

多發性骨髓瘤在移植後復發的最佳化治療

Jin Seok Kim¹

¹Yonsei University College of Medicine Severance Hospital, Seoul, Korea

根據國際骨髓瘤工作小組 (International Myeloma Working Group, IMWG) 的共識, 病患在接受移植後若出現臨床復發 (relapse) 或顯著副蛋白 (paraprotein) 復發, 就符合「應接受治療之復發性多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)」條件¹。在為復發性 MM 病患選擇治療方式時, 需將疾病相關因子 (是否為高風險細胞遺傳學 [cytogenetics] 如 t(4;14)、del(17p)、t(14;16)、對之前的治療反應時間是否過短)、病患相關因子 (合併症、體能狀態與保險給付範圍等) 以及治療相關因子 (之前接受的治療內容與毒性) 全面納入考量²; 在此其中應特別留意病患是否為早期復發 (early relapse), 雖然目前各項研究對於早期復發的定義分歧, 但普遍認定在自體幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 後 1 年內疾病復發者即為早期復發, 且會嚴重影響存活表現³, 此外 MM 復發時常伴隨新的突變而導致治療反應不佳, 因此在評估文獻提出的藥物療效時, 應注意受試者之前接受過的治療數量是否與臨床上欲治療的病患條件相近, 以免用藥效果不如預期。

美國國家癌症資訊網 (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2019 年版指引中建議適合移植的 MM 病患應選用 bortezomib + lenalidomide + dexamethasone (VRd) 作為誘導治療, 不過在南韓因健保給付因素, 普遍是改用 Vd 或 VTd (bortezomib + thalidomide + dexamethasone)⁴。接下來本文將針對 3 起病例的治療選擇進行討論, 並介紹各種藥物治療的實證資訊與考量觀點。

(病例一) 54 歲 MM 女性病患 (IgA、Lambda、DS 分期: IIIA、ISS 分期: 3), 無高風險 cytogenetics, 在 4 週期的 VTd 治療後達到極佳部分緩解 (very good partial response, VGPR) 並接受 ASCT, 但在無維持治療的狀態下於 ASCT 後 27 個月疾病復發。請問接下來的治療計畫應選擇下列何者為宜?

- 1) Bortezomib + dexamethasone (Vd)
- 2) Bortezomib + liposomal doxorubicin
- 3) Lenalidomide + dexamethasone (Rd)
- 4) Carfilzomib + dexamethasone (Kd)
- 5) Carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone (KRd)

通訊作者: Jin Seok Kim
 電話: 82-2-2228-1972
 傳真: 82-2-393-6884
 地址: 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752 Korea

壹、合併 IMiD 與 PI 的 KRd 是適合復發性 MM 的治療之一

我們為病例一選擇的治療是 KRd。NCCN 2019 年版指引對此情況的建議治療選擇相當多 (表一)⁴，Mayo Clinic 的治療建議則是以 lenalidomide 為骨幹的 3 藥合併治療 (KRd、DRd、I [ixazomib] Rd 或 E [elotuzumab] Rd)⁵，因此臨床上可從這幾種搭配中選出最適合病患的藥物。依據先前的試驗結果，再度以 bortezomib 治療這群復發病患的結果並不理想⁶，而加上 liposomal doxorubicin 的療效並未顯著優於單用 bortezomib^{7,8}；早年的研究顯示以 Rd 治療復發 / 難治 (relapse/refractory, rr) MM 可明顯延長病患的無惡化存活期 (progression free survival, PFS)，然而僅 11 個月的 PFS 還

是略為差強人意⁹，後續試驗則發現併用 VRd 的療效顯著優於 Rd (PFS 中位數分別為 43 個月和 30 個月)¹⁰，讓醫師們對於併用蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor, PI) 與免疫調節劑 (immunomodulatory drug, IMiD) 的療效產生信心，美國的登錄資料也反應出臨床醫師選用 IMiD + PI 作為第二線治療的比例呈日益增加的趨勢¹⁰。

立基於上述觀點，KRd 應該是最好的治療選項。ASPIRE 試驗證實相較於 Rd，KRd 可顯著延長 rrMM 病患的 PFS^{10,11}，且不論受試者先前接受過 1 線或 2 線治療，皆能發揮療效¹²，更重要的是 KRd 即使用於高風險 cytogenetics 病患身上也有優異的表現 (圖一)¹³，是與其他藥物組合之間最大的不同之處。此外，相較於

