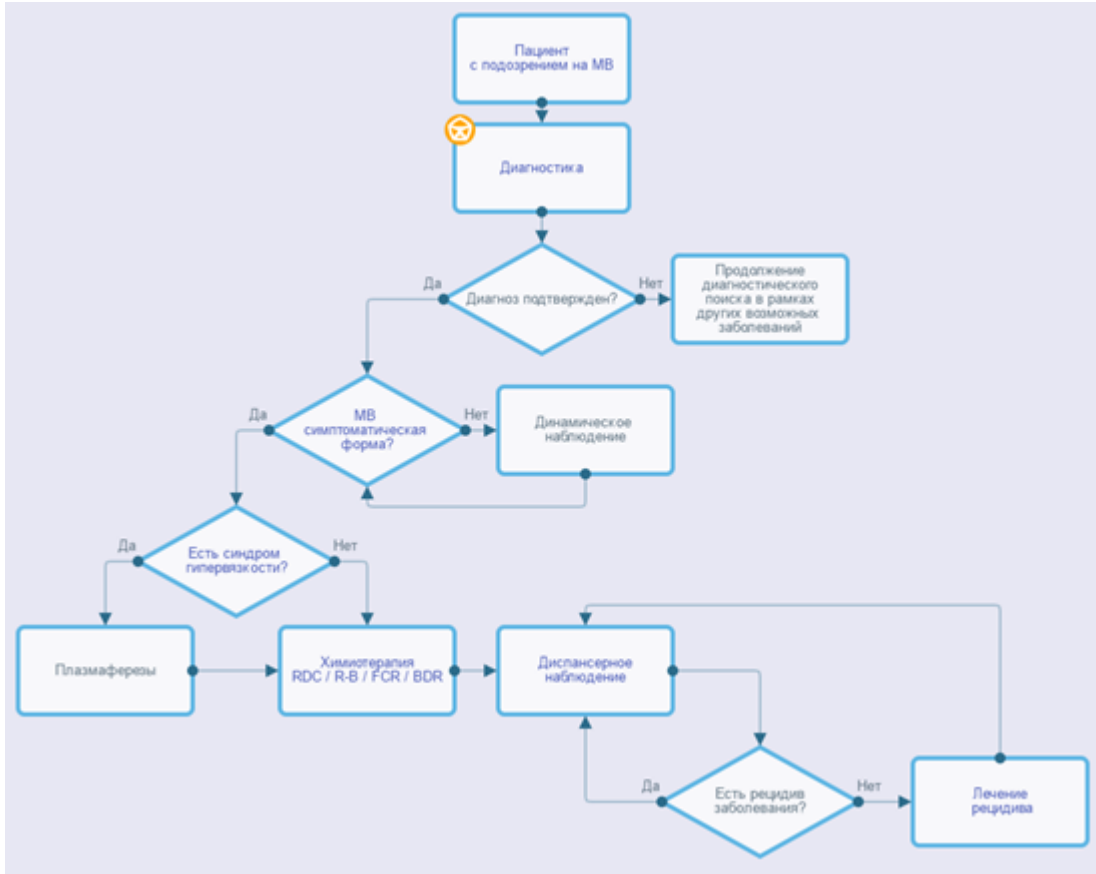
Лечение возобновляется на 29-43-й день

- **Монотерапия ибрутинибом** (для пациентов 18 лет и старше) [31,35]**

