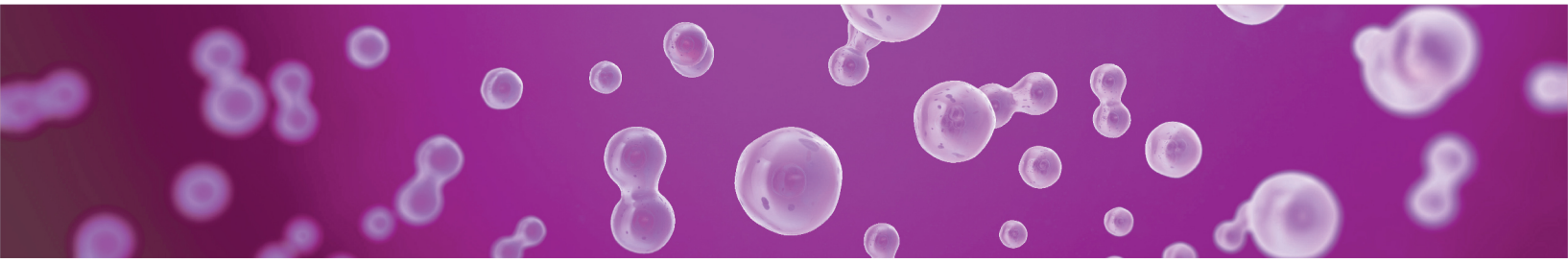
VOLUME
11

# 生物醫學
# BIOMEDICINE JOURNAL



## 醫學特刊

2019 年 01 月 01 日 發行

- 骨頭怎麼穿洞了？！多發性骨髓瘤
- 新一代蛋白酶體抑制劑－多發性骨髓瘤治療新進展與未來挑戰
- 多發性骨髓瘤的合併治療策略
- 多發性骨髓瘤使用不可逆蛋白酶體抑制劑的最佳化治療
- 多發性骨髓瘤在移植後復發的最佳化治療

ISSN 1999-9364
9 971999 936007

科普教育系列

# 骨頭怎麼穿洞了？！多發性骨髓瘤

黃聖懿 [1]

[1] 台大醫院內科部血液科 , 台北 , 台灣

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是源自於骨髓中的血液惡性疾病，也是一種血液癌症，全身都會分佈，因此稱它為多發性骨髓瘤。一般多是全身發作，非常少數的病人會僅在幾處地方發生，若在局部則稱做單發性的漿細胞腫瘤，但案例較少，一般還是以多發為主。

血液細胞有部分為免疫細胞，可粗分為 3 種，第 1 種是 T 細胞，因此有些免疫療法用 T 細胞來治療；第 2 種為 B 細胞，第 3 種是 NK 細胞 (natural killer cell)，稱為自然殺手細胞。B 細胞在身體裡非常重要，因為它會分泌抗體來增強身體防禦力。例如每年打完季節性流感疫苗後，B 細胞會慢慢成熟分化，此時就稱為漿細胞，並製造大量的抗體而產生保護力。當負責產生抗體的漿細胞癌化後成為腫瘤，就稱作多發性骨髓瘤，在抽血診斷時，血液裡的免疫球蛋白會明顯高出許多，所以有時候檢查若球蛋白過高，就要擔心是否有這種疾病的可能。

骨髓瘤跟骨骼腫瘤不同，以骨骼來說，外面硬骨部分長出來的就是所謂的骨癌，而骨髓瘤則是從裡面中空的骨髓長出來。目前為止，骨髓瘤的成因還不確定，但是好發於較高的年齡層上，台灣地區平均診斷罹患這個疾病的族群約為 70 歲左右，與國外的報告差不多。目前成因不明，但有幾個可能的危險因子，如放射線、戴奧辛暴露，或特殊職業會接觸除草劑、殺蟲劑等，發生的相關性是比較高的。

多發性骨髓瘤的臨床症狀一般有 4 個：第 1 個是這類病人會發生貧血，因為骨髓造血功能

通訊作者：黃聖懿 醫師
傳真：886-2-23955940
地址：100 台北市中正區中山南路 7 號
Email： tmmrr1@gmail.com

受到這些惡性細胞影響而降低，所以爬樓梯容易喘、走路心跳比較快、容易打哈欠、臉色比較白，去抽血檢查的時候，血容積與血色素低，血色素國際標準男性小於 14，女性小於 12，就是典型的貧血。第 2 個是病人有骨頭疼痛的現象，骨髓中癌細胞慢慢的往外面蔓延時，必需穿過比較硬的骨頭，所以外面的骨頭會慢慢脆化，病人會感覺到骨頭疼痛，特別是在晚上，會覺得全身上下，尤其是胸口、胸椎，背部的地方產生鑽刺般的疼痛。第 3 個是這種病會產生很大量的抗體，所以血液中的蛋白質很高，會讓腎臟代謝不了產生蛋白尿，進而產生腎衰竭。最後一個是骨頭被侵蝕時，骨中的鈣會被釋放出來，產生血鈣過高。以上就是多發性骨髓瘤病友最常見的典型四大症狀。

年紀大的病友身上，骨頭疼痛、貧血都是常見的現象，所以在台灣要確診這個疾病都會稍微久一點，有可能延遲 6-9 個月後，才會轉診到正確的專科醫師做出診斷。有些病人貧血時間非常長，或洗腎了一段時間，甚至有些病人骨頭不小心斷裂之後才來，這些案例時有所聞。當多發性骨髓瘤侵犯到一個程度，會產生所謂的自發性的病理性骨折，非常輕微的外力就會造成骨折。

曾經有位年長的女性來就醫時，說明她只是想伸手拿水杯，骨頭就斷成了三節，診斷後才發現是骨髓瘤。另一個案例為 40-50 歲左右中年人，也是因為骨髓瘤所產生的頸部疼痛，去找了一般的民俗療法，也就是所謂的整脊，結果不幸的，這個治療師調整時是用腳去踩，結果造成他頸椎骨折，病人送到醫院的時候已無法呼吸，因頸椎傷勢位置太高，沒有辦法救回來。

至於腎功能不好或慢性腎病變的病友，排出來的尿稱為白蛋白尿，用檢測試紙可以測出微量蛋白，一般來說，運動很激烈、吃大餐，造成蛋白質升高時，尿液中會有微量的「白蛋白」，但是多發性骨髓瘤病人的蛋白尿，是「球蛋白」太高所形成的，會造成腎小管或腎元這些過濾器塞住，引起嚴重的腎病變，也因此跟一般所指的蛋白尿不一樣。骨髓瘤的病人尿液中球蛋白高，造成腎功能低下之後，連白蛋白也會一起漏。白蛋白加球蛋白一起漏，會看到尿液起泡。通常正常的人尿液會有微量的泡泡，像肥皂水一樣，一般約 5-10 分鐘內泡泡就會消失，但因為骨髓瘤病人的尿液中白蛋白加球蛋白太高，就像高濃度的肥皂水，泡泡經過一兩個小時都還存在，這時候就要特別注意了。曾經有個案例，是打掃阿姨診斷的，有一位先生因便斗裡尿液的泡泡很多，便提醒他注意而前來就診，這種就是非常典型的蛋白尿。

而人體血液裡的鈣理論上會維持在恆定的狀態，身體裡的肌肉關節、骨骼運動，加上心跳的速率，都與鈣離子的恆定息息相關。但因為多發性骨髓瘤病人的骨頭受到癌細胞的侵犯，大量的鈣持續釋放出來，在短時間內，就會導致身體中鈣失衡，加上此疾病患者腎功能會有問題，所以無法排出過量的鈣，血液中的鈣離子就會累積，甚至引起病人昏迷。高血鈣也會引起臨床上的便秘、肌肉無力，所以高血鈣是這類病人迫切需要處理的現象。

貧血、骨頭痛、蛋白尿、血鈣，都不是很特殊很專門的現象的症狀，但若四個都有，可能是多發性骨髓瘤的機會就很大了。根據統計，這種病人因為貧血，所以有三分之一會由血液科、

家庭醫學科或一般的內科轉診過來；另三分之一的病人一開始是因為骨頭疼痛，後來才發現是多發性骨髓瘤，因此會從骨科來；最後三分之一會因為蛋白尿與腎臟功能不好而從腎臟科來。假如這四個症狀都有，要再搭配兩種特徵才能確診，第一個是病人要做骨髓檢查看有沒有癌細胞，這種檢查有穿刺與切片，將骨髓一小部分化驗，看裡面是否有過多漿細胞，再來做免疫分析，看特殊球蛋白是否有癌化，因此穿刺與切片同時都要做。第二個是血液與小便有過多的蛋白質，所以必須的採血與驗尿，看血液中有沒有這些惡性蛋白存在，在骨髓裡看到的漿細胞增多，等於血液小便球蛋白增多，就可以確診病人。

雖然多發性骨髓瘤的在台灣的患者人數並不像肺癌、肝癌、大腸癌等疾病這麼多，但是在過去十年間在治療方式上卻有長足的進展，迄今已經有七個標靶藥物上市用於治療多發性骨髓瘤，而且與肺癌等固態腫瘤不同，這幾個新藥各自有不同的治療機轉，因此藉由將不同機轉的治療藥物組合搭配，在有限的治療週期下，將癌細胞量控制到最低，搭配自體周邊血幹細胞移植，可以替患者爭取到的存活時間是以年單位計算，有別於固態腫瘤僅能取得數月的存活期，多發性骨髓瘤可說是進步最為迅速的癌症治療領域。相較於過去僅有化療的年代，多發性骨髓瘤患者的存活平均僅有兩年半，現在透過標靶及免疫藥物再加上移植，患者平均的存活可以長達五至七年，甚至有四分之一的患者存活期可以超過十年，這樣的治療成效，是對抗癌症的一大進步。

