2016 IMWG 建议：骨髓瘤相关肾损害的诊断和管理

Meletios A. Dimopoulos, Pieter Sonneveld, Nelson Leung, Giampaolo Merlini, Heinz Ludwig, Efstathios Kastritis, Hartmut Goldschmidt, Douglas Joshua, Robert Z. Orlowski, Raymond Powles, David H. Vesole, Laurent Garderet, Hermann Einsele, Antonio Palumbo, Michele Cavo, Paul G. Richardson, Philippe Moreau, Jesus San Miguel, S. Vincent Rajkumar, Brian G.M. Durie, and Evangelos Terpos

摘要

目的

国际骨髓瘤工作组致力于建立多发性骨髓瘤相关肾损害（RI）的实用性诊治建议。

方法

基于 2015 年 12 月之前公布的数据，采用“证据质量和推荐强度分级（GRADE）”工作组制定的系统进行建议。

建议

所有骨髓瘤患者在诊断和进行评估时，应该测量血肌酐、肾小球滤过率估计值、电解质、游离轻链，假如可能的话，还需测量 24 小时尿电泳（A 级）。首先考虑使用 CKD-EPI 或者 MDRD 来估算血清肌酐稳定的患者的肾小球滤过率值（A 级）。国际骨髓瘤工作组制定的关于肾脏可逆性的标准应被应用（B 级）。在多发性骨髓瘤合并肾损害（RI）的患者的处理上，抗骨髓瘤治疗的同时应增加水分摄入（B 级）。可以考虑在抗骨髓瘤治疗的同时使用高通量透析（B 级）。基于硼替佐米的疗法仍然是骨髓瘤相关肾损害（RI）的治疗基石（A 级）。至少在治疗的第一个月应使用高剂量的地塞米松（B 级）。沙利度胺对合并肾损害（RI）的骨髓瘤患者有效，并且无需调整剂量（B 级）。来那度胺（lenalidomid）在治疗轻、中度肾损害患者有效安全（B 级）；对于重度肾损害或透析患者，使用来那度胺需密切监测血液学毒性反应（B 级），并按需减量。高剂量自体干细胞移植（同时使用马法兰 100mg/m^2~140mg/m^2）在肾损害患者中是可行的（C 级）。卡菲佐米（carfilzomib）在肌酐清除率>15ml/min 的患者中使用是安全的，而埃沙佐米（ixazomib）合并来那度胺及地塞米松的方案可安全用于肌酐清除率>30ml/min 的患者（A 级）。

引言

肾损害（RI）是多发性骨髓瘤（MM）最常见的并发症之一。RI 的发生率从 20%~50%（在诊断范围里）。RI 的定义是血肌酐大于正常的上限，或血肌酐>2mg/dL 或 eGFR<60ml/min/1.73m^2。[1-3] 在常规化疗的年代，肾损害的中位生存期较短，大约是 2 年。[4] 新型抗骨髓瘤药物的应用使得合并肾损害的 MM 患者的生存率有了可观的提升，尽管严重的肾损害仍与早期死亡风险升高相关。[5-7] 过去几年中，有几个研究报告了关于合并肾损害 MM 患者的管理数据。国际骨髓瘤工作组（IMWG）回顾了这些证据并在此提供骨髓瘤相关肾损害的诊断及治疗的建议。

方法

MM和肾损害的专家们组成一个跨学科的小组，回顾了目前所有现有证据（来自于包括2015年12月以前的随机临床试验，系统回顾，荟萃分析，和前瞻性和观察性研究），提出了相关建议。专家们一致同意目前已发表的数据并不足以制定此建议。我们使用了GRADE工作组制定的系统对建议进行了分级（见**附录表A1**，仅网上）。[8]草案在所有专家组成员中传阅并经过了几轮修订，直至所有作者达成共识。

guide.medlive.cn/

MM 患者合并 RI 的病理生理学

MM 患者的 RI 主要由单克隆轻链在肾小球基底膜和/或肾小管上的毒性作用引起的。[9]MM 患者最常见的肾损伤形式是管型肾病（CN），经常导致急性肾损伤（AKI；**见表 1** AKI 诊断标准）。[9-11] 当轻链的产生超过了肾小管细胞的吞噬和分解肾小球滤过的游离轻链的能力时管型肾病（CN）就发生了。结果，过量的轻链与尿调解蛋白在远端肾单位形成聚合物和管型，导致了肾小管的梗阻并伴随炎症发生。[11-13] 高钙血症，脱水，肾毒性药物（氨基苷类抗生素和/或非甾体类抗炎药），以及对比剂通过加重了轻链的毒性作用导致肾损伤或者加剧了已存在的肾损伤。[9,10,14]

MM 患者可表现出其他的肾脏病理改变包括单克隆免疫球蛋白沉积病（MIDD），淀粉样变性，还有罕见肾脏被骨髓瘤细胞浸润或者继发性成人范可尼综合征。[15-17] 一份包含 190 例 MM 患者的肾穿刺病理的回顾性研究显示，MIDD 和淀粉样变性分别占总病理数的 22%和 21%。[15] 肾脏单克隆免疫球蛋白病这个术语最近被引入以描述 B-细胞单克隆紊乱，该虽未达到淋巴瘤或骨髓瘤的诊断标准，但产生的单克隆蛋白可导致肾脏永久性的损害。这些损害的本质在**表 2** 中描述，并含有治疗建议。[18,19]

表 1　RIFLE 和 AKIN 对急肾衰的定义

肌酐和 GFR 标准		尿量标准
RIFLE	AKIN	RIFLEandAKIN
R 期：sCr 升高＞50%；或 GFR 下降＞25%	I 期：sCr 升高＞50%；或＞0.3mg/dL	＜0.5ml/kg/h 持续 6 小时
I 期：sCr 升高＞100%；或 GFR 下降＞50%	II 期：sCr 升高≥100%	＜0.5ml/kg/h 持续 12 小时
F 期：sCr 升高＞200%；或 GFR 下降＞75%或者 sCr＞4mg/dL 且升高＞0.5mg/dL	III 期：sCr 升高≥200%；或 sCr≥4.0mg/dL 且升高≥0.5mg/dL	＜0.3ml/kg/h 持续 24 小时或无尿持续 12 小时
L 期：完全丧失肾功能，需要 RRT＞4 周	III 期：或 RRT	
E 期：终末期肾脏病，需要 RRT＞3 个月		
缩写：AKIN，急性肾损伤信息网分层标准；GFR，肾小球滤过率；RIFLE，风险、损伤、衰竭、丧失、终末期肾脏病标准；RRT，肾脏替代治疗；sCr，血肌酐。		

MM 患者中 RI 的诊断

根据症状性 MM 新型 IMWG 标准， RI 的定义为由骨髓瘤所致的血肌酐升高（＞2mg/dL）或肌酐清除率下降（CrCl；＜40mL/min）。[20] 为了估算 CrCl，在 sCr 稳定的患者中使用 MDRD 公式或 CKD-EPI 方程式计算 eGFR 都能得到接近于公认的通过菊粉清除率估算的 GFR 那样精确的结果。[21,22] 在这样的患者中，RI 的分层可以按 CKD 的分层标准分为 5 期（**附录表 A2**，只在线）。[23]

CKD-EPI 看起来比 MDRD 更能准确的反应 GFR，尤其在 GFR 水平比较高的时候。[24,25] 有人将新诊断为 MM 的 1937 例患者用这两个公式来评估，结果发现：9.7%的患者被这两种方法分配到不同的 CKD 分期，主要是因为 CKD-EPI 会导致更低的 eGFR。[26]CKD-EPI 工作组同时建议使用基于 sCr 和胱抑素 C（CysC）的公式，此公式也能反映肿瘤的负荷，而且比其他 eGFR 公式更准确 [21,27,28]。然而，并不是所有的中心都可以监测 CysC；

guide.medlive.cn/

所以，在推荐广泛应用这个方法计算 eGFR 之前仍需要更大量卫生经济学数据的研究。β$_2$-微球蛋白是另一个在 MM 患者中既能反映肾功能又能反映肿瘤负荷的标记物，而且也被新修订的国际分期系统所收录。[29] 可是，eGFR 只能用于肾功能稳定的患者。那么，在急性 RI 的患者，可以使用 RIFLE 标准（风险，损伤，衰竭，丧失，终末期肾脏病）和 AKIN（急性肾损伤网络）分类标准（见**表 1**）。[30] 这些标准用于诊断和衡量 AKI 更敏感，但在文献中应用于 MM 的研究数据有限。在 249 名行同种异体或自体干细胞移植（ASCT）的恶性血液病患者中，RIFLE 比 AKIN 在识别移植后 AKI 上显得更为敏感。[31] 在另一个包含了 78 例骨髓瘤合并 AKI 患者的小型研究中，使用 RIFLE 分级的 RI 严重程度与长期预后有关。[32]RIFLE 和 AKIN 的应用确立了它们对骨髓瘤相关 RI 的管理角色，应鼓励应用在骨髓瘤研究中。

