

• 专家论坛 •

多发性骨髓瘤肾损伤治疗策略:新药和新疗法

史 浩, 王朝晖

(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科, 上海 200025)

[摘要] 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)肾损伤发生率高,肾损伤与MM患者总生存期降低和早期死亡风险增加相关。近年来,MM治疗取得重大进展,新药和新疗法改善了患者预后,但与肾功能正常者相比,合并肾损伤患者的预后仍较差。本文对MM伴肾损伤患者的治疗进展及相关策略进行述评,当前研究支持在这些患者中联用单克隆抗体与蛋白酶体抑制剂或免疫调节药物,嵌合抗原受体T细胞疗法、双特异性抗体、抗体偶联药物等新型疗法仅在小规模回顾性研究中评估可用于肾损伤患者。体外清除游离轻链的疗法如血浆置换、高截留量透析等获益虽尚未得到验证,但配合化疗等可能为肾脏功能的恢复提供机会。在未来治疗MM的随机对照研究中,应积极对肾损伤患者的疗效及安全性进行前瞻性评估。

关键词: 多发性骨髓瘤; 肾损伤; 抗骨髓瘤治疗; 游离轻链体外清除

中图分类号: R733.3; R692 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-6087(2025)03-0185-06

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2025.03.01

Treatment strategies for renal impairment in multiple myeloma: a review of new drugs and novel therapies

SHI Hao, WANG Zhaohui

Department of Nephrology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Multiple myeloma (MM) is associated with a high incidence of renal impairment, which correlates with decreased overall survival and increased risk of early mortality in these patients. In recent years, there has been great progress in the treatment of MM, and new drugs and therapies have improved prognosis of the patients. However, the prognosis of MM patients with concurrent renal impairment remains poorer compared with those with normal renal function. This article reviews the advancements in treatment and relevant strategies for MM patients with renal impairment. Current research supports the regime of combining monoclonal antibodies with proteasome inhibitors or immunomodulatory drugs in MM treatment. Chimeric antigen receptor T cells therapy, T-cell directing bispecific antibodies and antibody-drug conjugates have only been evaluated in small-scale retrospective studies for patients with renal impairment. Although the benefits of mechanical approaches aiming at rapid clearance of free light chains, such as plasmapheresis and high-cutoff hemodialysis, have not been confirmed, they may provide opportunities for renal recovery as combining with chemotherapy. The efficacy and safety of treatment in MM patients with renal impairment should be proactively assessed in prospective randomized controlled trials.

Key words: Multiple myeloma; Renal impairment; Anti-myeloma therapy; Extracorporeal free light chain removal

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者肾损伤发生率高,基于不同定义,31%~50%的新诊断MM存在肾功能损害,其中6%~13%在病程中需透析治疗^[1-2]。国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)将MM肾功能损害定义为血清肌酐 >2 mg/dL或肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) <40 mL/min,对于急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者,可使用改善全球肾

脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)、急性透析质量指导组的RIFLE(risk, injury, failure, loss and end-stage kidney disease)以及AKI网络(Acute Kidney Injury Network, AKIN)标准评估,肾损伤与MM患者总生存期降低和早期死亡风险增加有关^[2]。近20年来,MM治疗取得重大进展,新药和新疗法改善患者预后,总生存期已从20世纪的1~2年延长至约6年。然而与肾功能正常者相比,合并肾损伤患者预后仍较差,其治疗策略具有特殊性,快速清除大量游离轻链(free light chain, FLC)并迅速获得深度血液学缓解

基金项目:上海市临床重点专科建设项目(shslczdk02502)

通信作者:史 浩 E-mail: shihaohp@163.com;

