

多發性骨髓瘤的合併治療策略

Mohamad Mohty¹, 許樂仁²

¹Saint-Antoine Hospital and University Pierre & Marie Curie,
Paris, France

²生物醫學編輯部, 臺北, 臺灣

壹、引言

在過去的 15 年間, 多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 病患的存活情況開始明顯進步, 且隨著藥物選擇越來越多, 除了第一次復發 (relapse) 的病患外, 臨床醫師亦開始能治療復發多次的患者, 同理病患接受後線治療的機會也隨之增加, 進而改善了整體存活期 (overall survival, OS)。近年來重要的 MM 藥物依作用機轉可分為兩大類, 其一是包含 lenalidomide、pomalidomide 在內的免疫調節劑 (immunomodulatory drugs, IMiDs), 另一類則是蛋白酶抑制劑, 包括早期的 bortezomib 與新一代藥物 carfilzomib。

上述兩類藥物為 MM 的治療帶來劃時代的變革, 也因得力於這些藥物, 2018 年我們對 MM 病患 (不論首發或復發) 的治療提出了積極的目標: 降低活動性症狀負擔、使用新藥同時注意避免造成額外併發症或毒性、延長病患的存活期, 而就我個人看法, 改善病患存活情況最關鍵的重點就是達到完全緩解 (complete remission) 且沒有微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD)。

貳、移植病患接受 VRD 或 VTD 誘導 / 鞏固治療可改善預後

對於適合自體幹細胞移植 (autologous stem cell transplant, ASCT) 的病患, 目前普遍治療流程包括誘導治療 (induction therapy)、收集幹細胞、自體移植, 另外有越來越多人會加上鞏固治療 (consolidation therapy) 和維持治療 (maintenance therapy)。VTD (bortezomib + thalidomide + dexamethasone) 與 VCD (bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone) 都是經常做為誘導治療的組合, IFM (Intergroupe Francophone du Myélome) 的試驗結論為 VTD 療效雖優於 VCD, 但易造成周邊神經病變¹, 因此 IFM 另做試驗希望以 VRD (bortezomib + lenalidomide + dexamethasone) 組合來解決 VTD 的毒性問題, 試驗結果支持 VRD 確實是優秀的藥物組合, 但為了不適用此組合的病患, VTD 仍有其價值; 目前也有許多不同藥物組合的試驗正在進行中, 未來甚至可能會出現 4 種藥物的組合。

通訊作者: 許樂仁 藥師

電話: 886-2-2351-2311

傳真: 886-2-2351-2391

地址: 100 臺北市中正區忠孝東路 1 段 14 號 2 樓

針對病患接受 ASCT 後的維持治療，最早使用的 thalidomide 因毒性問題目前幾乎不再使用；bortezomib 需注射給藥，稍有不便；lenalidomide 則經過三項隨機分組試驗證實可改善病患存活情況²⁻⁴，IFM 建議可持續維持治療 2 年，惟某些病患不適用，仍需使用三藥合併治療。

參、不論病患是否接受移植，併用三藥的臨床效益皆優於僅用雙藥^{5,8}

不適合移植病患的治療原則其實與上述的差不多，目前誘導治療常用藥物分為烷基化劑 (alkylator) 與非烷基化劑兩類。文獻指出 VMP (bortezomib + melphalan + prednisone) 在延長存活期的效果優於僅用 MP (melphalan + prednisone)⁵，雖然最近 FIRST 試驗提出相較於 MPT (melphalan + prednisone + thalidomide)，Rd (lenalidomide + 低劑量 dexamethasone) 可較顯著延長病患無惡化存活期 (progression - free survival, PFS)⁶，但在整體存活期方面僅特定期間使用 Rd 組與 MPT 組相比有達到統計顯著意義，持續使用 Rd 組則無⁷。SWOG 試驗針對老年 MM 病患，比較將 Rd 加上 bortezomib (VRD) 與僅用 Rd 治療的差異，結果發現 VRd 組不論在 PFS 或 OS 的表現都顯著優於僅用 Rd⁸，顯示三藥合併治療效果較佳。從上述結果看來，不論病患是否適合移植，三藥合併治療的效果都很好，臨床上可依病患情況選擇給予 VRD、VTd 或是 VCD。