另一个问题是 MM 中导致 RI 的原因。有超过 15%的骨髓瘤合并 RI 的患者，肾穿刺提示引起 RI 的原因与单克隆免疫球蛋白无关；RI 可由肾小动脉硬化（6%）、糖尿病肾小球硬化（5%）、感染后肾小球肾炎（2%）、甚至吸烟相关的肾小球疾病（0.5%）所致。[15] 而且，MIDD 或淀粉样变性的出现必须被排除。作为辅助诊断的检查项目，24 小时尿的尿蛋白电泳可能可以揭示蛋白排泄的机理，并且提供 RI 的病因学线索。主要选择性蛋白尿包括持续性的轻链伴有微量白蛋白排泄有很大可能导致 CN，反之，大量白蛋白或非选择性蛋白尿出现提示其他的病理类型。[33] 血浆游离轻链（sFLC）＞500mg/L 到 1500mg/L 可能更提示 CN。[10,19] 因此，所有有症状的骨髓瘤患者都应该进行以下检查从而帮助诊断：血肌酐，电解质，eGFR，sFLC 以及 24 小时尿电泳。假如尿蛋白主要由轻链组成，就不必做肾活检了，RI 应归因于骨髓瘤 CN。相反，淀粉样变性，MIDD 或其他潜在的病因需要被排除，在非选择性蛋白尿或以白蛋白尿为主的患者应考虑做肾活检（见**图 1**）。[33-35] 在怀疑淀粉样变性的患者中，约 70%的患者皮下脂肪的活检可以提示诊断 [35]；假如脂肪活检阴性，就应该做肾活检。

建议

首选 CKD-EPI，或者 MDRD 应用于衡量 sCr 稳定的 MM 患者的肾功能（A 级）。这些患者应使用 CKD 的 5 期系统来分级（A 级）。对于合并急性肾损伤的患者，RIFLE 和 AKIN 会更合适（C 级）；然而，在 MM 患者中使用这些公式仍需要前瞻性评价。其他公式，如 CKD-EPI-sCr-CysC 公式，可以在 MM 患者的临床研究中使用它以衡量它在 MM 的价值。

所有骨髓瘤的患者在诊断和病情评估上都应该使用血肌酐和电解质，以及收集 24 小时尿的标本的尿蛋白电泳（A 级）。假如可以的话，还应该测量 sFLC（A 级）。假如发现非选择性蛋白尿或明显的白蛋白尿，就应该行肾活检以确定 RI 的原因（B 级）。

肾脏对治疗缓解的诊断标准

肾功能不全的可逆性的定义是个重要的问题，这将影响到疗法的选择以及患者预后的评价。在透析患者中，脱离透析依赖强烈提示病情改善。对于其他所有患者，IMWG 建议了肾脏对治疗反应的评判标准（**表 3**）。[36] 这些标准已经被广泛的接纳并且在全世界好几个研究中被用于衡量肾脏对治疗的反应。[37-41] 肾脏缓解简化标准也已经被提议但在推广前仍需要大型的研究来试验（**图 2**）。[42]

建议

定义肾缓解的 IMWG 标准应被应用于临床研究以及日常临床实践中（B 级）。MDRD 或 CKD-EPI 公式可被应用于计算这些标准中的 eGFR（C 级）。

guide.medlive.cn/

表 2 单克隆免疫球蛋白肾损害：主要特征

疾病	肾脏表现	肾外受累	M-蛋白的识别
肾小球的损伤			
有组织免疫球蛋白沉积 AL 型淀粉样变性 AH 型淀粉样变性 AHL 型淀粉样变性	蛋白尿，肾病综合征和 CKD；出现高血压和血尿则不寻常	频繁出现：心、肝、外周神经及消化道	血清电泳/免疫固定电泳：AL 型中 66%~80%，AH/AHL 型中 85%~90%；尿蛋白电泳/免疫固定电泳：在 AL 型中 65%-70%，在 AH/AHL 型中占 80%；游离轻链：AL 型中 75%~90%，AH/AHL 型中 80%
免疫触须样肾小球肾炎 /GOMMID	蛋白尿，肾病综合征，CKD，镜下血尿，高血压	不常见：外周神经和皮肤	血清电泳/免疫固定电泳：35%-70%；尿蛋白电泳/免疫固定电泳：20%-55%；游离轻链：20%
I 型冷球蛋白血症性肾小球肾炎	蛋白尿，肾病综合征，CKD，镜下血尿和高血压；可以出现肾炎综合征，AKI 和无尿	频繁出现：皮肤，外周神经和关节	血清电泳/免疫固定电泳：75%；尿蛋白电泳/免疫固定电泳：UN 游离轻链：UN
非组织免疫球蛋白沉积 MIDD	蛋白尿，肾病综合征，CKD，镜下血尿及高血压	普通，常见无症状的：心、肝、肺	血清电泳/免疫固定电泳：LCDD 型中 25%-75%，在 LHCDD 型中 80%-100%，在 HCDD 中 67%-100%；尿蛋白电泳/免疫固定电泳：LCDD 型中 42%-90%，在 LHCDD 型中 80%-100%，在 HCDD 中 50%-100%；游离轻链：在 LCDD、LHCDD、HCDD 中均 100%
增生性肾小球肾炎合并单克隆免疫球蛋白沉积	蛋白尿，肾病综合征，CKD，镜下血尿和高血压	无	血清电泳/免疫固定电泳：30%；尿蛋白电泳/免疫固定电泳：10%；游离轻链：UN
C3 肾病合并单克隆丙种球蛋白病	蛋白尿，肾病综合征，CKD，镜下血尿和高血压	无	血清电泳/免疫固定电泳：100%；尿蛋白电泳/免疫固定电泳：100%；游离轻链：75%-100%
肾小管损伤			
轻链范可尼综合征	低尿酸血症，低磷血症，血糖正常的糖尿，全氨基酸尿症，低分子量蛋白尿，近端（2 型）肾小管性酸中毒和缓慢进展的 CKD	骨：骨软化症	
非结晶性近端肾小管病	肾小管性蛋白尿和进展性的 CKD	无	
结晶性组织细胞增生症	近端肾小管功能紊乱和 CKD	骨髓，肝脏，脾，淋巴结，肺，皮肤和角膜	

缩写：AH，免疫球蛋白重链；AHL， 免疫球蛋白重链和轻链；AL，免疫球蛋白轻链；AKI， 急性肾损伤；CKD，慢性肾脏病；EP，电泳；FLC，游离轻链；GOMMID， 肾小球肾炎合并组织微管免疫球蛋白沉积；HCDD，重链沉积病；Ig，免疫球蛋白；LCDD，轻链沉积病；LHCDD，轻链和重链沉积病；MIDD，单克隆免疫球蛋白沉积病；UN，未知（Bridoux 等改编[18]）.

