

# Daratumumab 治疗多发性骨髓瘤合并急性肾衰竭患者 2 例并文献复习\*

熊雅琴<sup>1</sup> 韩晓雁<sup>1</sup> 郑高锋<sup>1</sup> 何冬花<sup>1</sup> 温燕玲<sup>1</sup> 李奕<sup>1</sup> 蔡真<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨 Daratumumab 治疗多发性骨髓瘤并发急性肾衰竭需要血液透析患者的疗效与安全性。方法:报道 2 例应用 Daratumumab 治疗新诊断多发性骨髓瘤依赖血液透析的急性肾衰竭患者,并结合现有文献探讨其疗效及临床特点。结果:2 例患者应用 Daratumumab 后均迅速达到深度缓解并成功脱离血液透析。第 1 例患者在第 4 剂 Daratumumab 治疗后脱离透析。不幸的是,此患者在第 1 剂 Daratumumab 输注后出现巨细胞病毒再激活,于是暂停 Daratumumab,并给予更昔洛韦抗病毒联合丙种免疫球蛋白治疗,直至病毒载量降至 0 拷贝/mL 后继续输注 Daratumumab。另外 1 例患者首先接受了 4 个疗程的硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松方案,由于疗效评估仅达部分缓解因此加入 Daratumumab,第 3 剂后患者脱离透析。后续该患者接受了普乐沙福联合粒细胞集落刺激因子进行造血干细胞动员,并顺利完成自体干细胞移植。结论:基于硼替佐米的诱导治疗联合 Daratumumab 可以使合并急性肾功能衰竭需要透析的新诊断多发性骨髓瘤患者达到快速的深度缓解,并有望使患者脱离血液透析。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤;单克隆抗体;急性肾衰竭;透析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.008

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

## Daratumumab in dialysis-dependent multiple myeloma patients with acute renal failure: 2 cases report and literature review

XIONG Yaqin HAN Xiaoyan ZHENG Gaofeng HE Donghua

WEN Yanling LI Yi CAI Zhen

(Bone Marrow Transplantation Center, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310003, China)

Corresponding author: HAN Xiaoyan, E-mail: hanyx@zju.edu.cn

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy and safety of Daratumumab in the treatment of multiple myeloma complicated with acute renal failure need for hemodialysis. **Methods:** Two dialysis-dependent newly diagnosed multiple myeloma patients were treated with Daratumumab, and the efficacy and clinical features were discussed in combination with the existing literature. **Results:** After treatment with Daratumumab, both of the two patients achieved rapid and deep remission and remain dialysis-independent. The first patient was dialysis-independent after the fourth Daratumumab dose. Unfortunately, he had cytomegalovirus reactivation after the first dose of Daratumumab. Daratumumab was discontinued until cytomegalovirus viral load level dropped to 0 copies/mL after treatment with antiviral ganciclovir plus immune globulin. The other patient received Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone regimen at first. However, only partial remission of the disease was reached after 4 cycles. Then, Daratumumab was added into the regimen and dialysis-independent after 3 doses. Hematopoietic stem cell mobilization was then performed with plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem cell transplantation was also completed successfully. **Conclusion:** Induction therapy based on Bortezomib plus Daratumumab can achieve rapid and deep remission in patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated with acute renal failure requiring dialysis, and is expected to remain a long-lasting complete response with dialysis-independence.

**Key words** multiple myeloma; monoclonal antibodies; acute renal failure; dialysis

\*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81800201、81872322)

<sup>1</sup>浙江大学医学院附属第一医院血液科骨髓移植中心(杭州,310003)

通信作者:韩晓雁, E-mail: hanyx@zju.edu.cn

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是一种血液系统常见的恶性肿瘤,急性肾功能衰竭(acute renal failure,ARF)是其常见的并发症。近年来MM的治疗已取得显著改善,但MM并发ARF需要血液透析患者的治疗有待进一步探索,达雷妥尤单抗(Daratumumab,Dara)的应用有望改善这类患者的预后。现将本中心2例新诊断多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma,NDMM)并发ARF透析患者应用Dara治疗报告如下,并复习相关文献,以提高对本病治疗方面的认识。