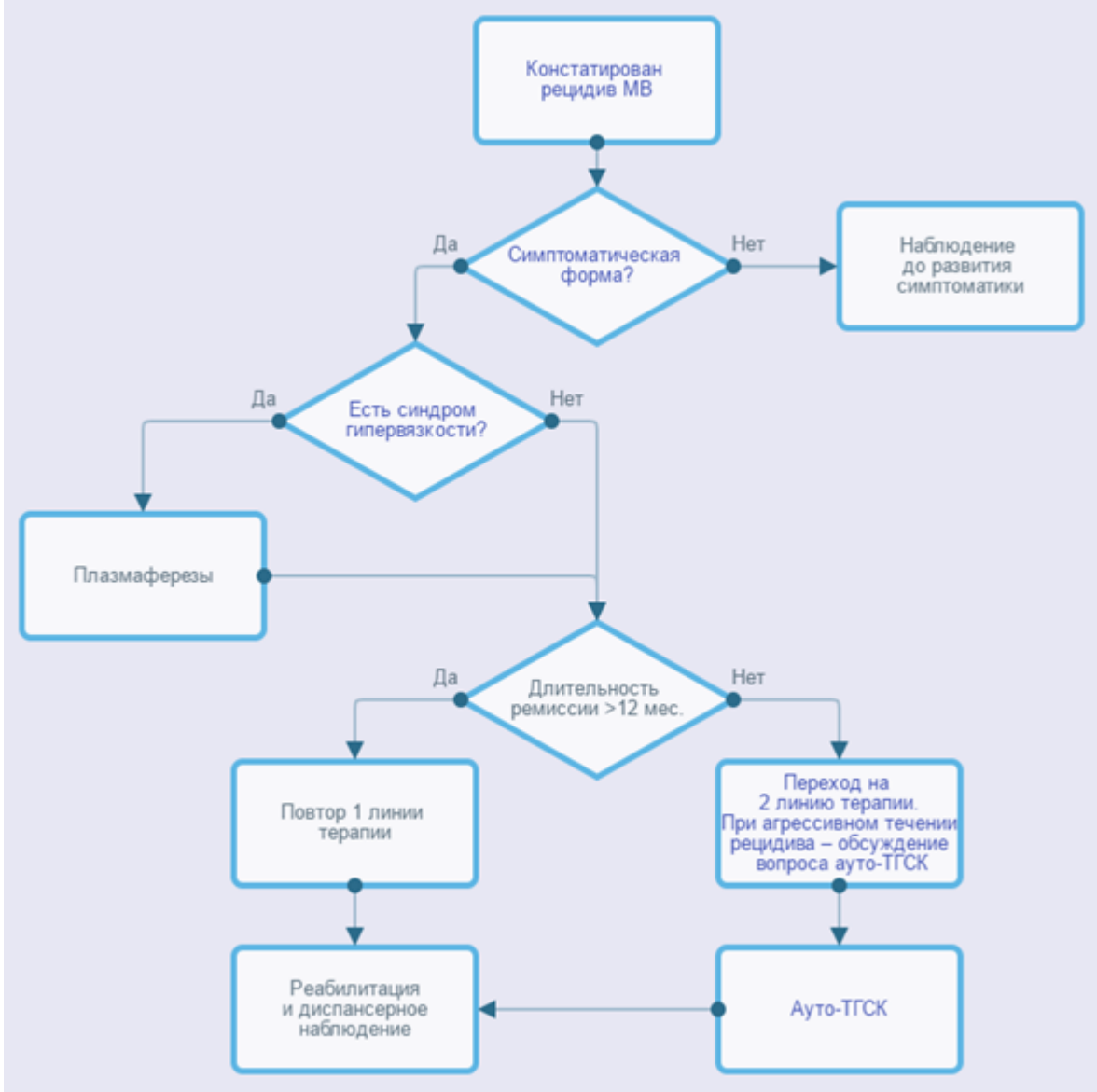
Ибрутиниб 420 мг внутрь, ежедневно, до прогрессирования или развития непереносимой токсичности

