



新光醫療財團法人

新光吳火獅紀念醫院

SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新光藥訊

109年6月第165期

淺談多發性骨髓瘤的藥物治療

陳姿燕 蘇連益

一. 前言

多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 的比例約佔所有血液腫瘤的10%¹，是一種因骨髓裡的漿細胞不正常增生而導致的惡性腫瘤。漿細胞由淋巴系統的B細胞分化而來，正常漿細胞可以製造多株免疫球蛋白 (polyclonal protein)，也就是能辨識及對抗外來物的抗體，在人體的免疫系統扮演重要的角色。一旦漿細胞癌化而異常增生，則會分泌大量的單株免疫球蛋白 (monoclonal protein)，稱為M-protein，在電泳分析圖上因為呈現單一波峰 (peak) 因此又稱作M-spike，這類免疫球蛋白為功能不全的抗體因此沒有對抗外來物的能力，所以若病人的漿細胞癌化，病人免疫功能通常較差²。

本期要目

淺談多發性骨髓瘤的藥物治療

.....陳姿燕藥師 P1

新藥介紹- Baloxavir (Xofluza®)

.....李欣璋藥師 P9

新藥介紹- Paclitaxel (Albumin-bound) (Abraxane®)

.....陳晏筑藥師 p13

新光吳火獅紀念醫院109年4月、109年5月

藥品異動總覽.....編輯室 P18

藥物不良反應相關公告...編輯室 P20

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

二. 臨床表徵

高血鈣 (Hypercalcemia)、腎功能不全 (Renal insufficiency)、貧血 (Anemia)、骨頭病灶 (Bone lesions) 取其字母的縮寫 ” CRAB” 為多發性骨髓瘤常見的終端器官損傷 (end-organ damage) 症狀表現²。骨髓瘤細胞因佔據在骨髓裡因此會影響紅血球的生長而導致貧血，同時病人會因血紅素下降常感到疲倦；而在骨髓增生的癌細胞也會造成廣泛性的骨骼破壞，而有骨骼溶解性病灶 (osteolytic lesion)、骨頭痛的臨床表徵，骨頭被破壞後會使鈣離子大量釋放至血液中而導致高血鈣；另外，漿細胞異常增生容易使免疫球蛋白中“自由態輕鏈” (Free light chain, FLC) 分泌的量比一般人還多，因此大量的FLC經過腎絲球過濾後容易沉積在腎小管造成腎損傷，所以腎功能變差也經常是病人重要的臨床表現之一，而腎功能不全也會間接影響造

血功能而加劇貧血症狀³。幾乎所有的多發性骨髓瘤病人都是從無症狀的癌化前期進展而成，前期會有兩個階段分別為 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) 及 Smouldering multiple myeloma (SMM)，SMM 又比 MGUS 更容易

進展至有症狀的 Active Myeloma。多發性骨髓瘤為一無法治癒的疾病，因此目前指引認為進展至 Active Myeloma 才需要藥物治療，不過歐洲腫瘤協會指引則是強烈建議高風險的 SMM 病人應加入臨床試驗¹。

三. 診斷

若要確診病人是否為多發性骨髓瘤則應進行相關的骨髓、抽血及影像檢查。根據 2014 年國際骨髓瘤工作團隊 (International Myeloma Working Group, IMWG) 發布的多發性骨髓瘤診斷標準 (表一)，需同時符合 A 及 B 的任意一項或多項條件才能成立。在疾病分期部分，根據 2005 年國際分期法 The International Staging System (ISS)，依病人抽血的 β 2-microglobulin 及 albumin 數值高低將多發性骨髓瘤的病程分為三期 (表二)，Stage III 屬預後最差。2015 年推出修正版的國際分期