guide.medlive.cn/

MM 患者并发 RI 的处理

急性 RI 是骨髓瘤的一个急症。诊断必须尽快明确，抗骨髓瘤治疗必须在确认诊断后马上开始以快速的恢复肾功能。对于需要透析的患者，治疗目的应该是脱离透析。

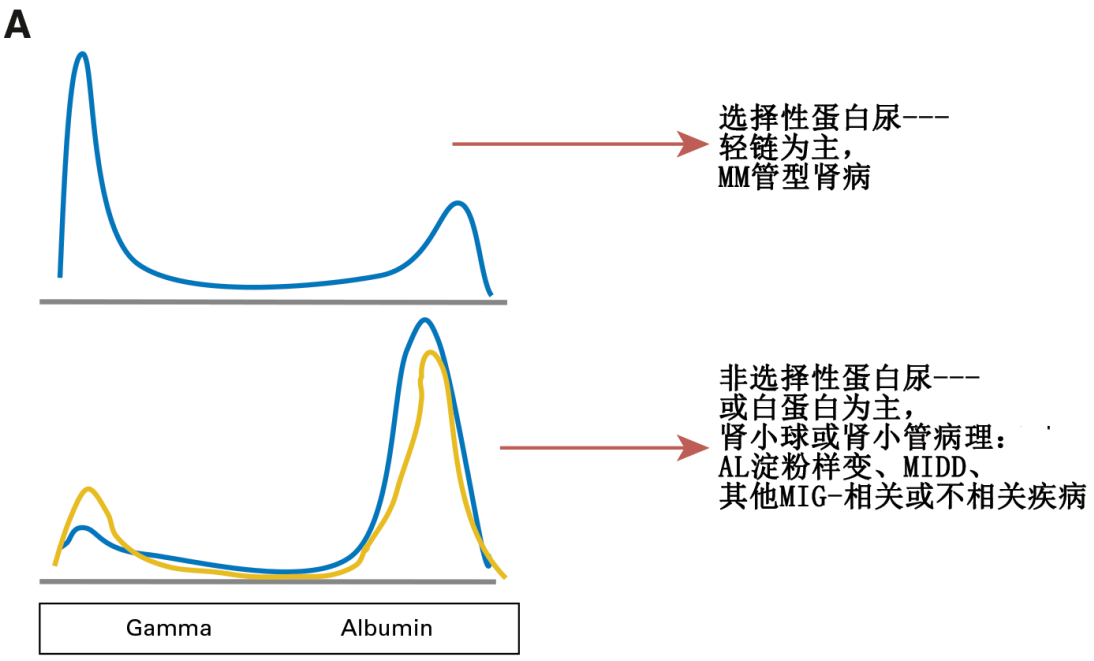

图 1.（A）诊断多发性骨髓瘤（MM）---相关肾损害（RI）：尿蛋白电泳。（B）骨髓瘤患者合并 RI 的衡量方法。假如患者没有蛋白尿，需要考虑更改 RI 的诊断。AL，淀粉样轻链；CKD-EPI，慢性肾脏病流行病学协作组；eGFR，估计肾小球滤过率；FLC，游离轻链；MDRD，肾脏病饮食配方改进公式；MIDD，单克隆免疫球蛋白沉积病；MIg，单克隆免疫球蛋白。

guide.medlive.cn/

表 3 对抗肿瘤治疗的肾脏缓解的标准定义

肾脏缓解	基线 eGFR ml/min/1.73m^2	缓解后最好的 CrCl
完全缓解	＜50	≥60ml/min
部分缓解	＜15	30-59ml/min
轻微缓解	＜15	15-29ml/min
	15-29	30-59ml/min

缩写词：CrCl：肌酐清除率；eGFR：估算肾小球滤过率

eGFR 是根据 MDRD（肾脏病饮食改良研究工作组）公式或 CKD-EPI（慢性肾脏病流行病学协作组）公式计算得来

支持治疗

对所有怀疑骨髓瘤导致的 RI 的患者，都必需给予充分的支持疗法。支持疗法包括充分的水份进行水化作用（≥ 3 L/d，大约为 2 L/m^2/d），这对因高钙血症导致脱水的患者特别重要。[43,44] 推荐严密监测所有患者、特别是合并有充血性心衰患者的液体平衡。可以尝试对无尿患者进行输液治疗以试图逆转它。对于无尿患者在透析期间应监测液体平衡。

有一些中心对尿液进行碱化；然而，来自随机对照的临床试验的数据并没有证实碱化尿液对逆转肾损害有价值。[44] 肾损害病因的管理是关键；在一些情况下，快速纠正高钙血症可以导致 RI 的改善。双磷酸盐（BPs）及狄诺塞麦被允许用于恶性肿瘤导致的高钙血症的治疗；然而，根据目前现有的指南，BPs（包括帕米磷酸二钠和唑来磷酸）不适用于 CrCl＜30 mL/min 的患者。[45] 狄诺塞麦用于同时患有实体肿瘤和 RI 的患者是安全的；需要警惕并严密监控以防低钙血症的发生。[46] 大剂量激素和降钙素用于治疗同时患有高钙血症和 RI 是安全的。不推荐使用呋塞米，因为它可能会加重肾小管的管型形成。[47]BPs 用于治疗骨髓瘤相关骨病应推迟到 GFR 改善后再使用。

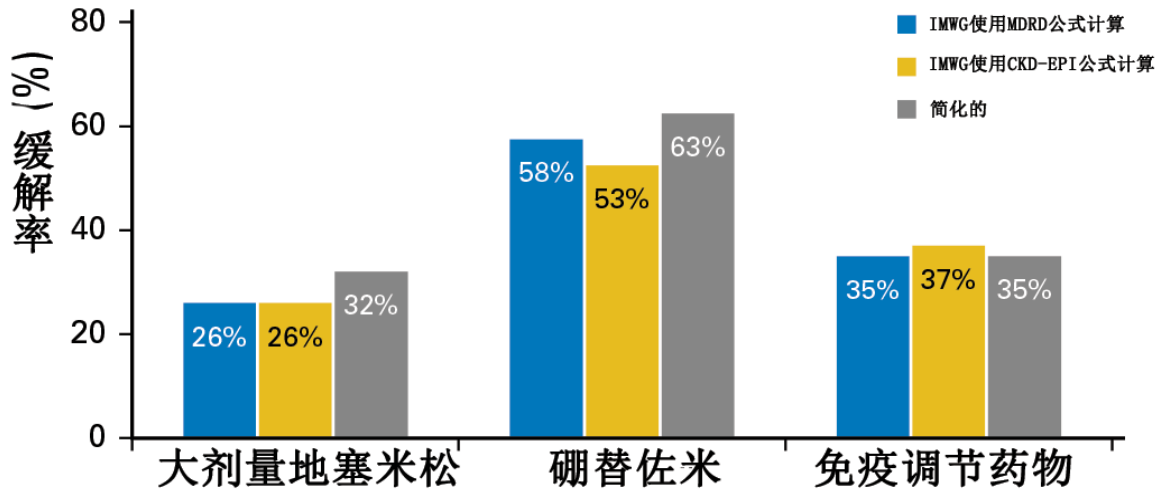

图 2：有人提出简化的肾脏缓解标准：5 期肾损害患者的肾脏缓解，定义为：估算的肾小球滤过率 2 倍升高，肾功能至少升高至 4 期； 4 期肾损害患者的肾脏缓解定义为：估算的肾小球滤过率必须升高至少 50%，肾功能至少升高至 3 期以上（GFR ≥ 60 mL/min）。这些标准被用来评估 105 个未经选择的、新诊断为多发性骨髓瘤伴有严重肾损害的分别接受以大剂量地塞米松为基础（Dexa；19%）方案、以硼替佐米基础方案（38%）或免疫调节药物方案（ImiDs；43%）治疗的患者。使用标准的国际骨髓瘤工作组（IMWG）的肾脏缓解标准和使用简化的肾缓解标准之间不存在差异。[42]CKD-EPI，慢性肾脏病流行病学协作组；MDRD：肾脏病饮食改良配方。

guide.medlive.cn/

推荐

在抗骨髓瘤治疗开始阶段应给予大量的液体摄入（≥3 L/d，或大约 2 L/m²/d）（B 级）。碱化尿液在逆转骨髓瘤 RI 方面似乎没有优势（B 级）。双磷酸盐类药物可降低高钙血症患者的血钙水平，但是帕米磷酸二钠和唑来磷酸都不可用于伴有严重肾损害（CrCl＜30 mL/min）的患者（A 级）。狄诺塞麦可用于同时患有高钙血症及 RI 的患者，但需密切监测血钙水平（C 级）。多发性骨髓瘤肾损害患者强烈建议避免使用肾毒性药物，例如氨基糖苷类抗生素、呋塞米和造影剂（A 级）。