多發性骨髓瘤患者適合接受自體幹細胞移植的年齡，國外的建議是六十五歲以下，沒有其他併發症的患者，就可以接受移植，不過進行幹細胞移植的評估關鍵是在於生理的年齡而不是身分證上的年齡，國內最高進行自體幹細胞移植成功的患者甚至可到七十三歲。不過就算不適合接受移植的患者也不用擔心，因為多發性骨髓瘤目前在台灣已經有多個新藥上市，甚至有的已經有健保給付，這些治療藥物經由血液科專科醫師針對每個患者個別不同的臨床情況，調整不同的治療組合，延長患者的存活。

不過因為多發性骨髓瘤的患者是免疫細胞發生的癌變，因此患者的免疫力也會相對受到影響，有統計顯示多發性骨髓瘤患者感染的機會可高達一般的十五倍，所以多發性骨髓瘤患者也更需要注意自身健康狀態，避免到人多的場所，或是要接受疫苗接種，以避免發生感染而造成遺憾。

特約專題

# 新一代蛋白酶體抑制劑 - 多發性骨髓瘤治療新進展與未來挑戰

Shaji K Kumar[1], 滕傑林 [2]，黃世宗 [3,4]，白書睿 [3,4]

[1] Mayo Clinic, MN, USA
[2] 台中榮民總醫院血液腫瘤科 , 台中 , 台灣
[3] 生物醫學編輯部
[4] 台大臨床藥學研究所

## 壹、前言

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是漿細胞 (plasma cell) 異常增生的惡性疾病。漿細胞平常多存在於骨髓內，一旦發生癌變，其主要的病灶也在骨髓內，通常不侷限單一病灶，而會侵犯全身多處骨頭引起疼痛。除了骨頭的侵犯外，臨床上也會看到病人有貧血、高血鈣、腎功能不全、病理性骨折……等問題 [1]。雖然目前 MM 無論在診斷或治療上都已有相當程度的認識並建立治療流程，但仍須仰賴新藥與新技術的問世來更加改善 MM 病人的反應率與存活率。本文將會探討幾個台灣目前在 MM 治療上所面對的挑戰，並介紹新一代的蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor)：carfilzomib 的 臨床試驗結果，期待未來多發性骨髓瘤病人在治療上帶來更多的選擇。

## 貳、台灣目前治療多發性骨髓瘤所面對的挑戰

目前多發性骨髓瘤的治療上，當病人確診後會先進行細胞遺傳學 (cytogenetic) 檢測，將其分為：standard-risk、intermediate risk、high risk 等三個風險類別，作為後續治療的療效預測指標參考及幫助建立個人化醫療 [1]。此外，更重要的是確診後每一位病人都要評估接受移植的可能性，因為相較於僅接受藥物治療的病人，接受高強度化學治療後進行移植的病人，無論是在無事件存活率 (event-free survival) 或是整體存活率 (overall survival, OS) 都較佳，並且未來是否打算接受移植也會影響到起始治療的藥物選擇。根據 2017 年 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline 建議，多發性骨髓瘤病人在藥物治療的第一線選擇上，以加上 bortezomib 為主的三合一處方 [1]，比起僅使用使用 thalidomide 搭配類固醇的二合一療法，有較為優異的治療的反應率、無疾病存活期 (progression-free survival, PFS) 或是整體存活期。

雖然近十年來隨著許多新藥與新診斷技術的問世，臨床上可以給病人更多且更好的治療選擇，無論是確診率或是整體存活期相較過去已有很大的進步，但在台灣多發性骨髓瘤治療早期的死亡率仍有改善的空間。SK Kumar 等

通訊作者：滕傑林 主任
電話：886-4-23592525
傳真：886-4-23595046
地址：407 台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號

人在 2014 年發表於 Leukemia 上的一篇研究指出，近十年來由於新藥與新技術的問世，MM 病人在診斷後一年內的死亡率從過去的 16 % 下降至現今的 10 %[2]，但回顧台灣台中榮總團隊於 2016 年發表的研究顯示，台灣地區多發性骨髓瘤病人於診斷後 6 個月內的死亡率為 22.95 %，相較國外的數據仍有一段差距。除了可能是因為 SK Kumar 等人研究中的病人是來自 Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center，因此可能會有 selection bias 存在，因為此一醫療機構對新藥的可近性較高，病人可以及早接受到如第二代蛋白酶體抑制劑 Carfilzomib 或是其他尚在進行臨床試驗的藥物。而細部探就國內多發性骨髓瘤早期死亡的病人，大部分死因為感染，因此感控也是未來治療上一個重要議題。

此外，如同前面所提及風險類別除了可以作為治療療效預測指標外，Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center 所發表的 Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 中提到，風險類別為 intermediate-risk 或 high-risk 的病人，無論是否預計接受移植，接建議在完成起始的 VRd (bortezomib + lenalidomide + dexamethasone) 治療後，接受 bortezomib-based 的維持治療，因此風險類別也會影響到病人後續的療程選擇[3]。但目前台灣臨床實務上，首先，並非每位病人都會進行 fluorescence in situ hybridization (FISH) 此一細胞遺傳學檢測，因此常常無法確認病人的風險類別為何；其次，在 lenalidomide 的給付規定中，規定其不能與 bortezomib 合併使用，也就是健保是不給付 VRd 療程的，因此目前臨床實務上還是以 Vd、VTd (T = thalidomide)、VCd (C = cyclophosphamide) 為主；最後，除了無法獲得 FISH data 外，目前現行的健保給付規範也不給付病人使用 bortezomib 作為維持治療。雖然除了 bortezomib 外，根據 2012 年發表在 NEJM 的研究指出，移植後病人使用 lenalidomide 作為維持治療也可以有效的延長 PFS[4]，然而 lenalidomide 同樣面臨現行給付規範下無法使用的問題，因此目前台灣目前是使用 thalidomide 此一與 lenalidomide 同機轉的藥物作為維持治療，雖然過去並沒有臨床實證數據支持此一用法，但近期有相關研究發表指出，thalidomide 用於 high risk 病人的維持治療可以有效的延長整體存活時間。

最後，雖然我們知道進行移植可以有效延長病人的無疾病存活期與整體存活期，但有一部分的病人即使使用了目前第一線的治療組合仍然反應不佳，因而無法順利安排後續的移植。大部份多發性骨髓瘤病人都同時有腎功能不全的問題，雖然腎功能不全並非移植禁忌症之一，但這群病人使否能撐過移植時的高強度化學治療也是一個隱憂。即使病人能進入移植階段，但有 10-20 % 的病人無法順利蒐集到足夠量的自體幹細胞已進行移植。上述幾點也都是目前多發性骨髓瘤在治療上需要突破的一大障礙。

雖然近十年來多發性骨髓瘤的治療有很大的突破，但目前多發性骨髓瘤仍然並非一個完全可治癒的疾病，復發仍是這群病人永遠的隱憂，因此未來仍須仰賴新藥與新技術的發明，希望未來多發性骨髓瘤將能成為一個可以治癒的疾病，後續將會由 mayo clinic 的 Dr. Kumar 闡述新一代蛋白酶體抑制劑：carfilzomib 的最新臨床數據。

## 參、Carfilzomib 相關臨床試驗之回顧

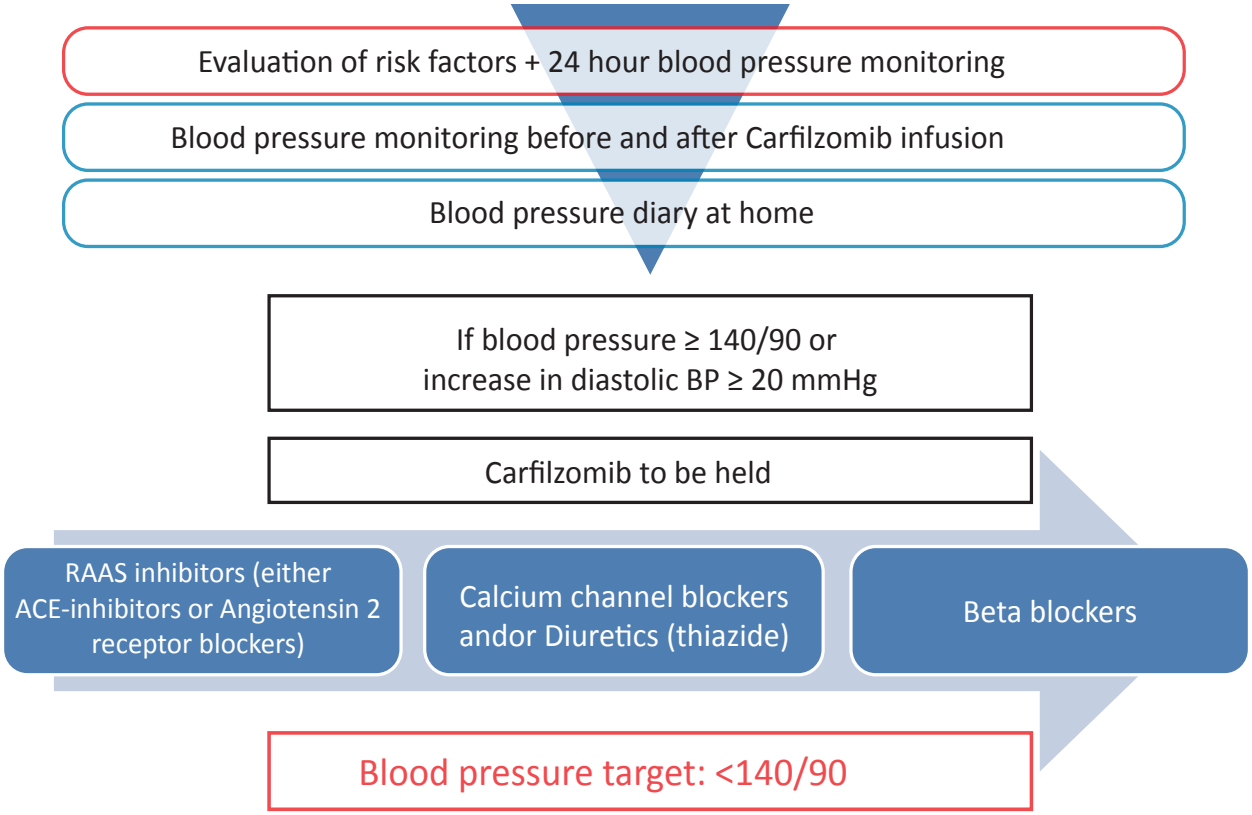
Carfilzomib 為新一代的蛋白酶體抑制劑，藉由抑制漿細胞中蛋白酶體 (proteasome) 的功能，使細胞內蛋白質無法分解，促使細胞死亡，與前一代藥物 bortezomib 相比，carfilzomib 與蛋白酶體為一不可逆的結合 [5]。在過去幾個已經發布的重要臨床試驗中可得知，carfilzomib 單獨用於疾病已達末期且先前使用四線以上藥品仍復發的頑固型病人，整體反應率仍有 18-24 %，無疾病存活期可達到 3.7 個月 [6,7]；即使曾接受過包含 bortezomib 在內的 1-3 線治療的病人，也有 17 % 的反應率 [8]；若是未曾接受過 bortezomib 者則有 47.6 % 的反應率且整體存活中位數 (median overall survival) 可達 9 個月 [9]。若與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用於曾接受過 1-3 線治療後復發的病人，整體反應率高達 62.5 % 並且有 10.2 個月的無疾病存活期 [10]。藥物不良反應方面，與 bortezomib 相比同樣有造成血小板降低與貧血等問題，但較少有影響患者生活品質的周邊神經病變發生，而倦怠、噁心、暈眩的不良反應比例則相對較高 [7]。

