

**Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi
Kollegiyasının 22 oktyabr 2021-ci il tarixli
24 sayılı qərarı ilə təsdiq edilmişdir**

**ÇOXSAYLI MİELOMANIN
DİAQNOSTİKASI VƏ MÜALİCƏSİ ÜZRƏ
KLİNİK PROTOKOL**

Bakı – 2021

Ç 47 Çoxsaylı mielomanın diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol (2-ci nəşr, yeniləşdirilmiş). B.: “____”, 2021. – 45 səh.

Klinik protokol Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi kollegiyasının 8 fevral 2010-cu il tarixli 02 sayılı qərarı ilə təsdiq edilmiş “Çoxsaylı mielomanın diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol”un yeniləşdirilmiş variantıdır.

Klinik protokolun tərtibçilər heyəti:

Ç.Əsədov - Səhiyyə Nazirliyinin baş hematoloqu

Z. X. Əlimirzəyeva - Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzi, Hematologiya şöbəsinin böyük elmi işçisi, t.ü.f.d., dosent

A. H. Şirinova – Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzinin elmi katibi

S.Qaziyeva – Səhiyyə Nazirliyi İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzinin Tibbi keyfiyyət Standartları şöbəsinin həkim-metodisti

Rəyçi:

İxtisarlara siyahısı:

- EBMT** – Sümük İliyi Transplantasiyası üzrə Avropa Qrupu (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*)
- ECOG** – Şərq Birləşmiş Onkoloji Qrupu (*Eastern Cooperative Oncology Group*)
- EÇS** – eritrositlərin çökmə sürəti
- MCV** - Eritrositlərin orta həcmi (*Mean Corpuscular Volume*)
- MCH** - Eritrositlərdə hemoqlobinin orta miqdarı (*Mean corpuscular hemoglobin*)
- EPO** – eritropoetin
- FDQ-PET** - Fluorodezoksizqlükoza- pozitron emission tomoqrafiya
- FISH** - Fluoresensiyalı in situ hibridizasiya (*Fluorescence In-situ Hybridization*)
- FLC** - sərbəst yüngül zəncir (*free light chain*)
- GFR** – glomerulalarda filtrasiya sürəti (*Glomerular Filtration Rate*)
- ÇM** – çoxsaylı mieloma
- CRZ** – C-reaktiv zülal
- HKHT** – hemopoetik kök hüceyrələrinin transplantasiyası
- HLA** – insan leykosit antigeni (*Human Leukocyte Antigen*)
- XBT-10** – Xəstəliklərin Beynəlxalq Təsnifatı (10-cu buraxılış)
- QƏMQ** – qeyri-müəyyən əhəmiyyətli monoklonal qammapatiya
- QC** – qismən cavab
- QR** – qismən remissiya
- İİ-1** – interleykin 1
- İİ-6** – interleykin 6
- IPI** – Beynəlxalq proqnostik indeks (*International prognostic index*)
- KT** – kompüter tomoqrafiyası
- KSF** – koloniya stimulyedici faktor
- LDH** – laktatdehidrogenaza
- MGUS** - Müəyyən edilməmiş əhəmiyyəti olan monoklonal gammopatiya (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance*)
- MRT** – maqnit rezonans tomoqrafiyası
- MC** – minimal cavab
- PET** – pozitron-emission tomoqrafiyası

PKHT – periferik kök hüceyrələrinin transplantasiyası
PKT – polikimyəvi terapiya
PL – plazma hüceyrəli leykoz
SCT – sümük iliynin transplantasiyası (*Stem Cell Transplantation*)
SPEP - zərdab protein elektroforezi (*Serum Protein Electrtophoresis*)
TC – tam cavab
TRy – tam remissiyaya yaxın
TR – tam remissiya
ÜST – Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
AKHT- Autoloji Kök Hüceyrələrin Transplantasiyası
WM – Valdenstrom makroqlobulinemiyası (*Waldenström macroglobulinemia*)
POEMS sindromu–*osteosclerotic myeloma*: Polineyropatiya (*Polyneuropathy*), Orqanomeqaliya (*Organomegaly*), Endokrinopatiya (*Endocrinopathy*), Monoklonal plazmahüceyrəli proliferasiya (*Monoclonalprotein*), Dəri dəyişiklikləri (*Skin changes*);
XLL- Xroniki limfoleykoz
MTEH – mielomanı təsdiq edən hallar
UPEP – sidik protein elektroforezi (*Urine Protein Electrophoresis*)
İİV – insan immün çatışmazlığı virusu
NGS – yeni nəsil sekvenləşdirilməsi (*Next generation sequencing*)
NGF – yeni nəsil axın sitometriyası (*Next generation flow*)
MRD – Minimal rezidual xəstəlik (*Minimal residual disease*)
QSIƏD-qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərman vasitəsi
PTH- paratiroid hormon
TTP- progressivləşməyə qədərki zaman (*time to progression*)
DNT – dezoksiribonuklein turşusu
WBRD-CT- Bütün bədən azaldılmış dozada kompyuter tomoqrafiyası (*Whole body reduced dose computer tomography*)

Protokol hematoloqlar, terapevtlər, onkoloqlar üçün nəzərdə tutulmuşdur.

Pasiyent qrupu: böyüklər (çoxsaylı mieloma ilə əsasən 40 yaşdan yuxarı olan şəxslər xəstələnir).

Protokolun məqsədləri:

- ▶ ÇM-nin diaqnostika və müalicəsinin təkmilləşdirilməsi
- ▶ ÇM-nin erkən aşkar edilmə sayının artırılması
- ▶ ÇM-li xəstələrin orta yaşama müddətinin uzadılması və tam müalicəsinə nail olunması
- ▶ ÇM-li xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırılması

ÜMUMİ MÜDDƏALAR

Çoxsaylı mieloma (ÇM) – monoklon qammapatiyalar qrupuna aid edilən, sümüklərin destruktiv zədələnməsi, böyrək çatışmazlığı, anemiya və hiperkalsiyemiya ilə xarakterizə olunan plazma hüceyrəli onkohematoloji xəstəlikdir. Çoxsaylı mielomanın sinonimləri mövcuddur: mieloma; plazmahüceyrəli mieloma; mielomatoz; Kaler xəstəliyi.

EPİDEMIOLOGİYA

ÇM bütün onkoloji xəstəliklərin 1%-ini, onkohematoloji patologiyaların isə 14%-ini təşkil etməklə, limfomalardan sonra rast gəlmə tezliyinə görə ikinci yeri tutur. Dünyada 100 min nəfərə ildə təxminən 5 yeni xəstələnmə düşür. Azərbaycanda ÇM-nin rastgəlmə tezliyi kişilər üçün 1,38/100.000, qadınlar üçün isə 1,24/100.000-dir. Son üç ildə Azərbaycanda ÇM ilə xəstələnmə 2018-cı ildə - 67 nəfər, 2019-ci ildə - 60 nəfər, 2020-ci ildə - 139 nəfər olmuşdur ^{1,2}.

Xəstəlik orta yaşlı və yaşlı insanlarda daha çox rast gəlinir. İlkin diaqnoz anında yaş ortalaması 66-dır. Azərbaycanda bu göstərici 59 ± 10 (30-95)-dur.

Xəstəlik irsi deyil, lakin bəzi nadir hallarda yaxın qohumlarda müxtəlif bədxassəli B hüceyrəli xəstəliklərin artması müşahidə olunur (mielomaya əlavə olaraq bunlara Valdenstrom makroqlobulinemiyası və XLL daxildir).

ETİOLOGİYA

Xəstəliyin etiologiyası naməlumdur. Ancaq mielomaya xas olan bir çox dəyişikliklər sümük iliği hüceyrələrinin xromosomlarında olur, həmçinin də xəstəliyin proqnozuna təsir göstərir.

Hazırda risk amillərinin rolu müzakirə edilir. Bunlara genetik meyllilik (dolayısı yolla ÇM-nin rast gəlmə tezliyində irqi fərqlərin olması, monoziqot əkilərdə və bir ailənin üzvlərində ÇM hallarının qeyd olunması buna sübutdur), xronik antigen stimulyasiyası (infeksiyalar, xroniki iltihabı proseslər, birləşdirici toxumanın xəstəlikləri, autoimmun proseslər, allergik xəstəliklər), virusların hemopoez və immunogeneza təsirləri, qazanılmış immunçatışmazlığı sindromu (QİÇS), hepatit C virusu, 8-ci tip herpes virusu və s.) və ionlaşdırıcı şüalanma aiddir.

ÇM-NİN TƏSNİFATI

XBT-10 ÜZRƏ TƏSNİFAT

C 90 Çoxsaylı mieloma və bədxassəli plazmohüceyrəli yenitörəmələr.

C 90.0 Çoxsaylı mieloma

Kəllə xəstəliyi

Mielomatoz

Plazmohüceyrəli myeloma

Medulyar plazmositoma

- C90.00.....remissiya əldə olunmayan
- C90.01.....remissiyada olan
- C90.02.....residiv

C 90.1 Plazmohüceyrəli leykemiya

Plazmositik leykemiya

- C90.10.....remissiya əldə olunmayan
- C90.11.....remissiyada olan
- C90.12.....residiv

C 90.2 Ekstramedulyar plazmositoma

- C90.20.....remissiya əldə olunmayan
- C90.21.....remissiyada olan
- C90.22.....residiv

C 90.3 **Solitar plazmositoma**

Lokallaşmış ƏGO bədxassəlli plazmohüceyrəli şiş

ƏGO plazmositoma

Solitar mieloma

- C90.30.....remissiya əldə olunmayan
- C90.31.....remissyada olan
- C90.32.....residiv

ÇM bədxassəli monoklonal qammapatiyalar qrupuna aid olduğundan aşağıda bu patoloji vəziyyətlərin təsnifatı verilir.

Monoklonal qammapatiyaların təsnifatı

1. Çoxsaylı mieloma (simptomatik mieloma)
2. Ləng gedişli və ya indolent mieloma
3. Plazmositoma
 - ✓ Sümüklərin solitar plazmositoması
 - ✓ Ekstramedullar plazmositoma
4. Bədxassəli limfoproliferativ xəstəliklər
 - ✓ Valdenstrom makroqlobulinemiyası
 - ✓ Qeyri-Hockin limfoması
5. Ağır zəncir xəstəliyi
6. Amiloidoz (birincili və ikincili)

Bunlardan əlavə ÇM-nin az təsadüf edilən variantları ayırd edilir:

- ✓ Sekresiya etməyən ÇM
- ✓ Osteosklerotik formalı mieloma
- ✓ Biklonal mieloma
- ✓ Plazmohüceyrəli leykemiya

ÇM şiş prosesinin aktivlik dərəcəsindən (simptomatik və ya indolent mieloma), patoloji zülalın növündən (immunokimyəvi variantları), şiş prosesinin yayılmasından və üzvlərin zədələnmə dərəcəsindən (mielomanın mərhələləri) asılı olaraq təsnif edilir.

