

Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Szpiczak plazmocytowy z niewydolnością nerek jako wyzwanie terapeutyczne



Multiple myeloma with renal insufficiency as a therapeutic challenge

Sebastian Grosicki*

Zakład Profilaktyki Chorób Nowotworowych, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Kierownik Zakładu dr hab. n. med. Sebastian Grosicki, Katowice, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 02.03.2015

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- niewydolność nerek
- talidomid
- lenalidomid
- bortezomib
- karfilzomib

Keywords:

- Multiple myeloma
- Renal insufficiency
- Thalidomide
- Lenalidomide
- Bortezomib
- Carfilzomib

ABSTRACT

One of the first symptoms of multiple myeloma (MM) can be renal insufficiency (RI). Elevated concentration of serum creatinine states is already present at the time of diagnosis in 20–50% of patients with MM. The prognosis for patients with a serum creatinine >2.0 mg/dL is very bad and is found for only approximately 6 months. Improvement of renal function in MM can only be achieved through a comprehensive therapeutic treatment, but mainly by the quick start of modern chemotherapy. Bortezomib in combination with dexamethasone is recommended in MM patients with RI. Currently, it is advisable to give bortezomib subcutaneously, as to avoid significant neurotoxicity and establish treatment program execution and consequently have a greater chance of a reversal of the RI and a significant improvement in prognosis. Metabolism of lenalidomide is associated with the kidneys, which greatly limits its use in the treatment of MM in particular with a high degree of RI. Regarding the introduction into clinical practice of new drugs suggests that renal failure should no longer be regarded as a significant factor for worsening the prognosis of patients with MM.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Oddział Hematologiczny SPZOZ ZSM w Chorzowie, ul. Karola Miarki 40, 41-500 Chorzów, Polska.
Tel.: +48 32 349 97 23; fax: +48 32 346 14 71.

Adres email: sgrosicki@wp.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.015>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Szpiczak plazmocytowy (MM; *multiple myeloma*) stanowi około 1–2% wszystkich chorób nowotworowych i około 10–12% nowotworów hematologicznych. Zapadalność na MM wynosi średnio 4,3:100 000 mieszkańców, rośnie wraz z wiekiem, osiągając w wieku >80. roku życia wartości 10 razy wyższe.

Rocznie w Polsce na MM zapada do 2000, a łącznie żyje z tą chorobą około 10 000 osób. Mediana wieku chorych w momencie diagnozy to 70 lat, a pacjenci poniżej 40. roku życia stanowią <1%. Szacuje się, że 1 na 3 chorych nie ma świadomości, że choruje na MM, ponieważ objawy są niecharakterystyczne, a choroba rozwija się podstępnie. Jednym z pierwszych objawów MM może być niewydolność nerek (RI; *renal insufficiency*). Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy stwierdza się już w momencie rozpoznania u 20–50% chorych na MM [1, 2], u 15–20% w czasie diagnozy obserwuje się istotną niewydolność nerek, a 9% z nich wymaga dializoterapii. U połowy chorych na szpiczaka plazmocytozowego niewydolność nerek rozwija się w trakcie trwania choroby [3, 4]. Należy również pamiętać, że aż do 10% wszystkich chorych poddawanych przewlekłej dializoterapii ma stawianą diagnozę szpiczaka plazmocytozowego już w trakcie leczenia nerkozastępczego. Niewydolność nerek towarzyszy częściej chorym na MM z „dużą masą guza”, III stopniem zaawansowania według Salmona i Duriego oraz w chorobie łańcuchów lekkich rzadziej w MM IgA czy w MM IgG.