### 1 病例资料

例1,男,67岁,因“泡沫尿1个月余,确诊MM1周”就诊于我院。外院检查示:白细胞 $7.14 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 $122 g/L$ ,血小板计数 $241 \times 10^9/L$ ;肌酐 $1080 \mu mol/L$ ;HBsAg阳性,HBV DNA 80.5拷贝数/mL;血免疫固定电泳:IgD $\lambda$ 阳性;骨髓常规:原始+幼稚浆细胞样瘤细胞占24%;全身骨骼ECT未见明显骨转移灶;肾穿刺活检:①管型肾病;②急性肾小球间质损伤。诊断“MM IgD $\lambda$ 型”。入我院完善相关检查: $\beta$ 2-微球蛋白 $16350 \mu g/L$ ,血清总钙 $2.09 mmol/L$ ,乳酸脱氢酶 $294 U/L$ ;血游离 $\kappa$ 轻链 $31.0 mg/L$ ,血游离 $\lambda$ 轻链 $3260.0 mg/L$ ;尿 $\kappa$ 轻链 $1.38 mg/L$ ,尿 $\lambda$ 轻链 $70.10 mg/dL$ ;白蛋白 $41.0 g/L$ ;血、尿免疫固定电泳: $\lambda$ 阳性;骨髓常规:原始+幼稚浆细胞69%;免疫分型:异常浆细胞群约占非红系细胞的25.83%,表达CD38、CD138、clambda;FISH:1q21扩增阳性,异常比例13%,4个拷贝数为10%,3个拷贝数为3%,t(11,14)阳性。诊断:①MM IgD $\lambda$ 轻链型,DS分期ⅡB期,ISS分期Ⅲ期,R-ISS分期Ⅲ期;②ARF;③乙肝表面抗原携带者。2020年4月29日起给予规律血液透析(每周3次),每日尿量约2000 mL。2020年5月1日起给予BTD+Dara方案治疗,具体为:硼替佐米 $2.47 mg$ 第1、4、8、11天皮下注射,地塞米松 $20 mg$ 第1、2、4、5、8、9、11、12天静脉滴注,沙利度胺 $100 mg$ 睡前顿服,Dara $16 mg/kg$ 每周1次静脉滴注,8剂后改为2周1次,16剂后改为4周1次,并给予恩替卡韦预防乙型肝炎病毒再激活。2020年5月8日接受Dara第1剂治疗。为避免液体超负荷,通常在透析结束后第2天开始Dara输注,输液速度开始于 $50 mL/h$ ,不超过 $200 mL/h$ 。输注期间未出现输液反应。2020年5月14日患者出现发热,给予经验性抗细菌及抗真菌治疗无效,查HBV DNA低于检测值;巨细胞病毒DNA: $1.37 \times 10^4$ 拷贝/mL,抗细菌药降阶梯并给予更昔洛韦抗病毒及丙种免疫球蛋白治疗。期间暂停Dara治疗。2020年6月12日患者症状好转,复查巨细胞病毒DNA转阴,继续Dara第2剂治疗,此后患者未出现类似症状。

Dara第4剂时完善相关检查:肌酐 $277 \mu mol/L$ ;游离 $\kappa$ 轻链 $13.2 mg/L$ ,游离 $\lambda$ 轻链 $17.2 mg/L$ ;血、尿免疫固定电泳阴性。治疗期间患者肾功能明显好转,2020年7月10日脱离透析。Dara第11剂时评估病情:肌酐 $203 \mu mol/L$ ;M蛋白 $0 mg/24 h$ ;游离 $\kappa$ 轻链 $13.0 mg/L$ ,游离 $\lambda$ 轻链 $16.6 mg/L$ ;血、尿免疫固定电泳阴性;骨髓像:未见浆细胞;骨髓微小残留病(MRD)阴性(本中心的MRD检测方式为通过CD45设门的CD56/19/138/200/38/27/81/45/c Kappa/c Lambda十色流式细胞术,敏感度为 $10^{-5}$ )。疗效评估达严格意义的完全缓解(sCR)。至2021年2月10日患者完成BTD方案8个疗程,随后Dara单药每4周1次维持治疗,至今已治疗15个月,2021年8月评估病情仍处于sCR且骨髓MRD阴性。