Mechanical Approaches：器械方法

血浆置换

常规化疗时代的两个研究认为血浆置换可以逆转骨髓瘤患者的肾损害，[48,49] 然而，一个小样本量的（n＝21）前瞻性研究结果仅显示出血浆置换的有利趋势，[50] 一个更大样本量（n＝104）的随机对照研究在关于脱离透析方面未能显示出血浆置换有明确的优势。[51] 然而，后一个研究的不足之处在于缺少经组织学确诊的管型肾病。在梅奥诊所的一个小型研究中（n=14），以硼替佐米为基础的化疗方案联合血浆置换治疗明显降低了血清游离轻链（FLC； 75% to 96%）。[52] 最近，一个包含三个随机对照试验的荟萃分析，患者仅接受化疗（n＝63）或化疗联合血浆置换治疗（n＝84）），接受化疗联合血浆置换的患者 6 个月的透析依赖率显著低于仅接受化疗的患者（15.6%v 37.2 %； 风险比， 2.02； P ＝0.04）。然而，两组间的总生存期（OS）并没有差异。[53]

高截留量血液透析

高截留量血液透析膜（允许分子量≤ 60 kD 到 65 kD 的血清游离轻链通过他们较大的孔径清除）在降低血清游离轻链和逆转肾损害方面表现出优势。在一个纳入了 67 名依赖透析的骨髓瘤 RI 患者的研究中，使用高截留量血液透析联合抗骨髓瘤治疗后，67%的患者可以持续降低血清游离轻链至透析后第 12 天，脱离透析率达 63%。预测脱离透析的最重要因子是第 12 天（ P＝.002 ）和第 21 天（ P＝.005）的游离轻链的水平和开始高通量透析的时间。[54] 一些更小型的研究也证实了类似的结果。[55,56] 目前，两个前瞻性随机研究，欧洲多中心随机对照的 EuLITE 研究（关于延长透析清除管型肾病患者游离轻链的欧洲试验；NCT00700531）和法国的 MYRE 研究（关于多发性骨髓瘤和骨髓瘤相关管型肾病导致的肾衰竭的患者的研究；NCT01208818），正在评估高截留量血液透析在接受以硼替佐米为基础抗骨髓瘤治疗的患者中逆转肾损害所起的作用。

长期透析

终末期肾损害需要长期透析。进入透析阶段的患者在确诊的第一个月内死亡风险升高大约 15% 到 30%。抗骨髓治疗的缓解率在 40%到 60%之间，然而，长期透析患者的中位生存时间大约是 2 年，其中 30%的患者存活时间＞3 年。

推荐

现有的数据支持对骨髓瘤管型肾病引起的急性肾损害的患者使用高截留量血液透析（HCO-HD）联合抗骨髓瘤治疗（B 级）。对确诊有急性肾损害或强烈怀疑有轻链导致的管型肾病的患者，在无法使用高截留量血液透析时，血浆置换可能获益（C 级）。

抗骨髓瘤治疗

为降低有毒性的血清游离轻链的载量，改善肾功能，应该马上开始系统的抗骨髓治疗。

常规化疗和大剂量糖皮质激素

在过去，对骨髓瘤肾脏损害的患者的主要治疗手段是常规化疗。在一个大型的研究中（英国医学研究理事

guide.medlive.cn/

会第四实验，n＝554），将近一半的伴有急性肾损害的患者在开始常规化疗的 3 个月内死亡，然而，在开始治疗的 100 天后仍存活的那部分患者中，有 44% （39/80）肾功能完全好转（指 sCr＜ 1.5 mg/dL）。[60] 常规化疗联合标准剂量激素治疗中，25%-50%的患者发生肾功能的好转。在 VISTA 试验中，34%的伴有肾损害（CrCl ＜50 mL/min，，大部分为中度肾损害）的患者在接受 MP 方案治疗后，在中位时间 2.4 个月时达到肾脏完全缓解。[62] 与常规剂量激素相比，大剂量激素（相当于 4 天内使用地塞米松≥160mg；在大部分研究中，地塞米松 40mg，用 4 天停 4 天，在 28 天内冲击 3 次）在改善肾功能方面是有效的，肾脏缓解率≤65%。[63-66] 在一个纳入了 133 名新诊断的多发性骨髓瘤（NDMM）伴有肾损害的患者的回顾性研究中，，发现即使是在已使用免疫调节剂或硼替佐米治疗的患者中，使用大剂量地塞米松（在治疗的的第一个月剂量≥160mg ）与更快的肾脏缓解发生相关（1.6v46 个月，与剂量＜160mg 对比，P＝.008）。[38] **表 4** 包括了最常用的抗骨髓瘤药物根据肾功能情况进行的合理的剂量调整。

基于免疫调剂疗法

沙利度胺不经肾脏排泄，不需要调整剂量。使用基于沙利度胺的方案治疗（通常合并大剂量激素），肾脏恢复的期望值，在 NDMM（新诊断的多发性骨髓瘤）中为 55%-75%，在 RR（复发/难治性骨髓瘤）中（**表 5**）大约为 60%。[38,67-69,78] 透析期间出现不能解释的高钾血症的患者需要给予特别的关注。[67,79]

来那度胺通过肾脏排泄，因此需要根据肾损伤的程度调整剂量。[80] 在第三阶段的研究中，主要是评估来那度胺（lenalidomide）联合大剂量地塞米松治疗复发/难治性骨髓瘤（RR MM）的疗效，其中纳入的研究对象中，82 名患者有中度肾损害（CrCl ＜60 mL/min），16 名患者有严重肾损害（CrCl ＜30 mL/min）。来那度胺 25mg 是未经过肾功能调整的剂量。在 RI 不同阶段的患者在缓解率（response rates）、缓解程度（response quality）、疾病进展时间（time to progression）、疾病无进展生存期（PFS） 之间没有差别，然而，中重度肾损害患者中的总生存期（OS）有下降趋势。更重要的是，72%的伴有肾功能损害的患者肾功能得到最少 1 个级别的好转（从严重肾损害逆转为中度肾损害，或从中度肾损害变为轻度肾损害或肾功能正常）。[71] 在一个最新的第二阶段的研究中，纳入了 35 名伴有急性肾损害的患者，给予经过剂量调整的来那度胺（lenalidomide）联合大剂量地塞米松治疗。研究中，69%的患者获得骨髓瘤缓解（CR 完全缓解，20%），然而，45%的患者获得肾脏缓解（CR， 14%； 部分缓解， 11%； MR 轻微缓解， 20%）在纳入研究时就已经进入透析阶段的 13 名患者中，5 名患者脱离透析。骨髓瘤最佳缓解的中位时间和肾脏最佳缓解的中位时间分别为 92 天和 157 天。[41] 这两个研究中都观察到在合并肾损害的患者中出现了增加的毒性反应，中性粒细胞减少症、血小板减少症和感染。[41,47] 在另外几个研究中骨髓瘤合并肾损害患者使用来那度胺时也被观察到有类似的有效性和毒性的结果（**表 5**）。[70,72-75]

泊马度胺（Pomalidomide），第三代 IMiD，经代谢后排出，仅 2%的母体药物经尿排出。第三阶段的研究结果建议泊马度胺在 CrCl ≥45 mL/min 的病人中无需调整剂量。[81] 在 STRATUS 研究的 IIIb 阶段的亚组分析中，泊马度胺 4mg 的剂量在无论有或没有中度肾损害的患者中（CrCl ＜60 mL/min and CrCl ≥ 60 mL/min，分别为）均产生了类似的客观缓解率（ORR）和无进展生存期（PFS），虽然在 CrCl ≥60 mL/min 的患者中 PFS 有延长的趋势（**表 5**）。[77] 泊马度胺正在 CrCl＜45 mL/min 的患者中进行进一步的研究。