前面所提到的試驗都是做在頑固或復發的病人，近期有幾個 carfilzomib 為主的三合一療法用於新診斷病人的研究陸續發表。研究結果指出，KRd (carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone) 用於新診斷病人的引導治療 (induction therapy)，其後並繼續使用於鞏固治療 (consolidation therapy) 以及維持治療時，在共 18 個療程結束後，引導治療後有接受移植的病人，有 84 % 達到嚴格完全緩解 (stringent complete response) 的標準，即使病人之後沒有接受移植，仍有 51 % 病人能達到 sCR，此外在微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD) 方面，sCR 的病人中有 97 % 達到 MRD (-) [11]。

另外 ASPIRE 試驗，則是探討 KRd 相較於僅使用 Rd 的療效差異，研究族群為治療後復發或頑固型病人，並且涵蓋了一些過去曾使用 bortezomib 且效果不佳，但對於 lenalidomide 有治療反應者。研究結果顯示，KRd 組有 31.8 % 的病人達到 CR，但 Rd 組僅有 9.3 %，並且兩組差異達到統計上顯著，此外無論是疾病無惡化存活期或是整體存活期，KRd 組的表現也皆優於 Rd 組。在安全性方面，較值得注意的是 KRd 組發生呼吸困難以及高血壓的比例略高 [19]。其後發表於 Blood 期刊的 ASPIRE 試驗的次族群分析研究顯示，即使是 high risk 的族群，KRd 組疾病無惡化存活期仍有 23.1 個月，Rd 組則為 13.9 個月；CR 的比例方面，KRd 組為 29.2 % 而 Rd 組僅有 5.8 %[20]。此篇研究結果顯示，KRd 即使用於 high risk 的復發或頑固型病人也能得到不錯的療效。

## 肆、Carfilzomib 相關藥物不良反應之處理

CHAMPION-1 試驗成功發表後，提供 carfilzomib 用於復發 / 頑固型病人時，每週給藥的可能性。義大利研究團隊於 2016 年在 American society of hematology 58th annual meeting & exposition 發表一篇研究，探討用於復發或頑固型病人時，每週給藥的療效及安全性 [22]。在該研究中，此研究團隊建立一套關於




**圖一 . carfilzomib 心毒性監控流程** [22]

carfilzomib 心毒性的完整藥物監控流程，如圖一所示，於病人開始用藥前就回顧過去是否有心血管疾病相關的危險因子以及 24 小時監控血壓，若發現為高血壓患者於開始使用藥物前便積極控制，在開始用藥後，除了在輸注時持續偵測血壓變化，在療程期間也要求病人在家要每日紀錄血壓，並且建議一套完整控制血壓或是停藥的處理流程。該研究結果指出，實施此一全新的監控措施前後，病人發生各等級的心血管事件或是高血壓比例都明顯下降，且達到統計上的顯著，顯示 carfilzomib 的心毒性在嚴格且完整的監控下是可以獲得改善與控制的。

## 伍、結語

自第一代蛋白酶抑制劑 bortezomib 問世後，為多發性骨髓瘤的治療上帶來了很大的改變，現今無論是在預計移植或是無法移植的病人上，bortezomib 都是十分重要的一線治療藥物，尤其對 high risk 病人或是腎功能不全的病人更為重要。而新一代蛋白酶抑制劑 carfilzomib 目前都有許多研究正在陸續進行或是等待發表中，都帶來非常正面的治療成果，期望未來這些藥物能夠應用在更前線的多發性骨髓瘤病人，為他們的疾病控制帶來更好的成果。

## 陸、Q&A

**1. 在台灣由於健保給付規範的關係，無論是 bortezomib 或是 lenalidomide 用於維持治療時都無法獲得給付，並且這些藥物在過去的試驗結果當中，主要也都是呈現改善疾病無惡化存活期而非整體存活期。若在台灣無法使用這些藥物的狀況下，是否不要使用任何藥物作**

**為維持治療是可行的？**

Dr. Kumar 提到，最近有澳洲的研究團隊發表 thalidomide 用於維持治療不僅可以延長疾病無惡化存活期，在整體存活期上也看到增加，因此即使台灣無法使用 bortezomib 或是 lenalidomide 等較新的藥物，仍然還是強烈建議要使用 thalidomide 作為維持治療。

**2. 在進行藥物使用於復發或頑固型病人的臨床試驗時，疾病無惡化存活期與整體存活期哪一個為較好的觀察指標？**

Dr. Kumar 認為要根據研究設計的目的而定，若是研究目的是證明新藥的療效以提供後續上是查驗登記所需，所以疾病無惡化存活期算是可以接受的觀察指標。然而若是要比較不同療程之間的療效差異時，因為病人在使用藥物時關心的是使用藥物後可以延長多少壽命，因此這個時候整體存活期反而是比較適合的指標，然而隨著新藥的出現，現在多發性骨髓瘤病人在確診後可能仍有數年的存活時間，若要觀察到足夠的事件發生以計算整體存活期時，可能較為窒礙難行，因此也可以考慮使用 MRD(-) 的比例等指標配合疾病無惡化存活期作為替代。

# 參考資料


1. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 2017;15:230-69.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014;28:1122-8.
3. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clinic proceedings 2013;88:360-76.
4. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. The New England journal of medicine 2012;366:1782-91.
5. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood 2007;110:3281-90.
6. Alsina M, Trudel S, Furman RR, et al. A phase I single-agent study of twice-weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma. Clinical Cancer Research 2012;18:4830-40.
7. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2012;120:2817-25.
8. Vij R, Siegel DS, Jagannath S, et al. An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. British journal of haematology 2012;158:739-48.
9. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2012;119:5661-70.
10. Niesvizky R, Martin TG, Bensinger W, et al. Phase Ib dose-escalation study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. Clinical Cancer Research 2013:clincanres. 3352.2012.

11. Zimmerman T, Raje NS, Vij R, et al. Final results of a phase 2 trial of extended treatment (tx) with carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and dexamethasone (KRd) plus autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). Am Soc Hematology; 2016.
12. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. Blood 2014;124:63-9.
13. Jakubowiak AJ, Chari A, Lonial S, et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MMY1001): An open-label, phase 1b study. American Society of Clinical Oncology; 2017.
14. Sengsayadeth S, Malard F, Savani B, Garderet L, Mohty M. Posttransplant maintenance therapy in multiple myeloma: the changing landscape. Blood cancer journal 2017;7:e545.
15. Leleu X, Fouquet G, Karlin L, et al. Carfilzomib weekly plus melphalan and prednisone in newly diagnosed elderly multiple myeloma (IFM 2012-03). 21st Congress of the European Hematology Association; 2016. p. 1-.
16. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, et al. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2016;127:3360-8.
17. Bortezomib or Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. (Accessed May 23, 2017, at http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01863550.)
18. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. The Lancet Oncology 2016;17:27-38.
19. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2015;372:142-52.
20. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. Blood 2016;128:1174-80.
21. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. Blood 2015;126:2284-90.
22. Bringhen S, Magarotto V, Liberati AM, et al. A multicenter, open label phase I/II study of carfilzomib, pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM) patients. Am Soc Hematology; 2016.