在治療 MM 的過程中復發在所難免，復發 MM 的治療相當複雜，由於發現當下通常只有生

物化學性復發 (biochemical relapse)，因此何時應該開始治療著實讓人苦惱。此外，選擇用來治療復發的藥物有許多考量因素，包括病患相關因子如年齡、體能狀態、合併疾病、骨髓保存情況、腎功能、之前曾出現的藥物毒性、對病患生活品質的影響等；在治療 / 疾病相關因子方面，細胞遺傳學 (cytogenetics)、初始治療的療效、治療時間和用藥內容也都必須列入考慮。全球各大學會都有訂定 MM 復發治療指引，但僅列出可用的治療組合，對臨床實務上醫師想為病患個別選擇適合藥物的幫助並不大。

肆、新一代單株體 elotuzumab 及 daratumumab 為治療提供新選擇⁹⁻¹²

在討論臨床上是否有規則或參考指標能協助醫生們判斷一種藥物比其他藥物更適合病患之前，我們必須先了解更多藥物的背景資訊。以單株抗體藥物治療 MM 已被測試超過 10 年且全部宣告失敗，直到最近才出現兩種試驗成功的新藥 elotuzumab 及 daratumumab。Elotuzumab 在 ELOQUENT-2 試驗中和 lenalidomide + dexamethasone 併用 (E-Ld)，與控制組 (Ld) 進行比較，結果顯示 E-Ld 治療確實可改善病患的 PFS 和 OS，但由於 elotuzumab 作用緩慢，存活期改善幅度並不大⁹，不適合用於表現較惡性的 MM (如合併腎功能衰竭、高血鈣、骨折等症狀者)，因此臨床上使用並不普及。

相較之下，抗 CD 38 單株抗體的表現就相對優異，臨床上也較常使用。此類藥物中已取得核准的是 daratumumab，在 POLLUX 試驗中，比

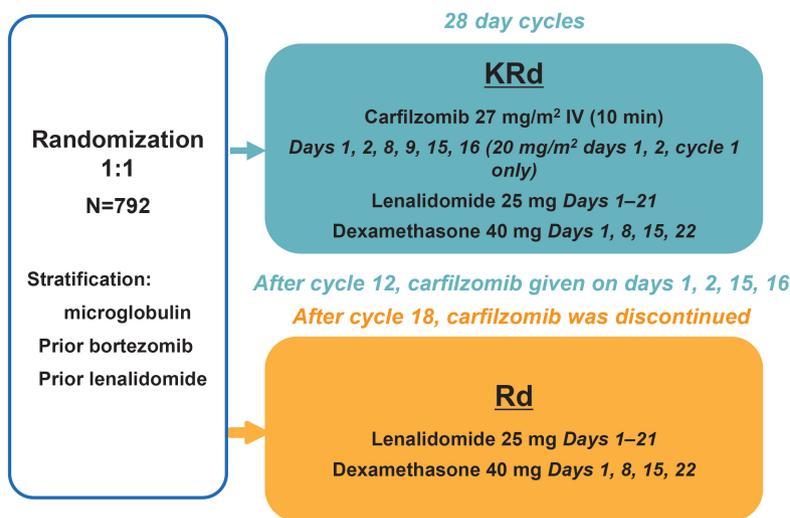
較三藥合併治療 (daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, DRd) 與僅用 Rd 的療效，證實合併三種藥物在 PFS 的表現顯著優於僅用 Rd，甚至有部分病患達到 MRD(-)¹⁰；另一項試驗 CASTOR 則比較 daratumumab 加上 bortezomib 與 dexamethasone (Dvd) 的三藥治療與雙藥治療 Vd，結果顯示 Dvd 治療顯著改善病患的 PFS，且若對象是之前只接受過一線治療者，效果更加顯著^{11,12}，但病患發生輸注相關不良反應比率高，使用時必須非常注意，並應預防性給予抗過敏藥物¹³。