法 Revised International Staging System (R-ISS) 後將細胞遺傳學差異及 lactate dehydrogenase (LDH) 因素與原本的 ISS 結合，對於疾病在無疾病存活期 (Progression Free Survival, PFS) 及存活率 (Overall Survival, OS) 上能有更好的預測。細胞遺傳學則是透過螢光原位雜交技術 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 分析而來，為病程進展最主要的預後因子，若病人的染色體有 t(4;14), deletion(17p) 或 t(14;16) 的變異，則屬高風險族群，此類病人的預後往往較差¹。

表一、多發性骨髓瘤診斷標準¹

A	Clonal BM plasma cells $\geq 10\%$ 或 biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma
B (myeloma-defining events, 骨髓瘤診斷項目)	<p>CRAB features (歸因於漿細胞異常增生導致的終末器官損害證據)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 高血鈣：Serum calcium level > 1 mg/dL above ULN or > 11 mg/dL ● 腎功能不全：Renal insufficiency (creatinine > 2 mg/dL or creatinine clearance < 40 mL/min) ● 貧血：Anemia (hemoglobin < 10 g/dL or hemoglobin > 2 g/dL below ^aLLN) ● 骨骼溶解性病灶：≥ 1 osteolytic bone lesions on skeletal radiography, ^bCT, or ^cPET-CT <p>Biomarkers of malignancy (腫瘤生物標記)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Clonal bone marrow plasma cells $\geq 60\%$ ● Involved/uninvolved FLC ratio of 100 or more ● One or more focal > 5 mm lesions on MRI scans
^a LLN, lower limit of normal; ^b CT, computer tomography; ^c PET, positron emission tomography.	

ISS stage	Criteria
I	Serum $\beta 2$ microglobulin <3.5 mg/L, serum albumin ≥ 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum $\beta 2$ microglobulin ≥ 5.5 mg/L
R-ISS stage	Criteria (加入染色體變異及LDH兩個風險因子)
I	ISS stage I & Normal LDH & No t(4;14), t(14;16), or del(17p)
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III & Serum LDH $> ULN$ or with t(4;14), t(14;16), or del(17p)

四. 治療藥物介紹

多發性骨髓瘤治療由多種不同作用機轉的藥物組合而成，一般會包括蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors, PIs)、免疫調節藥物 (immunomodulatory drugs, IMiDs) 及類固醇 (steroids)，其他還有 histone deacetylase (HDAC) inhibitor、新型單株抗體 (monoclonal antibodies) 以及化學治療 (chemotherapy) 等的藥物選擇也會做為替代或合併使用⁴。

1. 蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors, PIs)

細胞內正常及癌化的漿細胞為高度分泌的細胞，其分泌的免疫球蛋白需要透過內質網進行轉譯及摺疊作用，若有未摺疊及錯誤摺疊的蛋白質則會進一步被蛋白酶體 (proteasome) 所分解，而蛋白酶體抑制劑則是抑制蛋白酶體的作用而導致這些受損及不需要的蛋白質累積在內質網，隨著抑制的時間一久，蓄積的蛋白質無法被分解則會誘發細胞週期停滯與自我凋亡的作用，而達到抗多發性骨髓瘤的效果。除此之外，這一類藥物也會透過抑制多發性骨髓瘤細胞與骨髓周圍微環境的作用，包括阻斷骨髓瘤細胞的黏

附、血管新生作用與細胞激素媒介反應讓治療效果更好，因此蛋白酶體抑制劑為組合治療中的骨幹；代表藥物有第一代的 Bortezomib 及第二代的 Carfilzomib、Ixazomib等⁵。

第一代藥物：Bortezomib 商品名為 Velcade，主要為可逆性結合在蛋白酶體上的 CT-L (chymotrypsin-like activity, 類似胰凝乳蛋白酶活性) 的位置達到抑制作用，此外 Bortezomib 也透過阻斷蛋白酶體分解 I κ B 蛋白質的過程間接抑制 nuclear factor κ B (NF- κ B) 的轉錄，以減少免疫發炎反應以及腫瘤相關的生成過程⁶。一般的建議劑量為 1.3 mg/m²，以 21 天或 28 天為一個周期，在每個周期第 1、4、8 及 11 天各給予一劑，或是為了減少周邊神經毒性以及給藥的便利性改以每個禮拜給予一劑，以 28 天為一個周期，在每個周期第 1、8、15 及 22 天各給予一劑，連續的劑量至少須間隔 72 小時⁷。可以皮下或是靜脈注射給藥，而皮下注射相較於靜脈給藥能夠減少神經病變的發生⁴。