王朝晖 E-mail: wzhaohui2001@163.com

始终是治疗成功的关键,本文对近年来新药及新疗法在MM伴肾损伤患者中的应用进展进行述评。

1 FLC的体外清除

MM肾损伤以轻链管型肾病(light chain cast nephropathy, LCN)最常见,占33%~49%,其次为轻链型淀粉样变(AL amyloidosis)21%~25%,单克隆免疫球蛋白沉积病(monoclonal immunoglobulin deposition disease, MIDD)18%~22%,较少见者如轻链近端肾小管病(light chain proximal tubulopathy, LCPT)等^[3]。免疫触须样肾小球病、冷球蛋白血症性肾炎、C3肾小球病等在MM中罕见,更多见于有肾脏病意义的单克隆免疫球蛋白病(monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS)。大量FLC在远端小管和集合管形成管型,堵塞小管并诱发炎症及免疫反应,进一步导致急性肾小管损伤、小管间质炎及纤维化(即LCN),引发AKI,单克隆FLC介导的AL、MIDD等病理改变可与LCN共存。一项大型研究对病理证实为LCN的患者回顾分析显示,AKI(AKIN标准3期)发生率82%,其中94%存在急性肾小管坏死,82%存在肾小管炎,60%管型周围可见异物巨细胞反应^[4]。除充分水化、维持尿量和积极纠正高钙血症、高尿酸血症等其他致AKI因素外,减少肾脏暴露于FLC成为防治AKI的关键策略,肾损伤的可逆性与FLC降低的程度和速度密切相关。

循环FLC半寿期在肾功能正常者中为3~6 h,由于肾脏是FLC的主要清除器官,其半寿期随肾小球滤过率降低而延长,在CKD 5期中可延长至肾功能正常者的10倍^[5]。即使及时启动化疗,肾脏仍需持续处理显著升高的FLC水平达数周,在此过程中先前蓄积于组织和血管外间隙的FLC会不断释放入血,在治疗早期快速将血清受累FLC浓度降低60%,有助于肾功能逆转^[5-6]。体外FLC清除技术包括血浆置换(plasma exchange, PE)、高截留量血液透析(high-cutoff hemodialysis, HCO-HD)、高通量血液透析(high-flux hemodialysis, HFHD)以及内源性超滤液回输血液透析滤过(supra-hemodia filtration with endogenous reinfusion, HFR)等。

PE于1952年首次用于治疗伴高黏滞综合征的MM患者^[7],相关研究多为规模较小的非随机对照试验。Clark等^[8]报道了最大规模的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),纳入97例MM伴

AKI患者,PE组前10 d接受5~7次PE,发生主要终点[死亡、透析依赖和估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<29 mL/(min·1.73 m²)的复合终点]比例57.9%,与对照组无显著差异。Gupta等^[9]筛选了3项RCT和4项回顾性研究评估PE疗效,其中2项RCT和1项回顾性研究显示,PE治疗组肾功能较对照组显著改善,但在总生存期及脱离透析等方面的获益未获充分证实。上述研究方案差异较大(如入选者肾活检证实为LCN比例、各组透析需求、PE治疗频率等)及试验设计缺陷可能影响评估效力;另一方面,单次PE血浆置换量相对有限也影响其疗效,一项研究显示PE在3周内仅能清除FLC总量的25%^[10]。

高截留量透析器孔径更大,相对分子质量截留值高达50~60 kDa,早期模型计算HCO-1100透析器在3周内可能清除90% FLC。在肾衰竭MM患者中,单次HCO-1100治疗可使血清FLC降低35%~70%^[10],但血液学未缓解状态下,血FLC浓度会在随后几天出现反弹。前期开放、单臂研究表明,HCO-HD联合化疗结果令人鼓舞^[11]。随后2项随机试验中,MYRE研究于2011至2016年在法国招募98例肾活检证实LCN且透析依赖的MM患者,采用硼替佐米+地塞米松(VD)方案,随机分为HCO-HD组(初始10 d进行8次,每次5 h)和HFHD组。主要终点(3个月脱离透析比例)2组无显著差异(41.3%和33.3%, $P=0.42$),但HCO-HD组6个月(56.4%比35.4%, $P=0.04$)和12个月(60.9%比37.5%, $P=0.02$)脱离透析率更高,且血液学反应率更好,1年存活率无显著差异^[12]。EuLITE研究于2008至2013年在英国、德国等招募90例肾活检证实为LCN的透析依赖MM患者,使用硼替佐米+多柔比星+地塞米松(PAD)方案,随机入组。HCO-HD组为第1天透析6 h,随后10 d内进行7次8 h透析,之后减为隔日8 h,随后3次/周,6 h/次,HFHD组接受每周3次、每次4 h透析,与对照组相比,HCO-HD组3个月脱离透析比例(56%比51%)无显著差异,且血液学反应率更低,2年死亡率更高(37%比19%, $P=0.03$)^[13]。与MYRE研究相比,EuLITE研究中串联使用了2个HCO透析器,接受HCO-HD治疗时间和剂量均更高,抗MM治疗强度更高(三联方案),主要终点脱离透析比例更高,但2项RCT均未证实HCO-HD在改善LCN伴严重AKI患者肾脏恢复方面优于标准HFHD。HCO-HD用于体外清除FLC的潜在价值仍有待明确。