以蛋白酶体抑制剂为基础的方案

硼替佐米，一个半衰期不依赖肾脏清除率的药物，联合地塞米松（VD），或在老年患者中使用美法仑联合泼尼松，现在已被认为是 MM 合并 RI 患者的标准疗法；硼替佐米快速减少肿瘤负荷，以及其非肾脏代谢的特点，可导致高的客观缓解率、肾脏缓解和透析脱离率，这些是已经被数个研究所证实的（见**表 6**）。[38.39,62,82-88] 在一个包括了 133 例伴有肾损害的新诊断骨髓瘤患者的大型回顾性分析中，使用了基于硼替佐米治疗方案患者中有 77%被观察到显著的肾脏功能改善（≥肾脏部分缓解），相比而言，使用了基于沙利度胺和来那度胺的患者，分别只有 55%和 43%有肾脏功能的显著改善。硼替佐米更常用于合并严重肾损害或需要透析的患者；尽管在使用硼替佐米的同时联用了更高剂量的地塞米松常。[38]VD 方案联合第三种药物似乎可以改善肾脏预后。[88] 在一项名为 HOVON-65/GMMG-HD4 的前瞻性的研究中，患者被随机分配接受三周期 VAD 方案（长春新碱，

guide.medlive.cn/

多柔比星，地塞米松），或 PAD 方案（硼替佐米，多柔比星， 地塞米松），继以自体干细胞移植，并以沙利度胺（VAD 组）或硼替佐米维持（PAD 组）。在 81 例患者中，血肌酐基线水平≥2 mg/dL 的患者应用了 VAD 方案的达到了 63%的肾脏缓解率，应用了 PAD 方案达到了 81%的肾脏缓解率。这些病人的三年总生存率（OS）VAD 组达到 34%，PAD 组达到 74%（P ＜.001）。[88]8 年的缓解率分别为 12%和 47%。[90] 两个随机研究显示在合并肾损害的患者中皮下注射硼替佐米与静脉应用可达相似的结果。[91,92]

表 4 多发性骨髓瘤肾损害患者药物的剂量调整

药物	CrCl＞60ml/min	CrCl 30-59ml/min	CrCl 15-29ml/min	CrCl ＜15ml/min	透析
地塞米松	20-40mg	不需要调整剂量	不需要调整	不需要调整	不需要调整
美法仑	0.15-0.25mg/kg/d 口服 4-7 天 大剂量 200mg/m^2	减少 25%（0.11-0.19mg/kg/d 口服 4-7 天） 大剂量 140 mg/m^2	减少 25%（0.11-0.19mg/kg/d 口服 4-7 天） 大剂量 140 mg/m^2	减少 50%（0.0175-0.125mg/kg/d 口服 4-7 天） 大剂量 140 mg/m^2	减少 50%（0.0175-0.125mg/kg/d 口服 4-7 天） 大剂量 140 mg/m^2
硼替佐米	第 1、4、8、11 天 1.3mg/ m^2 或者每周方案	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量
沙利度胺	50-200mg/d	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量
来那度胺	25mg/d	10mg/d，若没有发生毒性，可增加至 15mg/d	15mg 隔日服，可调整至 10mg/d	5mg/d	5mg/d
卡非佐米	第一个周期 20 mg/m^2，第二个周期 27 mg/m^2 以此类推	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量
阿霉素	根据治疗方案调整	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量
环磷酰胺	根据治疗方案调整	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量	不需要调整剂量
泊马度胺	4mg/d	CrCl≥45ml/min 不需要调整剂量	需要更多研究证明是否需要调整剂量	需要更多研究证明是否需要调整剂量	需要进一步研究明确是否需要调整剂量

缩写词：CrCl 肌酐清除率

卡非佐米是第二代蛋白酶体抑制剂，被许可用于治疗复发/难治多发性骨髓瘤（RRMM）。在一个最近的研究中，卡非佐米的清除率在肾功能正常的患者中和伴有不同程度肾功能损害的患者中没有差异。同样的，客观缓解率（ORR）和毒性反应在不同程度肾功能损害的患者中也没有差异。最近的 III 期随机试验，在 929 例曾接受过 1-3 个一线疗法的复发/难治性多发性骨髓瘤患者中，卡非佐米联合地塞米松（n = 464）的治疗方案被用来与硼替佐米联合地塞米松（n = 465）治疗方案进行对比。选择标准包括肌酐清除率≥15 mL/min。卡非佐米被发现在中位无进展生存期（PFS）方面优于硼替佐米（18.7 v 9.4 个月），这也支持了先前的关于卡非佐米可用于肾损伤患者的观察结果。急性肾损伤（第 3 级和第 4 级）在卡非佐米组占 7%而硼替佐米组占 4%。[94]

埃沙佐米（Ixazomib）是第一种口服的蛋白酶体抑制剂，最近被美国食品与药物管理局批准用于联合来那

guide.medlive.cn/

度胺和地塞米松治疗曾接受 1-3 种药物治疗的复发/难治性多发性骨髓瘤。让联合用药治疗方案获批的第三阶段的随机研究包括了肌酐清除率≥ 30 mL/min 的病人。基于这个研究的结果，这个联合用药方案可安全用于肌酐清除率 ≥30 mL/min 骨髓瘤病人。[95]

自体干细胞移植

高剂量疗法联合自体干细胞移植也是新发多发性骨髓瘤适合移植的患者的治疗选择之一，甚至在需要透析的患者中也适用。[96] 肾功能损害并不影响 $CD34^+$ 的生成或植入。[97] 美法仑需要调整剂量（100 to 140 mg/m^2），但似乎与 200 mg/m^2 剂量同样有效。[98] 尽管如此，与在移植时没有肾损害的患者（＜1%＝相比，移植程序中伴有肾损害的患者的移植相关死亡风险增加（＞4%）。[96-98] 一项回顾分析显示，1/3 的患者肾功能可以改善≥25%，脱离透析的可能性为 15-20%，5 年总生存率（OS）接近 35%。[98,99] 新型药物也许能进一步改善这些结果。在一个近期的研究中，27 例透析患者接受了以硼替佐米或 CC 疗法（主要为 VAD 疗法）的诱导治疗，继以高剂量疗法联合自体干细胞移植。在接受硼替佐米诱导疗法后（83% v 36%； P =.02）以及接受移植 100 天后（100% v 58%； P =.01），客观缓解率均更高。硼替佐米也同样延长无进展生存期（PFS），并有减少血透时间的趋势（6 v 17 个月在接受 CC 治疗的患者中）。[100]

骨髓瘤合并终末期肾病患者的肾移植。

现在有一些关于病情持续完全缓解（CR）数年的多发性骨髓瘤患者进行肾移植的个案报道和小型个案研究 [101]；但是文献中的数据有限。

推荐

基于硼替佐米的方案仍是骨髓瘤相关肾损害治疗的基石（A 级）。硼替佐米治疗方案应开始以 1.3 mg/m^2 的标准剂量在 3 周循环的第 1， 4， 8 和 11 天使用（A 级），大剂量地塞米松至少在疗程的第一个月应用（B 级）。皮下注射硼替佐米与静脉给药有相似的有效性（A 级）。推荐的高剂量地塞米松为 40mg/天（对于大于 75 岁的病人为 20mg/天），在第一个循环中用 4 天停 4 天，然后按临床方案继续治疗。VD 方案联合第三种药物可能受益。在适合自体干细胞移植的患者中，硼替佐米可用于联合 CC 方案（多柔比星或环磷酰胺）或沙利度胺以及地塞米松（A 级）。在不适合自体干细胞移植的患者中，仍可用硼替佐米联合美法仑和泼尼松（B 级），但该方案缺乏应用于透析患者的数据。沙利度胺在骨髓瘤合并肾损害的患者中使用有效（B 级），并且使用时无需调整剂量（A 级）。来那度胺也安全有效，主要用于合并轻到中度肾损害的患者（B 级），使用时应根据肌酐清除率（CrCl）水平调整剂量（A 级）。来那度胺也可被用于合并严重肾损伤或透析的患者，但应严密监控患者的血液系统毒性反应（B 级）对于骨髓瘤合并肾损伤的患者，大剂量疗法与自体干细胞移植联用是可行的；美法仑的剂量应限制在 100-140mg/m^2（C 级）。CrCl≥45mL/min 的患者泊马度胺的给药剂量应为 4mg/d（A 级）；进一步研究将揭示泊马度胺在严重肾功能损害患者中是否应该减量。卡非佐米对于复发/难治的骨髓瘤合并肾损伤的患者是另一个选择，它不需要调整剂量，并且在合并或不合并肾损伤的患者中产生相似的结果（对于 CrCl ≥15 mL/min 的患者为 A 级；对于 CrCl ＜15 mL/min 的患者为 B 级）。关于卡菲佐米的肾脏安全性需要更多的数据。在复发/难治的多发性骨髓瘤并且 CrCl ≥30 mL/min 的患者中，埃沙佐米联合来那度胺与地塞米松是安全的（A 级）。