第二代藥物：相較於第一代的 PI，第二

代的藥物透過減少脫靶效應及抗藥性的產生而達到更好的治療效益⁵。Carfilzomib則是比Bortezomib更專一且不可逆地結合到CT-L活性位置，商品名為Kyprolis，一般建議劑量為每28天為一周期，第1、2天給予20mg/m²，若能耐受則在第8、9、15、16天增加至27mg/m²，倘若第1周期能耐受27mg/m²劑量則之後的第2至12週劑量為27mg/m²，第13周期之後的第8、9天則不給藥⁸。不過Carfilzomib容易造成心臟及肺部的毒性，因此用於老年人應特別小心⁹。Ixazomib的作用則和Bortezomib類似，為一可逆性口服PI，在體內臨床前期試驗顯示比Bortezomib有效，商品名為Ninlaro，其對於蛋白酶體的解離半衰期較Bortezomib快，因此藥物動力學則相較於Bortezomib穩定，建議劑量為每28天為一周期，在第1、8、15及22天給予一次4mg⁵。

2. 免疫調節藥物 (immunomodulatory agents, IMiDs)

此類藥物在組合療法亦扮演重要角色，它們的機轉多樣化，除了活化自然殺手細胞和T細胞、透過細胞凋亡方式直接毒殺癌細胞以外，也能調節細胞黏附分子來改變癌細胞與骨髓基質細胞之間的結合，並且降低血管內皮生長因子及IL-6的表現來減少癌細胞的生長。此外IMiD也能減少蝕骨細胞新生作用。藥物的代表有第一代的Thalidomide，其頭暈嗜睡及神經病變的副作用多，尤其在老年人的毒性較明顯，若與Bortezomib及Dexamethasone併用，建議劑量為以28天為一週期，第1-21天睡前口服100-200mg。第二代Lenalidomide為Thalidomide的類似物，

生物活性較強且副作用較少，但造成的血液毒性較明顯，在National Comprehensive Cancer Network, NCCN治療指引中對於新診斷或是復發的病人都為一線的治療藥物，與Bortezomib及Dexamethasone合併使用則建議以21天為一周期，在第1-14天每天口服25mg的Lenalidomide，不過腎功能不全的病人須調整劑量。第三代Pomalidomide也是Thalidomide的結構類似物，其活性比Lenalidomide還要強10倍多，使用劑量以28天為一周期，在第1-21天每天口服4mg，臨床上對於復發或是已用過Lenalidomide及Bortezomib治療仍復發的病人有較好的療效^{9,10}。

3. 類固醇 (steroids)

類固醇對於淋巴系的血液腫瘤 (lymphoid hematologic malignancies) 有治療效果，因此常作為多發性骨髓瘤的治療組合之一。類固醇也能透過抑制白血球到癌化漿細胞造成的受傷器官處，來降低發炎及腫脹反應而舒緩疼痛與壓力，與化療併用的話可以減少噁心、嘔吐感。臨床上使用的藥物包括Dexamethasone或Prednisolone並且以Dexamethasone最常見。Dexamethasone通常會以28天為一個周期，在每個周期的第1、8、15及22天給予40mg，與Bortezomib合併使用時會在Bortezomib的前後給藥¹。常見的副作用包括高血糖、失眠、庫欣氏症候群以及因長期抑制免疫反應而導致的感染發生。

4. 單株抗體 (monoclonal antibodies)