TABLE 1. THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA¹

Preferred Regimens

- | | |
|--|---|
| • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone | • Daratumumab ^p /bortezomib/dexamethasone (category 1) |
| • Carfilzomib (twice weekly) ^h /dexamethasone (category 1) ⁱ | • Daratumumab ^p /lenalidomide/dexamethasone (category 1) |
| • Carfilzomib (weekly) ^h /dexamethasone (category 1) ⁱ | • Elotuzumab ^q /lenalidomide/dexamethasone (category 1) ^o |
| • Carfilzomib ^h /lenalidomide/dexamethasone (category 1) ^o | • Ixazomib ^s /lenalidomide/dexamethasone (category 1) ^o |

Other Recommended Regimens

- | | |
|--|---|
| • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone | • Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone ^v |
| • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone | • Ixazomib ^s /dexamethasone ⁱ |
| • Bortezomib/liposomal doxorubicin/
dexamethasone (category 1) | • Ixazomib/pomalidomide ^w /dexamethasone |
| • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone | • Lenalidomide/dexamethasone ^t (category 1) ⁱ |
| • Carfilzomib ^h /cyclophosphamide/dexamethasone | • Panobinostat ^u /bortezomib/dexamethasone (category 1) |
| • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone | • Panobinostat ^u /carfilzomib ^{h,i} |
| • Bortezomib/dexamethasone (category 1) ⁱ | • Panobinostat ^u /lenalidomide/dexamethasone |
| • Daratumumab ^{pr} | • Pomalidomide ^w /cyclophosphamide/dexamethasone |
| • Daratumumab ^p /pomalidomide ^v /dexamethasone | • Pomalidomide ^w /dexamethasone ^t (category 1) ⁱ |
| • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone | • Pomalidomide ^w /bortezomib/dexamethasone |
| | • Pomalidomide ^w /carfilzomib ^h /dexamethasone |

Useful In Certain Circumstances

- | | |
|--|--|
| • Bendamustine | • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/
cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ^x ± bortezomib (VTD-PACE) ^x |
| • Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/
cisplatin (DCEP) ^x | • High-dose cyclophosphamide |

表一 .NCCN 2019 年版指引針對復發 MM 治療建議

Rd，對於早期復發（距上一線治療未滿1年）病患顯著療效（圖二）、能夠改善所有受試者的整體存活期（overall survival, OS) 亦是 KRd 治療勝出的項目^{11,14}。參考各項重要臨床試驗，將 KRd 與其他重要的 3 藥合併治療療法進行對照