特別專題

# 多發性骨髓瘤的合併治療策略

Mohamad Mohty[1], 許樂仁 [2]

[1]Saint-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：886-2-2778-7711
傳真：886-2-2778-7755
地址：106 台北市大安區忠孝東路 3 段 249-1 號 10 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 + prednisolone + 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 Rd [8]，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

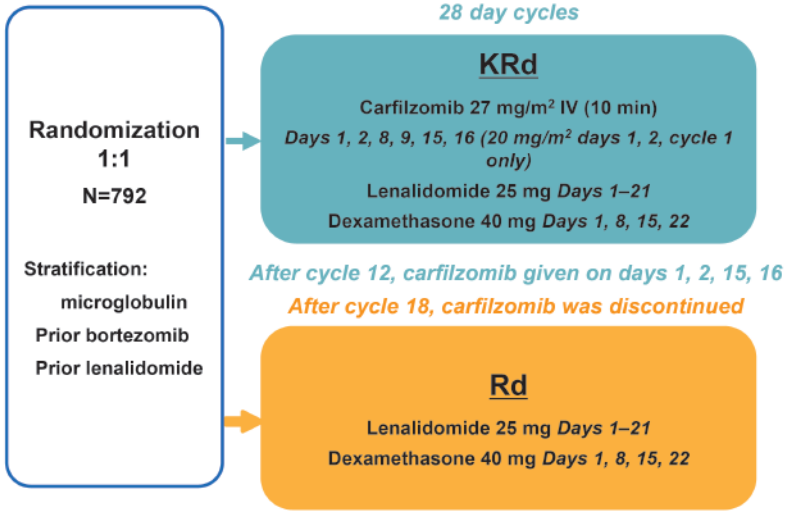
較三藥合併治療 (daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, DRd) 與僅用 Rd 的療效，證實合併三種藥物在 PFS 的表現顯著優於僅用 Rd，甚至有部分病患達到 MRD(-) [10]；另一項試驗 CASTOR 則比較 daratumumab 加上 bortezomib 與 dexamethasone (DVd) 的三藥治療與雙藥治療 Vd，結果顯示 DVd 治療顯著改善病患的 PFS，且若對象是之前只接受過一線治療者，效果更加顯著 [11,12]，但病患發生輸注相關不良反應比率高，使用時必須非常注意，並應預防性給予抗過敏藥物 [13]。

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 PFS[14]

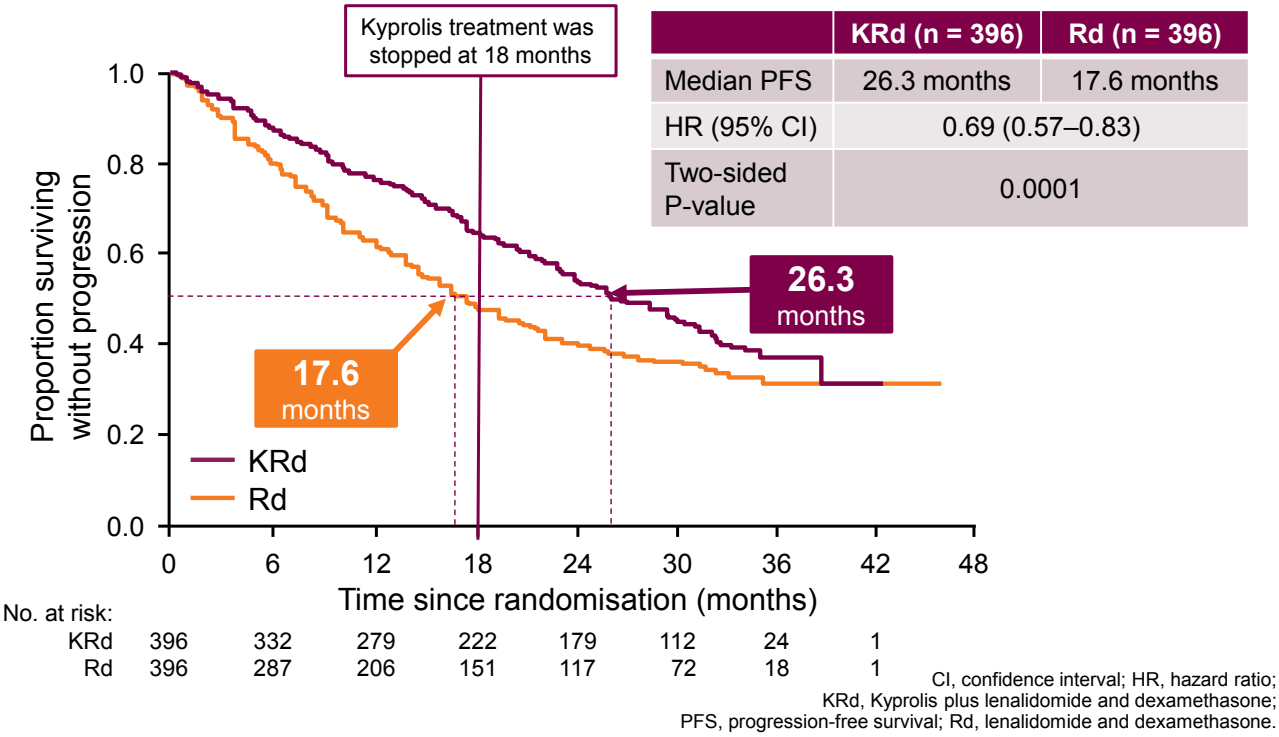
另一個重要的蛋白酶抑制劑名為 carfilzomib，相較於 bortezomib 及 ixazomib，carfilzomib 是貨真價實的新一代藥物，因為其對蛋白酶的抑制作用不可逆，因此療效也比上一代藥物更優越。ASPIRE 試驗比較了 KRd (carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone) 與 Rd 的療效，值得關注的是治療組病患自第 18 個週期後就不再接受 carfilzomib(圖一)，經過後續長時間追蹤觀察後，發現 KRd 治療能顯著改善 PFS (第 18 個月風險比 [hazard ratio, HR] 為 0.55，圖二)[14]，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



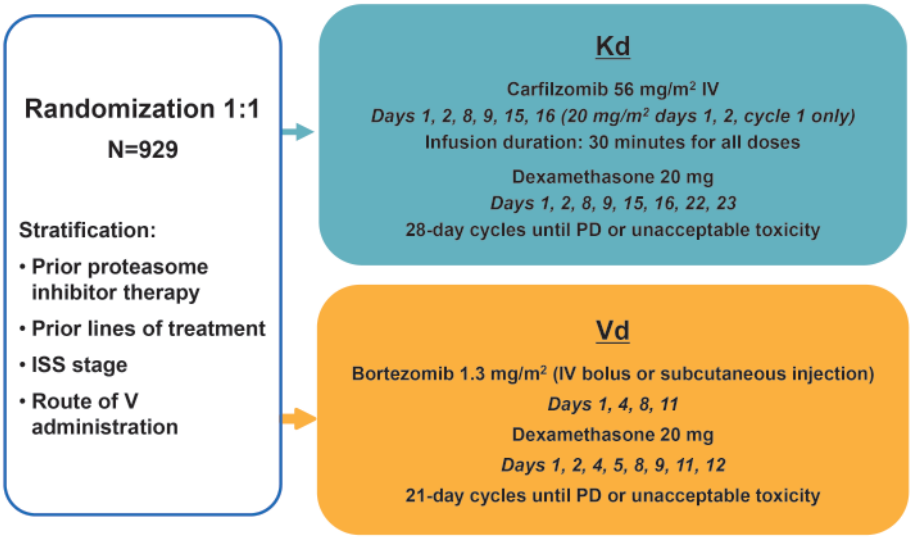

Stewart AK, et al. Presented at ASH 2017 (Abstract 743), oral presentation

**圖一 .ASPIRE 試驗設計**



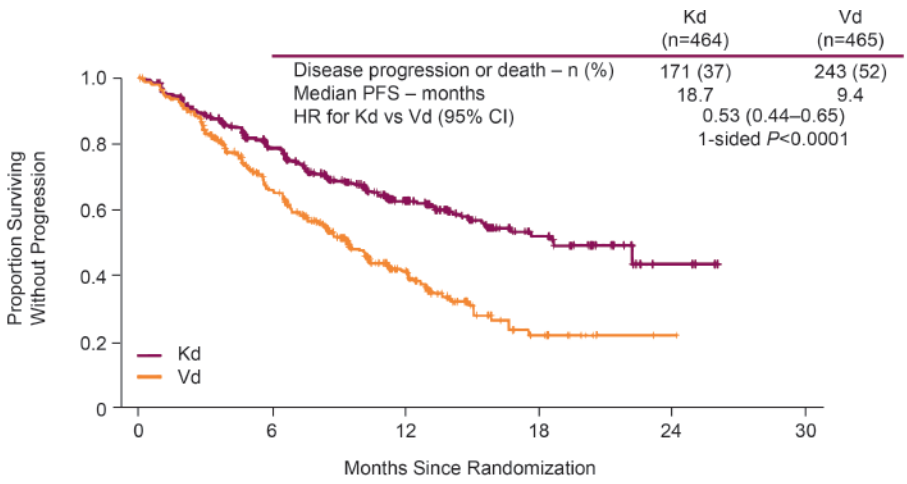

**圖二 .ASPIRE 試驗結果：PFS**

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/m$^2$) 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 可做為歷經 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.

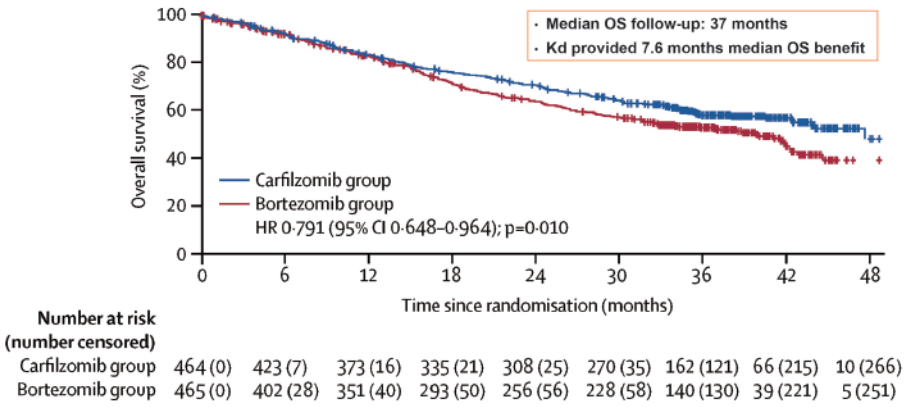
**圖三 .ENDEAVOR 試驗設計**




- **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**




**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/m$^2$ 而 Kd 卻是 56 mg/m$^2$，且有人很擔心 56 mg/m$^2$ 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/m$^2$ 或 56 mg/m$^2$ 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. Lonal 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.