此類為新型製劑，對復發或已對原先治療效果變差的多發性骨髓瘤有較好療效並且能增加無疾病存活期(PFS)，目前臺灣衛生

福利部食品藥物管理署核准的藥品有 Daratumumab 和 Elotuzumab。Daratumumab 是一個抑制骨髓瘤細胞上 CD38 醣蛋白表現的人類 IgG1κ 單株抗體，藉由結合骨髓瘤細胞表面的 CD38 來啟動補體、巨噬細胞以及自然殺手細胞的免疫作用以誘導腫瘤細胞死亡，並且能透過 Fc 片段與腫瘤細胞產生交聯反應引發腫瘤自我凋亡的效應，除此之外，Daratumumab 也有免疫調節的作用而讓效果更持久。Daratumumab 可單用或合併其他標準治療用於復發的病人，一般建議劑量在第一周到第八周為 16mg/kg QW，9 到 24 周為 16mg/kg Q2W，第 25 周後則為 16mg/kg Q4W 直到病情惡化，肝腎功能不全者無需調整劑量¹¹。Elotuzumab 則是抑制在骨髓瘤細胞上有高度表現的 SLAMF7 醣蛋白的人類單株抗體，引發抗體依賴的細胞媒介作用及活化自然殺手細胞來毒殺癌細胞；與 Lenalidomide 及 Dexamethasone 合併治療用於先前已接受過 1-3 種治療的病人，建議劑量 10mg/kg IV QW，以 28 天為一周期在第 1、8、15 及 22 天給予，第三個周期後改為 Q2W（第 1 及 15 天）治療至疾病惡化¹²。

5. 化學治療

化療藥物在多發性骨髓瘤的角色即是

五. 治療原則

1. 新診斷的多發性骨髓瘤

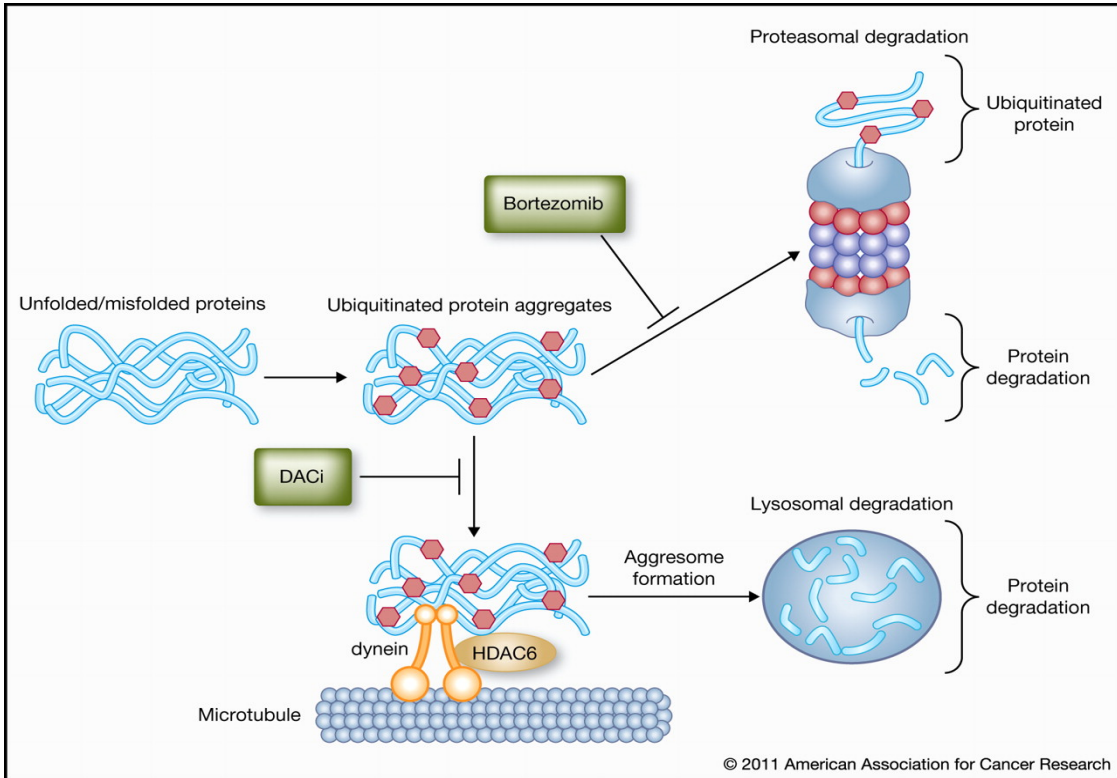
多發性骨髓瘤無法根治，因此治療目標以控制疾病進展為主，一般治療會分成三個階段，分別為誘導治療 (Induction therapy)、鞏固治療 (Consolidation therapy) 及維持療法 (Maintenance therapy)。誘導治療的目的在於