Nerka szpiczakowa

Rozwinięcie się morfologicznego obrazu „nerki szpiczakowej” jest związane z wydalaniem przez nerki łańcuchów lekkich (FLC), które są wchłaniane zwrótnie i odkładane w komórkach nabłonkowych cewek bliższych. Prowadzi to do uszkodzenia tej części nefronu, powodując wzrost ich wydalania z moczem. FLC, zwłaszcza kappa, łącząc się z białkiem Tamma i Horsfalla, tworzą nierozpuszczalny kompleks, który, wytrącając się w cewkach dalszych i zbiorczych, doprowadza do ich zablokowania przez olbrzymie wałeczki białkowe. W tkance śródmiąższowej rozwija się stan zapalny z następczym włóknieniem, uszkodzeniem komórek nabłonkowych cewek nerkowych i w konsekwencji ich atrofią [5]. Przewlekły proces zapalny również przyczynia się do uszkodzenia nerek, na skutek odkładania się amyloidu. Aktywacja osteoklastów związana jest z hiperkalcemią i hiperkalciurią, prowadzi ponadto do wielomoczu, odwodnienia i przednerkowej niewydolności nerek, która może przybrać charakter przewlekłego, śródmiąższowego uszkodzenia nerek. Jedynie gdy cewki nerkowe są zablokowane przez wałeczki białkowe Tamma i Horsfalla, możliwa jest poprawa funkcji nerek. Zanik cewek nerkowych i zmiany śródmiąższowe są natomiast stanem nieodwracalnym. Całkowite lub częściowe ustąpienie niewydolności nerek w przebiegu szpiczaka wyróżnia tę dysfunkcję spośród zaburzeń filtracji kłębkowej o innej etiologii, w których poprawa występuje niezwykle rzadko.

Możliwe zmiany w nerkach, które mogą pojawić się u chorych na szpiczaka plazmocytozowego, przedstawiono na

rycinie 1. Mechanizmy prowadzące do niewydolności nerek w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego przedstawiono na rycinie 2.

Objawy niewydolności nerek w przebiegu MM

Uszkodzenie nerek w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego może przebiegać pod postacią RI lub tylko białkomoczu, który jednak aż u 20% pacjentów przyjmuje formę zespołu nerczycowego. Białkomocz spowodowany łańcuchami lekkimi nie musi zawierać białek, które go powodują. Skład białkomoczu w szpiczaku plazmocytozowym nie musi odbiegać od składu w uszkodzeniu nerek z innych przyczyn, jak na przykład cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy uszkodzenie polekowe.

Objawem uszkodzenia nerek w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego może być również upośledzenie funkcji proksymalnych cewek nerkowych (nabyty zespół Fanconiego) lub inne objawy współistniejące w różnych konfiguracjach np. glikozuria, aminoacyduria, aminofosfaturia, hiperkalciuria czy kwasica cewkowa, wynikająca z nadmiernej utraty węglowodanów – szczególnie charakterystyczna dla osób starszych, zwłaszcza z towarzyszącą cukrzycą.

Białko Bence'a i Jonesa

Białko Bence'a i Jonesa po raz pierwszy zostało opisane w 1847 roku. Przez wiele lat było uważane za pierwszy biochemiczny marker nowotworowy. Jest to patologiczne występowanie w moczu łańcuchów lekkich immunoglobulin. Służy do diagnostyki szpiczaka plazmocytozowego i makroglobulinemii Waldenströma. W celu oznaczenia białka Bence'a i Jonesa w moczu stosowano historycznie metodę precypitacji termicznej, a obecnie częściej elektroforezę na żelu agarozowym.