除了單株抗體外，新一代蛋白酶抑制劑在治療復發 MM 上也扮演重要角色。口服藥物 ixazomib 在試驗中與 lenalidomide + dexamethasone 併用 (IRd)，結果顯示與僅用 Rd (lenalidomide + dexamethasone) 的控制組相比，IRd 組病患的 PFS 表現較佳。這項治療組合的特色在於全部都是口服藥，對不適合接受靜脈輸注或無法頻繁到醫院回診的病患來說相當便利，但口服藥預期作用速度較慢也是須考量的重點之一。

伍、第二代蛋白酶抑制劑 carfilzomib 能有效改善 PFS¹⁴

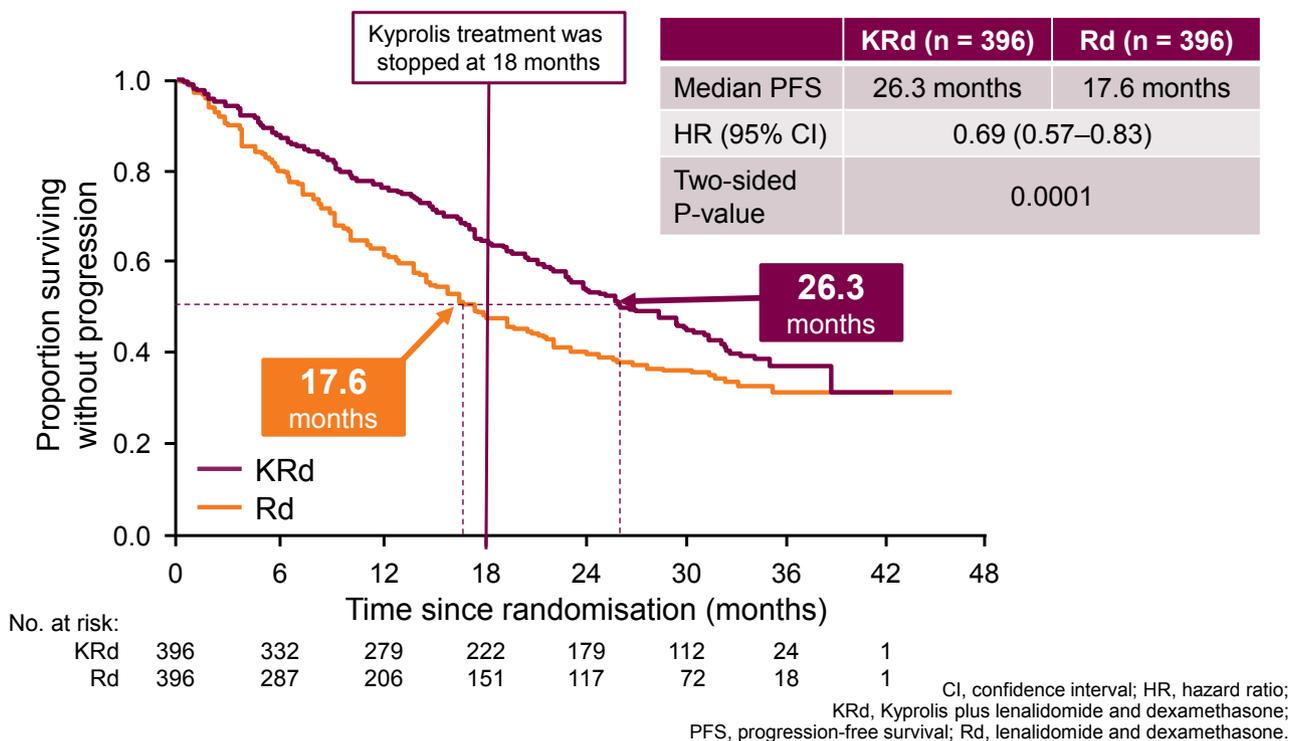
另一個重要的蛋白酶抑制劑名為 carfilzomib，相較於 bortezomib 及 ixazomib，carfilzomib 是貨真價實的新一代藥物，因為其對蛋白酶的抑制作用不可逆，因此療效也比上一代藥物更優越。ASPIRE 試驗比較了 KRd (carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone) 與 Rd 的療效，值得關注的是治療組病患自第 18 個週期後就不再接受 carfilzomib (圖一)，經過後續長時間追蹤觀察後，發現 KRd 治療能顯著改善 PFS (第 18 個月風險比 [hazard ratio, HR] 為 0.55，圖二)¹⁴，可見 carfilzomib 對於復發 MM 的治療相當重要且療效卓越。