抑制細胞周期影響其生長而破壞癌細胞，通常和其他類的藥品併用，代表藥物有 Cyclophosphamide、Melphalan、Doxorubicin、Etoposide、Cisplatin 等。副作用以白血球減少病 (Leukopenia)、貧血 (Anemia)、血小板減少症 (Thrombocytopenia) 為主，因此容易引發感染及出血等，因此治療期間應密切監測血球數值。

6. Histone deacetylase (HDAC) inhibitor

除了前面提到的細胞內未摺疊及錯誤摺疊的蛋白質可以透過蛋白酶體 (proteasome) 分解以外，它們還能透過 aggresome pathway 轉化成溶酶體 (lysosome) 而被代謝掉 (圖一)。細胞內待分解的蛋白質 (ubiquitin protein) 一旦受蛋白酶體抑制劑抑制後，則會導致這些待分解蛋白質蓄積，因此會啟動 histone deacetylase 功能而形成溶酶體被水解掉，因此若再抑制 histone deacetylase 的作用阻擋 aggresome pathways，則會導致這些不必要及受損的蛋白質在體內累積，而誘發細胞自我凋亡達到殺死癌細胞的目的，不過此類藥品單用效果不佳，通常會合併 Bortezomib 及 Dexamethasone 合併使用，代表藥物為 Panobinostat⁶。

減小腫瘤的體積大小，鞏固治療則是繼續清除殘留在體內的癌細胞，最後的維持治療則是以減少腫瘤的復發為目標。治療的選擇有所不同，通常會根據病人體能狀態及年紀以評估是否做移植，以及細胞遺傳學決定的高低風險。若病人可以接受自體骨髓移植(即



圖一、bortezomib及deacetylase inhibitors (DACi) 的作用路徑⁶

為治療階段中的鞏固治療)，則一開始的誘導療法會使用三合一的藥物組合Bortezomib-lenalidomide-dexamethasone (VRd) 作為標準的誘導治療，通常VRd治療4個週期後就可以進行移植，若一開始無法取得Lenalidomide或是病人有腎衰竭，則可以先使用 bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) 或 bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCd) 替代，待腎功能回復再改回VRd，接著再單用Lenalidomide作為維持治療。高風險病人的誘導療法則建議以 Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd) 或VRd治療4個週期後接受移植，接著再以 proteasome inhibitor 為骨幹的藥物 (proteasome inhibitor-based) 作維持治療。若

病人無法接受自體移植，非高風險病人則建議使用VRd 8-12個療程作為誘導治療後再接著使用Lenalidomide作為維持治療，或是以 Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd) 治療到疾病惡化。高風險病人則建議以VRd作為誘導治療使用8-12次療程後以Bortezomib為骨幹(Bortezomib-based)作維持治療。若病人為衰弱的老年人 (75歲以上)，則建議使用兩種藥物 Lenalidomide-dexamethasone (Rd) 作為起始治療並持續至疾病惡化^{1,4,13}。