例2,男,47岁,因“尿量减少伴颜面浮肿20余天”就诊于我院。完善相关检查:白细胞 $9.7 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 $74 g/L$ ,血小板计数 $80 \times 10^9/L$ ;肌酐 $1008 \mu mol/L$ ; $\beta$ 2-微球蛋白 $7620 \mu g/L$ ,血清总钙 $2.12 mmol/L$ ,乳酸脱氢酶 $165 U/L$ ;血游离 $\kappa$ 轻链 $15.4 mg/L$ ,血游离 $\lambda$ 轻链 $4080.0 mg/L$ ;尿 $\kappa$ 轻链 $<0.66 mg/L$ ,尿 $\lambda$ 轻链 $117.0 mg/dL$ ;血、尿免疫固定电泳: $\lambda$ 轻链阳性;骨髓常规:浆细胞系统增生活跃,幼稚浆细胞占10%,成熟浆细胞占4%,形态符合MM。骨髓病理:异常浆样分化的细胞弥漫浸润,CD20出现部分表达;白血病免疫分型:异常浆细胞群约占非红系细胞的31.55%,表达CD38、CD138、CD20、clambda;FISH结果未见异常;肾脏B超:双肾增大伴回声改变(右肾 $132 mm \times 57 mm$ ,左肾 $128 mm \times 57 mm$ )。PET-CT:扫描区骨髓腔FDG代谢轻度增高,考虑MM可能;双肾形态增大,皮质增厚,皮质对称性FDG代谢增高。诊断:①MM $\lambda$ 轻链型,DS分期ⅢB期,ISS分期Ⅲ期,R-ISS分期Ⅱ期;②ARF。2020年3月2日起给予规律血液透析(每周3次),每天尿量 $1500 \sim 2000 mL$ 。2020年3月14日起给予BCD方案化疗,具体为:硼替佐米 $2.4 mg$ 第1、4、8、11天皮下注射,环磷酰胺 $0.35 g$ 第1、4、8、11天静脉滴注,地塞米松 $20 mg$ 第1、2、4、5、8、9、11、12天静脉滴注。同时给予泛昔洛韦预防带状疱疹病毒。第1个疗程结束后复查肾脏B超:双肾实质回声增强(右肾 $118 mm \times 60 mm$ ,左肾 $112 mm \times 59 mm$ )。6月11日BCD第4个疗程结束。评估病情:肌酐 $488 \mu mol/L$ ;血游离 $\kappa$ 轻链 $21.8 mg/L$ ,血游离 $\lambda$ 轻链 $1570 mg/L$ ;血、尿固定电泳 $\lambda$ 轻链阳性;骨髓像:幼浆占4%(部分油镜视野可见3~4个原幼浆细胞),成浆占4.5%;MRD:异常浆细胞占2.581%;肾脏B超:双肾肾病图像(右肾 $99 mm \times 38 mm$ ,左肾 $102 mm \times 52 mm$ )。疗效评估达部分缓解(PR),MRD阳性。2020年7月13