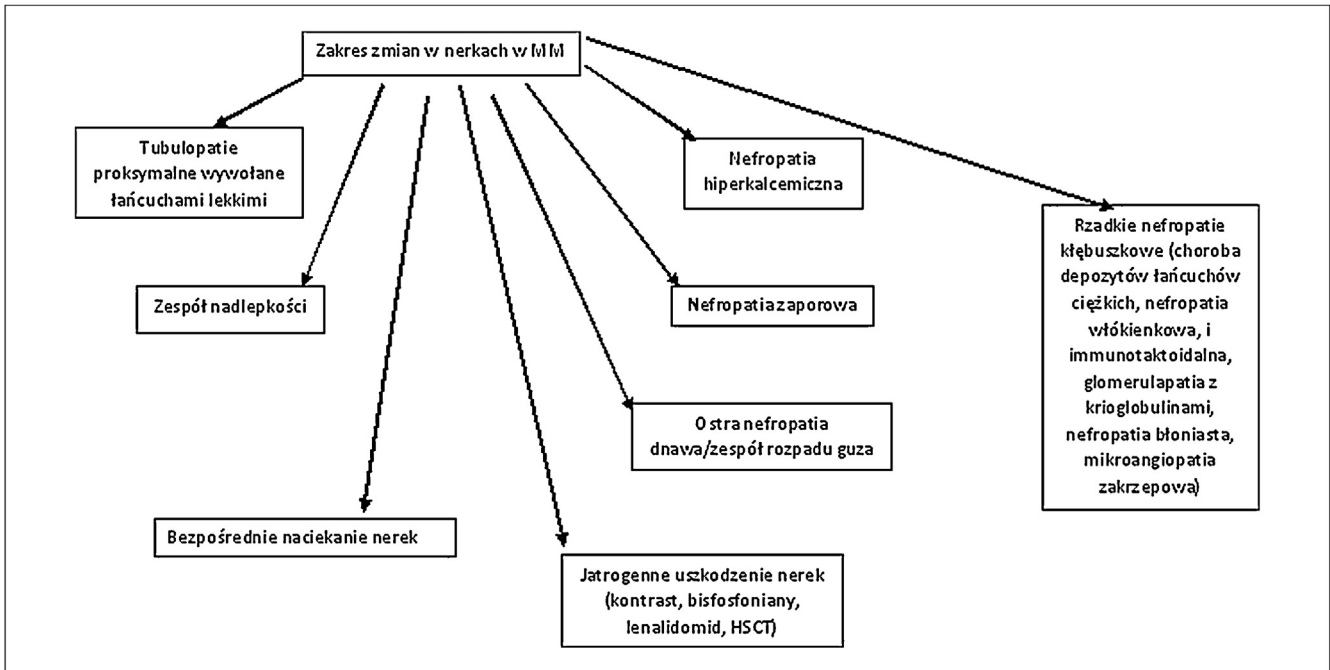
Znaczenie rokownicze niewydolności nerek u chorych na MM

Przeżycie całkowite u chorych z kreatyniną >2,0 mg/dl to tylko około 6 miesięcy, natomiast przy stężeniu kreatyniny <1,4 mg/dl wynosi powyżej 3,5 roku [6–8]. Niewydolność nerek to druga po infekcjach przyczyna zgonu pacjentów z MM.

Niekorzystne rokowanie chorych na szpiczaka plazmocytozowego z RI można znacząco poprawić w przypadku uzyskania normalizacji funkcji nerek, co jest możliwe do osiągnięcia nawet u 50% pacjentów przy zastosowaniu odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Postępowanie terapeutyczne u chorych na MM z niewydolnością nerek

Postępowanie terapeutyczne u chorych na MM z niewydolnością nerek musi być prowadzone wielokierunkowo i obejmować:



Ryc. 1 – Zakres możliwych zmian w nerkach w szpiczaku plazmocytowym
 Fig. 1 – The range of possible changes in the kidneys in multiple myeloma

1. Korektę hiperkalcemii.
2. Nawodnienie.
3. Alkalicację moczu (diuretyki tiazydowe, wodorowęglan sodu, inhibitory anhidrazy węglanowej, leki zobojętniające).
4. Leczenie allopurinolem.
5. Unikanie/odstawianie leków nefrotoksycznych (NSAID, furosemid, kontrast).
6. Leczenie nerkozastępcze.

7. Erytropoetyna.
8. Włączenie glikokortykoidów.
9. Plazmafereza (przy objawach nadlepkoci) może mieć znaczenie w prewencji dializoterapii.
10. Leczenie chemioterapeutyczne MM.