Cədvəl 1 . Mielomanın İg sekresiyasına görə təsnifatı

XƏSTƏLİYİN NÖVÜ	İZAHİ
Mieloma İgG kappa (κ) və ya lambda (λ) İgA kappa (κ) və ya lambda (λ) Nadir subtiplər: İgD,E və ya M	Tipik mielomadır və xəstələrin çoxunda bu formaya rast gəlinir. SPEP (IgG) və/və ya kəmiyyət immunoglobulin ölçümü (IgA/D/E) istifadə edərək serumdakı monoklonal zülalın yoxlanılması ilə izlənilir. IgA mieloması üçün kəmiyyət immunoglobulinin ölçülməsi çox vaxt daha etibarlıdır.
Yüngül zəncir və ya <i>Bence Jones</i> (BJ) mieloması	Xəstələrin 15 -20 %-də rast gəlinir. Sidikdə UPEP və/və ya serum yüngül zəncir ölçmələri (Freelite®) istifadə edərək monoklonal yüngül zəncirlərinin yoxlanılması ilə izlənilir. Böyrəklərdə və/və ya sinirlərdə yüngül zəncirlərin toplanmasına səbəb ola bilər.
Qeyri sekretor mieloma	Az rast gəlinir: 1-5 % xəstələrdə. Həm SPEP, həm də UPEP mənfə olduğu üçün (zərdabda və ya sidikdə monoklonal sıçrayış yoxdur), Freelite® testindən istifadə edərək xəstəlik izlənilir.
İgM mieloma kappa(κ) və ya lambda (λ)	Çox nadir rast gəlinir. Mielomadan daha çox limfoma xarakteri daşıyan İgM istehsal edən sümük iliyi xərçəngidir. Digər adı da Valdenstrom makroqlobulinemiyasıdır (<i>Waldenström macroglobulinemia</i>)

Myeloma.org <https://www.myeloma.org/> (İnternational Myeloma Foundation)

Cədvəl 2. Çoxsaylı mielomanın molekulyar sitogenetik təsnifatı⁴

SUBTİP	GEN/XROMOSOM
Trisomik ÇM	Tək saylı xromosomları əhatə edən təkrarlanan trisomiyalar. (1, 13 və 21 xromosomları istisna olmaqla)
İgH translokasiyalı ÇM t(11;14) (q13;q32) t(4;14) (p16;q32) t(14;16) (q32;q23) t(14;20) (q32;q11) Digər İgH translokasiyaları^a	CCND1(cyclin D1) FGFR-3 və MMSET C-MAF MAFB t(6;14) ÇM-də CCND3(cyclin D3)
Kombinə İgH translokasiyalı/ Trisomik ÇM	Eyni xəstədə trisomiyaların və təkrarlanan İgH translokasiyalarından birinin olması
İzolə olmuş monosomiya 14	Naməlum xromosomların da iştirakı ilə 14q32 translokasiyalı bir neçə xəstə müşahidə olunmuşdur
IgH translokasiyaları və ya trisomiya və ya monosomiya 14 olmayan digər sitogenetik anomaliyalar	

^a t(6;14)(p21;q32) translokasiyaları

ÇM-nin MƏRHƏLƏLƏNDİRİLMƏSİ

Xəstəliyin mərhələsinin təyini patologiyanın gedişi və terapiyaya verilən cavabı proqnozlaşdırmaq üçün prinsipial əhəmiyyət kəsb edir. Hazırda mielomanın mərhələləndirilməsi üçün bir neçə yanaşma mövcuddur.

Cədvəl 3. Durie/Salmon-a görə çoxsaylı mielomanın mərhələləri

MƏRHƏLƏ	KRİTERİYALAR	Ölçülmüş mielomanın hüceyrə kütləsi (billions/m ²)
1-ci mərhələ (aşağı hüceyrə kütləsi)	Bütün meyarlar olmalıdır: - Hemoglobin dəyəri > 10 g/dl - Serum kalsium dəyəri normal və ya <10.5 mq/dL - Sümük rentgenoqrafiyası, normal sümük quruluşu (dərəcə 0) və ya yalnız tək sümük plazmositoması - Aşağı M komponent istehsalı (IgG dəyəri <5g/dL; IgA dəyəri <3 g/dL) - Sidik elektroforezində yüngül zəncir M-komponenti <4 g/24h	600 billion
2-ci mərhələ (orta hüceyrə kütləsi)	I və ya II-ə uyğun olmayan	600-1200 billion
3-cü mərhələ (yüksək hüceyrə kütləsi)	Bir və ya bir neçə meyar: -Hemoglobin dəyəri <8.5 g/dL -Serum kalsium dəyəri > 12 mq/dL -İnkişaf etmiş sümük litik ocamları (dərəcə 3) -Yüksək M komponent istehsalı (IgG dəyəri > 7 g/dL; IgA dəyəri > 5 g/dL) -Sidikdə yüngül zəncir M- komponenti > 12 g/24 saat	> 1200 billion
SUBMƏRHƏLƏ (A və ya B)	A: nisbətən normal böyrək funksiyası (serum kreatinin	

	dəyəri <2.0 mq/dL) B: anormal böyrək funksiyası (serum kreatinin dəyəri > 2.0 mq/dL)	
--	---	--

Myeloma.org <https://www.myeloma.org>

Cədvəl 4. Beynəlxalq mərhələləndirmə sistemi (ISS)

MƏRHƏLƏ	DƏYƏRLƏR
I	Serum $\beta 2$ mikroqlobulin <3,5 mq/L; Serum albumin ≥ 3.5 g/dL
II	Serum $\beta 2$ mikroqlobulin <3.5 mg/L; Serum albumin <3.5 g/dL və ya Serum $\beta 2$ mikroqlobulin 3.5 - 5.5 mg/L
III	Serum $\beta 2$ mikroqlobulin 3,5- 5,5 mq/L;

Myeloma.org <https://www.myeloma.org>

Cədvəl 5. Yenilənmiş beynəlxalq mərhələləndirmə sistemi (R-ISS)⁶

MƏRHƏLƏ	
I	Serum $\beta 2$ mikroqlobulin <3.5 mq/l Serum albumin $\geq 3,5$ g/dl Standart riskli xromosom anomaliyaları (XA) Normal LDH
II	I və ya II-ə uyğun olmayan
III	Serum $\beta 2$ mikroqlobulin ≥ 5.5 mq/L və aşağıdakılardan biri FISH müayinəsində yüksək riskli XA və ya yüksək LDH

Cədvəl 6. *Durie/Salmon PLUS* sistemi.³¹

Bu sistem Durie Salmon sisteminə əlavə olaraq radioloji əlamətləri də qiymətləndirir.

Təsnifat	MRT və/və ya FDG PET nəticələri
MGUS	Hamısı neqativ
I A mərhələsi, ləng gedışli mieloma	Tək plazmositoma və/ və ya minimal əlamətlər
ÇM	
I B mərhələsi	<5 fokal zədələnmə, zəif diffuz xəstəlik
II A və ya B mərhələsi	5- 20 fokal zədələnmə, orta diffuz xəstəlik
III A və ya B mərhələsi	>20 fokal zədələnmə, ağır diffuz xəstəlik

ÇM xəstəliyinin diaqnozunu qoyduqda, immunoloji variantın, xəstəliyin mərhələsinin (mərhələləndirmə sisteminin göstərilməsi şərti ilə), beynəlxalq proqnostik indeksin göstərilməsi mütləqdir. Aşağıda ÇM-nin diaqnozunun bir neçə düzgün yazılış variantları göstərilmişdir:

1. Çoxsaylı mieloma A k, IIIA mərhələsi *Durie/Salmona* görə;
2. Çoxsaylı mieloma A k, IIIA mərhələsi *Durie/Salmon PLUS*-a görə;
3. Sekresiya etməyən çoxsaylı mieloma, IIIA mərhələsi *Durie/Salmon PLUS*-a görə;
4. Çoxsaylı mieloma A k, IIIA mərhələsi *Durie/Salmona* görə. Proqnostik qeyri-qənaətbəxş variant (13 xromosomun delesiya, kompleks xromosom pozğunluqları ilə);
5. Çoxsaylı mieloma A k, tam remissiya (verifikasiya tarixini göstərməklə).

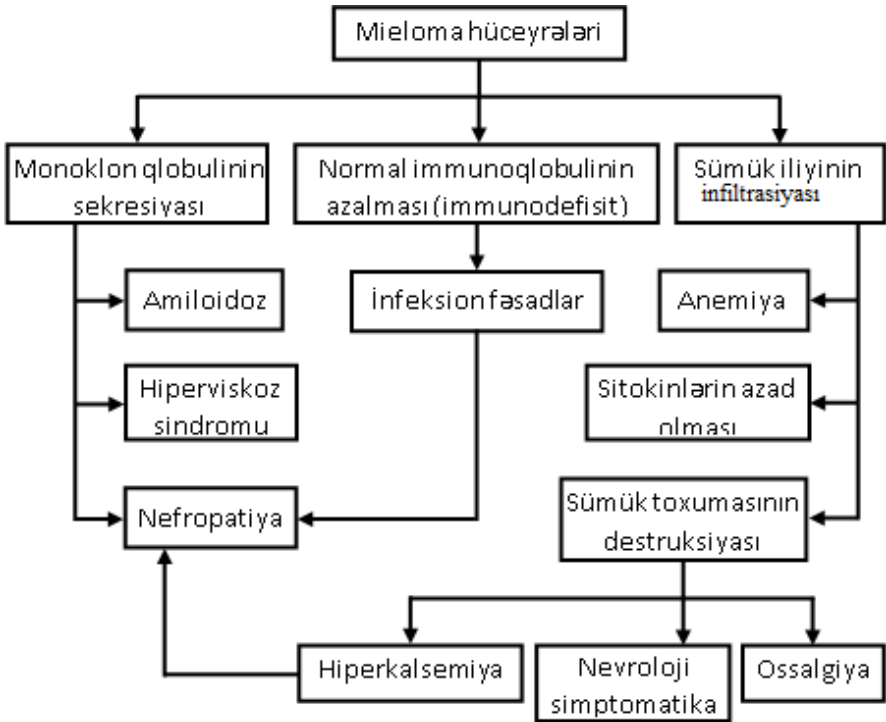
ÇM-NİN KLİNİKASI

ÇM-li xəstələrdə klinik əlamətlər bir neçə ay və ya il özünü büruzə verməyə bilər. Bu hallarda diaqnoz xəstənin təsadüfən hər

hansı bir xəstəliklə əlaqədar rentgen və ya qanın ümumi müayinəsi zamanı aşkar edilir (əsasən EÇS-in sürətlənməsi).

Xəstəliyin klinik əlamətlərinin baş verməsinin əsas 3 patogenetik səbəbi var (Alqoritm 1):

1. Sümük iliyrinin şiş (mieloma) hüceyrələri ilə infiltrasiyası nəticəsində baş verən dəyişikliklər;
2. Bu hüceyrələr tərəfindən sekresiya edilən patoloji monoklon immunoqlobulinin törətdiyi klinik əlamətlər;
3. Normal poliklon immunoqlobulinlərin sekresiyasının kəskin azalması nəticəsində ortaya çıxan klinik təzahürlər.