改为 D-VCD 方案,具体为:硼替佐米 2.4 mg 第 1、8、15、22 天皮下注射,环磷酰胺 0.35 g 第 1、8、15、22 天静脉滴注,地塞米松 20 mg d1、2、8、9、15、16、22、23 天静脉滴注,Dara 16 mg/kg 每周 1 次静脉滴注,8 剂后改为 2 周 1 次,16 剂后改为 4 周 1 次。同样为避免液体超负荷,在透析结束后的第 2 天给予 Dara 输注,输液速度开始于 50 mL/h,不超过 200 mL/h。第 1 次输注期间患者出现胸闷症状,减慢滴速后好转,此后未出现。2020 年 8 月 3 日(肌酐 352  $\mu\text{mol/L}$ )脱离透析。Dara 第 4 剂后评估病情:肌酐 312  $\mu\text{mol/L}$ ;游离  $\kappa$  轻链 14.4 mg/L,游离  $\lambda$  轻链 382.0 mg/L;血免疫固定电泳: $\lambda$  轻链转阴性(出现新的 IgG  $\kappa$  游离轻链阳性);尿免疫固定电泳:阴性;骨髓像:原幼浆细胞占 2%,成浆占 2%;骨髓 MRD 阴性。疗效评估达 CR。后续患者接受粒细胞集落刺激因子联合普乐沙福行外周造血干细胞动员,成功采集到充足数量的 CD34<sup>+</sup> 细胞( $3.3 \times 10^6/\text{kg}$ ),并顺利完成自体造血干细胞移植。至移植时患者共接受了 9 个疗程的 BCD 方案以及 14 剂 Dara 治疗,后续伊沙佐米 4 mg 每周 1 次口服维持治疗。移植后第 3 个月评估病情:肌酐 202  $\mu\text{mol/L}$ ;游离  $\kappa$  轻链 21.5 mg/L,游离  $\lambda$  轻链 20.4 mg/L;血、尿免疫固定电泳:阴性,骨髓 MRD 阴性,疗效评估处于 sCR。

## 2 讨论及文献复习

MM 是一种骨髓浆细胞克隆增殖性疾病,约占血液系统恶性肿瘤的 10%<sup>[1-2]</sup>。2016 年我国 MM 年龄标准化发病率为 1.03/10 万,并呈逐年上升趋势<sup>[3]</sup>,是除淋巴瘤之外第二常见的血液系统肿瘤。ARF 是 MM 的常见并发症,大约有 20% 的患者初诊时即伴有 ARF,约 10% 需行血液透析治疗<sup>[4-5]</sup>。这类患者的预后通常很差,早期死亡风险也相应增加,尤其是依赖透析的患者<sup>[6-7]</sup>。

MM 肾损伤主要是由于异常增生的浆细胞产生的大量单克隆游离轻链(free light chains, FLCs)在肾小管中沉积形成管型引起远端小管堵塞及其对近端肾小管的直接毒性作用所致<sup>[8]</sup>。有研究证明早期 FLCs 清除与肾脏恢复有明确的线性相关,并且能显著改善预后:在 3 周内减少 60% 的 FLCs 可使 80% 的患者肾脏恢复,这些患者的平均生存率可达 42.7 个月<sup>[9]</sup>。因此尽早清除循环中的 FLCs 十分必要,需通过有效的化疗快速减少其分泌,防止 FLCs 水平反弹<sup>[10]</sup>。

在传统化疗时代,对于 NDMM 患者,ARF 是至少 1/3 患者早期死亡的直接或主要因素<sup>[11]</sup>。在新药时代,硼替佐米的非肾脏代谢途径使其联合地塞米松成为标准方案<sup>[8,12]</sup>。硼替佐米联合地塞米松能够快速降低肿瘤负荷,减小 FLCs 对肾脏的进一步损害,使疾病达到快速深度缓解,从而提高了肾脏反应率,20%~50% 的患者最终可脱离透

析<sup>[13-14]</sup>。然而,Dimopoulos 等<sup>[15]</sup>观察到在新药时代仍有 8% 的患者早期死亡,在出现严重肾功能不全[eGFR<30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]的患者中这一比例高达 13%。因此,以减少 ARF 患者血液透析频率、提高患者的生活质量、改善预后为目标的更加有效的治疗方案亟待提出。

Dara 是一种抗 CD38 的人源化 IgG  $\kappa$  单克隆抗体,是近年来治疗 MM 最成功的药物之一,其单一或联合地塞米松、蛋白酶体抑制剂或免疫调节剂治疗初诊和复发/难治性 MM 疗效显著<sup>[13,16-17]</sup>。然而,伴有严重肾损伤的患者通常被排除在一些大型临床研究之外<sup>[18-19]</sup>,除了一些个案报道<sup>[20-25]</sup>以及一些真实世界研究中纳入的个别数据<sup>[26-27]</sup>,目前对这类患者的集中研究较少<sup>[28-29]</sup>。因此,关于 Dara 在 MM 依赖透析患者中应用的有效性和安全性的证据尚不够充分。