特別專題

# 多發性骨髓瘤使用不可逆蛋白酶體抑制劑的最佳化治療

林建廷[1,2]

[1]台成幹細胞治療中心，臺北，台灣
[2]台大醫院內科部血液科，臺北，台灣

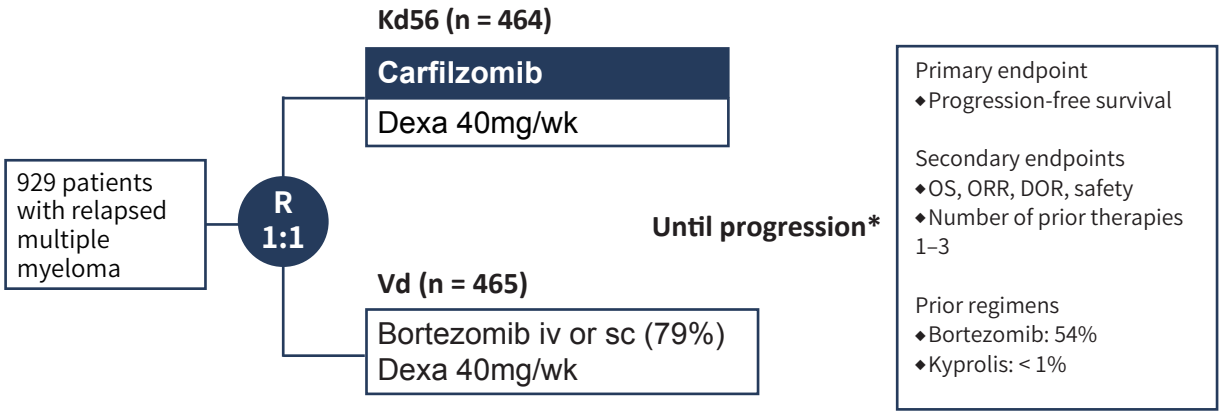
現今有許多新藥物可用於治療復發 / 難治多發性骨髓瘤 (relapsed / refractory multiple myeloma，rrMM)，根據整合分析文獻的報告可知幾種受到矚目的藥物，包括在不同藥物併用方式下都展現出優異療效的 daratumumab 與 carfilzomib，以及表現雖不如前兩者亮眼，效果也還算不錯的 ixazomib 和 elotuzumab [1]，而本文即將介紹的藥物就是 carfilzomib。

在 MM 細胞蛋白酶體中，β 次單元是許多蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor，PI) 作用的目標，而目前所知 β5 是其中最關鍵的位置，如果藥物能精準作用於此將能發揮最大功效，而 carfilzomib 的作用機轉就是抑制 β5 次單元且此效應為不可逆。若對目前較易取得的 3 種 PI：bortezomib、ixazomib 和 carfilzomib 進行比較，會發現 carfilzomib 是唯一一種作用不可逆的藥物，可預期效果應該最強，但給藥途徑只有靜脈注射一種，使用上不如可經皮下注射給藥的 bortezomib 及口服的 ixazomib 方便；在副作用方面，carfilzomib 造成的周邊神經病變嚴重度遠低於早期推出的 bortezomib，但卻有其獨特的心臟毒性問題 [2]，須謹慎面對。

## 壹、試驗證實各種 Carfilzomib 給藥方式皆能有效改善病患 PFS [3,5,6]

第一個要介紹的試驗是 ENDEAVOR，試驗設計如圖一，對象為尚未完全產生 bortezomib 抗藥性的 rrMM 病患，受試者分別接受 bortezomib + dexamethasone (Vd) 或 carfizomib + dexamethasone (Kd56) 治療，直到疾病惡化為止 [3]。試驗結果顯示接受 Kd 治療的病患不僅在極佳部分緩解 (very good partial response，VGPR) 或完全緩解 (complete remission，CR) 比率上皆顯著高於 Vd 組，產生治療反應時間也非常快 ( 中位數 1.1 個月 )；Kd 組受試者的無惡化存活期 (progression free survival，PFS) 表現亦顯著優於 Vd 組 ( 圖二 ) [3]。值得一提的是在次族群分析發現細胞遺傳學高風險病患亦較傾向適合 carfilzomib 治療 (hazard ratio [HR] 0.65, 95% confidence interval [CI] 0.45-0.92)，有鑑於目前還沒有特別適合此族群的藥物出現，這項結論可說提供了相當實用的治療選擇指引 [3]。

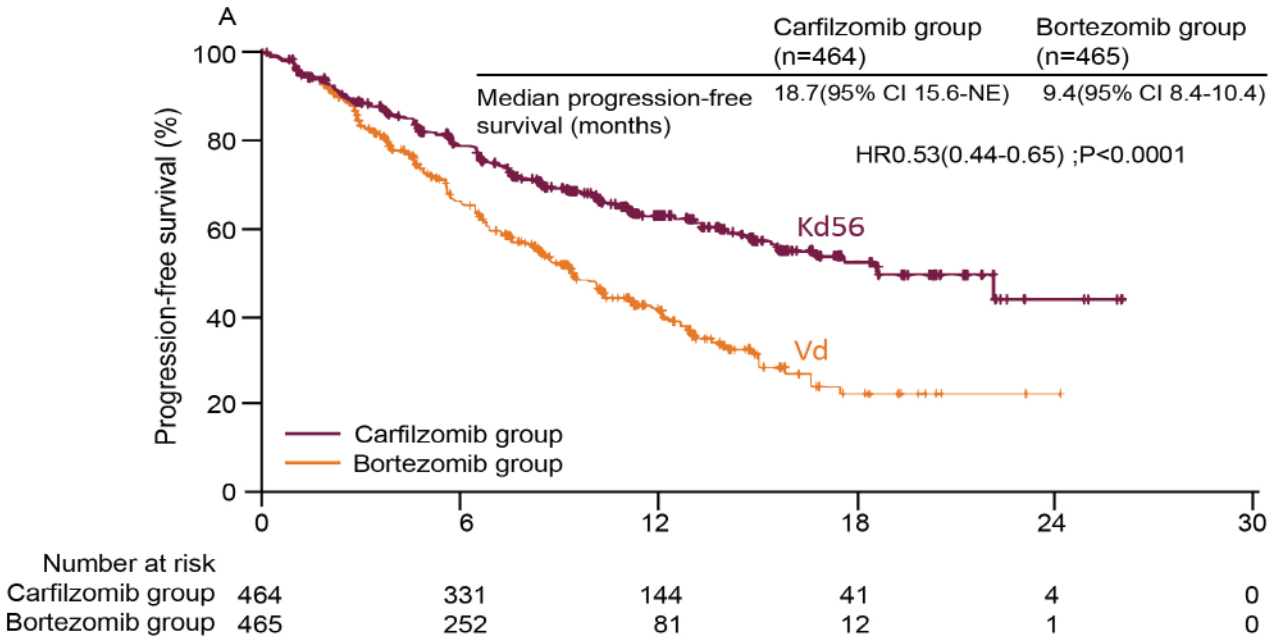
通訊作者 : 林建廷 醫師
電話 : 886-2-2312-3456
地址 : 100 台北市中正區中山南路七號




◆ Kd regimen (28-day cycle):
◆ -Kyprolis 20 mg/m² on days 1 and 2 of Cycle 1, then 56 mg/m² given thereafter (30 min IV infusion) on days 1, 2, 8, 9, 15, 16,
◆ -dexamethasone (20 mg oral or IV infusion) on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23;

◆ Vd regimen (21-day cycle):
◆ -Bortezomib (1.3 mg/m²; 3–5s IV bolus or sc injection) on days 1, 4, 8, 11
◆ -dexamethasone (20 mg oral or IV infusion) on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

**圖一 .ENDEAVOR 試驗設計**

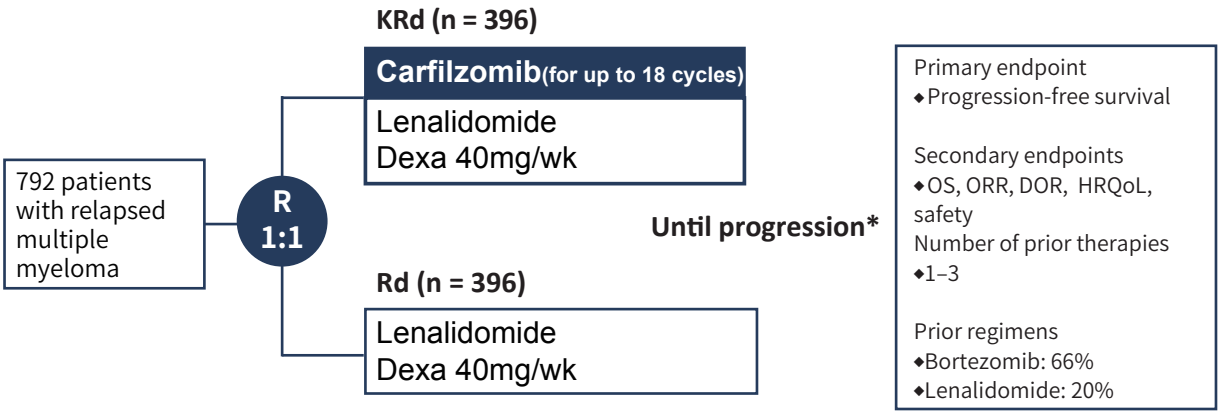



**圖二 .ENDEAVOR 試驗 PFS 結果**

在不良反應方面，Kd 組發生第二級以上周邊神經病變的比例確實遠低於 Vd 組 (6% vs 32%, P < 0.0001)，不過問題在於 Kd 組高血壓的發生率高出 Vd 組許多 (13.8% vs 4.4%)，且心衰竭的發生率也有較高的趨勢 (2.4% vs 0.9%)[4]，本文後續將再進一步討論臨床上應如何面對此情況。