Alqoritm 1. Çoxsaylı mielomanın klinik əlamətlərinin ortaya çıxması mexanizmi

ÇM zamanı rast gəlinən klinik əlamətlər:

- Sümük ağrıları (əsasən bəldə, borulu sümüklərdə və qabırğalarda)
- Halsızlıq və çəki itkisi
- Anemiya və trombositopeniya (qanama və qanaxmalar)
- Böyrək çatışmazlığı (Yüngül zəncir və amiloid depolanması nəticəsində)
- Hiperkalsemiya əlamətləri (ürəkbulanma, halsızlıq, susuzluq hissi)
- Hiperözüllülük əlamətləri (başağrısı, işemik nevroloji simptomlar, göyərmələr)
- Hiperurikemiya
- Təkrarlanan infeksiyalar
- Periferik neyropatiya
- Meningit

Ən çox rast gəlinən tipik əlamətlərə **CRAB** meyarı deyilir, yəni **C**- hiperkalsemiya (*hyperCalcemia*), **R**- böyrək çatışmazlığı (*Renal insafficiency*), **A**- anemiya (*Anemia*), **B**- sümük ağrıları və patoloji sınıqlar (*Bone lesions*).

ÇM zamanı tipik laborator və instrumental dəyişikliklər:

- Artan EÇS (yüngül zəncir mielomasına aid deyil)
- Hemoglobin səviyyəsinin azalması, həmçinin leykopeniya və trombositopeniya
- Periferik yaxmada eritrositlərin yapışqanlığının artması və rulon forma əmələ gətirməsi
- Serumda və / və ya sidikdə paraprotein
- Serumda sidik turşusu, kreatinin və kalsiumun artması
- Albumin azalması, albumin/ globulin nisbətinin tərsinə dəyişməsi
- Proteinuriya
- Anormal koagulyasiya
- Sidikdə *Bence-Jones* zülalının artması (30%)
- Sümük iliynin bədxassəli plazma hüceyrələri ilə infiltrasiyası
- Sümüklərin rentgenoqrafiyasında osteolitik ocaqlar

ÇM-nin klinik əlamətləri (CRAB)

Hiperkalsemiya (diaqnoz anında 13% halda rast gəlinir)

- Osteoklastik sümük resorbsiyası artır
- Renal tubulyar kalsium resorbsiyası artır

Renal çatışmazlıq (diaqnoz anında 19% halda rast gəlinir)

- Yüngül zəncir nefropatiyası (mieloma böyrəyi)
- Hiperkalsemiya (nefrokalsinozla və ya -sız)
- Monoklonal immünglobulin çoxkmə xəstəliyi
- Böyrəklərin plazma hüceyrə infiltrasiyası
- Yanacaq amiloidoz
- Dərman mənşəli
- Təkrarlanan sidik yolu infeksiyası

Anemiya (diaqnoz anında 35% halda rast gəlinir)

- Plazma hüceyrələrinin sümük iliynə infiltrasiyası
- Eritropoezin sitokin mənşəli suppresiyası (xroniki xəstəliklər anemiyası)
- Renal zədələnmə (eritropoetin çatmazlığı)

Sümük ağrıları (Bone pain)(diaqnoz anında 58% halda rast gəlinir)

- Sümük zədələnməsi, osteoporoz, patoloji sınıqlara səbəb olan aktivləşmiş osteoklastlar
- Sümüyə təsir edən plazmasitoma

Digər əlamətlər:

Onurğa beyni kompressiyası: (5% xəstədə rast gəlinir)

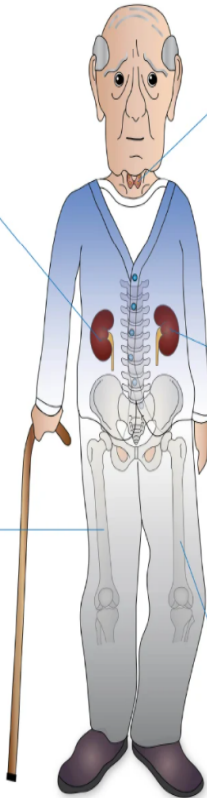
- Plazmasitoma və ya patoloji sınıq səbəbindən

Təkrarlanan infeksiyalar:

- Hipogammaglobulinemiya və leykopeniya səbəbindən

Hiperviskoz sindromu:

- Yüksək səviyyəli sirkulyasiya edən paraproteinlər



ÇM-yə bənzəyən digər diaqnozlar

Hiperkalsemiya

PTH-mənşəli hiperkalsemiya

- Birincili hiperparatiroidizm
- İkincili hiperparatiroidizm (xroniki böyrək çatışmazlığı və ya D vitamini çatışmazlığı)

PTH-mənşəli olmayan hiperkalsemiya

- Törəmələr (sümük metastazı, törəmənin humoral hiperkalsemiya)
- Dərmanlar (tiiazidlər, litium, vitamin D, vitamin A kimi)
- Endokrin vəziyyət (tireotoksikoz, Addison xəstəliyi kimi)
- Granulomatoz vəziyyətlər (sarkoidoz, tuberkulyoz kimi)
- Digər (uzunmüddətli immobilizasiya, milk-alkali/süd-qələvi sindromu)

Renal çatışmazlıq

Kəskin böyrək zədələnməsi

- Prerenal səbəblər (məs., sepsis, dehidratasiya)
- Renal səbəblər (məs., dərman mənşəli, infeksiya)
- Post renal səbəblər (məs., kəskin sidik yolları tutulması)

Xroniki böyrək xəstəlikləri (80 yaş üstü 60% xəstədə rast gəlinir)

- Yaşla əlaqədar glomerulyar filtrasiya sahəsinin azalması
- Hipertoniya
- Diabetik nefropatiya
- Dərman mənşəli (diuretiklər, QSIÖD)
- Obstruktiv uropatiyalar
- Qlomerulonefritlər

Anemiya (80 yaş üstü 25% xəstədə rast gəlinir)

- Xroniki xəstəliklər anemiyası
- Dəmir defisitli anemiya
- Vitamin B12 və ya fol defisiti
- Xroniki böyrək çatmazlığı
- Mielodisplaziya
- Digər (sümük iliynin infiltrasiyası, hemolitik anemiya, talassemiya)

Sümük ağrıları (Bone pain)

Törəmə mənşəli olmayan

- Osteoporoz
- Osteomalasiya
- Osteomielit
- Paget xəstəliyi
- Zədələnmə (məs., sınıqlar)

Törəmə mənşəli

- Birincili sümük xərçəngi
- Sümük metastazları: (məs., süd vəzi, prostat, ağciyər, tiroid vəzi, böyrək, yumurtalıq, testikulyar xərçənglər)

Şəkil 1: ÇM və ÇM-yə bənzəyən digər xəstəliklər zamanı klinik əlamətlər.

Qeyd: Hiperkalsemiya ≥ 2.75 mmol/L (11 mq/dL), anemiya ≤ 100 g/L, kreatinin ≥ 177 μ mol/L (2 mq/dL) olaraq nəzərdə tutulub.³²

DİAQNOSTİKA

Çoxsaylı mielomanın diaqnozu anamnez, klinik, laborator və instrumental müayinələrin nəticələrinə əsaslanır. 40 yaşından yuxarı pasientləri kompleks müayinə etdikdə, aşağıdakı əlamətlərə diqqət yetirmək tövsiyə edilir.

- kürək və sümüklərdə olan izahı olmayan ağrılar;
- spontan sınıqlar;
- rentgen müayinəsində osteolitik ocaqlar;
- səbəbi bəlli olmayan anemiya;
- böyrək çatışmazlığı;
- səbəbsiz proteinuriya;
- səbəbsiz ödem və ya assit;

- ▶ nefrotik sindromun olması;
- ▶ residiv verən infeksiyalar;
- ▶ EÇS-nin artması;
- ▶ səbəbi bəlli olmayan periferik neyropatiya;
- ▶ hiperkalsiemiya;
- ▶ qazanılmış qan laxtalanmasının pozğunluğu;
- ▶ ortostatik hipotenziya;
- ▶ malabsorbsiya sindromu.

Cədvəl 7. ÇM-nin diaqnostika, müalicəyə cavabın qiymətləndirməsi, izləmə və residivi zamanı müayinələrə dair tövsiyələr ⁵

	Müayinələr	Diaqnoz	Müalicə ə cavab	İzləmə	Residi v
QAN	Qanın ümumi müayinəsi və periferik yayma	Mütləq	Mütləq	Mütləq	Mütləq
	Serum elektroforezi və immunfiksasiyası	Mütləq	Mütləq	Mütləq	Mütləq
	Serum sərbəst yüngül zəncir	Mütləq	Mütləq	Mütləq	Mütləq
	Serum İg səviyyəsi	Mütləq	Mütləq	Mütləq	Mütləq
	Böyrək və qaraciyər testləri	Mütləq	Mütləq	Mütləq	Mütləq
	Kalsium	Mütləq	Mütləq	Mütləq	Mütləq
	LDH	Mütləq	Mütləq	Mütləq	Mütləq
	Albumin, b2m	Mütləq	Lazım deyil	Mütləq	Mütləq
	Axin sitometriyası (<i>flow cytometry</i>)	Mütləq	Lazım deyil	Lazım deyil	İstəyə bağlı
SİDİ K	Sutkalıq sidiyin proteinuriya və yüngül zəncir proteinurisi üçün müayinəsi	Mütləq	Mütləq	Mütləq	Mütləq
	Sidiyin elektroforezi və immunofiksasiyası	Mütləq	Mütləq	Mütləq	Mütləq

Sümük ilişi	Monoklonallıq və plazmositozu aydınlaşdırmaq üçün sümük ilişi sitoloji və biopstatın müayinəsi	Mütləq	Mütləq	Lazım deyil	İstəyə bağlı (qeyri sekretor xəstəlikdə Mütləq)
	Klonal plazma hüceyrələrinin təyini üçün NGF/NGS	Mütləq	Mütləq	Hər 12 ayda bir	İstəyə bağlı
	Sitogenetika: kariotip və del17p, t (4; 14), t (14; 16), ampl 1q/ gain 1q, t (11; 14) aşkar etmək üçün FISH	Mütləq	Lazım deyil	Lazım deyil	del17p, ampl 1q/ gain 1q, t(11;14) üçün Mütləq
	Qabaqcıl texnika: GEP, NGS	Yalnız kliniki sınaqlar üçün	Yalnız kliniki sınaqlar üçün	Yalnız kliniki sınaqlar üçün	Yalnız kliniki sınaqlar üçün
Radio-loji	WBLD-CT	Mütləq	Lazım deyil	Simptom varsa	Mütləq

	PET-KT	İstəyə bağlı (mövcud olduqda WBLD-CT əvəzinə həyata keçirilə bilər)	Radioloji MRD üçün Mütləqdir	MRD neqativlə əə hər 12 aydan bir	İstəyə bağlı
	Bütün bədən MRT-si	WBLD-CT-neqativ olduqda və PET-CT aparılma dıqda Mütləqdır	Lazım deyil	Simptom varsa	İstəyə bağlı

Cədvəl 8. Beynəlxalq Mieloma İşçi Qrupunun çoxsaylı mieloma və əlaqədar plazma hüceyrə xəstəlikləri üçün diaqnostik meyarları ³