的結果呈現於表二，在考量受試者先前接受過不同療法的次數後，可得知 KRd 對 PFS、OS 的改善效果事實上不比其他藥物組合遜色¹⁵。

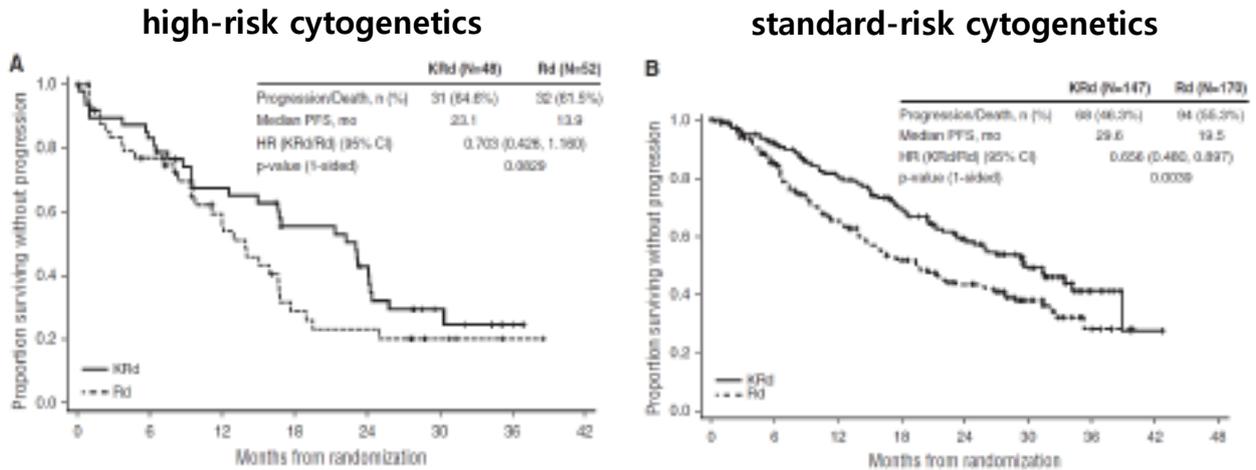
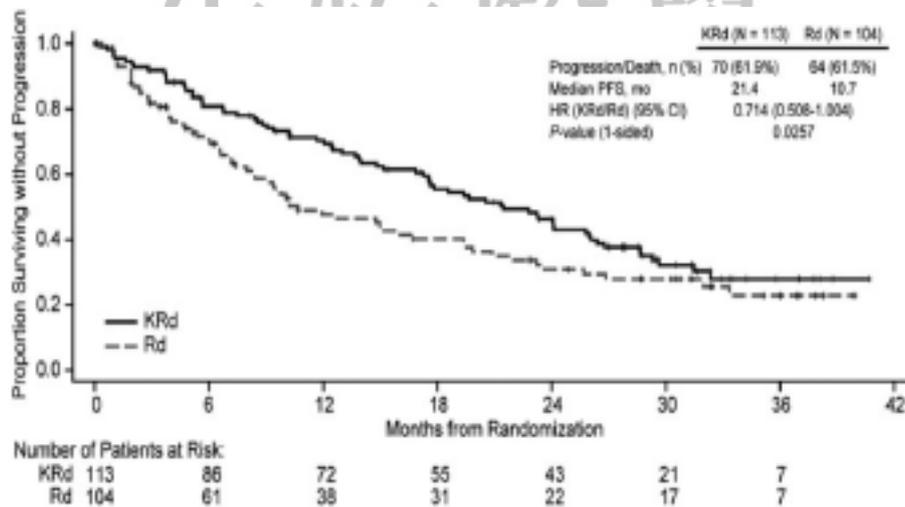


Table 4. Efficacy by specific cytogenetic abnormality at baseline (high-risk subgroup)

Cytogenetic abnormality	High-risk subgroup			
	t(4;14) Only		del(17p) Only in ≥60% of plasma cells	
	KRd (n = 36)	Rd (n = 25)	KRd (n = 13)	Rd (n = 13)
PFS, median mo	23.1	16.7	24.5	11.1
ORR, n (%) ^a	24 (80.0)	18 (72.0)	10 (76.9)	6 (46.2)

^aDetermined by Independent Review Committee according to International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria. Patients evaluated for ORR had a best overall response of partial response or better.

圖一 .ASPIRE 試驗高風險與標準風險 cytogenetics 受試者 PFS 比較



圖二 .ASPIRE 試驗早期復發受試者 PFS 比較

Study	Novel agent	RR/ ≥ CR/ ≥ VGPR(%)	Median PFS	Median OS	Median number of prior lines	ASCT
MM-003	Pomalidomide-dexa	31/1/5	3.8 m	11.9 m	5	70%
Endeavor	Carfilzomib-dexa	77/11/42	18.7 m	47.6 m	2	NR
ASPIRE	Carfilzomib-Rd	87/17.7/70	26.3 m	48.3 m	2	NR
TOURMALINEMM1	Ixazomib-Rd	78/12/36	20.6 m	NR	1	57%
Eloquent-2	Elo-Rd	79/7/33	19.4 m	43.7 m	2	55%
POLLUX	Dara-Rd	93/43.1/75.8	NR	NR	1	63%
CASTOR	Dara-bortezomib-dexa	83/19/59	16.7 m	NR	2	62%

表二．適用於 rrMM 之藥物治療重要臨床試驗列表

貳、MM 復發時再次 ASCT 已非治療首選

(病例二) 61 歲 MM 女性病患 (IgA、Kappa、DS 分期: IIIA、ISS 分期: 3), 無高風險 cytogenetics, 在接受 4 週期 VTd 與 ASCT 後達到嚴格完全緩解 (stringent complete remission, sCR), 後續未給予維持治療; ASCT 24 個月後疾病復發, 以 4 週期 KRd 治療達到 VGPR。請問接下來的治療計畫應選擇下列何者為宜?