HFR 是一种结合对流、吸附与弥散原理的新型血液净化模式。双腔 HD 透析器上端为对流型高通量滤器,可有效清除血液中的中大分子和蛋白结合毒素,滤出液流入灌流器,灌流器内的树脂颗粒对 FLC 有高亲和力,会再次吸附轻链和毒素等,而白蛋白、氨基酸和水溶性维生素可被回输至血液,之后再进入下端弥散型低通量透析器,清除小分子毒素及水分完成常规 HD 治疗。Pasquali 等^[14]报道了应用 HFR 治疗 4 例肾活检确诊为 LCN 且透析依赖的 MM 患者,均接受硼替佐米化疗,HFR 每次 4 h,连续 8 d,随后隔日 1 次,其中 3 例于 8~20 d 脱离透析,血 FLC 在每次 HFR 治疗后平均降低 33%~42%。

虽然尚无确切循证医学依据证实 FLC 体外清除疗法可改善长期生存或减少透析依赖,但临床中对 LCN(尤其合并 AKI)的高肿瘤负荷 MM 患者,尽快使用 PE 疗法有助于快速降低血清 FLC 浓度,结合抗骨髓瘤药物治疗,为患者肾脏功能恢复创造机会。对于严重容量超负荷、电解质或酸碱平衡紊乱的快速进展 AKI 患者,应及时启动透析治疗,延迟治疗可能导致肾损伤难以逆转,与常规低通量透析相比,HFHD 更有助于清除 FLC。

2 肾损伤患者的抗骨髓瘤治疗

本世纪引入治疗 MM 的蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitor, PI)、免疫调节药物(immunomodulatory drug, IMiD)和单克隆抗体等有效延长了患者生存期。PI 中,硼替佐米在肝脏经细胞色素 P450

酶系的氧化脱硼代谢,主要经粪便排泄,伊沙佐米代谢产物部分经尿液排泄,卡非佐米则主要通过肽酶裂解和环氧化物水解代谢,几乎不经细胞色素 P450,其原型化合物经尿排泄量可忽略不计。IMiD 中,沙利度胺不经肾脏清除;来那度胺以原型经尿液排出;泊马度胺主要经肝脏代谢,活性药物的肾脏清除率极低。因此,硼替佐米、卡非佐米、沙利度胺、泊马度胺无需根据肾功能调整剂量,伊沙佐米对于 CrCl<30 mL/min 者推荐较低起始剂量,来那度胺亦需根据肾功能调整剂量^[15]。

主要应用于 MM 治疗的单克隆抗体包括:达雷妥尤单抗(daratumumab, Dara),一种靶向独特 CD38 表位的人 IgG1 κ 单克隆抗体;艾沙妥昔单抗(isatuximab),一种通过多种作用机制靶向 CD38 特定表位的单克隆 IgG1 抗体;依洛妥珠单抗(elotuzumab),一种靶向信号淋巴细胞激活分子家族成员 7(signaling lymphocyte activation molecule family member 7, SLAMF7)的人源化免疫刺激单克隆 IgG1 抗体,SLAMF7 在骨髓瘤中高表达,但在正常组织中不表达^[16]。美国 FDA 2020 年指南建议,治疗性蛋白药物在肾功能损伤患者中需专门研究,但相对分子质量大于 69 kDa 的蛋白除外,上述单抗适于此排除条款,一般无需根据肾功能调整剂量^[17]。抗骨髓瘤药物在肾损伤患者中的剂量调节详见表 1^[2]。

新诊断 MM(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)伴肾损伤患者中,身体状况良好者建议采用三药联合疗法,体弱者可用双联或剂量减量的三