接下來要介紹 3 藥併用的試驗 ASPIRE。ASPIRE 的目的是比較 carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone (KRd) 與 lenalidomide + dexamethasone (Rd) 的療效，對象為無法單用 lenalidomide 治療的 rrMM 病患，試驗設計如圖三[6]；本次採用的 carfilzomib 給藥方式與前兩個試驗又不太一樣，為每週期第 1、2、8、9、15、16 天給予 27mg/m$^2$，給藥到疾病惡化為止[6]。試驗結果發現 KRd 組受試者達到 CR ( 甚至嚴格 CR [stringent complete remission，sCR])、VGPR 比率都顯著高於 Rd 組，出現治療反應時間也相當快，中位數為 1 個月，兩組的 PFS 亦出現顯著差異 ( 圖四 )；針對細胞遺傳學高風險次族群進行 PFS 分析比較的結果雖然未達統計顯著意義 (HR 0.7, 95% CI 0.43-1.16)，但就圖形與數字上來看感覺還是有差距的 (KRd 與 Rd 組 PFS 分別為 23.1 個月和 13.9 個月 )[6]，可能是因人數過少導致無法顯現出統計學顯著差異。

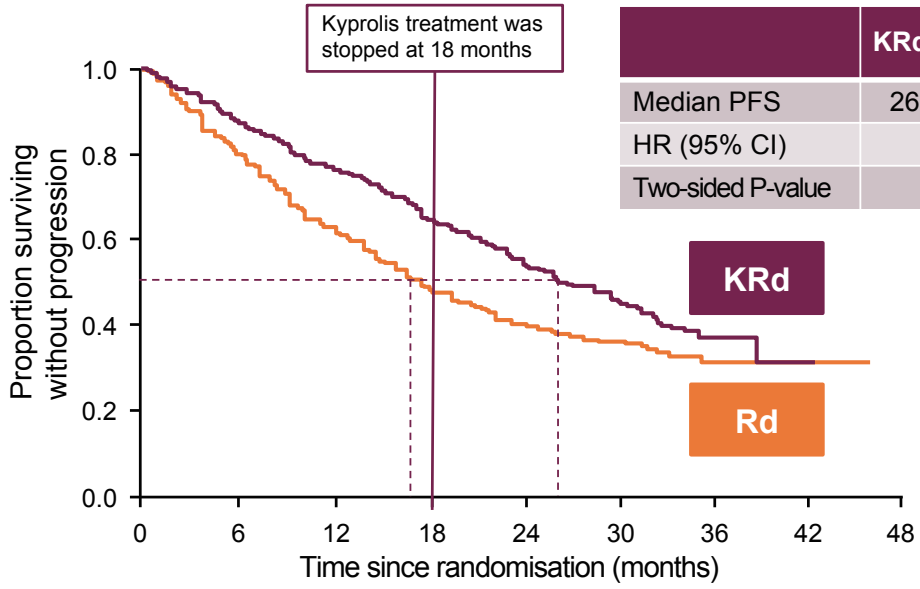
在安全性方面 KRd 組的高血壓與心衰竭發生率仍略高於 Rd 組，而周邊神經病變發生率則不相上下，代表加上 carfilzomib 並不會增加周邊神經病變發生的機會，另一方面，KRd 治療組由於疾病控制佳，病患的生活品質也呈現出較佳的趨勢[6]。




Regimens (per 28-day cycle):
lenalidomide: 25 mg on Days 1－21;
dexamethasone: 40 mg on Days 1, 8, 15, 22;
carfilzomib Cycles 1－12:27 mg/m$^2$ IV on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m$^2$ IV on Days 1 and 2 of Cycle 1 only);
carfilzomib Cycles 13－18: 27 mg/m$^2$ IV on Days 1, 2,15, 16;

Rd was continued after Cycle 19

**圖三 .ASPIRE 試驗設計**

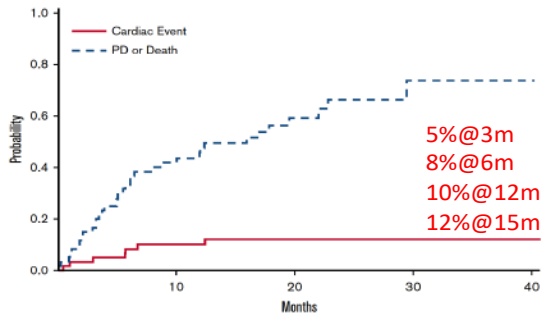



| | KRd (n = 396) | Rd (n = 396) |
|---|---|---|
| Median PFS | 26.3 months | 17.6 months |
| HR (95% CI) | 0.69 (0.57–0.83) | |
| Two-sided P-value | 0.0001 | |

**圖四 .ASPIRE 試驗 PFS 結果**

## 貳、治療早期頻繁檢查有機會控制 Carfilzomib 的心血管不良反應

針對 carfilzomib 的心血管不良反應，整合分析前述 2 項臨床試驗資料顯示治療組病患發生較嚴重心衰竭的比率約為 2.7%，相較於控制組之發生勝算比 (odds ratio) 為 3.22[7]，確實是個不容忽視的問題。另一項納入 60 位病患的試驗則進一步以用藥後心臟超音波左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction，LVEF) 下降超過 20% 作為 carfilzomib 相關心衰竭的定義，發現在給藥前期發生此現象的可能性較高 ( 圖五 ) 且已知患有任何心血管疾病的病患發生風險似乎較大 (23.5% vs 7%)，建議在治療初期頻繁追蹤心臟超音波或 pro-BNP ( 上升中位數為 2412 pg/mL) [8]，如發現異常則應考慮停藥。




**圖五 .LVEF 下降超過 20% 的累積發生率**

綜合各種資訊，我個人治療 MM 病患的用藥順序如表一，對於與 Rd 相同治療階段的藥物選擇順序上目前還沒有定論，不諱言實務上可能要根據健保給付或藥價等考量做決定。總結來說，carfilzomib 是一種作用不可逆的 PI，不論以雙藥或 3 藥併用方式都顯示出卓越療效，讓病患能有更好的 CR 與 PFS 表現；給藥方式與劑量上由於 2 個主要試驗的作法都不同，可能要由臨床醫師個別評估哪一種方法最適合病患，並須積極頻繁追蹤心臟超音波或 pro-BNP，以避免產生嚴重心臟不良反應。

| mAb | PI | Imids | Steroid | Others |
|---|---|---|---|---|
| Daratumumab | Bortezomib | Thalidomide | Dexamethasone | Bendamustine |
| Elotuzumab | Carfilzomib | Lenalidomide | | Lipo-Dox |
| | Ixazomib | Pomalidomide | | Anti-BCMA CART |

**表一 .MM 病患治療流程參考**

## 參、Q & A

**1. 如果 carfilzomib 的作用是不可逆的，該如何解釋其藥物毒性卻比 bortezomib 低？又其藥物毒性是否會累積？**

A：雖然目前普遍的說法都認為 PI 的作用機轉是抑制下游的 NF-κB，但或許不全然是事實，因為臨床上從來不見有人以監測此蛋白來評估治療反應，這樣比較能解釋為何同為 PI 的 carfilzomib 與 bortezomib 在藥物不良反應表現上會相差這麼多。另有一說則認為心臟的修復與再塑造等過程相當仰賴 NF-κB，因此在 carfilzomib 強力影響下確實有可能造成較嚴重的心血管不良反應。

**2. 關於表一的治療流程，臨床上會傾向直接使用 KRd 3 藥併用，還是會順序性先後使用 Rd 與 Kd ？**

A：目前針對這些藥物組合的使用還沒有優先順序上的共識，目前健保只給付 Rd 是一個優先使用的關鍵，選用其他藥物時就得考量是否能取得給付或自費藥價等問題。當然如果病患有特殊需求，像是不能接受打針者就毫無疑問只能選 ixazomib，此外對細胞遺傳學高風險族群來說或許還是 PI 的效果比較值得信賴。

也有其他專家提出 ENDEAVOR 試驗次族群分析結果顯示對 lenalidomide 有抗藥性的病患亦不特別適合 carfilzomib 治療[3]，考量到許多台灣病人都會持續用 lenalidomide 直到出現抗性為止，後續再用 Kd 效果就很有限，加上 KRd 的效果絕對顯著優於 Kd，因此建議還是及早使用 KRd 比較恰當。

# 參考文獻


1. van Beurden-Tan CHY, et al. J Clin Oncol 2017;35:1312–19.
2. Muz B, et al. Dove Express, 2016;10:217-26.
3. Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2016;17:27–38.
4. Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2017;18: 1327–37.
5. Moreau P, et al. Lancet Oncol 2018;19: 953–64.
6. Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142-52.
7. Zhao F, et al. Drug Des Devel Ther. 2018;12:1525-31.
8. Dimopoulos MA, et al. Blood Adv. 2017;1(7):449-54.