- 1) 停止治療並觀察
- 2) 繼續使用 KRd 直到疾病惡化
- 3) 再次進行 ASCT
- 4) 進行異體幹細胞移植

針對病例二的情況, 我以前會傾向選擇再次進行 ASCT, 但近年 KRd 治療的 PFS 中位數可超過 2 年, 因此我也不再為這類病患進行第 2 次 ASCT。根據過去南韓的多中心統計結果, 若為

ASCT 後復發的病患再次進行 ASCT, 可使 PFS 中位數有效延長至未接受第 2 次 ASCT 者的 2 倍¹⁶, 由於當時還沒有像 carfilzomib 這類有效的新藥物可用, IMWG 指引與 NCCN 指引 2016 年版也將再次進行 ASCT 列為此情況下的建議首選治療^{17,18}, 不過近年來已有若干數據指出第二次 ASCT 後 PFS 也僅約 1 年至 1 年半, 為此 2019 年版 NCCN 指引不將再次 ASCT 列為建議首選治療⁴, 而是與藥物治療列為相同等級, 交由臨床醫師自行判斷。

(病例三) 60 歲 MM 女性病患 (IgG、Kappa、DS 分期: IIIA、ISS 分期: 3), 無高風險 cytogenetics, 在接受 4 週期 VTd 與 ASCT 後達到 CR, 後續以 lenalidomide 做為維持治療; 疾病於 ASCT 後 40 個月時復發。請問接下來的治療計畫應選擇下列何者為宜?

- 1) Bortezomib + dexamethasone (Vd)
- 2) Carfilzomib + dexamethasone (Kd)

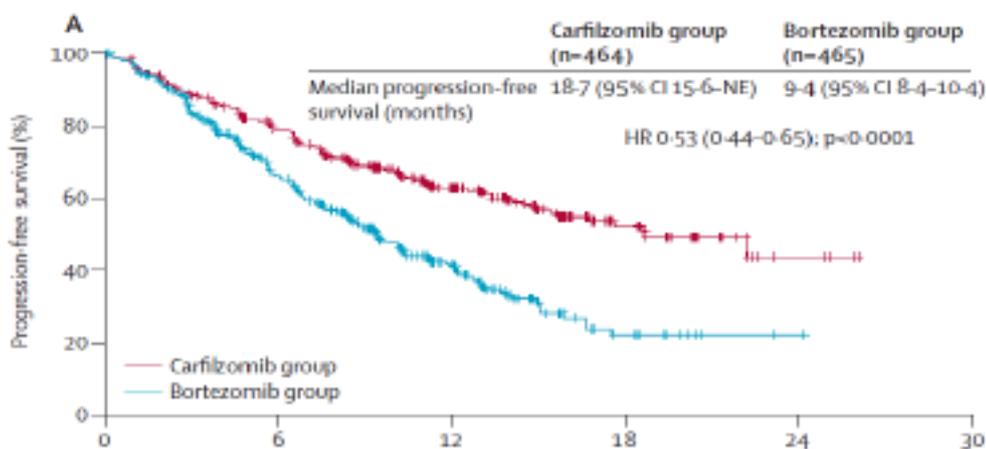
- 3) Pomalidomide + dexamethasone
- 4) Pomalidomide + dexamethasone + cyclophosphamide
- 5) Pomalidomide + bortezomib + dexamethasone (PVd)
- 6) Daratumumab + Vd

我們最後選擇以 Kd 治療病例三。Mayo Clinic 針對在 lenalidomide 維持治療下復發的病患治療選擇建議包括以 pomalidomide 為骨幹或以 PI 為骨幹的藥物組合⁵，從早年的試驗可得知 pomalidomide + 低劑量 dexamethasone 用於 rrMM 病患的療效不盡理想 (PFS 中位數僅 4 個月)²¹，後續試驗以 pomalidomide 作為骨幹、搭配其他新藥成為 3 藥併用組合後才顯著提升治療效益，但在考量價格及實證資料是否足夠等問題下，目前在南韓只會較優先考慮使

用 pomalidomide + dexamethasone + cyclophosphamide 以及 PVd 兩種組合；另一方面許多專家仍認為若 lenalidomide 治療失敗，類似作用機轉的 pomalidomide 可能也無用武之地，我個人也持相同意見，因此偏好選擇 PI 進行下一步治療。