副作用方面，KRd 沒有明顯引發周邊神經病變，但高血壓及一些心血管不良事件發生率稍高 (第 3 級以上心衰竭、缺血性心臟病、肺栓塞不良事件發生率介於 3.1% 至 3.8%)，若病患本身帶有心血管疾病風險因子如肥胖、吸菸、代謝症候群及相關病史，須審慎觀察是否出現相關副作用。



Stewart AK, et al. Presented at ASH 2017 (Abstract 743), oral presentation

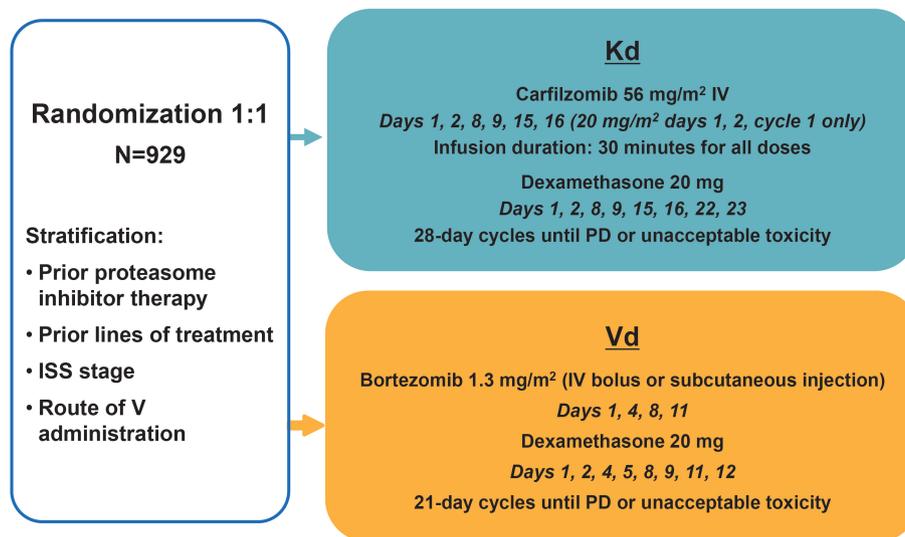
圖一 .ASPIRE 試驗設計



圖二 .ASPIRE 試驗結果：PFS

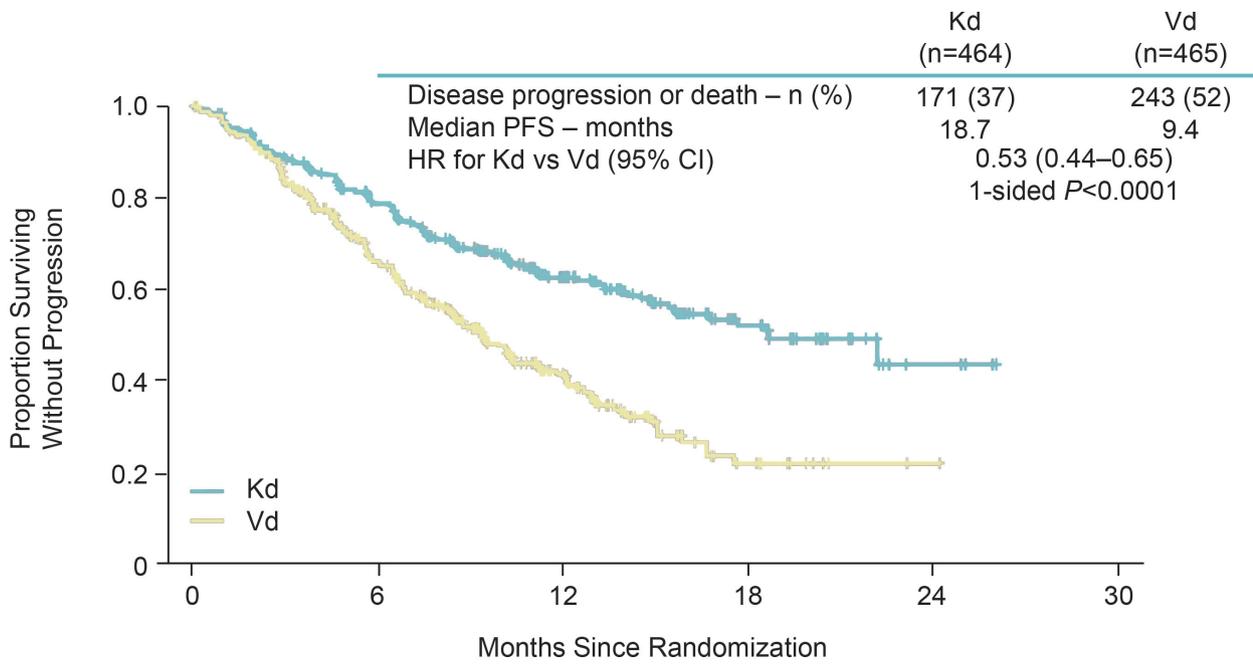
如果病患在接受 lenalidomide + dexamethasone 維持治療後復發，我個人最推薦後續採取 carfilzomib + dexamethasone (Kd) 治療。ENDEAVOR 試驗比較 Kd (carfilzomib 劑量為 56 mg/m²) 與 bortezomib+dexamethasone (Vd) (圖三) 兩種療法，證實 Kd 能顯著改善