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

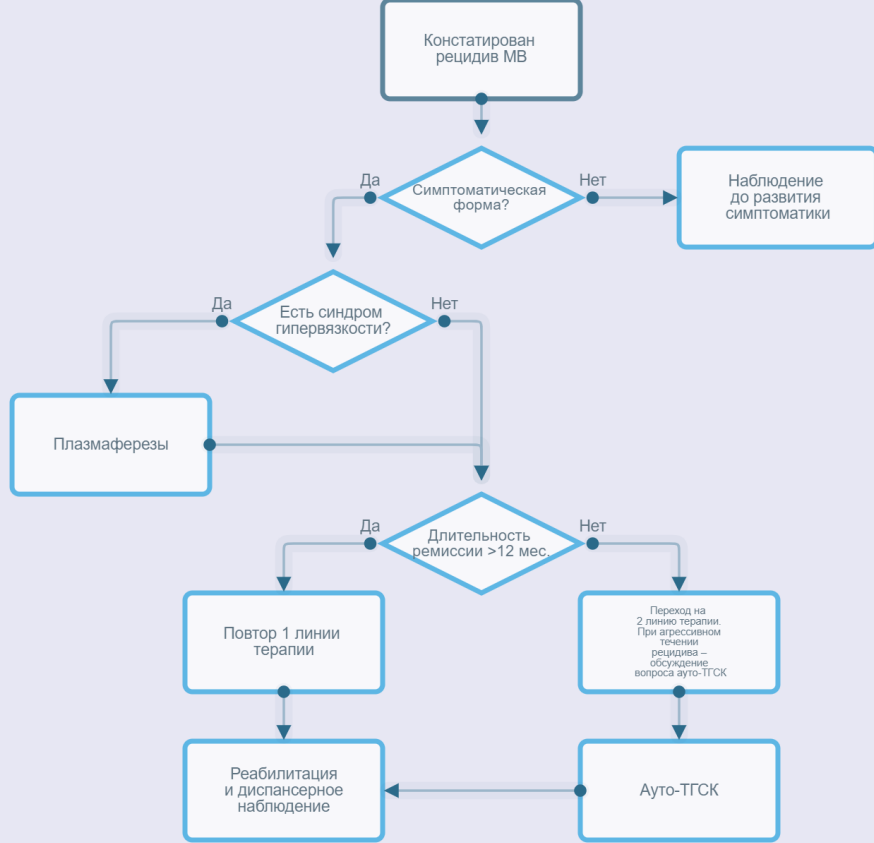
Алгоритм ведения пациента с впервые выявленной МВ:



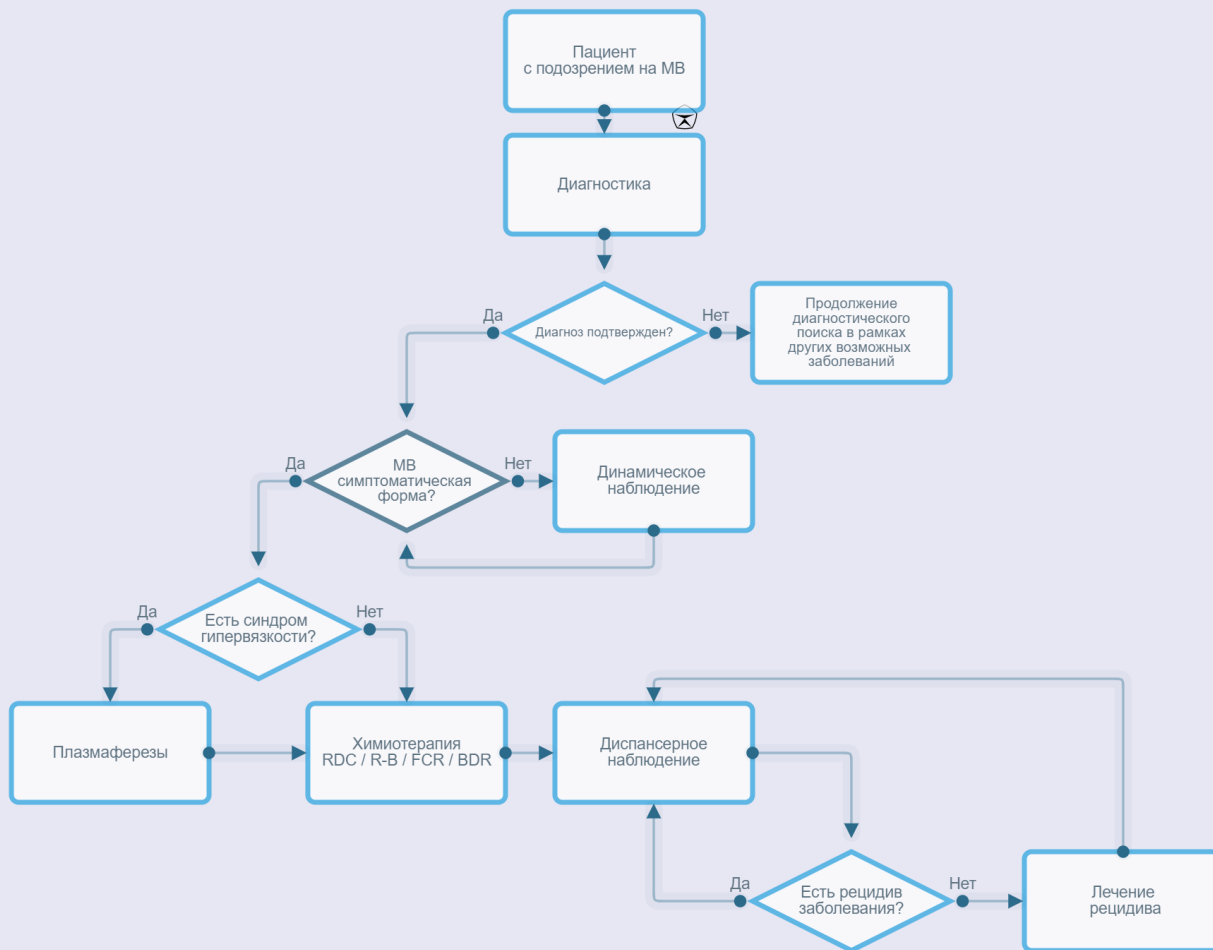
Алгоритм ведения пациента с рецидивами МВ:



Блок-схема лечения больных в случае рецидива МВ



Алгоритм ведения пациента с МВ



Приложение В. Информация для пациентов

Макроглобулинемия Вальденстрема (или болезнь Вальденстрема) – это вялотекущее, медленно развивающееся заболевание опухолевой природы, являющееся одной из разновидностей лимфом. На сегодняшний момент это заболевание рассматривается как неизлечимое, но современные инновационные лечебные методики, включающие новые лекарственные препараты и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, позволяют достигать глубоких противоопухолевых ответов, контролировать заболевание и обеспечивать длительную выживаемость с сохранением качества жизни.

Клинические симптомы макроглобулинемии Вальденстрема разнообразны, возникают неожиданно и могут восприниматься пациентами как проявление каких-либо сопутствующих хронических заболеваний. При появлении выраженной слабости, бледности кожных покровов, повышенной кровоточивости, нарушении зрения, неврологической симптоматики необходимо обратиться к врачу и пройти диагностическое обследование.

Обследование включает в себя специальные методики исследования крови и мочи, исследование костного мозга, УЗИ и рентгенологическое исследование. Результаты обследования помогут определить характер заболевания, уточнить тактику терапии и сроки начала специфического лечения.

В некоторых случаях при минимальных проявлениях заболевания от начала специфической терапии возможно временно воздержаться. Но при этом пациент должен находиться под наблюдением гематолога по месту жительства и проходить контрольное обследование каждые 3-6 месяцев. При проведении лечения (независимо от метода, избранного лечащим врачом), а также после завершения необходимого объема терапии пациент регулярно должен сдавать анализы крови для оценки эффективности и продолжительности лечения.

Приложение Г.