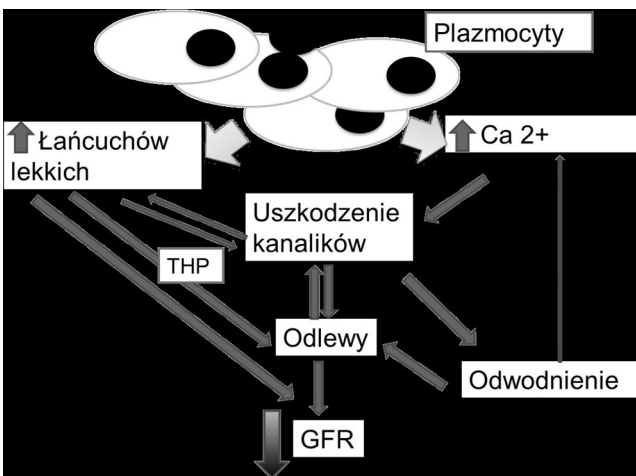
Miejsce nowych leków w terapii chorych na MM z RI

Bortezomib

Subanalizy badań III fazy zarówno u chorych wcześniej nieleczonych, jak i z nawrotowym/opornym MM, wykazały, że schematy leczenia oparte na bortezomibie są skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a także wydają się co najmniej częściowo niwelować złe rokowanie związane z niewydolnością nerek [9–15]. Dodatkowo wykazano, że bortezomib może u części chorych umożliwić odzyskanie wydolności nerek [10–16]. We wszystkich tych badaniach stosowano bortezomib w iniekcjach dożylnych (iv) [9–15].

Dla oceny efektu terapeutycznego bortezomibu podawanego podskórnym (sc) u chorych na MM z RI przeprowadzono subanalizę wyników badania III fazy MMY-3021, w którym wykazano, że efekty leczenia chorych bortezomibem sc i iv są zbliżone, natomiast obserwowano istotnie niższą neurotoksyczność w przypadku iniekcji podskórnych bortezomibu [17, 18].

Aby potwierdzić te wyniki w grupie chorych z niewydolnością nerek, przeprowadzono subanalizę porównującą



Ryc. 2 – Mechanizmy prowadzące do niewydolności nerek w przebiegu szpiczaka plazmocytego
 Fig. 2 – Mechanisms leading to renal failure in the course of multiple myeloma

aktywność i kinetykę leku, długotrwałe wyniki i bezpieczeństwo u chorych leczonych bortezomibem *sc versus iv* w grupach pacjentów: z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] bazowym 20–50 ml/min) lub łagodną/bez niewydolności nerek (CrCl >50 ml/min) [19].

Chorzy w badaniu byli losowo randomizowani 2:1, aby otrzymać maksymalnie osiem 21-dniowych cykli bortezomibu w dawce 1,3 mg/m² podawanych podskórnym lub dożylnym w dniach 1., 4., 8. i 21. Deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. mógł być dodany do leczenia od cyklu 5.

Wśród pacjentów z CrCl > 50 ml/min, średnia liczba cykli wynosiła 8 (zakres 1–10). W ramionach *sc* i *iv* stanowiło to odpowiednio 65 (57%) i 37 (61%) pacjentów. U pacjentów z CrCl 20–50 ml/min, w ramieniu *sc* odnotowano znacznie dłuższy średni czas trwania leczenia w porównaniu z grupą *iv*. Średnia liczba podanych cykli bortezomibu wyniosła 8 (zakres 1–10) w grupie *sc* i 3 (zakres 1–9) w grupie *iv*; odpowiednio 17 (52%) i 2 (15%) pacjentów otrzymało dodatkowe deksametazon.

Wśród chorych z CrCl 20–50 ml/min, w podgrupie podskórnego stosowania leku 16 z 33 pacjentów (48%) przerwało leczenie przed otrzymaniem 8 cykli. U 8 pacjentów terapię wstrzymano z powodu zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono dwa zgony w tej grupie chorych. Jeden pacjent zrezygnował z leczenia (3%). W podgrupie iniekcji dożylnych 9 z 13 pacjentów (69%) przerwało wcześniej leczenie.

Odsetki odpowiedzi u chorych z CrCl >50 ml/min były w obu grupach porównywalne (*sc versus iv* odpowiednio 53% i 52%) [19].

Ogólny wskaźnik odpowiedzi był również podobny w grupie chorych leczonych bortezomibem *sc* z CrCl 20–50 ml/min. Ponadto, u chorych z wyjściowym klirens kreatyniny 20–50 ml/min korzyści kliniczne w zakresie odwrócenia niewydolności nerek (do klirens kreatyniny >60 ml/min) stwierdzono u 10 (30%) pacjentów leczonych bortezomibem *sc* i 2 (15%) chorych z bortezomibem dożylnym [19].

Mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła odpowiednio 10,5 i 9,7 miesiąca, zaś mediana czasu wolnego od progresji (PFS) 8,6 i 9,5 miesiąca i okazały się podobne u pacjentów z klirens kreatyniny pomiędzy 20–50 ml/min a chorymi z klirens kreatyniny >50 ml/min leczonymi bortezomibem *sc*. Jednakże przeżycie całkowite (OS) dla chorych leczonych bortezomibem *sc* z CrCl 20–50 ml/min okazał się nieco krótszy w porównaniu z pacjentami z CrCl >50 ml/min (OS 1 roku uzyskało odpowiednio: 69,7% i 78,3%). Z powyższego badania wypływa ważny wniosek kliniczny, że bortezomib podawany podskórnym spowodował odwrócenie niewydolności nerek aż u 30% leczonych chorych [19].

Lenalidomid

Przeprowadzono połączoną analizę chorych z niewydolnością nerek leczonych lenalidomidem w badaniach III fazy 009/010, nie odnotowując różnic w PFS i OS w grupach chorych bez niewydolności nerek lub niewielkiego stopnia niewydolności nerek *vs* chorzy ze średniego stopnia niewydolnością *vs* chorzy z dużego stopnia niewydolnością nerek. Wykazano

jednak gorsze przeżycie w grupie chorych ze średniego i dużego stopnia niewydolnością nerek [20].

W analizie podgrup z 2 głównych randomizowanych wielośrodkowych badań III fazy, które oceniały skuteczność leczenia lenalidomidem z deksametazonem (Len/Dex) w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym w grupie chorych z niewydolnością nerek i prawidłową funkcją nerek, nie wykazano istotnych różnic w jakości odpowiedzi (27–37% VGPR), całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR 50–64%), TTP i OS [20–22].

Karfilzomib

Wyniki leczenia karfilzomibem chorych na MM z niewydolnością nerek oceniano w badaniu PX-171-005. Karfilzomib podawano w dawce 15 mg/m² w cyklu 1., a następnie zwiększono do 20 mg/m² w cyklu 2. i 27 mg/m² w cyklu 3. do 12. [23]. Podobną ocenę przeprowadzono w badaniu Badros i wsp. [24]. W obu badaniach na farmakokinetykę i bezpieczeństwo karfilzomibu nie miał wpływu wyjściowy stopień zaburzeń czynności nerek w tym również dializoterapia. Karfilzomib był dobrze tolerowany i wykazał obiecującą skuteczność [23, 24].

Pomalidomid

Brakuje wciąż szczegółowych informacji na temat wyników leczenia, farmakodynamiki, tolerancji pomalidomidu u chorych na MM z niewydolnością nerek. Chorzy ze stężeniem kreatyniny wyższym niż 3 mg/dl nie zostali włączani do badań klinicznych i nie zaleca się stosowania tego leku w takiej sytuacji.

Weisel i wsp. ocenili bezpieczeństwo i skuteczność POM ±/- w połączeniu z niskimi dawkami deksametazonu w wielośrodkowym, jednoramiennym, otwartym badaniu fazy IIIb (STRATUS, MM-010), które przeprowadzono w grupie 604 pacjentów z nawrotowym, opornym MM, w tym u chorych z umiarkowaną (CrCl <60 ml/min) niewydolnością nerek [25, 26]. ORR wyniósł 37% u pacjentów z klirens kreatyniny <60 ml/min w porównaniu z 33% z klirens kreatyniny ≥60 ml/min. Mediana PFS wyniosła odpowiednio 3,7 miesiąca w porównaniu z 4,6 miesiąca. Profil toksyczności był zbliżony w obu grupach chorych [25, 26].