特別專題

# 多發性骨髓瘤在移植後復發的最佳化治療

Jin Seok Kim [1]

[1] Yonsei 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

| THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA[n] | |
|---|---|
| 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[p,r] | • Pomalidomide[w]/cyclophosphamide/dexamethasone |
| • Daratumumab[p]/pomalidomide[v]/dexamethasone | • Pomalidomide[w]/dexamethasone[t](category 1)[i] |
| • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone | • Pomalidomide[w]/bortezomib/dexamethasone |
| | • Pomalidomde[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 ) 病患有顯著療效 ( 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]。

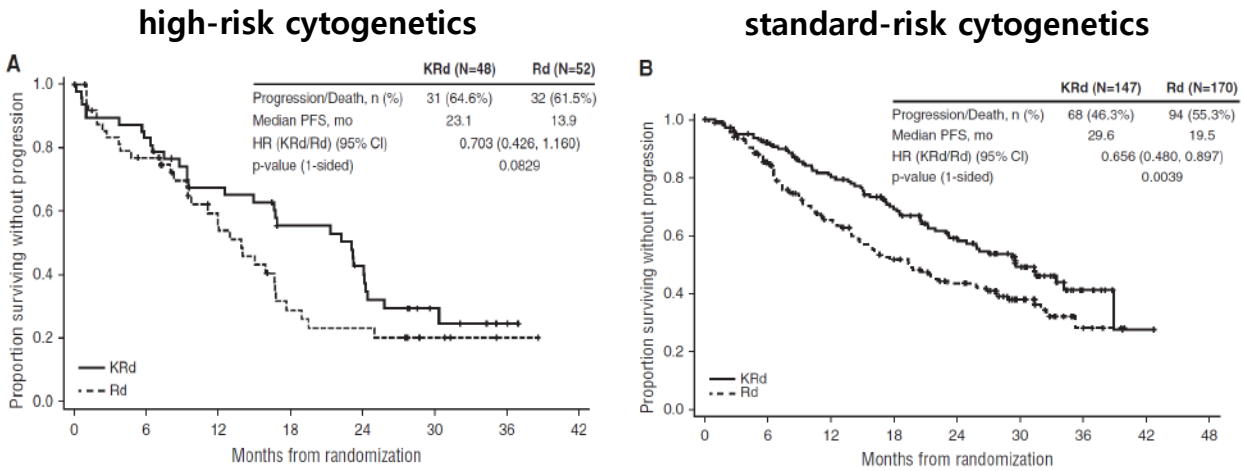
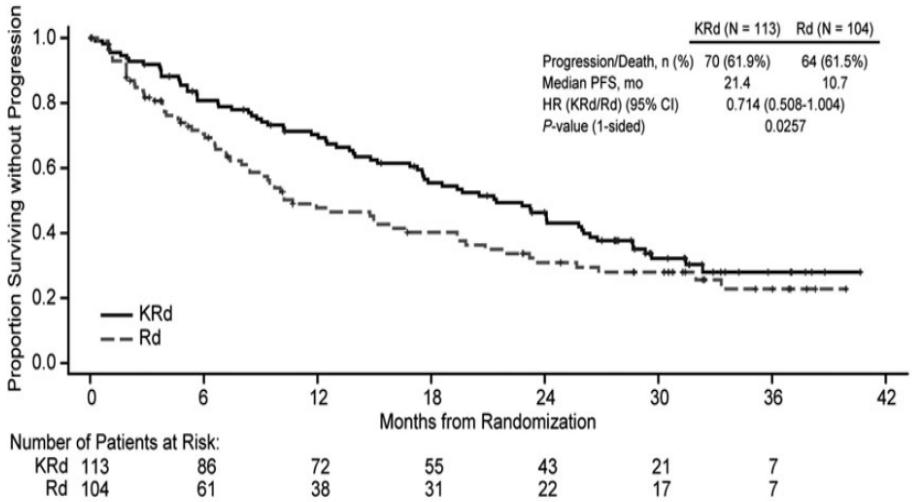



**Table 4. Efficacy by specific cytogenetic abnormality at baseline (high-risk subgroup)**

| Cytogenetic abnormality | High-risk subgroup | | | |
|---|---|---|---|---|
| | t(4;14) Only | | del(17p) Only in ≥60% of plasma cells | |
| | KRd (n = 30) | Rd (n = 25) | KRd (n = 13) | Rd (n = 13) |
| PFS, median mo | 23.1 | 16.7 | 24.5 | 11.1 |
| ORR, n (%)* | 24 (80.0) | 18 (72.0) | 10 (76.9) | 6 (46.2) |

*Determined 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？**

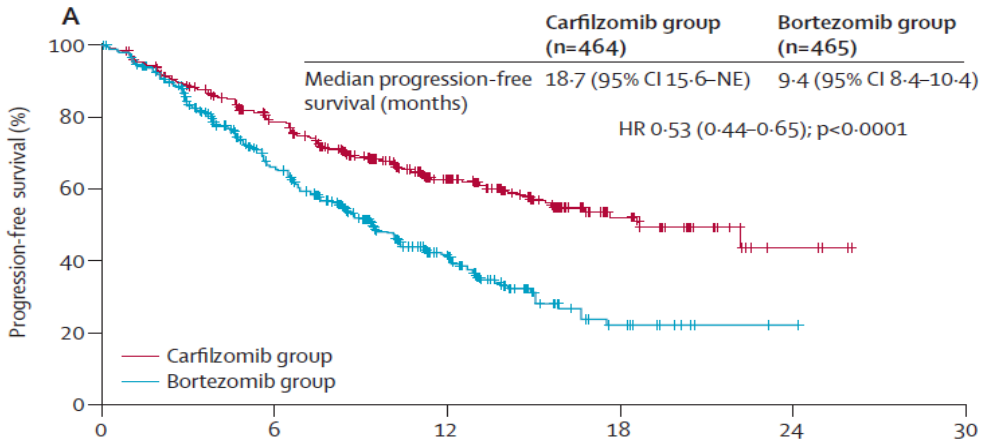
1) Bortezomib + dexamethasone (Vd)
2) Carfilzomib + dexamethasone (Kd)

3) Pomalidomide + dexamethasone
4) Pomalidomide + dexamethasone + cyclophosphamide
5) Pomalidomdie + 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**

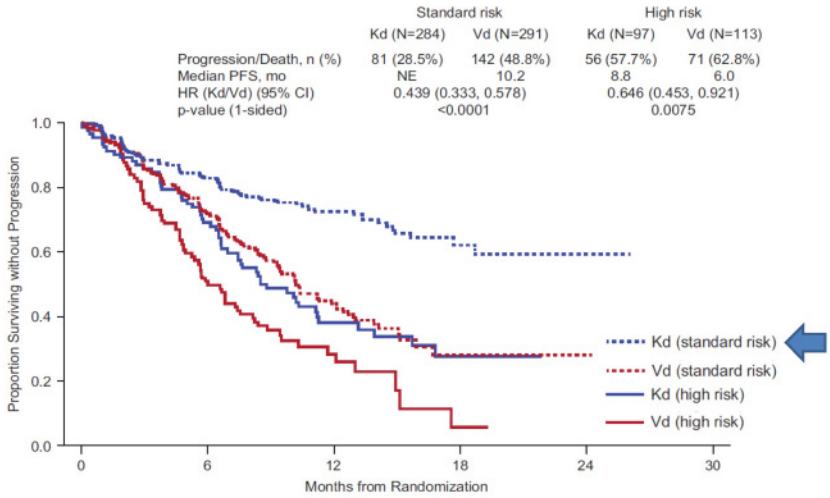
| | Kd (n=250) | Vd (n=252) |
|---|---|---|
| Median PFS, mos | 15.6 | 8.1 |
| HR (Kd/Vd) (95% CI) | 0.562 (0.435–0.726) | |
| *P* value (1-sided) | <0.0001 | |

**圖三 .ENDEAVOR 試驗所有受試者 PFS 結果**

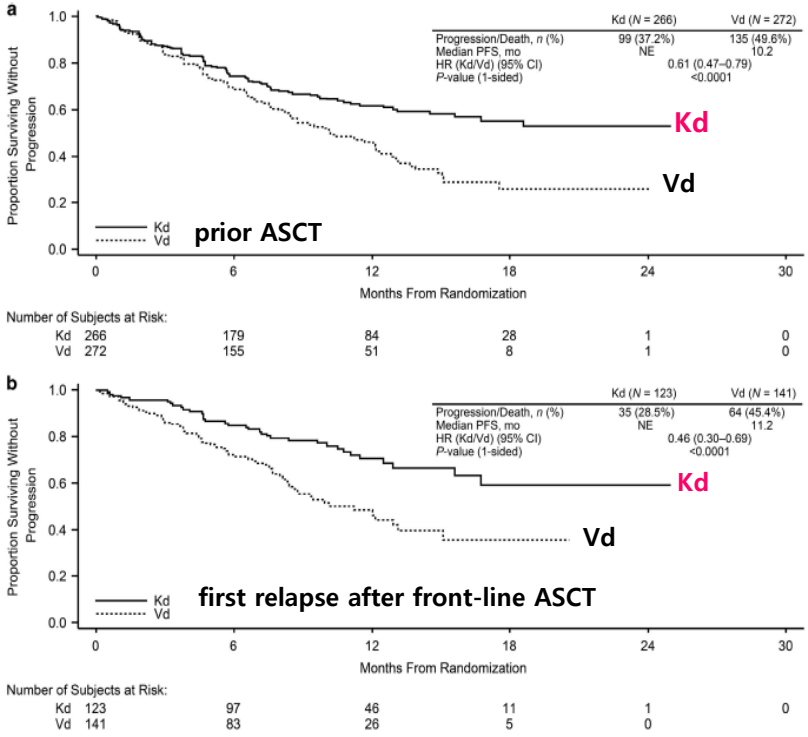
於接受 ASCT 後復發病患的效果也顯著優於 Vd（圖五）。根據上述研究結果，欲選擇 PI 時可優先考慮 carfilzomib。

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**<br>(Median PFS for 1 prior line; 22.2) | **16.7** | **NE**<br>1 Yr PFS;71%<br>(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. Orlowski RZ, et al. J Clin Oncol. 2007;25(25):3892-901.
8. Orlowski 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.