2. 復發的多發性骨髓瘤

幾乎所有多發性骨髓瘤病人最終都會復發，治療選擇除了考量年紀、體能狀態及共病症外，復發時間點、復發的嚴重度及病人

對於先前治療的反應效果都是選擇下一步治療需要考量的因素^{1,4}。若病人在誘導治療完成後超過六個月才復發則可以重複原來的治療組合，根據NCCN治療指引，VRd列為復發病人的首選藥物組合⁹。新作用機轉如Daratumumab或Elotuzumab也都被建議納入首次復發病人的藥物組合中。若是對原治療組合的其中一類藥物有抗藥性，則會建議更換成同一類機轉但新一代的藥物或是以新作用機轉的藥品取代，而Dexamethasone通常保留不變。假設病人對bortezomib出現抗藥性，可以保留原本以Rd為骨架的藥物，以Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd)、Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd)、Ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRd) 或是Elotuzumab-lenalidomide-dexamethasone (ERd) 的三合一藥物或是二合一藥物Rd治療。若

病人對Lenalidomide有抗藥性，則保留原本以Bortezomib-dexamethasone (Vd) 為骨架的藥物，以Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (DVd)、VCd的三合一藥物治療，另外也能使用二合一療法Vd或Carfilzomib-dexamethasone (Kd) 治療。如對Bortezomib及Lenalidomide皆有抗藥性者，可以改用Carfilzomib-Pomalidomide-dexamethasone (Kpd) 治療。Pomalidomide通常會和Dexamethasone合併使用，並且用在先前至少接受過lenalidomide及一個PI兩種藥物治療的病人。如果病人是第二次(含)以上的復發，則建議將三合一療法中的兩個不同機轉藥物改為新一代且病人未出現抗藥性的治療選擇，或是加上新的作用機轉藥物，如Daratumumab、Elotuzumab或Panobinostat等^{1,4,9}。

六. 結語

隨著醫學的進步，不少新的治療藥物在臨床試驗中對病人的存活率或是無疾病存活期都帶來正面的結果，健保署在今年2020年也陸續將Carfilzomib、Ixazomib及Daratumumab納入健保給付，為病人的治療

帶來更多的選擇。除了治療延長生命病人的疾病以外，多發性骨髓瘤相關的併發症以及藥物可能帶來的副作用都可能使身體感到不適，因此適當地給予支持性療法及密切的觀察監測，才能改善他們的生活品質。

七. 參考資料

1. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61.
2. International Myeloma Foundation. Understanding MGUS and Smoldering Multiple myeloma 2018. North Hollywood: International Myeloma Foundation; 2018. [cited 2020 Apr 22]. Available from: https://www.myeloma.org/sites/default/files/resource/u-mgus_smm.pdf
3. Jacob P Laubach. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis; UpToDate [updated 2020 Apr 9, cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis>
4. S. Vincent Rajkuma. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 2018 August 16;93(8):1091-1110.
5. Kubiczкова L, Pour L, Sedlarikova L, et al. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *J Cell Mol Med*. 2014 Jun;18(6):947-61.
6. Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. Mechanism of action of proteasome inhibitors and deacetylase inhibitors and the biological basis of synergy in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*. 2011 Nov;10(11):2034-42.
7. Bortezomib: Drug information. UpToDate [cited 2020 Apr 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bortezomib-drug-information>
8. Carfilzomib: Drug information. UpToDate [cited 2020 Apr 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information>
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. National Comprehensive Cancer Network; Version 3.2020.
10. Raza S, Safyan RA, Lentzsch S. Immunomodulatory Drugs (IMiDs) in Multiple Myeloma. *Curr Cancer Drug Targets*. 2017;17(9):846-857.
11. Larysa Sanchez, Yucai Wang, David S. Siegel, et al. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2016; 9: 51.
12. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621–31.
13. S Vincent Rajkumar. Multiple myeloma: Overview of management. UpToDate [updated 2020 Feb 28, cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overview-of-management>