Omówienie

Chory na szpiczaka plazmocytozowego z niewydolnością nerek wciąż stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne. W czasie planowania leczenia w tej grupie pacjentów konieczna jest bardzo szczegółowa analiza ich stanu klinicznego, co daje szansę na podjęcie wielokierunkowych działań, a w konsekwencji na odwrócenie niewydolności nerek i diametralną poprawę rokowania [2]. Czynniki, które zwiększają ryzyko nieodwracalności RI, to: choroba lekkich łańcuchów lambda [5, 27, 28], stężenie kreatyniny > 4 mg/dl, nasiloną proteinuria, wczesne infekcje [28], nieokreślone wczesne zmiany w biopsji [29–31]. Rota i wsp. wykazali mniejszą odwracalność niewydolności nerek u kobiet [32], ale nie zostało to potwierdzone w innych badaniach.

Oczywiście celem leczenia chorych z niewydolnością nerek w przebiegu MM jest jak najszybsze obniżenie stężenia FLC poprzez chemioterapię, mechaniczne jego usunięcie z zastosowaniem dializoterapii czy plazmaferez i rozcieńczenie FLC w kanalikach nerkowych poprzez nawodnienie, a w konsekwencji redukcję czynników wytrącania i tworzenia odlewu.

Historycznie, mechaniczne usuwanie FLC stanowiło najczęstszą strategię [33, 34]. Ponadto, brak w przeszłości skutecznych chemioterapeutyków przeciwszpizczakowych utrudniał odwrócenie niewydolności nerek, co prowadziło do większego uzależnienia chorych od dializ i krótszego przeżycia [35].

Szansę na poprawę funkcji nerek w MM daje wprowadzanie do praktyki klinicznej coraz skuteczniejszych leków. Szczególną rolę odgrywają te leki, których metabolizm nie jest związany z nerkami, przez co chorzy na MM z RI mogą być leczeni optymalnymi ich dawkami.

Szczególne miejsce w leczeniu chorych na MM z RI zajmuje bortezomib, który może być podawany chorym z cechami niewydolności nerek w pełnej dawce, ponieważ jego farmakokinetyka nie zależy od wydolności nerek [36]. Ostatnie badania wskazują na możliwość takiego leczenia zarówno drogą iv, jak i sc [17–19]. Badania nad bortezomibem podawanym sc potwierdzają skuteczność tak prowadzonego leczenia u chorych na MM z RI, a wobec korzystniejszego profilu bezpieczeństwa w zakresie neurotoksyczności dają szansę na bardziej intensywne i zarazem skuteczniejsze leczenie chorych [17–19]. Metabolizm karfilzomibu również nie zależy od funkcji nerek, co daje szansę w przyszłości na wykorzystanie tego leku w tej grupie chorych [23, 24]. Podobnie jest z talidomidem. Dawkowanie lenalidomidu natomiast musi być zredukowane u chorych z cechami średniego lub ciężkiej stopnia niewydolności nerek [4, 37]. Rola pomalidomidu w leczeniu chorych na MM z RI nie jest do końca poznana, co jest związane z faktem, że chorych ze stężeniem kreatyniny $>3,0$ mg/dl nie włączano do badań klinicznych i obecnie nie rekomenduje się podawania tego leku w takiej sytuacji klinicznej [25, 26].

Duży problem stanowi również brak możliwości włączania pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i towarzyszącą niewydolnością nerek do badań klinicznych, wobec czego trudno obiektywnie ocenić znaczenie wielu nowych leków w tej grupie chorych.

Możliwe jest włączenie chorego do programu hemodializ z powodu zaawansowania RI w oczekiwaniu na ustalenie diagnozy MM i rozpoczęcie leczenia. W przypadku chorych na MM wymagających dializoterapii wykazano, że bortezomib był lepiej tolerowany w porównaniu z innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami [14, 38–40]. Dodatkowo talidomid i bortezomib, w połączeniu z wysoką dawką deksametazonu, dają szansę na poprawę czynności nerek i uniezależnienia się od wcześniejszej dializy [14, 41].

Wobec wyników najnowszych badań sugeruje się, że niewydolność nerek nie powinna być traktowana obecnie jako negatywny dla przeżycia czynnik rokowniczy w sytuacji coraz skuteczniejszego leczenia za pomocą nowych leków [4, 37].