。

guide.medlive.cn/

表 5 多发性骨髓瘤肾损害免疫调节剂方案更多重要研究摘要

研究	合并肾损害的病人数	进入透析的病人	疾病阶段	骨髓瘤缓解	肾脏缓解	安全和生存率
基于沙利度胺的治疗方案						
Fakhouri 等[67]	7	1	复发/难治	7 例中 3 例完全缓解；1 例部分缓解；3 例轻微缓解	未评估	1 例患者在使用沙利度胺 400mg/d 治疗时两次出现严重的高钾血症（＞8mmol/L）
Tosi 等[68]	20 例 sCr＞1.5mg/dl 和 CrCl＜60ml/min	3	复发/难治	部分缓解 45%	60%达到 sCr＜1.5mg/dl	
Kastritis 等[66]	13 例 sCr＞2mg/dl	4	新诊断	65%	77%sCr＜1.5mg/dl，4 例透析患者中 3 例脱离透析	
Tosi 等[69]	31 例 CrCl＜50ml/min	7	新诊断	74%（10%完全缓解）	55%CrCl＞50ml/min；7 例透析患者中 2 例脱离透析	10%出现深静脉血栓；1 例患者出现广泛皮疹
Dimopoulos 等[38]	62 例 eGFR＜60ml/min	4	新诊断	客观缓解率 63%	主要的肾脏缓解（≥肾脏部分缓解）55%，肾脏完全缓解 53%；4 例透析患者中 2 例脱离透析	肾脏缓解的中位时间为 2.7 个月（82 天）
来那度胺联合地塞米松						
Niesvizky 等[70]	14 例肌酐清除率 CrCl＜40ml/min	0	新诊断	无报道	14 例中 3 例患者 CrCl 升高到 70ml/min 以上	基线 CrCl＜40ml/min 与大于 3 度的骨髓抑制有关，需要减少来那度胺的剂量
Dimopoulos 等[71]	98（82 例患者 CrCl 在 30-59ml/min 之间，16 例 CrCl＜30ml/min）	0	复发/难治	客观缓解率，有质量的缓解，进展时间，无进展存活率均与无肾损害患者类似	72%的患者肾功能至少提升一层	中重度肾损害患者中有生存期较短的趋势。血小板减少更加常见，在合并中重度肾功能不全患者更需要减少剂量
De la Rubia 等[72]	15	15	复发/难治	4 例完全缓解，1 例非常好的部分缓解，4 例部分缓解。	1 例脱离透析	根据肾损害程度调整来那度胺的剂量（15mg/天 3 天/周或 5mg/每天）。4 例病人死于并发的感染。
Dimopoulos 等[73]	12	1	复发/难治	61%	40%的患者肾功能好转	根据肾功能调整来那度胺的剂量，无额外的毒性反应
Klein 等[74]	33	5	复发/难	3%完全缓解；12%非常好的部分	27%患者肾功能好转	无论是否伴有肾损害，总体生存率相似

guide.medlive.cn/

			治	缓解；客观缓解率 49%		
Dimopoulos 等[38]	28（eGFR＜60 ml/min）	0	新诊断的	客观缓解率 82%	主要肾脏缓解（≥部分肾脏缓解）43%，肾脏完全缓解 36%，平均 eGFR 的增加从 49-85ml/min/1.73m^2	根据肾损害程度调整来那度胺剂量，可控且无额外毒性
Ludwig 等[41]	35	13	28 例新诊断；7 例复发/难治	客观缓解率 68.6%（完全缓解 20%；非常好的部分缓解 8.6%，部分缓解 40%）	45.7%（肾脏完全缓解 14.2%；肾脏部分缓解 11.4%；肾脏轻微缓解 20%）	根据肾损害程度调整来那度胺剂量；高剂量地塞米松仅用于第一个循环；4 例患者在前两个循环内死亡；5 例中断治疗；感染、心脏毒性、贫血、血小板减少是最常见的毒性反应
Zhou 等[75]	68（54 例 CrCl 在 30-59ml/min 之间，14 例 CrCl＜30ml/min）	0	复发/难治	客观缓解率 48%；轻或无肾损害的 50%；中重度肾损害 42%	未报道	根据肾损害调整来那度胺剂量；低剂量地塞米松；轻或无肾损害、中度肾损害、重度肾损害的中位无进展生存期分别为 9.3、6.9、4.8 个月；中位总生存期分别为 22.4、16、11.1 个月；严重肾损害患者中 3、4 级的粒细胞减少症、贫血及血小板减少症发生率较高
Dimopoulos 等[76]	Rd 持续组；169 例患者 CrCl ＜50ml/min（其中 45 例 ＜30ml/min ） Rd18 组：166 例（其中 47 例 CrCl＜30ml/min） Rd 是什么意思呢？	0	新诊断的多发性骨髓瘤		未报道	根据肾损害程度调整来那度胺剂量；低剂量地塞米松；Rd 继续组，中度肾损害的无进展生存期为 23 个月；CrCl ＜30ml/min 的为 11 个月；Rd18 组，中度肾损害和重度肾损害的无进展生存期分别为 18.7 个月和 15.3 个月；在 Rd 继续组，中度肾损害患者的总生存期为 43.7 个月，CrCl ＜30ml/min 的为 33.2 个月；Rd18 组，中度肾损害患者和重度肾损害患者的总生存期分别为 41.8 个月和 42.6 个月；
泊马度胺联合低剂量地塞米松						
Weisel 等[77]	215 例合并中度肾损害患者（CrCl＜60ml/min）	0	复发/难治	客观缓解率：中度肾损害 37%；CrCl≥60ml/min33%	未报道	中度肾损害患者的中位无进展生存期 3.7 个月，对比无中度肾损害患者（CrCl≥60ml/min；P=.1142）的中位无进展生存期为 4.6 个月

缩写：CR，完全缓解；CrCl，肌酐清除率；DVT，深静脉血栓；eGFR，估算肾小球滤过率；MR，轻微缓解；NR，未报道；ORR，客观缓解率；OS，总生存期；PFS，无进展生存期；PR，部分缓解；sCR，血清肌酐；Rel/Ref，复发/难治；RI，肾损伤；TTP，疾病进展期。

guide.medlive.cn/

表 6. 硼替佐米为基础的方案在多发性骨髓瘤合并肾功能损害患者的主要研究摘要

研究	肾功能损害患者人数	透析患者人数	疾病状态	治疗方案	骨髓瘤的缓解	肾脏缓解	安全性和生存期
Jagannath et al[82]	CrCl＜50mL/min 52 人	0	复发/难治	单用硼替佐米	25%	未报告	毒性可控
San Miguel et al[83]	CrCl＜50mL/min 58 人（其中 15 人 CrCl＜30mL/min）	0	复发/难治	Bor±Dexa（VD）	47%	未报告	中重度肾损害患者与无或轻度肾损害的患者相比，总生存期有缩短倾向
Bláde et al[84]	193 例肾功能不全患者（CrCl＜60mL/min，没有 CrCl＜30mL/min 的患者）	0	复发/难治	Bor+PLDv Bor 单独使用	Bor+PLD，49%；单独使用 Bor：39%	肾功能显著改善具有统计学意义（肌酐清除率升高）	肾功能不全患者的中位疾病进展时间：Bor+PLD，10.9 个月；单独使用 Bor，6.5 个月。 3 到 4 级的贫血、腹泻和肺炎在肾功能损害患者中更常见。
Dimopoulos et al[85]	46 人	9	新诊断（n=10）；复发/难治（n=36）	VD（n=17）；VMDT（n=14）；PAD（n=6）；VTD（n=5）；VRD（n=4）	76%	59%的肾衰竭发生逆转；9 例透析患者中 2 例脱离透析	轻链型骨髓瘤与肾病缓解时间更短有关；处于疾病稳定期的 4/9 例患者达到肾脏缓解，而 1/8 例疾病进展期的患者达到肾脏缓解。
Dimopoulos et al[62]	227 人（其中 34 人 CrCl＜30mL/min）	0	新诊断的，不适合做自体干细胞移植	VISTA 试验；VMP，111；MP，116	VMP 组，74%的患者 CrCl＜30mL/min；MP 组，47%的患者 CrCl＜30mL/min	肾损害逆转（基线 GFR＜50mL/min 改善到>60mL/min）在 VMP 方案组的 111 例患者中，49 例（44%）v MP 方案组的 116 例患者中的 40 例（34%）	无论 GFR≤50mL/min 或 GFR＞50mL/min，VMP 组与 TTP 两个队列的缓解率没有明显差异，高于 MP 组。
Ludwig et al[86]	68 人	9	新诊断（n=50）；复发/难治	PAD	客观缓解率 72%（38%完全缓解/接近完全缓解；	62%的患者得到肾脏缓解；平均 GFR 升高由 20.5 mL/min 增加到 48.4 mL/min；9 例透析患者中 3 例脱离透	肾脏能的明显改善（肾脏完全缓解）与 GFR 基线水平和骨髓瘤的缓解有关。