參、在 Lenalidomide 維持治療下疾病復發時可給予 Kd 治療

在 ENDEAVOR 試驗中，Kd 對於 rrMM 病患的療效就顯著優於 Vd (圖三)，考量到接受 ASCT 的病患先前都使用過 Vd，再次使用 Vd 治療明顯效益不佳 (PFS 僅 8.1 個月)²¹；此外，Kd 治療的效果不受病患先前治療的影響²³，對於標準風險或高風險族群皆可發揮療效 (圖四)，用



No prior Bortezomib

	Kd (n=214)	Vd (n=213)
Median PFS, mos	NE	11.2
HR (Kd/Vd) (95% CI)	0.484 (0.354–0.660)	
P value (1-sided)	<0.0001	

Prior Bortezomib

	Kd (n=250)	Vd (n=252)
Median PFS, mos	15.6	8.1
HR (Kd/Vd) (95% CI)	0.562 (0.435–0.726)	
P value (1-sided)	<0.0001	

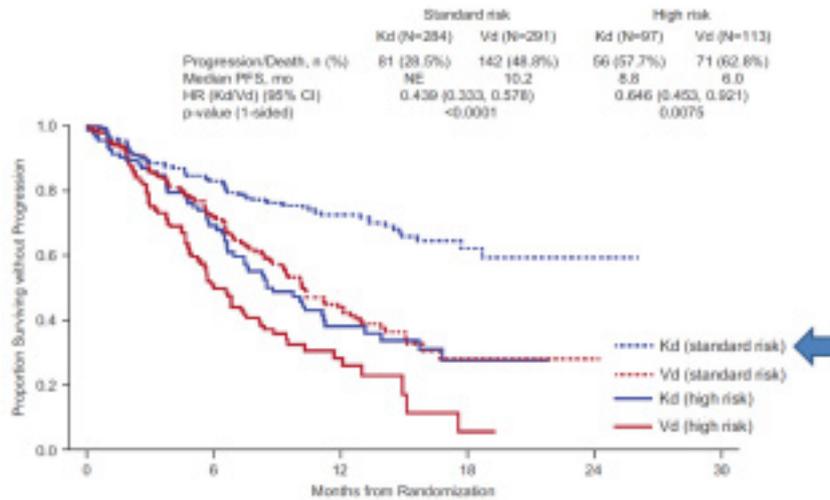
圖三 .ENDEAVOR 試驗所有受試者 PFS 結果

於接受 ASCT 後復發病患的效果也顯著優於 Vd (圖五)。根據上述研究結果,欲選擇 PI 時可優先考慮 carfilzomib。

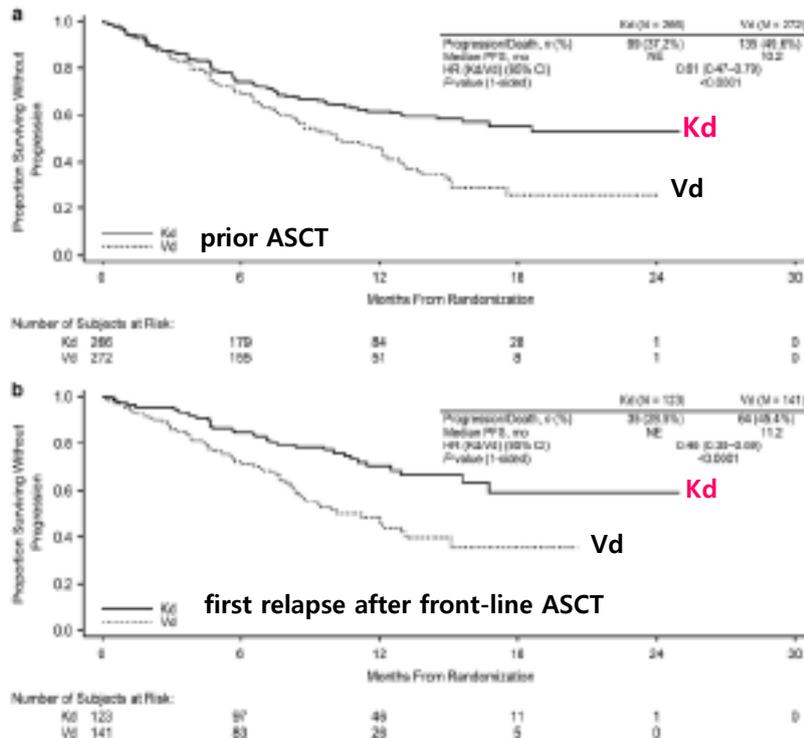
當共同比較幾項適用於治療病例三之以 PI 為骨幹的藥物組合試驗結果 (表三) 時,可清楚看出以 Vd 重複治療效果不佳, Kd 與 daratumumab + Vd 的 PFS 表現相近、daratumumab + Kd