XƏSTƏLİK	DİAQNOSTİKASI
<i>İgM olmayan qeyrimüəyyən əhəmiyyətli monoclonal qammopatiya (MGUS)</i>	Hər üç meyar olmalıdır: • Serum monoklonal protein (IgM olmayan) <3 g/dL • Klonal sümük iliyi plazma hüceyrələri <10%^a • Hiperkalsemiya, böyrək çatışmazlığı, anemiya və sümük kimi plazma hüceyrə proliferativ pozğunluğuna aid edilə bilən orqan zədələnmələrinin (CRAB) olmaması
<i>Ləng gedişli və ya indolent mieloma</i>	Hər iki meyar olmalıdır: • Serum monoklonal protein (IgG və ya IgA) ≥3 g/dL və ya sidik monoklonal protein ≥500 mq 24 saat ərzində və/və ya klonal sümük iliyi plazma hüceyrələri 10-60% • Mielomanı təsdiq edən halların (MTEH) və ya amiloidozun olmaması
<i>Çoxsaylı mieloma</i>	Hər iki meyar olmalıdır: • Klonal sümük iliyi plazma hüceyrələri ≥10% və ya biopsiya ilə sübut olunmuş sümük və ya ekstramedullar plazmasitoma • Aşağıdakı MTEH -dən hər hansı biri və ya bir neçəsi: ○ Plazma hüceyrə proliferasiyasına aid edilə bilən orqan zədələnməsinin sübutu, xüsusən: ▪ Hiperkalsemiya: serum kalsiumu normanın yuxarı həddindən >0,25 mmol/L (> 1 mq/dL) vahid yüksəkdir və ya > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL) ▪ Böyrək çatışmazlığı: kreatinin klirensi <40 ml dəqiqədə və ya serum kreatinin >177 µmol/L (> 2 mg/dL) ▪ Anemiya: normanın aşağı həddindən > 2 g/dL vahid aşağı olan hemoglobin və ya hemoqlobin dəyəri <10 g/dL ▪ Sümük zədələnməsi: skelet radioqrafiyasında, kompüter tomoqrafiyası (KT) və ya pozitron emissiya tomoqrafiyası (PET-KT) bir və ya daha çox osteolitik ocaqlar. ○ Klonal sümük iliyi plazma hüceyrə faizi ≥ 60% ○ Xəstəliyə aidiyyəti olan və olmayan sərbəst yüngül zəncir (FLC) nisbəti ≥100 (iştirak edən FLC səviyyəsi ≥100 mg/L olmalıdır) ○ Maqnit rezonans tomoqrafiyada (MRT) ən az 5 mm ölçüdə 1 fokuslu ocaq
<i>İgM qeyri müəyyən əhəmiyyətli</i>	Hər üç meyar yerinə olmalıdır: • Serum IgM monoklonal protein <3 g/dL • Sümük iliyi limfoplazmasitik infiltrasiyası <10% • Limfoproliferativ xəstəliyə dəlalət edən anemiya, B

<i>monoclonal qammopatiya (İgM MGUS)</i>	simptomları, hiperviskozluq, limfadenopatiya və ya əsas limfoproliferativ pozğunluğa aid edilə bilən hepatosplenomeqaliya kimi simptomların olmaması
<i>Yüngül zəncirli MGUS</i>	Bütün meyarlar olmalıdır: • Anormal FLC nisbəti (<0.26 və ya > 1.65) • Müvafiq yüngül zəncirin səviyyəsinin artması (nisbət > 1.65 olan xəstələrdə kappa FLC -nin artması və nisbət <0.26 olan xəstələrdə lambda FLC -nin artması) • İmmunofiksiyada immunoglobulin ağır zəncir sekresiyası yoxdur • Plazma hüceyrə proliferativ pozğunluğuna aid edilə bilən son orqan zədələnməsinin olmaması • Klonal sümük iliği plazma hüceyrələri $<10\%$ • Sidikdə monoklonal protein <500 mq/24 saat
<i>Solitar plazmositoma</i>	Bütün dörd meyar olmalıdır: • Klonal plazma hüceyrə proliferasiyasının sübutu olan sümük və ya yumşaq toxumaların solitar ocaq biopsiya ilə sübut edilmişdir • Klonal plazma hüceyrə proliferasiyasına aid heç bir dəlil olmayan normal sümük iliği • Normal skelet müayinəsi, onurğa və çanaqların MRT (və ya KT) (əsas solitar ocaq istisna olmaqla) • Hiperkalsemiya, böyrək çatışmazlığı, anemiya və ya sümük litik ocaqlar kimi limfo-plazmatik hüceyrə proliferativ pozğunluğuna aid edilə bilən orqan zədələnmələrinin (CRAB) olmaması
<i>Minimal sümük iliği zədələnməsi ilə gedən solitar plazmasitoma^b</i>	Bütün dörd meyar olmalıdır: • Klonal plazma hüceyrə proliferasiyasının sübutu olan sümük və ya yumşaq toxumaların solitar ocaq biopsiya ilə sübut edilmişdir • Klonal sümük iliği plazma hüceyrələri $<10\%$ • Normal skelet müayinəsi, onurğa və çanaqların MRT (və ya KT) (əsas solitar ocaq istisna olmaqla) • Hiperkalsemiya, böyrək çatışmazlığı, anemiya və ya sümük litik ocaqları kimi limfo-plazmatik hüceyrə proliferativ pozğunluğuna aid edilə bilən orqan zədələnmələrinin (CRAB) olmaması

a Sümük iliği, aşağı riskli MGUS (IgG tipi, M proteini <15 g/L, normal sərbəst yüngül zəncir [FLC] nisbəti) olan xəstələrdə, miyeloma ilə əlaqədar heç bir klinik xüsusiyyətə malik olmayan xəstələrdə təxirə salına bilər.

b 10% və ya daha çox klonal plazma hüceyrəsi olan solitar plazmasitoma çoxsaylı miyeloma hesab olunur.

DIFFERENSİAL DİAQNOSTİKA

ÇM diaqnozu qoyulduqda differensial diaqnozu digər onkoloji xəstəliklərlə aparılır:

- ▶ bədxassəli və xoşxassəli monoklonal qammopatiyalar
- ▶ sümüklərin və yumşaq toxumaların solitar plazmasitoması
- ▶ indolent mieloma
- ▶ sümüklərin kəskin osteoporozu ilə müşayiət edilən və sümüklərə metastaz verən onkoloji xəstəliklər.

Monoklonal qammopatiyalar və plazmositoma ilə differensial diaqnostikası cədvəl 8-də göstərilmişdir. Digər bənzər xəstəliklərlə differensiasiyası isə aşağıdakı kimidir (Cədvəl 9):

Cədvəl 9. ÇM-nin digər bənzər xəstəliklərlə differensial diaqnostikası

XƏSTƏLİKLƏR	SERUM	SÜMÜK İLİYİ	SPESİFİK KLİNİKA
Valdenstrom makroqlobulinemi yası	İgM	Limfoplazmosit oid hüceyrələr, limfosit və plazma hüceyrələri ilə zəngin hipersellulyar sümük ilişi.	Epikstaksis, görmə və nevroloji problemlər. Limfadenopatiya
Amiloidoz	İg yüngül zəncir	Plazma hüceyrələr < 10% Konqo qırmızısı ilə boyanmış amiloid depoları	Sistem zədələnmələrinin olması (nefrotik sindrom, infiltrativ qaraciyər xəstəliyi, kardiomyopatiya və periferik sinir zədələnməsi)
Plazma hüceyrəli leykemiya	M protein aşağıdır, lakin periferiyada >20%	Plazma hüceyrələr > 10%	Limfadenopatiya Hepatosplenomeqaliya Və s.

	plazmatik hüceyrə		
Ağır zəncir xəstəliyi	Gamma ağır zəncirlər-> Limfomaya bənzər xəstəlik; Alfa ağır zəncirlər – <i>jejenumun</i> (nazik bağırsaq) plazma hüceyrə infiltrasiyası na görə malabsorbsiyası Mu-chain xəstəliyi (<i>mu-Heavy chain disease (HCD)</i>) -> XLL və ya limfoma	Limfoplazmosit oid hüceyrələr, limfosit və plazma hüceyrələri	Xəstəliyin növündən asılı olaraq dəyişkəndir
Poliklonal qammopatiya	Non-monoklonal İg artışı	Normal	Bir çox fərqli Ig növü (monoklonal istehsal yoxdur). Əsasən xroniki iltihab nəticəsində olur (Rh Artriti, xroniki infeksiyalar, HIV). ÇM inkişaf riski yoxdur
POEMS sindromu	CƏDVƏL 10		

Cədvəl 10. POEMS – sindromunun diaqnostik meyarları

Böyük meyarlar	Polineyropatiya
	Monoklonal plazmahüceyrəli proliferasiya
Kiçik meyarlar	Sümüklərin ocaqlı osteosklerotik zədələnməsi
	Kastleman xəstəliyi
	Orqanomeqaliya (hepato-, splenomeqaliya, limfadenopatiya)
	Ödem (assit, periferik ödem, plevrada maye)
	Endokrinopatiya (hipotireoz, hiperparatireoz, ginekomastiya, qalaktoreya, şəkərli diabet, böyrəküstü vəzilərin çatışmazlığı, prolaktinin artması)
Assosiasiya edən simptomlar	Dəri dəyişiklikləri (hiperpiqmentasiya, hipertrixoz, pletora, çoxsaylı hemangioma, dəridə bərk şişkinlik, ağ dırnaqlar)
	Çəkinin itirilməsi
	Trombositoz
	Polisitemiya
	Hiperhidroz
Mümkün assosiasiya edən simptomlar	Ləngimə hissiyyatı
	Ağciyər hipertenziyası
	Ağciyərlərin restriktiv zədələnməsi
	Hemorragik diatez
	Artralqiya
	Kardiomiopatiya
	Bədən hərarətinin yüksəlməsi
	Diareya
	Qanda vitamin B ₁₂ -nin miqdarının azalması

ÇM-nin PROQNOSTİK MEYARLARI

Sitogenetik anomaliyalar proqnostik əhəmiyyətə malikdirlər. Proqnoz müalicəyə qədər (müalicə başlamamış) qiymətləndirilməlidir və minimum β -2 mikroqlobulin və albuminin zərdabdakı miqdarının təyini tələb edir. Əgər mümkündürsə, sitogenetik və/və ya FISH-analiz faydalı ola bilər.

- Mieloma, aşağıdakı göstəricilərə görə aşağı, orta və yüksək risk qrupu olaraq təsnif edilə bilər: xromosom dəyişiklikləri, böyrəklərin zədələnməsi, paraproteinin miqdarı, hemoqlobin, kalsium, albumin və beta-2 mikroqlobulin konsentrasiyaları.
- Müəyyən bir risk qrupuna aid olmaq əhəmiyyətli dərəcədə xəstəliyin proqnozuna təsir edir; orta yaşama müddəti 2 ilə 10 il arasında dəyişir. Mielomalı bir xəstənin orta yaşama müddəti son 20 ildə əslinə baxdıqda iki dəfə artmışdır və hal-hazırda 7-8 il təşkil edir.
- Mieloma hüceyrələri tədricən kimyəvi terapiyaya rezistent olur.
- Xəstəliyin tez-tez rast gəlinən fəsadlarına infeksiyalar, qanaxmalar və böyrək çatışmazlığı aiddir.

Cədvəl 11 .Çoxsaylı mielomada klinik gedişata və proqnoza təsir edən sitogenetik anomaliyalar.