guide.medlive.cn/

			（n=18）		15%非常好的部分缓解；13%部分缓解）	析。	
Morabito et al[87]	117 人（其中 82 人 CrCl＜30mL/min）	14	新诊断（n=27）；复发/难治（n=90）	VD（54）；VD+CC（63）	客观缓解率 73%（19% 完全缓解；8%接近完全缓解；17%非常好的部分缓解）	41%的患者 GFR＞80 mL/min； 14 例透析患者中 3 例停止透析。	以前未经治疗的患者和那些轻微到中等的肾功能损害的患者，肾功能损害的改善更频繁；不同程度肾损害（严重的肾功能损害 v 中等的肾功能损害 v 轻微的肾功能损害）客观缓解率相似。
Dimopoulos et al[38]	43 人（ eGFR ＜ 60mL/min）	6（14%）	新诊断	VD，VTD 或 VCD	客观缓解率 81%	主要的肾脏缓解（≥肾脏部分缓解）为 77%；肾功能完全缓解占 67%； 6 例透析患者中 3 例脱离透析。	肾功能缓解的中位时间为 41 天。
Ponisch et al[39]	36 （ eGFR ＜ 60mL/min）	16（eGFR＜15mL/min）	复发/难治	BPV	客观缓解率 67%	肾脏客观缓解率 87%；完全缓解率 31%；部分缓解率 14%；轻微缓解率 42%	平均随访 22 个月，患者的中位无进展生存期和总生存期分别为：在 CrCl 15-59mL/min 时，10 个月和 25 个月；CrCl＜15mL/min 时，分别为 3 个月和 7 个月。
Scheid et al[88]	81（sCr≥2mg/dL）	0	新诊断	PAD，36；VAD，45	客观缓解率：PAD，89%；VAD，64%。完全缓解：PAD，36%；VAD，13%	肾脏缓解率：VAD 组为 63%，PAD 组为 81%	总生存期 3 年：PAD，74%νVAD，34%（P＜.001）；无进展生存期 3 年：PAD，48%νVAD，16%（P=.004）

缩写：Bor：硼替佐米；BPV：苯达莫司汀、强的松、硼替佐米；CC：常规化疗；CR：完全缓解；CrCl：肌酐清除率；Dexa：地塞米松；eGFR：估算肾小球滤过率；GFR：肾小球滤过率；MP：美法仑和强的松；MR：轻微缓解；nCR：接近完全缓解；NR：未报告；ORR：客观缓解率；OS：总生存期；PAD：硼替佐米、多柔比星、地塞米松；PFS：无进展生存期；PLD：聚乙二醇多柔比星脂质体；PR：部分缓解；sCr：血清肌酐；TTP：疾病进展期；VAD：vintristine，多柔比星，地塞米松；VCD：硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松；VD：硼替佐米和地塞米松；VGPR：非常好的部分缓解；VMP：硼替佐米、美法仑、强的松；VTD：硼替佐米、沙利度胺、地塞米松。

guide.medlive.cn/

参考文献

1. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, et al: Changing clinical presentation of multiple myeloma. Eur J Cancer 27:1401-1405, 1991

2. Abbott KC, Agodoa LY: Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. Clin Nephrol 56:207-210, 2001

3. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, et al: Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: An ERAEDTA Registry study. Nephrol Dial Transplant 25: 1200-1206, 2010

4. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al: Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J Clin Oncol 23:9219-9226, 2005

5. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al: Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. Ann Oncol 25:195-200, 2014

6. Uttervall K, Duru AD, Lund J, et al: The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. PLoS One 9:e101819, 2014

7. Khan R, Apewokin S, Grazziutti M, et al: Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following total therapy for newly diagnosed multiple myeloma. Leukemia 29:1195-1201, 2015

8. Atkins D, Best D, Briss PA, et al: Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 328:1490, 2004

9. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al: Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leukemia 22:1485-1493, 2008

10. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol 8:43-51, 2012

11. Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA: Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother 14:1477-1495, 2013

12. Huang ZQ, Sanders PW: Biochemical interaction between Tamm-Horsfall glycoprotein and Ig light chains in the pathogenesis of cast nephropathy. Lab Invest 73:810-817, 1995

13. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, et al: Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. Kidney Int 62:1977-1988, 2002

14. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, et al: Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: A retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo Clinic. Clin J Am Soc Nephrol 3:10-18, 2008

15. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al: Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. Am J Kidney Dis 59:786-794, 2012

16. Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583-596, 2003

17. Buxbaum J, Gallo G: Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Lightchain, heavy-chain, and light- and heavy-chain deposition diseases. Hematol Oncol Clin North Am 13: 1235-1248, 1999

18. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al: Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int 87:698-711, 2015

19. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, et al: How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood 122:3583-3590, 2013

20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-e548, 2014

21. Masson I, Flamant M, Maillard N, et al: MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant

guide.medlive.cn/

recipients. Transplantation 95:1211-1217, 2013

22. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al: Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 367:20-29, 2012

23. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 67: 2089-2100, 2005

24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al: A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 150:604-612, 2009

25. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al: Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. Clin J Am Soc Nephrol 5:1003-1009, 2010

26. Dimopoulos MA, Terpos E, Symeonidis AS, et al: Estimated glomerular filtration rate calculated by the CKD-EPI formula has improved prognostic ability over MDRD formula in patients with newly diagnosed, symptomatic, multiple myeloma: Analysis in 1937 patients. Blood 122:1867, 2013 (abstr)

27. Terpos E, Christoulas D, Kastritis E, et al: The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPICysC equations? Eur J Haematol 91:347-355, 2013

28. Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, et al: Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. Haematologica 94: 372-379, 2009

29. 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 33:2863-2869, 2015

30. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA: Modern classification of acute kidney injury. Blood Purif 29: 300-307, 2010

31. Ando M, Mori J, Ohashi K, et al: A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 45:1427-1434, 2010

32. Shi H, Zhang W, Li X, et al: Application of RIFLE criteria in patients with multiple myeloma with acute kidney injury: S 15-year retrospective, single center, cohort study. Leuk Lymphoma 55:1076-1082, 2014

33. Leung N, Gertz M, Kyle RA, et al: Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathyrelated kidney diseases. Clin J Am Soc Nephrol 7: 1964-1968, 2012

34. Dimopoulos MA, Terpos E: Renal insufficiency and failure. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:431-436, 2010

35. Merlini G, Palladini G: Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:595-603, 2012

36. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al: Renal impairment in patients with multiple myeloma: A consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 28:4976-4984, 2010

37. Morabito F, Gentile M, Mazzone C, et al: Safety and efficacy of bortezomib-melphalan-prednisonethalidomide followed by bortezomib-thalidomide maintenance (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalanprednisone (VMP) in untreated multiple myeloma patients with renal impairment. Blood 118:5759-5766, 2011

38. Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotzamanidou M, et al: The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. Leukemia 27: 423-429, 2013

39. Po ¨ nisch W, Moll B, Bourgeois M, et al: Bendamustine and prednisone in combination with bortezomib (BPV) in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma and light chain-induced renal failure. J Cancer Res Clin Oncol 139:1937-1946, 2013

40. Park S, Han B, Kim K, et al: Renal Insufficiency in newly-diagnosed multiple myeloma: Analysis according to International Myeloma Working Group consensus statement. Anticancer Res 34: 4299-4306, 2014