表 1 抗骨髓瘤药物在肾损伤患者中的剂量调整

Table 1 Dose adjustment of antimyeloma agents in patients with renal impairment

药物	肌酐清除率(mL/min)				透析
	≥60	30~59	15~29	<15	
硼替佐米(iv 或 sc)	1.3 mg/m ²	无需调整	无需调整	无需调整	透析后用,无需调整
伊沙佐米(口服)	4 mg	4 mg	3 mg	3 mg	3 mg
卡非佐米(初始/后续, iv)	20/27 或 20/56 或 20/70 mg·m ²	无需调整	无需调整	无需调整	透析后用无需调整
沙利度胺(口服)	50~200 mg/d	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
来那度胺(口服)	25 mg/d	10 mg/d	15 mg 隔日	5 mg/d	透析后 5 mg
泊马度胺(口服)	4 mg/d	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
Dara	16 mg/kg iv 或 1 800 mg sc	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
艾沙妥昔单抗(iv)	10 mg/kg	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
依洛妥珠单抗(iv)	10 mg/kg	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
艾基维仑赛(iv)	2.6~5.0 亿 CAR-T 细胞	尚不确定	尚不确定	尚不确定	尚不确定
特立妥单抗(sc)	1.5 mg/kg	CrCl>40 mL/min 无需调整	尚不确定	尚不确定	尚不确定
玛贝妥单抗(iv)	2.5 mg/kg	无需调整	尚不确定	尚不确定	尚不确定

iv:静脉注射(intravenous injection);sc:皮下注射(subcutaneous injection)。

联疗法。推荐基于硼替佐米的方案,可快速诱导显著缓解,并可能逆转MM患者肾损伤,硼替佐米+来那度胺+地塞米松(VRd)方案一线治疗可改善高达64%的 $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 患者肾功能。单克隆抗体可作为NDMM多联疗法的一部分,Dara安全有效,如Dara+来那度胺+地塞米松(D-Rd)、Dara+硼替佐米+沙利度胺+地塞米松(D-VTd)、Dara+硼替佐米+美法仑+泼尼松(D-VMP,用于不适合移植者)等方案在 $CrCl \geq 30 \text{ mL}/\text{min}$ 患者中安全有效,严重AKI患者中,Dara+硼替佐米+地塞米松(D-Vd)可能是最合适方案。对于符合条件且肾功能稳定(AKI患者除外)的NDMM患者,大剂量美法仑序贯自体造血干细胞移植(autoologous hematopoietic stem cell transplantation,auto-HSCT)仍是标准治疗方案,能使约1/3患者肾功能得到改善,超过1/4患者摆脱透析^[2],对于 $eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 者,美法仑剂量需从 $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 减量为 $140 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。

卡非佐米是第2代蛋白酶体抑制剂,可与蛋白酶体 $\beta 5$ 亚基中的苏氨酸核心位点不可逆地共价结合,持续抑制蛋白酶体的时间和效力优于硼替佐米,且不受 $\beta 5$ 位点突变导致的PI耐药影响,为克服硼替佐米耐药提供了重要基础^[18]。一项大型真实世界研究比较了接受卡非佐米+地塞米松(Kd)或硼替佐米+地塞米松(Vd)治疗的复发或难治性MM(relapsed refractory MM, RRMM)且伴有肾损伤[$eGFR \leq 50 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]患者的肾脏缓解。2线治疗者中,接受Kd方案的肾脏总缓解率(51.4%比39.6%, $P < 0.0001$)和肾脏完全缓解率(26.6%比22.2%, $P = 0.0229$)均显著高于接受Vd方案者^[19],但接受卡非佐米的肾损伤患者更易发生肾脏并发症包括血栓性微血管病和3期AKI,肾功能不全患者需谨慎应用卡非佐米^[2]。对于硼替佐米和来那度胺难治性的RRMM,可选择泊马度胺+地塞米松(Pd)或泊马度胺+卡非佐米+地塞米松(KPd)^[15]。

合并肾损伤的首次复发RRMM患者,如之前未接受过CD38单抗治疗,则应考虑启动包含CD38抗体的三联疗法,Dara+来那度胺+地塞米松(DRd)是首次复发且对来那度胺不耐药的MM患者可用的最有效组合。在来那度胺耐药的RRMM中,可使用Dara+硼替佐米+地塞米松(DVd)或转换为Dara+卡非佐米+地塞米松(DKd),DKd在既往接受过蛋白酶体抑制剂如硼替佐米治疗者中显示出优于Kd方案的优势,疾病进展或死亡风险降低36%^[15];同样靶向CD38的艾沙妥昔单抗也可与Kd

联合。在Dara治疗后病情进展的患者中继续使用达雷妥尤或换用艾沙妥昔单抗可能无效,需调整方案,如卡非佐米+来那度胺+地塞米松(KRd)等。

第3次或以上复发者可考虑之前未用过的药物。在ELOQUENT-3研究中,接受过2线以上治疗, $CrCl \geq 45 \text{ mL}/\text{min}$ 患者,依洛妥珠单抗+泊马度胺+地塞米松(EPd)疗效优于Pd方案,且对于肾功能不全患者也无需调整剂量^[20]。在Ib期研究中,依洛妥珠单抗对治疗MM伴肾损伤患者具有良好的耐受性和有效性,不同肾功能分组包括正常、严重受损($CrCl < 30 \text{ mL}/\text{min}$)和透析,3组总体反应率分别为75%、67%和56%^[21]。