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Dimopoulos MA, Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:431–436.
- [2] Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. *The Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 1994;53:207–212.
- [3] Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485–1493.
- [4] Chanan-Khan AA, San Miguel JF, Jagannath S, Ludwig H, Dimopoulos MA. Novel therapeutic agents for the management of patients with multiple myeloma and renal impairment. *Clin Cancer Res* 2012;18:2145–2163.
- [5] Batuman V. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19:282–286.
- [6] 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* 2014;25: 195–200.
- [7] Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica* 2013;98: 980–987.
- [8] Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48:337–341.
- [9] Blade J, Sonneveld P, San Miguel JF, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: efficacy and safety in patients with renal function impairment. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8:352–355.
- [10] Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly 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* 2009;27:6086–6093.
- [11] 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* 2008;22:842–849.

- [12] 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* 2014;99:148-154.
- [13] Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:302-306.
- [14] Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007;109:2604-2606.
- [15] Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:4635-4641.
- [16] Roussou M, Kastiris E, Christoulas D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res* 2010;34:1395-1397.
- [17] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-440.
- [18] Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97(12):1925-1928.
- [19] 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* 2015 Jan 16. pii: haematol.2014.118182.
- [20] 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* 2010;116:3807-3814.
- [21] Weber D, Wang M, Chen C, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM): Results of 2 phase III studies (MM-009, MM-010) and subgroup analysis of patients with impaired renal function [abstract]. *Blood: ASH Annual Meeting Proceedings* 2006;108.(11 Part 1):1012a-1013a. Abstract # 3547.
- [22] Weber DM, Spencer A, Wang M, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function [abstract]. *Proceedings of the 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology* 2008; May 30 - June 3; Chicago, IL: Abstract #8542.
- [23] Niesvizky R, Vij R, Martin T, et al. Carfilzomib pharmacokinetics, safety and activity in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal dysfunction: final results (abstract no. 0890). *Haematologica* 2011;96(Suppl.2):370-371.
- [24] Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. *Leukemia* 2013;27:1707-1714.
- [25] Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, et al. Analysis of MM-003 patients with moderate renal impairment using pomalidomide + low-dose dexamethasone (Pom + LoDEX) vs. high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [poster]. Poster presented at: 18th Congress of the European Hematology Association (EHA) 2013; June 13-16; Stockholm, Sweden.
- [26] Weisel K, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Renal Impairment: Analysis of Patients from the Phase 3b Stratus Trial (MM-010) [poster]. Poster presented at: 56th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH) 2014; December 6-9; San Francisco, CA; USA.
- [27] Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:231-239.
- [28] Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995;48:1347-1361.
- [29] Bladé J, Fernández-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* 1998;158:1889-1893.
- [30] 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 Italian Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol* 1987;28:1-9.
- [31] Pasquali S, Casanova S, Zucchelli A, Zucchelli P. Long-term survival patients with acute and severe renal failure due to multiple myeloma. *Clin Nephrol* 1990;34:247-254.
- [32] Rota S, Mougnot B, Baudouin B, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:126-137.
- [33] Blackman SS, Barker WH, Buell MV, Davis BD. On the pathogenesis of renal failure associated with multiple myeloma. Electrophoretic and chemical analysis of protein in urine and blood serum. *The Journal of Clinical Investigation* 1944;23:163-166.
- [34] Feest TG, Burge PS, Cohen SL. Successful treatment of myeloma kidney by diuresis and plasmaphoresis. *British Medical Journal* 1976;1:503-504.
- [35] 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. *British Journal of Haematology* 1995;91:854-859.
- [36] Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al., SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005;103:1195-1200.
- [37] 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* 2010;28:4976-4984.
- [38] Leal TB, Remick SC, Takimoto CH, et al. Dose-escalating and pharmacological study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2011;68:1439-1447.
- [39] Lee C-K, Zangari M, Barlogie B, et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33(8):823-828.
- [40] Harris E, Behrens J, Samson D, et al. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalemia. *British Journal of Haematology* 2003;122:160-161.
- [41] Kastiris 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* 2007;92:546-549.