41. Ludwig H, Rauch E, Kuehr T, et al: Lenalidomide and dexamethasone for acute light chaininduced renal failure: A phase II study. Haematologica 100:385-391, 2015

guide.medlive.cn/

42. Dimopoulos MA, Terpos E, Roussou M, et al: Validation of criteria for renal response in patients with multiple myeloma (MM) who present with severe renal dysfunction. Blood 122:3176, 2013 (abstr)

43. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al: International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients withmyeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol 32:587-600, 2014

44. MRC Working Party on Leukaemia in Adults: Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. Br Med J (Clin Res Ed) 288: 1411-1416, 1984

45. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al: International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myelomarelated bone disease. J Clin Oncol 31:2347-2357, 2013

46. Watkins KR, Rogers JE, Atkinson B: Tolerability of denosumab in metastatic solid tumor patients with renal insufficiency. Support Care Cancer 23:1657-1662, 2015

47. Sanders PW, Booker BB: Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. J Clin Invest 89:630-639, 1992

48. Pozzi C, Pasquali S, Donini U, et al: Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: A review of 50 cases. Report of the Italien Renal Immunopathology Group. Clin Nephrol 28:1-9, 1987

49. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, et al: Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. Kidney Int 33: 1175-1180, 1988

50. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. Arch Intern Med 150:863-869, 1990

51. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al: Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 143:777-784, 2005

52. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV: Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. N Engl J Med 364:2365-2366, 2011

53. Yu X, Gan L, Wang Z, et al: Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: A meta-analysis. Int J Clin Pharmacol Ther 53:391-397, 2015

54. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al: Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 27:3823-3828, 2012

55. Heyne N, Denecke B, Guthoff M, et al: Extracorporeal light chain elimination: High cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. Ann Hematol 91:729-735, 2012

56. Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M, et al: Bortezomib-based therapy combined with high cutoff hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. Am J Hematol 90:647-652, 2015

57. Torra R, Blade´ J, Cases A, et al: Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: Presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. Br J Haematol 91:854-859, 1995

58. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T: Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. QJM 90:773-780, 1997

59. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, et al: Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood Cancer J 5:e296, 2015

60. Cooper EH, Forbes MA, Crockson RA, et al: Proximal renal tubular function in myelomatosis: Observations in the fourth Medical Research Council trial. J Clin Pathol 37:852-858, 1984

61. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E: Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on the prognosis. Eur J Haematol 65:175-181, 2000

62. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, et al: VMP (bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well tolerated in newly

guide.medlive.cn/

diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: Cohort analysis of the phase III VISTA study. J Clin Oncol 27: 6086-6093, 2009

63. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D: Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. Arch Intern Med 150:1693-1695, 1990

64. Blade´ J, Ferna´ndez-Llama P, Bosch F, et al: Renal failure in multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Arch Intern Med 158:1889-1893, 1998

65. Bayraktar UD, Warsch S, Pereira D: High-dose glucocorticoids improve renal failure reversibility in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Am J Hematol 86:224-227, 2011

66. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al: Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. Haematologica 92:546-549, 2007

67. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C, et al: Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. Br J Haematol 125:96-97, 2004

68. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al: Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. Eur J Haematol 73: 98-103, 2004

69. Tosi P, Zamagni E, Tacchetti P, et al: Thalidomide-dexamethasone as induction therapy before autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma and renal insufficiency. Biol Blood Marrow Transplant 16: 1115-1121, 2010

70. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, et al: Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: Adverse events evaluation of treatment-na ¨ ıve patients undergoing frontline lenalidomide and dexamethasone therapy. Br J Haematol 138:640-643, 2007

71. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, et al: The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. Cancer 116:3807-3814, 2010

72. De la Rubia J, Roig M, Ib´an˜ez A, et al: Activity and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma requiring dialysis: A Spanish multicenter retrospective study. Eur J Haematol 85:363-365, 2010

73. Dimopoulos MA, Christoulas D, Roussou M, et al: Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: Dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment. Eur J Haematol 85: 1-5, 2010

74. Klein U, Neben K, Hielscher T, et al: Lenalidomide in combination with dexamethasone: Effective regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma complicated by renal impairment. Ann Hematol 90:429-439, 2011

75. Zhou DB, Yu L, Du X, et al: Lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal impairment. Int J Hematol 101:569-577, 2015

76. Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, et al: Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. Haematologica pii: haematol.2015.133629, 2015 (in press)

77. Weisel KC, Dimopoulos MA, Cavo M, et al: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma and renal impairment: Analysis of patients from the phase 3b STRATUS trial (MM-010). Blood 124:4755, 2014 (abstr)

78. Roussou M, Kastritis E, Christoulas D, et al: Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. Leuk Res 34:1395-1397, 2010

79. Harris E, Behrens J, Samson D, et al: Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. Br J Haematol 122:160-161, 2003

80. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al: Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: Consensus statement. Leukemia 25:749-760, 2011

81. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al: Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and

guide.medlive.cn/

refractory multiple myeloma. Leukemia 28:1573-1585, 2014

82. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al: Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impared renal function. Cancer 103:1195-1200, 2005

83. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al: Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: Results from the APEX phase 3 study. Leukemia 22:842-849, 2008

84. Blade´ J, Sonneveld P, San Miguel JF, et al: Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiplemyeloma: Efficacy and safety in patientswith renal function impairment. Clin Lymphoma Myeloma 8:352-355, 2008

85. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al: Reversibility of renal impairment in patientswithmultiplemyeloma treatedwith bortezomibbased regimens: Identification of predictive factors. Clin Lymphoma Myeloma 9:302-306, 2009

86. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al: Light chaininduced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: Results of a phase II study. J Clin Oncol 28: 4635-4641, 2010

87. Morabito F, Gentile M, Ciolli S, et al: Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiplemyeloma patients with renal impairment: A retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. Eur J Haematol 84:223-228, 2010

88. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, et al: Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: A subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Haematologica 99: 148-154, 2014

89. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al: Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. Am J Hematol doi: 10.1002/ajh.24335, 2016 (in press)

90. Sonneveld P, Salwender H, van der Holt B, et al: Long term follow up of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib vs standard treatment in patients with multiple myeloma. Blood 126:27, 2015 (abstr)

91. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al: Subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: Subanalysis of patients with renal impairment in the phase III MMY-3021 study. Haematologica 100: e207-e210, 2015

92. Merz M, Salwender H, Haenel M, et al: Subcutaneous versus intravenous bortezomib in two different induction therapies for newly diagnosed multiple myeloma: An interim analysis from the prospective GMMG-MM5 trial. Haematologica 100: 964-969, 2015

93. Badros AZ, Vij R, Martin T, et al: Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: Pharmacokinetics and safety. Leukemia 27:1707-1714, 2013

94. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomized, phase 3, open-label, multicenter study. Lancet Oncol 17:27-38, 2016

95. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al: Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd), significantly extends progressionfree survival (PFS) for patients (Pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): The phase 3 Tourmaline-MM1 study. Blood 126:727, 2015 (abstr)

96. San Miguel JF, Lahuerta JJ, Garc´ıa-Sanz R, et al: Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? Hematol J 1:28-36, 2000

97. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al: Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. Br J Haematol 114: 822-829, 2001

98. Lee CK, Zangari M, Barlogie B, et al: Dialysisdependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. Bone Marrow Transplant 33:823-828, 2004

99. Parikh GC, Amjad AI, Saliba RM, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patientswithmultiplemyeloma. Biol Blood Marrow Transplant 15:812-816, 2009

100. Breitkreutz I, Heiss C, Perne A, et al: Bortezomib improves outcome after SCT in multiple myeloma patients with end-stage renal

guide.medlive.cn/

failure. Bone Marrow Transplant 49:1371-1375, 2014

101. Spitzer TR, Sykes M, Tolkoff-Rubin N, et al: Long-term follow-up of recipients of combined human leukocyte antigen-matched bone marrow and kidney transplantation for multiple myeloma with end-stage renal disease. Transplantation 91: 672-676, 2011

武警广东总队医院肾内科吴秀川、牟琴、江少婷、刘卓译，医脉通陈佳佩审核，
安徽医科大学第二附属医院王德光审核，医脉通屈胜胜排版，医脉通核发

医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，

平等协作的国际指南翻译组织。

现长期招募翻译、审核专家，

报名请戳下面链接：

http://group.medlive.cn/topic/91821

guide.medlive.cn/