目前,MM已进入免疫治疗时代,除上述IMiD、单克隆抗体外,相关治疗还包括嵌合抗原受体T细胞疗法(chimeric antigen receptors T-cell immunotherapy, CAR-T)、双特异性抗体类药物或抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)等,靶向免疫检查点程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的单抗应用于MM尚处于研究阶段。对于PI、IMiD及单抗等三重耐药或接受过3~4线以上治疗的RRMM患者,预后不佳,缺乏标准治疗方案,临床可考虑CAR-T、双特异性抗体类或ADC药物。

CAR-T细胞疗法是通过基因工程技术,改造患者自身T细胞,使其表达一种CAR,能识别MM细胞表面特定抗原[当前主要靶向B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)],激活T细胞,精准杀伤肿瘤细胞。目前获批MM治疗的产品包括艾基维仑赛(idecabtagene vicleucel, Ide-cel)、西达基奥仑赛(ciltacabtagene autoleucel, Cilta-cel)、伊基奥仑赛(equecabtagene autoleucel, Eque-cel)和泽沃基奥仑赛(仅中国获批)。以往相关试验筛选时排除了肾功能受损患者,主要原因在于:其一,缺乏CAR-T细胞在该群体中的安全性和有效性数据;其二,CAR-T疗法使用氟达拉滨和环磷酰胺进行淋巴清除化疗,氟达拉滨通过肾脏清除约40%。Sidana等^[22]首次报道接受BCMA导向的CAR-T(Ide-cel)治疗伴肾损伤RRMM患者的回顾性队列研究结果,214例患者中28例(13%)伴有肾损伤($CrCl < 50 \text{ mL}/\text{min}$),包括11例严重肾损伤($CrCl < 30 \text{ mL}/\text{min}$,透析1例)。肾损伤患者中,CAR-T治疗后肾功能未见恶化,肾损伤与无肾损伤患者反应率(93%比82%)、中位无进展生存期(9个月比8个月)、细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)发生率

(89%比84%)类似,肾损伤患者短期内发生3级以上细胞减少症比例更高。由此认为,肾损伤患者使用Ide-cel治疗的安全性和有效性与无肾损伤患者相当。Li等^[23]报道7例伴肾损伤RRMM,CAR-T治疗后,57.1%达到血液学严格完全缓解,肾脏反应率100%,71.4%达到肾脏完全缓解,eGFR中位数从28.0 mL/(min·73 m²)升至61.6 mL/(min·73 m²),均发生CRS,其中2例为3~5级CRS。

特立妥单抗(teclistamab)是2022年首个获批用于治疗RRMM,靶向BCMA和CD3的双特异性抗体,可将CD3⁺T细胞重定向到BCMA高表达的MM细胞,以诱导杀伤肿瘤细胞,塔奎妥单抗和埃纳妥单抗于其后相继上市。在MajesTEC-1试验中,特立妥单抗在接受过至少三线治疗患者中,带来了63%的总体反应率(overall response rate, ORR),其中39.4%患者达到完全缓解或更佳^[24],Joiner等^[25]报道7例严重肾功能损害患者,其中4例透析,特立妥单抗治疗后随访1~7个月,5例出现血液学反应,1例肾功能显著改善,1例发生3级CRS。

玛贝妥单抗(belantamab mafodotin, Belamaf)是抗BCMA单抗与细胞毒制剂甲基瑞奥西汀F(mono-methyl auristatin F, MMAF)偶联而成的ADC药物,靶向结合MM细胞表面的BCMA后,迅速被MM细胞内化,在溶酶体中降解并在MM细胞内释放出非渗透性的MMAF发挥作用,是首个获批用于三重难治(既往接受过PI、IMiD和抗CD38单抗治疗)RRMM的ADC单药。DREAMM-2研究中玛贝妥单抗治疗的客观缓解率为32%,中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为11个月^[26],eGFR≥30 mL/(min·1.73 m²)患者被纳入研究,事后分析中,肾功能正常及轻度、中度受损者中,总缓解率、无进展生存期和毒性相似^[27]。DREAMM-12研究将评估严重和终末期肾损害患者的药代动力学特征和安全性。无论CAR-T疗法、双特异性抗体类或ADC等药物,应用于合并肾损伤的RRMM患者,可能尚需更多循证支持。