Kuzume 等<sup>[29]</sup>回顾性分析了 13 例严重肾功能衰竭[eGFR $\leq$ 15 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]的 MM 患者中 Dara 治疗的经验,其中 6 例患者需要血液透析。这些患者均接受了至少 8 剂 Dara 治疗,首剂 Dara 治疗后 FLCs 下降的中位数可达 69.9%,11 例(84.6%)获得 CR 以上血液学反应,3 例(50.0%)脱离血液透析,结果表明在与其他药物联合使用时,Dara 具有强大的抗肿瘤作用和快速清除 FLCs 作用,而且安全性与在无肾损害的 MM 患者中相似。我们的结果与其一致,第 1 例患者初诊时即使用 Dara,第 2 例患者先接受了 4 个疗程 BCD 方案,在评估病情已达 PR 且仍需维持透析后加用 Dara。经过 4 剂 Dara 的输注,2 例患者的 FLCs 均显著下降且很快达到了深度缓解,分别于应用 Dara 后的 2 个月、1 个月后脱离透析,并长期维持在 sCR。同时,2 例患者均未出现严重的不可挽救的不良反应。

通过对相关文献的复习,我们发现与联合应用相比,Dara 单药治疗对肾脏恢复的效果可能欠佳。虽然 Smyth 等<sup>[20]</sup>的报道 Dara 单药治疗使患者成功脱离血液透析,但西班牙的一项回顾性研究中,15 例依赖透析的复发难治 MM 患者应用 Dara 单药治疗后,尽管血液学达到深度缓解,但无一例脱离血液透析<sup>[28]</sup>。部分个案报道也是如此<sup>[21,25]</sup>。当然,或许也和这些研究在复发难治患者中进行有关,其中个别患者血液透析时间长达 90.51 个月<sup>[28]</sup>,在这种情况下即便是 Dara 联合治疗也可能无法达到预期的肾功能恢复<sup>[20-21]</sup>。这也从侧面反映出 MM 合并肾功能不全早期治疗的重要性。

由此可见,合并 ARF 依赖血液透析的 NDMM 患者在无法通过基于硼替佐米的一线方案逆转肾功能的情况下,及时加入 Dara 有望减少患者透析频率甚至脱离血液透析<sup>[22]</sup>。如果条件允许,我们更推荐在初治时即采用 Dara 联合基于硼替佐米的

方案。

另外,这篇病例报道中还有 3 点需要引起注意。

①第 1 例患者由于 HBsAg 阳性,在抗骨髓瘤治疗的同时给予恩替卡韦预防抗病毒治疗,虽然未出现 HBV 复燃情况,但在 Dara 治疗过程中出现了巨细胞病毒感染。研究表明 Dara 会导致 NK 细胞和其他表达 CD38 的免疫细胞的耗竭<sup>[30-31]</sup>,从而增加病毒再激活风险;也有报道显示在接受硼替佐米为基础治疗的浆细胞疾病患者中,巨细胞病毒再激活的比例可高达 40%<sup>[32]</sup>。这提示以 Dara 为基础的方案治疗期间,常规监测筛查病毒指标可能是必要的,值得扩大病例数,做进一步观察研究。

②关于使用 CD38 单抗后 CR 的判定。根据 Tang 等<sup>[33]</sup>的研究,几乎所有接受 Dara 治疗的患者中都可以检测到治疗性单克隆抗体(t-mAbs),并在大多数患者的整个治疗过程中都具有可重复的持久性,从而干扰对 IgG κ 型 MM 患者疗效评估的判断。本文中第 2 例患者在应用 Dara 后免疫固定电泳同样出现 IgG κ 阳性结果。虽然该患者为 λ 轻链型并不影响疗效评估,但仍需引起重视。