PFS，其 PFS 中位數 (18.7 個月) 將近是 Vd 組的兩倍 (9.4 個月，圖四)，此外，Kd 組的 OS 也比 Vd 組多 7 個月以上 (圖五)¹⁵，充分支持 Kd 可作為歷經 lenalidomide + dexamethasone 治療後復發病患的後續治療首選。



ISS, International Staging System; IV, intravenous; Kd, carfilzomib and dexamethasone; PD, progressive disease; Vd, bortezomib and dexamethasone; V, bortezomib.

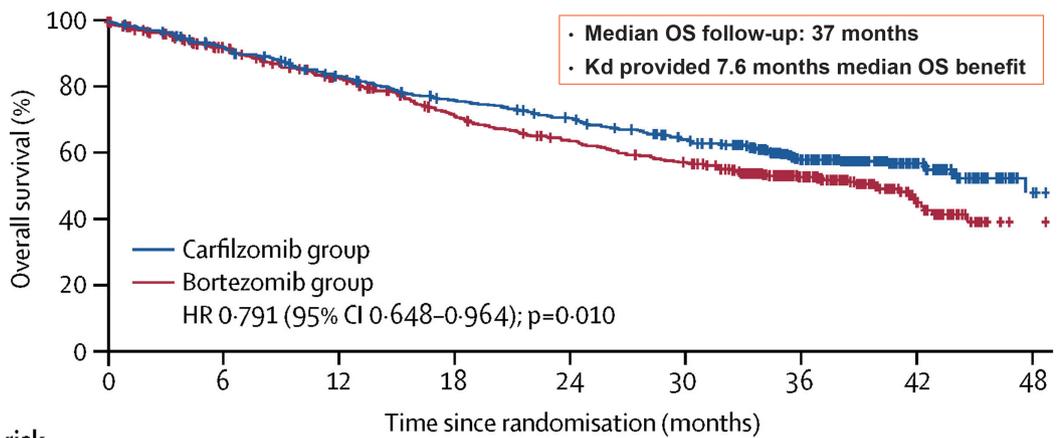
圖三 .ENDEAVOR 試驗設計



- **Median follow-up: 11.2 months**

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; Kd, carfilzomib and dexamethasone; PFS, progression-free survival; Vd, bortezomib and dexamethasone.