Sitogenetik anomaliyalar	Anomaliya aşkarlanan xəstəlik	
	Ləng gedişli ÇM	ÇM
Trisomiyalar	Orta progressivləşmə riski, orta TTP-progressivləşməyə qədərki zaman(time to progression) 3 il	Yaxşı proqnoz, standart riskli ÇM, orta yaşama müddəti 7-10 il Əksəriyyətində diaqnoz qoyularkən mieloma sümük zədələnməsi var Lenalidomid əsaslı müalicəyə əla cavab
t(11;14) (q13;q32)	Standart progressivləşmə riski, orta TTP (progressivləşməyə qədərki zaman) 5 il	Yaxşı proqnoz, standart riskli ÇM, orta yaşama müddəti 7-10 il
t(6;14) (p21;q32)	Standart progressivləşmə riski, orta TTP (progressivləşməyə qədərki zaman) 5 il	Yaxşı proqnoz, standart riskli ÇM, orta yaşama müddəti 7-10 il

t(4;14) (p16;q32)	Yüksək proqressivləşmə riski, orta TTP (proqressivləşməyə qədərki zaman) 2 il	Yüksək riskli ÇM, orta yaşama müddəti 5 il Erkən AKHT lazımdır (uyğun olarsa), sonra bortezomib əsaslı konsolidasiya/saxlayıcı müalicə
t(14;16) (q32;q23)	Standart proqressivləşmə riski, orta TTP (proqressivləşməyə qədərki zaman) 5 il	Yüksək riskli ÇM, orta yaşama müddəti 5 il Yüksək sərbəst yüngül zəncir sekresiyası, 25 % xəstədə ilkin əlamət böyrək çatmazlığı olur
t(14;20) (q32;q11)	Standart proqressivləşmə riski, orta TTP (proqressivləşməyə qədərki zaman) 5 il	Yüksək riskli ÇM, orta yaşama müddəti 5 il Erkən AKHT lazımdır (uyğun olarsa), sonra bortezomib əsaslı konsolidasiya/saxlayıcı müalicə
Gain(1q21)	Yüksək proqressivləşmə riski, orta TTP (proqressivləşməyə qədərki zaman) 2 il	Yüksək riskli ÇM, orta yaşama müddəti 5 il Erkən AKHT lazımdır (uyğun olarsa), sonra bortezomib əsaslı konsolidasiya/saxlayıcı müalicə
Del(17p)	Yüksək proqressivləşmə riski, orta TTP (proqressivləşməyə qədərki zaman) 2 il	Yüksək riskli ÇM, orta yaşama müddəti 5 il Erkən AKHT lazımdır (uyğun olarsa), sonra bortezomib əsaslı konsolidasiya/saxlayıcı müalicə
Trisomies + hər hansı biri IgH translokasiyaları	Standart proqressivləşmə riski, orta TTP (proqressivləşməyə qədərki zaman) 5 il	IgH translokasiyaları və del 17p səbəbindən olan yüksək riskli mənfi proqnozu yaxşılaşdırma bilər
İzolə olmuş monosomiya 13,	Standart proqressivləşmə riski,	Proqnoza təsiri aydın deyil

və ya monosomiya 14	orta TTP (proqressivləşməyə qədərki zaman) 5 il	
Normal	Aşağı proqressivləşmə riski, orta TTP (proqressivləşməyə qədərki zaman) 7-10 il	Yaxşı proqnoz, ehtimal ki, aşağı şiş yükünü əks etdirir, orta yaşama müddəti > 7-10 yaş

Mənbə: Rajan and Rajkumar.⁴

ÇM-nin MÜASİR MÜALİCƏ PRİNSİPLƏRİ

Çoxsayı mielomada sağ qalma son 15 ildə əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşmışdır. İlk müsbət nəticələr və müalicənin effektiv təsiri talidomid, bortezomib, və lenalidomidin tətbiqindən sonra oldu. Son on ildə karfilzomib, pomalidomid, panobinostat, ixazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuximab və selinexor, Qidalanma və Dərman İdarəsi (FDA-U.S. Food and Drug Administration) tərəfindən residiv verən çoxsaylı mielomanın müalicəsi üçün təsdiq edilmiş və nəticələrini daha da yaxşılaşdıracağını vəd etmişdir. Çoxsaylı mielomada effektivlik göstərən dərmanlardan istifadə edərək çoxlu kombinasiyalar hazırlanmışdır və ən çox istifadə edilənlər Cədvəl 12-də verilmişdir. Bu dərmanların müxtəlif təsir mexanizmləri vardır, lakin bəziləri tam olaraq öyrənilməmişdir. Talidomid, lenalidomid və pomalidomid immunomodulyator agentlər adlanır (IMiDs); sereblona bağlanır və sereblon E3 ligaz aktivliyini aktivləşdirirlər. Bu, iki spesifik B hüceyrə transkripsiyası faktoru olan İkaros (IKZF 1) və Aiolos (IKZF3) zülallarının sürətlə yayılmasına və pozulmasına səbəb olur. Həmçinin sərbəst radikal vasitəsi ilə DNT-nin zədələnməsinə səbəb olaraq birbaşa sitotoksik effektlə malikdirlər. Bortezomib, karfilzomib və ixazomib proteazom inhibitorlarıdır. Elotuzumab SLAMF7-ni; daratumumab və isatuximab isə CD38-I hədəfləyir. Panobinostat isə deasetilaza inhibitorudur.

Cədvəl 12. Çoxsaylı mielomada əsas müalicə protokolları

PROTOKOL	SXEM ^a
Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD)	Bortezomib 1.3 mq/m ² /gün dərialtı 1,4,8,11 günlər Siklofosfamid 500 mq/gün per oral 1,8,15 günlər Deksametazon 20 mq/gün p.o 1,2,4,5,8,9,11,12 günlər
Deksametazon-siklofosfamid-etopozid-sisplatin (DCEP)	Deksametazon 40 mq/gün p.o, 1-4 günlər Siklofosfamid 750 mq/gün daimi venadaxili infuziya 1-4 günlər Etopozid 75 mq/gün daimi venadaxili infuziya 1-4 günlər (Q-KSF 300 mq/gün qranulositlər bərpa olana qədər)
Deksametazon- talidomid-sisplatin- adriamisin-siklofosfamid (DT-PACE)	Deksametazon 40 mq/gün p.o, 1-4 günlər Talidomid 400 mg p.o 1-28 günlər Sisplatin 10 mq/m ² /gün daimi venadaxili infuziya, 1-4 günlər Adriamisin 10 mq/m ² /gün daimi venadaxili infuziya, 1-4 günlər Siklofosfamid 400 mq/m ² /gün daimi venadaxili infuziya 1-4 gün
Bortezomib-adriamisin-deksametazon (PAD)	Bortezomib 1.3 mq/m ² /gün d/a, 1,4,8,11 günlər Adriamisin 9 mq/m ² /gün daimi venadaxili infuziya, 1-4 günlər Deksametazon 20 mq/gün p.o 1-4, 9-12, 17-21 günlər
Bortezomib-adriamisin-deksametazon (VAD)	Bortezomib 0.4 mq/gün daimi venadaxili infuziya, 1-4 günlər Adriamisin 9 mq/m ² /gün daimi venadaxili infuziya, 1-4 günlər Deksametazon 40 mq/gün p.o və ya venadaxili 1-4, 9-12, 17-21 gün
Talidomid-deksametazon (Td)^{b54,55}	Talidomid 200 mg p.o 1-28 gün Deksametazon 40 mg p.o 1, 8, 15, 22-ci günlər 4 həftədə bir təkrarlanır

Lenalidomid- deksametazon (Rd)	Lenalidomid 25 mg p.o 1-21 günlər. 28 gündən bir. Deksametazon 40 mg p.o 1, 8, 15, 22 günlər 28 gündən bir. 4 həftədə bir təkrarlanır.
Pomalidomid-deksametazon (Pom/Dex)	Pomalidomid 4 mg gün 1-21 Deksametazon 40 mg p.o gündə, 1, 8, 15, 22 günlər. 4 həftədə bir təkrarlanır
Bortezomib-melfalan-prednizolon (VMP)^b	Bortezomib 1.3 mg/m ² dərialtı gün 1, 8, 15, 22 Melphalan 9 mg/m ² p.o 1-4 günlər Prednizolon 60 mg/m ² p.o 1 -4 günlər. 35 gündən bir təkrarlanır.
Bortezomib- -deksametazon (VTd)^b	Bortezomib 1.3 mg/m ² dərialtı 1, 8, 15, 22 günlər. Talidomid 100-200 mg p.o 1-21-ci gün Deksametazon 40 mg 1, 8, 15, 22 günlər. 4 həftədə bir təkrarlanır × pre-transplant induksiya terapiyası kimi 4 kurs
Bortezomib- siklofosamid-deksametazon (VCd or CyBord)^b	Siklofosamid 300 mg/m ² p.o 1, 8, 15 and 22 günlər. Bortezomib 1.3 mg/m ² dərialtı 1, 8, 15, 22 günlər. Deksametazon 40 mg p.o 1, 8, 15, 22 günlər. 4 həftədə bir təkrarlanır ^c
Bortezomib-lenalidomid-deksametazon (VRd)^b	Bortezomib 1.3 mg/m ² dərialtı 1, 8, 15 günlər. Lenalidomide 25 mg p.o gün 1-14 Deksametazon 40 mg 1, 8, 15, 22 günlər. 3 həftədə bir təkrarlanır ^d
Carfilzomib-siklofosamid-deksametazon (KCd)^e	Carfilzomib 20 mg/m ² (1-ci kursun 1 və 2-ci günü) və 27 mg/m ² (sonrakı dozalar) venadaxili 1, 2, 8, 9, 15, 16-cı günlər. Siklofosamid 300 mg/m ² p.o 1, 8, 15 günlər Deksametazon 40 mg p.o 1, 8, 15, 22 günlər. 4 həftədə bir təkrarlanır
Carfilzomib-lenalidomid-deksametazon (KRd)^e	Carfilzomib 20 mg/m ² (1-ci kursun 1 və 2-ci günü) and 27 mg/ m ² (sonrakı dozalar) venadaxili 1, 2, 8, 9, 15, 16 günlər Lenalidomide 25 mg p.o 1-21 günlər Deksametazon 40 mg p.o gün 1, 8, 15,