③Dara 是一种人源化的抗 CD38 单克隆抗体,高达 75% 的动员的 CD34<sup>+</sup> 造血祖细胞也表达 CD38<sup>[34]</sup>,因此暴露于 Dara 可能会潜在地影响干细胞的动员。但在我们的报道中,第 2 例患者在脱离透析后应用普乐沙福联合粒细胞集落刺激因子动员方案成功采集到足够数量的 CD34<sup>+</sup> 细胞并顺利完成自体干细胞移植。根据 CASSIOPEIA 试验数据显示<sup>[35]</sup>,Dara 与非 Dara 组动员采集 CD34<sup>+</sup> 细胞的中位数分别为  $6.3 \times 10^6/\text{kg}$  ( $5.0 \times 10^6 \sim 8.0 \times 10^6$ ) vs  $8.9 \times 10^6/\text{kg}$  ( $6.6 \times 10^6 \sim 12.1 \times 10^6$ ), GRIFFIN 试验数据则为  $8.2 \times 10^6/\text{kg}$  ( $2.6 \times 10^6 \sim 33.0 \times 10^6$ ) vs  $9.4 \times 10^6/\text{kg}$  ( $4.1 \times 10^6 \sim 28.7 \times 10^6$ )<sup>[36]</sup>。由此可见,虽然 Dara 组均采集到了足够的干细胞,但中位数还是略低于非 Dara 组。另外,这 2 项试验中 Dara 组普乐沙福的使用率均高于非 Dara 组(22% vs 8%, 69.5% vs 56.3%),因此报道中的成功动员可能与普乐沙福抵消了 Dara 的不利影响有关<sup>[37]</sup>。2021 年 ASH 会议的相关报道也推荐在诱导治疗方案含 Dara 的患者中预先使用普乐沙福动员,但也有病例报道尽管患者预先使用了普乐沙福,其干细胞动员能力仍较差<sup>[23]</sup>。因此,在临床实践中,当患者获得疾病控制达 PR 以上疗效时,应尽快采集备存干细胞。

总之,由于毒性 FLCs 的迅速减少对 MM 患者肾功能损伤的可逆性至关重要,早期使用 Dara 联合有效的抗骨髓瘤药物,再加上密切监测 FLCs 水平,可能会改善患者肾脏预后<sup>[29]</sup>。在不久的将来,基于硼替佐米的两药或三药方案联合 Dara 方案或许有望成为 NDMM 并发 ARF 透析患者的标准治

疗。根据最近一篇的病例报道,在依赖透析的复发难治 MM 患者中,二代 CD38 单抗 Isatuximab 联合泊马度胺似乎也是一个不错的选择<sup>[38]</sup>。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2021, 32(3): 309-322.
- [2] Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17046.
- [3] Liu J, Liu W, Mi L, et al. Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006-2016; an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 136.
- [4] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review[J]. JAMA, 2022, 327(5): 464-477.
- [5] Evison F, Sangha J, Yadav P, et al. A population-based study of the impact of dialysis on mortality in multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2018, 180(4): 588-591.
- [6] 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.
- [7] Pandey AK, Agarwal D, Rathore V, et al. Short Term Renal Outcome of Bortezomib Based Therapy in Patients with Multiple Myeloma Requiring Dialysis[J]. Indian J Nephrol, 2020, 30(3): 213-214.
- [8] Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma[J]. Kidney Int, 2021, 99(3): 570-580.
- [9] Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(6): 1129-1136.
- [10] Sathick IJ, Drosou ME, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review[J]. J Nephrol, 2019, 32(2): 189-198.
- [11] Szabo AG, Thorsen J, Iversen KF, et al. Clinically-suspected cast nephropathy: A retrospective, national, real-world study[J]. Am J Hematol, 2020, 95(11): 1352-1360.
- [12] 许晗, 王梦莹, 姜骁娜, 等. 硼替佐米联合来那度胺和地塞米松治疗新诊断多发性骨髓瘤疗效及安全性分析[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(1): 46-51, 57.
- [13] Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1544-1557.
- [14] Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastiris E, et al. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(16): 2165-2177.