肾损伤是MM的常见并发症,影响长期生存。近年来MM治疗的新药和新疗法不断取得进展,当前研究支持在伴肾损伤的MM患者中,联合使用单克隆抗体与蛋白酶体抑制剂或免疫调节药物,体外清除FLC的疗法获益虽尚未得到确证,但配合抗MM药物治疗可能为肾脏恢复提供机会。既往抗MM药物的RCT研究中,肾损伤患者常被排除在外,或该亚群随访结果未得到充分分析,需进一步

获取更多疗效及安全性的循证依据,真实世界的研究也可作为有效补充。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

史浩负责文章设计、文献查询、论文撰写;王朝晖负责文献查询分析、文章设计。

[参考文献]

- [1] Bridoux F, Leung N, Nasr SH, et al. Kidney disease in multiple myeloma[J]. Presse Med, 2025, 54(1): 104264.
- [2] Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(7): e293-e311.
- [3] 王素霞, 郑茜子, 杨莉. 多发性骨髓瘤肾损伤的肾活检指征及其病理变化的新认识[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(4): 337-342.
- [4] Royal V, Leung N, Troyanov S, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study[J]. Blood, 2020, 135(21): 1833-1846.
- [5] Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains [J]. Kidney Int, 2008, 73(11): 1282-1288.
- [6] Leung N, Rajkumar SV. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy[J]. Blood Cancer J, 2023, 13(1): 46.
- [7] Sumak KH, Rock GA. Therapeutic plasma exchange[J]. N Engl J Med, 1984, 310(12): 762-771.
- [8] Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2005, 143(11): 777-784.
- [9] Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, et al. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: a systematic review[J]. Hemodial Int, 2010, 14(4): 355-363.
- [10] Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(3): 886-895.
- [11] Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with

- chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(4): 745-754.
- [12] Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cut-off hemodialysis *vs* conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(21): 2099-2110.
- [13] Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high - flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial [J]. Lancet Haematol, 2019, 6(4): e217-e228.
- [14] Pasquali S, Iannuzzella F, Corradini M, et al. A novel option for reducing free light chains in myeloma kidney: supra-hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR) [J]. J Nephrol, 2015, 28(2): 251-254.
- [15] Bozic B, Rutner J, Zheng C, et al. Advances in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in patients with renal insufficiency: novel agents, immunotherapies and beyond[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(20): 5036.
- [16] Dimopoulos MA, Mikhael J, Terpos E, et al. An overview of treatment options for patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment[J]. Ther Adv Hematol, 2022, 13: 20406207221088458.
- [17] US Food and Drug Administration. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function - study design, data analysis, and impact on dosing and labeling[EB/OL]. 2020. <https://www.fda.gov/media/78573/download>.
- [18] 中国临床肿瘤学会(CSCO)多发性骨髓瘤专家委员会. 卡非佐米治疗多发性骨髓瘤临床应用指导原则(2024年版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(10): 577-586.
- [19] Kumar S, Fu A, Niesvizky R, et al. Renal response in real-world carfilzomib- *vs* bortezomib-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Blood Adv, 2021, 5(2): 367-376.
- [20] Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2018, 379(19): 1811-1822.
- [21] Berdeja J, Jagannath S, Zonder J, et al. Pharmacokinetics and safety of elotuzumab combined with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma and various levels of renal impairment: results of a phase Ib study[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016, 16(3): 129-138.
- [22] Sidana S, Peres LC, Hashmi H, et al. Idecabtagene vicleucel chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma with renal impairment [J]. Haematologica, 2024, 109(3): 777-786.
- [23] Li H, Yin L, Wang Y, et al. Safety and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma with renal impairment[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(11): 2215-2218.
- [24] Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2022, 387(6): 495-505.
- [25] Joiner L, Bal S, Godby KN, et al. Teclistamab in patients with multiple myeloma and impaired renal function[J]. Am J Hematol, 2023, 98(11): E322-E324.
- [26] Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21: 207-221.
- [27] Lee HC, Cohen AD, Chari A, et al. DREAMM-2: single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) and renal impairment[J]. J Clin Oncol, 2020, 38: 8519.

(收稿日期:2025-04-11)

(本文编辑:田 甜)