圖四 .ENDEAVOR 試驗結果：PFS



Number at risk
(number censored)

Carfilzomib group	464 (0)	423 (7)	373 (16)	335 (21)	308 (25)	270 (35)	162 (121)	66 (215)	10 (266)
Bortezomib group	465 (0)	402 (28)	351 (40)	293 (50)	256 (56)	228 (58)	140 (130)	39 (221)	5 (251)

圖五 .ENDEAVOR 試驗結果：OS

最後，臨床上到底該如何選擇最適合病患的藥物？如果病患出現較惡性的復發症狀如腎衰竭、高血鈣等，可能比較適合接受 KRd 這類效果強且作用快的合併療法。隨著藥物選擇日益增多，臨床醫生們選擇藥物時要設想的面向也隨之增加，我們本來就必須考量安全性、病患年齡、生活品質等其他因子，但我個人認為更應該把能否延長 OS 也納入選藥考量。在何時才是開始治療 MM 復發的最佳時機尚未有定論加上不知道日後是否會出現更優秀的治療方法下，醫師們除了致力於選擇最適合個別病患的療法外，也應盡可能爭取各種藥物給付，才能提供病患最多的機會與最大的效益。

陸、Q & A

1. 在兩項不同試驗中 carfilzomib 的劑量因經過調升而不同，請問這樣的做法是否有必要？是否可以較低的固定劑量替代，還是有用藥安全性考量？

A：我無法斷言，因為試驗中使用的劑量就是仿單的劑量。這個問題很常被提出，大家都會問為何 KRd 中使用劑量為 27 mg/m² 而 Kd 卻是 56 mg/m²，且有人很擔心 56 mg/m² 劑量太高而會自行調降。我個人認為真正的重點並不是劑量的數值，而是應該盡可能讓病患長久接受治療，因為病患接受幾次 27 mg/m² 或 56 mg/m² 影響並不大，最糟的情況其實是病患僅接受少少幾次治療就中斷，這樣一來便對病患毫無益處，臨床上該重視的應該是這個部分。

2. 臨床上是否該以 MRD 來評估 MM 的治療反應？

A：在其他血液學疾病中 MRD 都是很重要的評估指標，我認為對 MM 來說也應該是如此，過往 MM 很難達到 MRD(-)，而目前最主要的問題是在於我們沒有用 MRD 判定治療反應的標準，因此 IFM 正在進行試驗以克服此問題，預期未來臨床醫師就能根據 MRD 情形來判定是否病患是否真的達到「治癒」，也能在移植前評估病患對特定藥物的治療反應，以決定是否換藥。

參考文獻

1. Moreau P, et al. ASH 2015 (Abstract 393), oral presentation.
2. Attal M, et al. N Engl J Med. 2012;366(19):1782-91.
3. McCarthy PL, et al. N Engl J Med. 2012;366(19):1770-81.
4. Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2014;371(10):895-905.
5. San Miguel JF, et al. J Clin Oncol. 2013;31(4):448-55.
6. Benboubker L, et al. N Engl J Med. 2014;371(10):906-17.
7. Facon T, et al. Blood. 2018;131(3):301-310.
8. Durie BG, et al. Lancet. 2017;389(10068):519-27.
9. Lonial S, et al. ASCO 2017 (Abstract 8028), poster presentation.
10. Dimopoulos MA, et al. ASH 2017 (Abstract 739), oral presentation.
11. Lentzsch S, et al. ASH 2017 (Abstract 1852), poster presentation.
12. Spencer A, et al. ASH 2017 (Abstract 3145), poster presentation.
13. Palumbo A, et al. ASCO 2016 (Abstract LBA4), oral presentation.
14. Stewart AK, et al. ASH 2017 (Abstract 743), oral presentation.
15. Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol. 2017;18(10):1327-37.