- [15] Dimopoulos MA, Roussou M, Gkatzamanidou M, et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2013, 27(2):423-429.
- [16] Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study[J]. *Leukemia*, 2020, 34(7):1875-1884.
- [17] 郭怀鹏, 康蕾, 刘聪, 等. Daratumumab 在新诊断不适合移植及复发难治多发性骨髓瘤治疗的 Meta 分析[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11):795-801, 806.
- [18] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8):754-766.
- [19] Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(6):518-528.
- [20] Smyth E, Glavey S, Melotti D, et al. Dialysis independence following single-agent daratumumab in refractory myeloma with renal failure[J]. *Ir J Med Sci*, 2019, 188(3):1079-1080.
- [21] Rocchi S, Tacchetti P, Pantani L, et al. Safety and efficacy of daratumumab in dialysis-dependent renal failure secondary to multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2018, 103(6):e277-e278.
- [22] Mizuno S, Kitayama C, Yamaguchi K, et al. Successful management of hemodialysis-dependent refractory myeloma with modified daratumumab, bortezomib and dexamethasone regimen[J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(6):860-863.
- [23] Jeyaraman P, Bhasin A, Dayal N, et al. Daratumumab in dialysis-dependent multiple myeloma [J]. *Blood Res*, 2020, 55(1):65-67.
- [24] Moore DC, Arnall JR, Janes A, et al. Dialysis Independence Following Combination Daratumumab, Thalidomide, Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma With Severe Renal Failure[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(7):e395-e398.
- [25] Aoki G, Sawazaki A, Notsumata K, et al. Ultra high-risk refractory multiple myeloma with a complex karyotype including t(14;19)[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2020, 61(3):240-244.
- [26] 贾亚静, 刘辉, 王立茹, 等. 达雷妥尤单抗在复发难治性多发性骨髓瘤的应用[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5):347-352.
- [27] Antonioli E, Staderini M, Pileri S, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone combination in relapsed/refractory myeloma patients: a real-life single-center experience[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(13):3255-3258.
- [28] Cejalvo MJ, Legarda M, Abella E, et al. Single-agent daratumumab in patients with relapsed and refractory multiple myeloma requiring dialysis: results of a Spanish retrospective, multicentre study [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(5):e289-e292.
- [29] Kuzume A, Tabata R, Terao T, et al. Safety and efficacy of daratumumab in patients with multiple myeloma and severe renal failure[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(4):E33-E36.
- [30] Nahi H, Chrobok M, Gran C, et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0211927.
- [31] Viola D, Dona A, Caserta E, et al. Daratumumab induces mechanisms of immune activation through CD38+ NK cell targeting [J]. *Leukemia*, 2021, 35(1):189-200.
- [32] Sharpley FA, De-Silva D, Mahmood S, et al. Cytomegalovirus reactivation after bortezomib treatment for multiple myeloma and light chain amyloidosis[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(3):230-235.
- [33] Tang F, Malek E, Math S, et al. Interference of Therapeutic Monoclonal Antibodies With Routine Serum Protein Electrophoresis and Immunofixation in Patients With Myeloma: Frequency and Duration of Detection of Daratumumab and Elotuzumab [J]. *Am J Clin Pathol*, 2018, 150(2):121-129.
- [34] Manjappa S, Fox R, Reese J, et al. Impact of Daratumumab on Stem Cell Collection, Graft Composition and Engraftment Among Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplant [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):35-37.
- [35] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192):29-38.
- [36] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial[J]. *Blood*, 2020, 136(8):936-945.
- [37] Luan D, Christos PJ, Ancharski M, et al. Timing of Daratumumab Administered Pre-Mobilization in Multiple Myeloma Impacts Pre-Harvest Peripheral Blood CD34+ Cell Counts and Plerixafor Use [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):15-16.
- [38] Takakuwa T, Ohta K, Sogabe N, et al. Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone in a Patient with Dialysis-Dependent Multiple Myeloma [J]. *Chemotherapy*, 2021, 66(5-6):192-195.

(收稿日期:2022-01-23)