則尚未達到 PFS 中位數, 現階段而言由於 daratumumab + Vd 的價格值較高, 臨床大多傾向選擇 Kd, 同時也期待 daratumumab + Kd 的最終試驗結果是否有機會締造更優異的療效。

總結而言, 當接受過 ASCT 的 MM 病患疾病復發時, 臨床醫師必須先確認病患是否為高風險 cytogenetics, 以及疾病復發時間點是否



圖四 .ENDEAVOR 試驗不同風險 cytogenetics 受試者 PFS 比較



圖五 .ENDEAVOR 試驗接受過 ASCT 受試者 PFS 比較

	Bortezomib-dexa (re-treat)	Bortezomib- liposomal doxo	Pano- bortezomib- dexa	K (car) - dexa	Dara-Vd (CASTOR)	Dara-Kd
	Phase 2	Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 1b
Reference	Br J Haematol. 2013	Cancer. 2016	Lancet Oncol. 2014	Lancet Oncol 2016	N Engl J Med 2016 ASH 2017	ASCO 2018
Number	130	324	387	464	251	85
Median prior Tx	2	≥ 2; 66%	1	1.5	2	2
ORR (%)	40	44	60.7	77	82.9	84
≥ VGPR(%)	1% CR	27	27.6	54	59.2	71
Median PFS (months)	8.38	9.3	11.99	18.7 (Median PFS for 1 prior line; 22.2)	16.7	NE 1 Yr PFS;71% (Len-Refractory: 14.1)

表三 . 適用於治療 rrMM、以 PI 為骨幹之藥物組合試驗結果

距離 ASCT 不到 1 年 (某些文獻定義為 2 年), 如符合上述任一項皆應被視為高風險族群。在治療選擇上, 由於病患在接受移植時普遍都已使用過 bortezomib, 復發時建議改用包括 KRd 在內的 3 藥併用組合; 若病患在接受 lenalidomide 維持療法期間疾病復發, 則可考慮以 pomalidomide 為骨幹或以 PI 為骨幹之組合進行治療。

參考文獻

1. Rajkumar SV, et al. Blood. 2011;117(18):4691-5.
2. Harousseau JL & Attal M. Blood. 2017;130(8):963-973.
3. Majithia N, et al. Leukemia. 2016;30(11):2208-13.
4. NCCN Guideline version 1, 2019.
5. Dingli D, et al. Mayo Clin Proc. 2017;92(4):578-98.
6. Petrucci MT, et al. Br J Haematol. 2013;160(5):649-59.
7. Orłowski RZ, et al. J Clin Oncol. 2007;25(25):3892-901.
8. Orłowski RZ, et al. Cancer. 2016;122(13):2050-6.
9. Dimopoulos MA, et al. Leukemia. 2009;23(11):2147-52.
10. Stewart AK, et al. N Engl J Med. 2015;372:142-52.
11. Siegel DS, et al. J Clin Oncol. 2018;36(8):728-34.
12. Dimopoulos MA, et al. Blood Cancer J. 2017;7(4):e554.
13. Avet-Loiseau H, et al. Blood. 2016;128(9):1174-80.
14. Mateos MV, et al. Hematol Oncol. 2018;36(2):463-70.
15. Chim CS, et al. Leukemia. 2018;32(2):252-62.
16. Yhim HY, et al. Bone Marrow Transplant. 2013;48(3):425-32.
17. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Dec;21(12):2039-51.
18. NCCN Guideline version 3, 2016.
19. Gonsalves WI, et al. Bone Marrow Transplant. 2018. doi: 10.1038/s41409-018-0264-8. [Epub ahead of print]
20. Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66.
21. Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol. 2016; 17(1):27-38.
22. Moreau P, et al. Leukemia. 2017;31(1):115-22.
23. Chng WJ, et al. Leukemia. 2017;31(6):1368-74.