**凱博斯凍晶注射劑 KYPROLIS® (carfilzomib) for injection**

衛部藥輸字第 027068 號

**適應症：Kyprolis 與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用可治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型多發性骨髓瘤成年病人。**

**建議劑量：**Kyprolis 與 Lenalidomide 以及 Dexamethasone 併用：在與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用的療法中，每週連續兩天靜脈輸注 Kyprolis，輸注時間 10 分鐘，持續三週輸注後休息 12 天。每 28 天為一個用藥療程。第 1 個療程的第 1、2 天給予 Kyprolis 的建議起始劑量 20 mg/m$^2$，若病人可以耐受此劑量，則在第 1 個療程第 8 天增加劑量至 27 mg/m$^2$，從第 13 個療程開始取消療程中第 8、9 天的 Kyprolis 用藥，第 18 個療程後停用 Kyprolis。在每個 28 天療程的第 1-21 天給予口服 lenalidomide 25 mg，以及在第 1、8、15 與 22 天時給予口服或靜脈輸注 dexamethasone 40 mg。依據毒性來調整劑量。輕度或中度肝功能不全病人需降低 25% Kyprolis 劑量。重度肝功能不全病人尚無給藥劑量建議。

**警語及注意事項：**1. 心臟毒性：給藥後曾發生新生的或惡化既有的心臟衰竭、限制型心肌病變、心肌缺血以及心肌梗塞等，包括致死案例。有些事件發生於基線時心室功能正常的病人。2. 急性腎衰竭：曾有使用 Kyprolis 出現急性腎衰竭的病例。病人使用 Kyprolis 出現腎功能不全的不良反應（包括腎衰竭）比率大約是 10%。3. 腫瘤溶解症候群：曾有使用 Kyprolis 出現致死的腫瘤溶解症候群 (TLS) 病例。多發性骨髓瘤合併高腫瘤負荷的病人出現 TLS 的風險較高。4. 肺毒性：使用 Kyprolis 的病人中，曾有少於 1% 的病人出現急性呼吸窘迫症候群 (ARDS)、急性呼吸衰竭以及急性瀰漫性浸潤肺病變等，其中有些不良反應是致命性的。5. 肺高血壓：使用 Kyprolis 的病人中，約有 1% 的病人曾有肺動脈高血壓的報告。6. 呼吸困難：使用 Kyprolis 的病人中，有 28% 的病人曾有呼吸困難的報告。7. 高血壓：曾有使用 Kyprolis 的病人出現高血壓，包括高血壓危象與高血壓急症的報告。8. 靜脈血栓：曾觀察到使用 Kyprolis 的病人出現靜脈血栓事件（包括深部靜脈血栓與肺栓塞）。9. 輸注反應：使用 Kyprolis 的病人曾出現各種輸注反應，這些反應可能在 Kyprolis 給藥後立即出現或給藥後 24 小時才出現。10. 出血：使用 Kyprolis 治療的病人，曾出現致死或嚴重的出血案例。出血可能為自發性，顱內出血可能在沒有外傷的情況下發生。11. 血小板低下：Kyprolis 會造成血小板低下，在每 28 天用藥療程的第 8 天至第 15 天之間會出現血小板低點，通常在下個療程開始前血小板數會恢復到基線值。12. 肝毒性與肝衰竭：Kyprolis 治療期間曾有包括死亡事件在內的肝衰竭提報 (< 1%)。13. 血栓性微血管病變：Kyprolis 治療期間曾有血栓性微血管病變，包含血栓性血小板低下性紫斑或出血性尿毒症候群 (TTP/HUS) 的報告。部分事件導致死亡。14. 可逆性後腦病變症候群：Kyprolis 治療期間曾有可逆性後腦病變症候群 (PRES) 的案例報告。15. 胚胎毒性：依據 Kyprolis 的作用機轉與動物實驗所見，孕婦使用 Kyprolis 可能會造成胎兒傷害。

**不良反應：**在臨床試驗中發生率在 10% 或 10% 以上的不良反應，包括血液與淋巴系統問題 [ 貧血、嗜中性球低下、血小板低下 ]；胃腸問題 [ 腹瀉、便秘、噁心 ]；一般性問題與注射部位問題 [ 疲勞、發燒、周邊水腫、無力 ]；各種感染 [ 上呼吸道感染、鼻咽炎、氣管炎、肺炎 ]；代謝與營養問題 [ 低血鉀、低血鈣、高血糖 ]；骨骼肌與結締組織問題 [ 肌肉痙攣 ]；神經系統問題 [ 周邊神經病變 ]；精神問題 [ 失眠 ]；呼吸道、胸腔與縱膈腔問題 [ 咳嗽、呼吸困難 ]；皮膚與皮下組織問題 [ 皮疹 ]；血管問題 [ 靜脈栓塞與血栓事件、高血壓 ]。上市後曾有新增下列不良反應報告：出血性尿毒症候群 (HUS)、胃腸道穿孔、心包膜炎。其他不良反應請詳見完整仿單。

產品相關資訊可諮詢 MedInfo.JAPAc@amgen.com 或 0080-1611-483；產品相關不良反應，請通報 Safety-Taiwan@amgen.com 或 0080-1611-483。

AMGEN®
台灣安進藥品有限公司

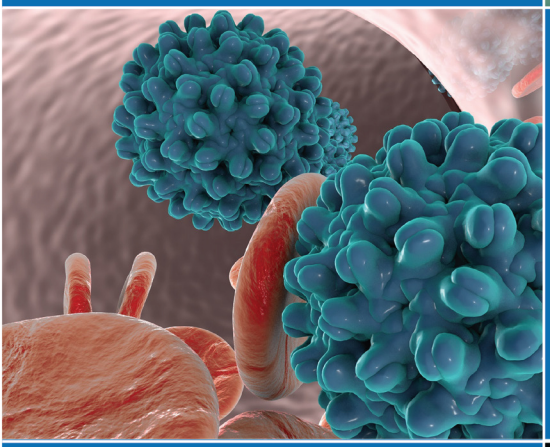
台北市 10596 松山區民生東路三段 133 號 5 樓
TEL: 0080 1611 483 FAX: 02-6602-1913
www.amgen.com.tw

凱博斯 Kyprolis® (carfilzomib) for Injection

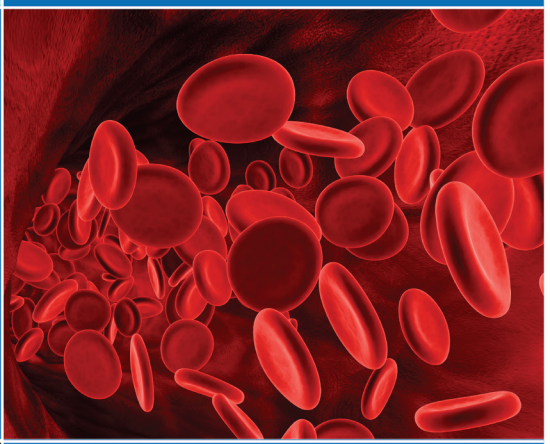
TW-00217-KYP-2017-Jul

Oncology/
Hematology

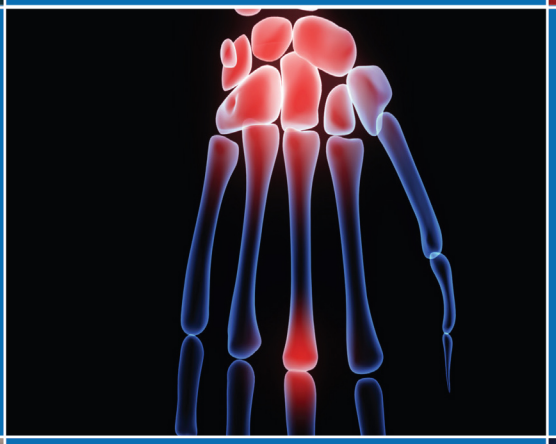
Inflammation



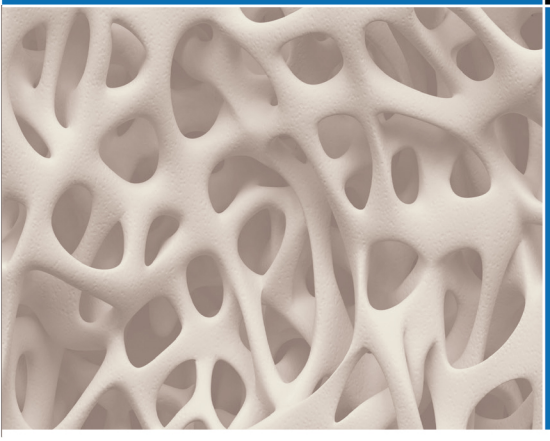
Cardiovascular
Disease



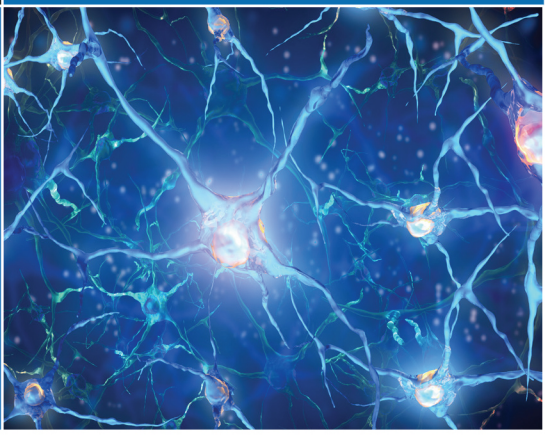
Bone Health



Neuroscience



Nephrology



AMGEN®

Pioneering Science Delivers Vital Medicines

AMG-TWN-VA&P-P-075-2018-AUG