	22. 4 həftədə bir təkrarlanır
Carfilzomib-pomalidomid-deksametazon (KPd)^e	Carfilzomib 20 mg/m ² (1-ci kursun 1 və 2-ci günü) və 27 mg/m ² (sonrakı dozalar) venadaxili 1, 2, 8, 9, 15, 16 günlər Pomalidomide 4 mg p.o 1-21 günlər Deksametazon 40 mg p.o 1, 8, 15, 22 günlər 4 həftədə bir təkrarlanır
Daratumumab-lenalidomid-deksametazon (DRd)	Daratumumab həftədə 16 mg/kg venadaxili × 8 həftə, və sonra 4 ay ərzində hər 2 həftədə bir , və sonra ayda bir dəfə Lenalidomide 25 mg p.o 1-21 gün Deksametazon 40 mg venadaxili 1, 8, 15, 22 gün (daratumumab verilməyən günlərdə p.o təyin olunmalıdır) Lenalidomid-deksametazon 4 həftədən bir standart sxemlə təkrarlanır
Daratumumab-bortezomib-deksametazon (DVD)^b	Daratumumab həftədə 16 mg/kg venadaxili × 8 həftə, və sonra 4 ay ərzində hər 2 həftədə bir , və sonra ayda bir dəfə Bortezomib 1.3 mg/m ² dərialtı 1, 8, 15, 22 gün Deksametazon 40 mg venadaxili 1, 8, 15, 22 gün (daratumumab verilməyən günlərdə p.o təyin olunmalıdır) Bortezomib-deksametazon 4 həftədə bir təkrarlanır.
Daratumumab-pomalidomid-deksametazon (DPd)	Daratumumab həftədə 16 mg/kg venadaxili × 8 həftə, və sonra 4 ay ərzində hər 2 həftədə bir , və sonra ayda bir dəfə Pomalidomide 4 mg p.o 1-21 gün Deksametazon 40 mg venadaxili 1, 8, 15, 22 gün (daratumumab verilməyən günlərdə p.o təyin olunmalıdır) 4 həftədə bir təkrarlanır
Elotuzumab-lenalidomid-deksametazon (ERd)	Elotuzumab həftədə 10 mg/kg venadaxili × 8 həftə, və sonra 2 həftədə bir Lenalidomide 25 mg p.o 1-21 gün Deksametazon 28 mg per oral 1, 15 günlər, 40 mg per oral 8, 22 günlər. Lenalidomide-Deksametazon 4 həftədən

	bir standart sxemlə təkrarlanır. (elotuzumablı günlərdə deksametazon aşağı dozada, olmayan günlər yüksək dozada təyin olunur)
İxazomib-lenalidomid-deksametazon (IRd)	İxazomib 4 mg p.o 1, 8, 15 gün Lenalidomide 25 mg p.o 1-21 gün Deksametazon 40 mg p.o 1, 8, 15, 22 gün 4 həftədə bir təkrarlanır
Panobinostat-bortezomib^b	Panobinostat 20 mg p.o həftədə 3 dəfə × 2 həftə Bortezomib 1.3 mg/m ² dərialtı 1, 8, 15 gün 3 həftədə bir təkrarlanır
Elotuzumab-pomalidomid-deksametazon (EPd)	Elotuzumab həftədə 10 mg/kg venadaxili × 8 həftə, və sonra 20 mg/kg 4 həftədən bir Pomalidomide 4 mg p.o 1-21 gün Deksametazon həftədə 40 mg Lenalidomid-Deksametazon 4 həftədən bir standart sxemlə təkrarlanır
Isatuximab-pomalidomid-Deksametazon (Isa-Pd)	Isatuximab həftədə 10 mg/kg venadaxili × 4 həftə, və sonra hər 2 həftədə bir Pomalidomid 4 mg p.o 1-21 gün. Deksametazon per prescribing information Pomalidomid-deksametazon 4 həftədən bir standart sxemlə təkrarlanır
Selineksor-deksametazon^b	Selineksor 100 mg/kg p.o həftədə 1 dəfə Deksametazon 20 mg p.o həftədə 2 dəfə

a Bütün dozalar xəstənin vəziyyətinə, böyrək funksiyasına, qan analizinin nəticəsinə və digər toksikliklərə görə tənzimlənə bilər.

b Aşağı toksiklik və aşağı dozalarda oxşar effektivliyi göstərən tədqiqatların nəticələri əsasında deksametazon və/və ya bortezomibin dozaları azaldıldı; sonrakı randomizə tədqiqatda həftədə bir dəfə dozalanmaqla daha yaxşı tolerə edilməsinə əsaslanaraq selineksor dozası azaldıldı; venadaxili tətbiqlə müqayisədə daha aşağı toksiklik və oxşar effektivliyi göstərən nəticələrə əsaslanaraq bortezomibin subkutan tətbiq üsulu üstünlük təşkil edir.

c Hər üç dərmanın 22 -ci gün dozası, qan analizinin nəticələri aşağı olduqda və ya tolerantlığı yaxşılaşdırmaq üçün ilkin cavabdan sonra və ya saxlayıcı terapiya olaraq istifadə edildikdə ixtisar edilir. Yüksək riskli xəstələr üçün saxlayıcı terapiya kimi istifadə edildikdə, dövrlər arası məsafəni uzatmaq olar.

d Qan analizinin nəticələri aşağı olarsa və ya saxlayıcı terapiya olaraq istifadə edilərsə, 15 -ci gün dozasını təxirə salın. Yüksək riskli xəstələr üçün saxlayıcı terapiya olaraq istifadə edildikdə, lenalidomidin dozası gündə 10-15 mq-a qədər azaldıla bilər və ümumi terapiya protokollarında olduğu kimi kurs arası məsafələr uzadıla bilər.

e Carfilzomib də hər 28 gündən bir, 1, 8 və 15 -ci günlərdə həftədə bir dəfə 56 mq/ m2 sxemində nəzərdən keçirilə bilər (1-ci kursun, 1-ci gün doza 20 mq/ m2 olmalıdır); 8,9 -cu gün, toleranlığı yaxşılaşdırmaq üçün yaxşı cavabdan sonra saxlayıcı terapiya mərhələsində karfilzomib buraxıla bilər; KCd dozası, yeni diaqnoz qoyulmuş xəstələrdə aparılan ilk tədqiqatda istifadə edilən doza ilə müqayisədə azaldıldı.

İLKİN TERAPİYA

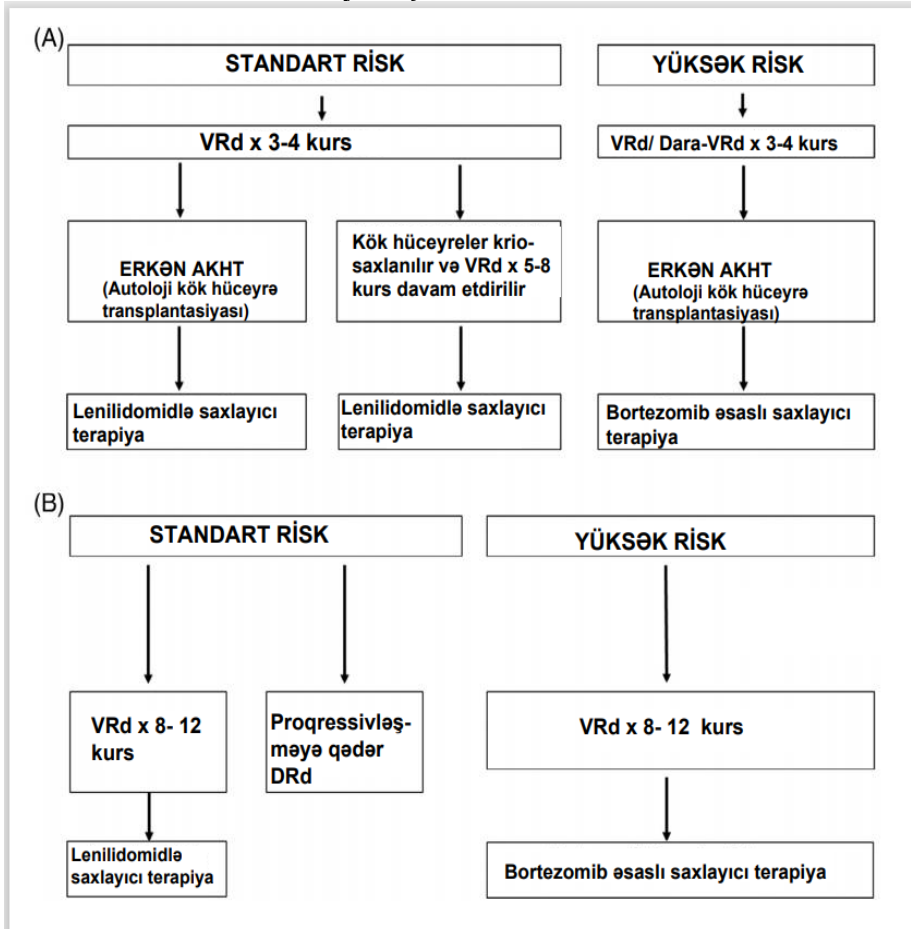
Yeni diaqnoz qoyulmuş çoxsaylı mielomanın müalicəsinə yanaşma Alqoritm 2-də verilmişdir.

TÖVSIYYƏLƏR

- AKHT almaq hüququ olan standart riskli xəstələrdə, adətən VRD 3-4 kurs induksiya terapiyası kimi, daha sonra isə AKHT və lenalidomid saxlayıcı terapiya kimi aparılır. Terapiyaya dözən və yaxşı cavab verən xəstələrdə, alternativ olaraq 8-12 kurs VRD və lenalidomid saxlayıcı terapiyası verilir. Belə xəstələrdə kök hüceyrələr VRD-in ilk 3-4 dövründən sonra kriorezervasiya üçün toplanmalı və ilk residivdə AKHT nəzərə alınmalıdır. VRD aparılması mümkün olmadıqda VTD və ya VCD istifadə edilə bilər.
- Lenalidomidlə saxlayıcı terapiya AKHT-dən sonrakı bütün ÇM xəstələri üçün təyin olunur, yüksək riskli xəstələr üçün bortezomib nəzərdən keçirilə bilər.
- HDM (yüksək doza melfalan) (200 mg/m²), AKHT-dən əvvəl standart hazırlıq rejimidir.
- Yanaşı xəstəlikləri olmayan 70 yaşdan yuxarı xəstələr üçün induksiya müalicəsi sonrası yüksək doza Melfalan və ardınca AKHT tövsiyə olunan müalicədir.
- Yüksək riskli xəstələrdə, xüsusən *double-hit* (2 yüksək risk anomaliyası olan) və ya *triple hit* (3 yüksək risk anomaliyası olan) mieloma xəstələrdə, 3-4 kurs DARA-VRD, sonra AKHT və sonra bortezomib əsaslı saxlayıcı terapiya aparılır (məsələn, hər 2 həftədən bir bortezomib və ya aşağı intensivlikli VRD protokolu).
- AKHT sonrası konsolidasiya müalicəsi bu günə qədər standart terapiya olaraq nəzərdə tutulmur; lakin VCD induksiyası alan xəstələrdə 2 kurs VRD konsolidasiyası nəzərə alınmalıdır

- Bütün uyğun xəstələrdə AKHT nəzərə alınmalıdır. Ancaq müalicəyə yaxşı cavab verən standart riskli xəstələrdə AKHT, kök hüceyrələrin xəstəliyin gedişatında erkən yığılması şərti ilə ilk residivə qədər gecikdirilə bilər.
- Allogen transplantasiya yalnız tədqiqatlar daxilində məsləhət görülür.
- Kəskin böyrək çatışmazlığı ilə yüngül zəncir nefropatiyasından şübhələnən xəstələrdə, plazmafarez (və ya yüksək kəsmə filtrli dializ) ilə birlikdə ilkin müalicə olaraq VCd və ya VTd-yə üstünlük verilir. Plazmafarez, serum sərbəst yüngül zəncir səviyyəsi 50 mq/dL -dən az olana qədər gündəlik olaraq davam etdirilir və sonra kimyəvi terapiya tam cavab olana qədər lazım olduqda təkrarlanır.
- Plazma hüceyrəli leykemiya və ya çoxsaylı ekstramedullar plazmasitoma ilə müraciət edən xəstələrdə ilkin müalicə olaraq VDT-PACE-i, sonra AKHT-ni, sonra isə bortezomib əsaslı saxlayıcı terapiya məsləhət görülür.
- Xəstəliyin intensiv müalicəsinə ehtiyac olmadığı təqdirdə, əksər xəstələrdə həftədə bir dəfə subkutan bortezomibə ilkin müalicəyə üstünlük verilir.
- Xəstələrin intensiv müalicəsinə ehtiyac olmadığı təqdirdə, əksər xəstələrdə həftədə bir dəfə 40 mq deksametazona (aşağı dozada deksametazon) üstünlük verilir.
- AKHT üçün uyğun olmayan xəstələr üçün üç müalicə standartı mövcuddur: VRd, DaraVMP və DaraRd. DaraRd və DaraVMP əlçatmaz olduqda, VRd uyğun xəstələrdə ən çox seçilən protokoldur; Yuxarıdakı protokolları ala bilməyən xəstələr üçün Rd və VMP nəzərdən keçirilə bilər.

Alqoritm 2. Transplantasiya üçün uyğun A və transplantasiya olunmayan B xəstələrdə yeni diaqnoz qoyulmuş çoxsaylı mielomanın müalicəsinə yanaşma.



Qısaltmalar: AKHT, autoloji kök hüceyrə transplantasiyası; Dara-VRd, daratumumab, bortezomib, lenalidomide, deksametazon; DRd, daratumumab, lenalidomide, deksametazon; VRd, bortezomib, lenalidomid, deksametazon

RESİDİV SONRASİ TERAPİYA

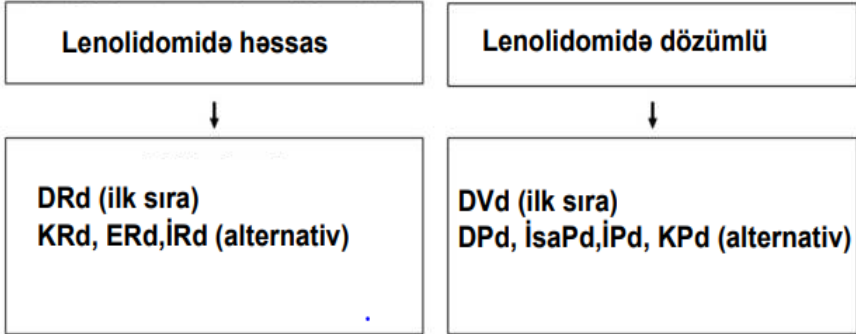
Demək olar ki bütün ÇM xəstələri residiv verir və hər residivdən sonra remissiya vaxtı qısalmır. Residiv olmuş çoxsaylı mielomanın müalicəsinə yanaşma Alqoritm 3-də verilmişdir.

TÖVSIYYƏLƏR

- AKHT hüququ olan xəstələr, əvvəllər heç vaxt transplantasiya etməmişlərsə və ya ilk AKHT ilə uzun müddət remissiya alınmışdırsa, AKHT ilk residivdə xilasetmə müalicəsi hesab edilməlidir.
- Əgər residiv müalicənin dayandırılmasından 6 aydan çox müddət sonra baş verərsə, çoxsaylı mielomada uğurla nəticə verən ilkin müalicə rejimi mümkün olduqda yenidən bərpa oluna bilər.
- İlk residivdə, lenalidomidə refrakter olmayan xəstələr üçün ən uğurlu variant DRd -dir. Alternativlərə KRd, IRd və ERd daxildir.
- İlk residivdə, lenalidomidə refrakter olan xəstələr üçün uğurlu variant DVd -dir. Alternativlərə DPd, Isa-Pd, KPd və ya EPd kimi pomalidomid əsaslı birləşmələr daxildir.
- İndolent residivi olan zəif xəstələr oral IRd ilə müalicə oluna bilər.
- İkinci və ya daha yüksək residivdə, xəstənin refrakter olmadığı ən azı iki yeni dərman daxil olan üçlü protokol məsləhət görülür.
- Çoxlu residiv və VCD, bendamustin əsaslı protokollar kimi standart protokollara qarşı davamlı olan xəstələrdə, proteazom inhibitoruna panobinostat əlavə edilməsi, dördlü daratumumab tərkibli protokollar, uyğun donoru olan yüksək riskli gənc xəstələrdə allogren transplantasiya, t (11; 14) ÇM olan xəstələrdə venetoklaks nəzərə alınmalıdır.
- Plazma hüceyrəli leykemiya və ya ekstramedulyar plazmasitoma ilə daha aqressiv residiv olan xəstələrdə VDT-PACE kimi antrasiklin də daxil olan çoxterkibli müalicə tələb olunur.
- Residiv verən çoxsaylı mielomada müalicə müddəti yaxşı araşdırılmamışdır və parenteral proteazom inhibitorları istifadə edən bəzi protokollarda, ciddi toksiklik riskini minimuma endirmək üçün sabit vəziyyətə çatdıqdan sonra müalicəni dayandırmaq məsləhət görülür.

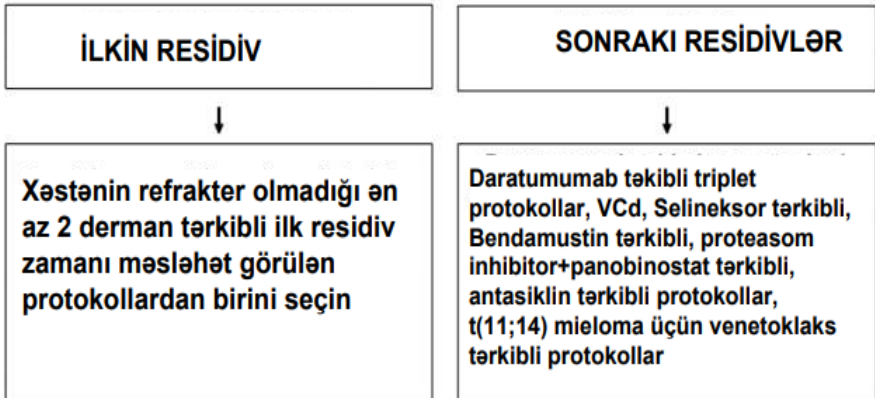
Alqoritm 3. Birinci residiv A və ikinci və ya daha yüksək residivlər B zamanı təkrarlanan çoxsaylı mielomanın müalicəsi üçün təklif olunan variantlar.

(A)



Heç vaxt AKHT olmayan xəstələrdə remissiya əldə etmək məqsədi ilə sərt AKHT aparmın
2-ci AKHT-ni 1ci transplantasiyadan sonra ən az 36 ay saxlayıcı terapiya fonunda remissiyada qalan xəstələr üçün aparın

(B)



Qısaltmalar: AKHT-autoloji kök hüceyrə transplantasiyası; DPd, daratumumab, pomalidomide, deksametazon; DRd, daratumumab, lenalidomide, deksametazon; DVd, daratumumab, bortezomib, deksametazon; EPd, Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon; ERd, Elotuzumab, lenalidomid, deksametazon; IRd, ixazomib, lenalidomide, deksametazon; İsa-Pd, isatuximab, pomalidomide, deksametazon; KPd, karfilzomib, pomalidomid; KRd, karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; VCD, bortezomib, siklofosfamid, deksametazon

Ləng gedişli ÇM (LGÇM)

Ləng gedişli ÇM, MGUS və çoxsaylı mieloma arasında klinik olaraq yerləşmiş bir mərhələdir. Yüksək riskli olmayan LGÇM-də “gözlə və izlə” taktikasıdan istifadə olunur. Lakin yüksək riskli xəstəlikdə Lenolidomid və ya Lenolidomid+deksametazon terapiyası məsləhət görülür.

LGÇM-də yüksək risk kriteriyaları

Mayo 2018 meyarları

Aşağıdakılardan 2-3-ü:

Serum sərbəst yüngül zəncir nisbəti (involved/uninvolved) > 20

Serum M proteini ≥ 30 g/L

Sümük iliynin plazma hüceyrələri > 20%

Digər yüksək risk faktorları

M protein səviyyəsinin progressiv artması (inkişaf edən SMM tipi)

Sümük ili klonal plazma hüceyrələri 50%-60%

t (4; 14) və ya del 17p və ya 1q gain mutasiyaları

Qan dövrənində artan plazma hüceyrələri

Diffüz anomaliyalar və ya bir fokal zədələnmə olan MRT

PET-KT-də, osteolitik ocaqlar olmadan fokal zədələnmənin olması.

ÇOXSAYLI MİELOMA AĞIRLAŞMALARININ MÜALİCƏSİ

Mieloma xəstəliyində terapiyanın effektivliyi təkcə optimal sitostatik terapiyanın seçilməsindən deyil, həmçinin ortaya çıxan çoxsaylı infeksiya ağırlaşmaların müalicəsindən asılıdır. Hər bir hərərətli mielom xəstəsi tez bir zamanda geniş spektrli antibiotiklərlə müalicə olunmalıdır. Venadaxili antibiotiklər ciddi sistem infeksiyaları zamanı tələb olunur. Əgər bu mümkündürsə, aminoqlikozidlərin istifadəsindən çəkinmək lazımdır .

Profilaktik olaraq xəstələrə ilk 2 ay müddətində trimetoprim – sulfametoksazol verilə bilər (kimyəvi terapiyanı “standart” alkiləedici agentlərlə başladıqda) .

Qripə, *Streptococcus* pnevmoniyasına və *Haemophilus* qripinə qarşı vaksinasiyalar tövsiyə edilir, yalnız effektivliyə zəmanət verilmir .

Residivləşən infeksiyalı xəstələrdə immunoqlobulinlərlə profilaktik tədbirlər (bədən çəkisinə 0,4 q/kg) stabilizasiya fazasında (plato) olan xəstələrə və digər qrup mielom xəstələrində faydalı ola bilər .

Ağır qranulositopeniya və trombositopeniya baş verdikdə neopgəndən (Q-KSF, QM-KSF) istifadə etmək məsləhət görülür. İnfeksiyanın profilaktikası üçün empirik kombinə edilmiş antibiotikoterapiya ilə yanaşı göbələk əleyhinə müalicə tətbiq edilir.

Güclü ağrı sindromunda qarışıq təsirli ağrıkəsici dərman vasitələrindən geniş istifadə olunur. Ağrının şiddətinə uyğun olaraq analgetiklər istifadə olunmalıdır .

Qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərman vasitələrinin istifadəsindən çəkinmək lazımdır . Analgetiklər müntəzəm verilməlidir . Bütün mümkün olan hallarda daxilə qəbul edilən (oral) ağrıkəsicilərdən istifadəyə üstünlük verilməlidir .

Yerli radioterapiya ağrıya nəzarət üçün daha faydalıdır .

Sümüklərin uzun sınıqları stabilizasiya və ardınca radioterapiyanın aparılmasını tələb edir .

Daimi ağrı olan xəstələrdə vertebroplastika və ya kifoplastika nəzərdən keçirilməlidir .

Patoloji sınıqlar baş verdikdə, osteosintez (endoprotezləşmə, intramedulyar osteosintez, osteoplastika) həyata keçirilir.

Son vaxtlar osteolizisin qarşısını almaq üçün bisfosfonatlar tətbiq edilir. Hiperkalsemiyanın əsas mənbəyi kimyəvi terapiya və qlükokortikoidlər olduğundan, xəstələrə gündə 3-5 l/m² həcmində maye köçürmək məsləhətdir. Mötədil hiperkalsemiya (korreksiya edilmiş kalsium, 6 – 2,9 mmol/l) zamanı oral dərman vasitələri ilə hidratasiya olunmalıdır . Mötədil-ağır hiperkalsemiya (korreksiya edilmiş kalsium 2,9 mmol/l-dən artıq) venadaxili məhlullarla rehidratasiya aparılır və lazım gələrsə, furosemid verilir . Əgər bisfosfonatlar istifadə edilmirsə, dərhal onların qəbuluna başlamaq lazımdır .

Kimyəvi terapiya tələb olunan bütün xəstələrə sümük iliyinin zədələnməsi ilə və ya zədələnmə aşkar olunmadığı hallarda bisfosfonatlar ilə terapiya tövsiyə edilir . Müalicə heç olmasa 2 ildən az olmayan müddətdə davam etdirilməlidir , lakin cari təcrübəyə görə müalicə qeyri-müəyyən müddətdə davam etdirilir, halbuki dərmanın uzun müddətli istifadəsi haqda məlumatlar azdır.

Peroral klodronat (1600 mq gündə) və ya ekvivalent dozada vena daxilinə pamidronat və venadaxilinə zoledronik turşusu istifadə oluna bilər . Hər ay pamidronat vena daxilinə 90 mq və zoledronik turşusu 4 mq effektivliyinə görə ekvivalentdirlər .

Kompression sınıqlarda lokal şüa terapiyası ilə yanaşı deksametazon 16 mq gündə təyin edilir. Belə hallarda VAD sxemi və onun analogları tətbiq edilir.

Böyrək çatışmazlığının profilaktikası üçün hiperkalsemiyanın miqdarını azaltmaq və allopurinol təyin etmək lazımdır. Kəskin böyrək çatışmazlığının qarşısını almaq üçün infeksiyanın profilaktikası əsas yerlərdən birini tutur. Düzgün və adekvat terapiya aparıldıqda, böyrək çatışmazlığını geri döndərmək olar.

Böyrək çatışmazlığının ilkin idarə olunmasına aktiv rehidratasiya və infeksiyaların müalicəsi daxil olmalıdır . Yalnız rehidratasiyaya cavab verməyən hiperkalsemiyalı xəstələr venadaxili bisfosfonatla müalicə olunmalıdırlar . Əgər 48 saat ərzində böyrək çatışmazlığında yaxşılaşma baş vermirsə, məsləhət üçün nefroloqa müraciət etmək lazımdır .

Ağır uremiya zamanı hemodializlə bərabər digər ekstrakorporal detoksikasiya üsullarından istifadə edilməlidir. Yüksək monoklonal zülal (M-qradient) olduqda plazmaferezin aparılması zəruridir. 1-1,5 ay ərzində böyrək çatışmazlığı kompensasiya olunmayan hallarda xəstələr xronik hemodializə keçirilir, perspektivdə isə böyrək transplantasiyası həyata keçirilməlidir. Hiperözülülük sindromunun (zülal 130-140 q/l) qarşını almaq üçün plazmaferez tətbiq edilir. Paraproteinik koma üçün plazmaferez mütləq göstərişdir.

Anemiya mieloma xəstəliyinin əsas əlamətlərindəndir. Ağır dərəcəli anemiyada eritrosit kütləsi transfuziyası həyata keçirilir. Son zamanlar patogenetik mexanizmlə rekombinant eritropoetin (misal üçün epreks) 10000 BV həftədə 3 dəfə dozasında geniş istifadə edilir.

Yeni diaqnoz qoyulmuş xəstələrdə adətən EPO-nun istifadəsinə kimyəvi terapiyaya cavab qiymətləndirilmədən təyin olunması məsləhət görülmür .

EPO-nun terapevtik istifadəsinə kimyəvi terapiya almış anemiya simptomları olan xəstələrdə baxılmalıdır . Bu yanaşmaya əsas kimi zərərddə EPO-nun konsentrasiyası ölçülməlidir. Zərərddə EPO-nun səviyyəsinin 200 mlu/ml-dən çox olması və trombositlərin miqdarının aşağı olması EPO-ya cavabın mənfi proqnostik faktorları

sayılır. Əgər 4-6 həftədən sonra heç bir effektivlik əlamətləri olmazsa, doza 2 dəfə artırılmalıdır .

Hemoqlobin 120 q/l-dən çox qalxarsa, EPO-nun istifadəsi dayandırılmalıdır və ya doza azaldılmalıdır .

Əgər 6-8 həftədən sonra Hb 10-20 q/l qalxmayıbsa, effekt ehtimalı aşağıdır və EPO istifadəsi dayandırılmalıdır .

TERAPİYANIN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Terapevtik effekt mielotransplantasiyanın Avropa qrupunun tələb etdiyi amillər üzrə dəyərləndirilir. Effektivlik parametrləri üçün terapiya nəticəsində mielom proteinlərinin reduksiyası ilə şiş kütləsinin reduksiyasının korrelyasiyası əsas götürülür (cədvəl 13).

Cədvəl 13. Terapiyanın qiymətləndirilməsi kriteriyaları

Kriteriyalar	Tam remissiya	Parsial remissiya	Minimal remissiya
M-zülalının azalması	100%	50%	25%
Sidikdə BC zülalının azalması	100%	90%	50%
Mielopunktatda plazmatik hüceyrələrinin miqdarı	5%	50%	25%
Sümüklərin zədələnməsi	Stabil	Stabil	Stabil
Kalsiumun səviyyəsi	N	N	N

Cədvəl 14. ÇM-li xəstələrin terapiyasının effektivliyinin qiymətləndirməsi meyarları

Xəstəliyin fazası	Dəyərləndirmə meyarları
Tam klinik-hematoloji remissiya (TR), tam cavab (TC)	Sümük iliyində plazmatik hüceyrələrin sayı 5%-dən az, qanda və ya sidikdə monoklonal immunoqlobulinin olmaması (immunofiksasiya metodu ilə təsdiqlənməlidir)

Tam remissiyaya yaxın (TRy)	Bütün meyarlar TR üçün xarakterikdir, ancaq M-protein qanda və ya sidikdə immunofiksasiya ilə aşkar edilir
Qismən klinik-hematoloji remissiya (QR)/qismən cavab (QC)	Qanda monoklonal immunoqlobulinin >50%, gündəlik sidikdə isə patoloji zülalın miqdarının >90% azalması (ya gündəlik sidikdə zülalın miqdarı 200 mq-dan az), sümük iliyində plazmatik hüceyrələrin >50% azalması, yeni osteodestruktiv ocaqların olmaması, xəstəliyin proqressivləşmə əlamətlərinin olmaması, ekstramedullar plazmasitoma ölçülərinin xeyli azalması
Minimal cavab (MC)	Sümük iliyində plazmatik hüceyrələrin və qanda Monoklonal immunoqlobulinin miqdarı 25-49% enməsi, gündəlik sidikdə <i>Bens-Cons</i> zülalının miqdarının 50-89% azalması (sidikdə gündə itirilən zülalın miqdarı 200 mq-dan çox), ekstramedullar plazmasitomanın ölçülərinin 25-49% azalması
Prosesin sabitləşməsi (plato fazası)	Xəstəliyin parametrlərinin sabitləşməsi (o cümlədən, sümüklərin destruksiyanın sayı və ölçüləri), 3 sitostatik terapiyadan sonra qanda və sidikdə monoklonal immunoqlobulinin artmaması, minimal cavabın və xəstəliyin proqressivləşməsinin olmaması
Xəstəliyin proqressiyası (residiv)	Qanda və ya sidikdə monoklonal immunoqlobulinin miqdarının 25%-dən çox artması, skelet sümüklərində destruksiyanın 50% artması və ya yeni ocaqların əmələ gəlməsi, yeni plazmasitoma ocaqlarının əmələ gəlməsi və ya ölçülərin 50% artması. Səbəbi bəlli olmayan hiperkalsiemiyanın ortaya çıxması (11,5q/dl-dən çox)

Ədəbiyyat

1. Əsədov Ç.D., Əlimirzəyeva Z.X., Şirinova A.H., Həsənova A.B., Bağırılı B.X., Qədirova L.Ə., Rəhimova N.F. Azərbaycanca çoxsaylı mielom. Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, 2018, № 1, səh. 53-57.
2. Asadov C, Shirinova A. Hasanova A, Alimiezoeva Z. The current situation of multiple myeloma in Azerbaijan. Leukemia Research, 2019, V.85, Supl. 1, p.529
3. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management S. Vincent Rajkumar/AJH/ Received: 12 March 2020 /Accepted: 18 March 2020 /DOI: 10.1002/ajh.25791
4. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up/ M. A. Dimopoulos, P. Moreau, E. Terpos, M. V. Mateos, S. Zweegman, G. Cook, M. Delforge⁶, R. Hájek, U. Mey¹⁷, on behalf of the EHA Guidelines Committee* and ESMO Guidelines Committee*/February 2021
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group /Updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.
6. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. Blood Cancer J. 2015;5:e365.
7. Caers J, Garderet L, Kortum KM, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. Haematologica. 2018;103:1772-1784.
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33:2863-2869.(48)
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma. 2019 www.nccn.org. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/myeloma-patient.pdf>
10. Rajkumar SV, Kumar S : Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proc 91(1):101-119, 2016.

doi:10.1016/j.mayocp.2015.11.007

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763514/>

11. Rajkumar SV : Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 91(1):90-100, 2016. doi: 12.1002/ajh.24392
12. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28:1122-1128.
13. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123:1826-1832.
14. Brinchen S, Petrucci MT, Larocca A, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood*. 2014;124:63-69.
15. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152.
16. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375:1319-1331.
17. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:974-981.
18. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, 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*. 2019;394:2096-2107.
19. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381: 727-738.

20. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018;8: 123.
21. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной. проф. В.Г. Савченко 2018 г, стр 242-243
22. Гематология; Новейший справочник. Под общей редакцией доктора медицинских наук. Профессора К.М. Абдулкадырова. Москва: Издательство Эксмо; Санкт-Петербург: Издательство Сова, 2004; 593-665.
23. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012;119:4375-4382.
24. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood.* 2015;126:2284-2290.
25. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:754-766.
26. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373:621-631.
27. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374:1621-1634.
28. San-Miguel MD, Hungria VT, Yoon MD. Randomized phase 3 trial of the deacetylase inhibitor panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:1195-1206.
12. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379:1811-1822.
13. Med. 2018;379:1811-1822.

14. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor/dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381:727-738.
29. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1551-1560. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4).
30. Martin T, Baz R, Benson DM, et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;129:3294-3303
31. Rajkumar SV. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:1178-1179
32. Staging Monoclonal Plasma Cell Disease: Comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS Staging Systems Kerstin Fechtner, Jens Hillengass, Stefan Delorme, Christiane Heiss, Kai Neben, Hartmut Goldschmidt, Hans-Ulrich Kauczor, Marc-André Weber *Radiology* Vol. 257, No.1 <https://doi.org/10.1148/radiol.10091809>
33. Willan J, Eyre T, Sharpley F, Watson C, King AJ, Ramasamy K Department of Hematology, ²Early Phase Clinical Trial Unit, Oxford University Hospitals National Health Service (NHS) Foundation Trust, Churchill Hospital, Oxford, UK; ³Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; ⁴National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Center Blood Theme, Oxford, UK Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions DOI <https://doi.org/10.2147/CIA.S89465>