



多發性骨髓瘤 MM 診療指引

前言：

本指引彙整多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma) 之流行病學、漿細胞癌症分類、藥物發展歷史，以及從新診斷一線至復發後的完整治療策略。內容涵蓋標靶療法、抗體療法、後線免疫療法的詳細建議，並收錄關鍵臨床試驗數據與副作用管細節，旨在提供醫療專業人員最詳盡的決策輔助。

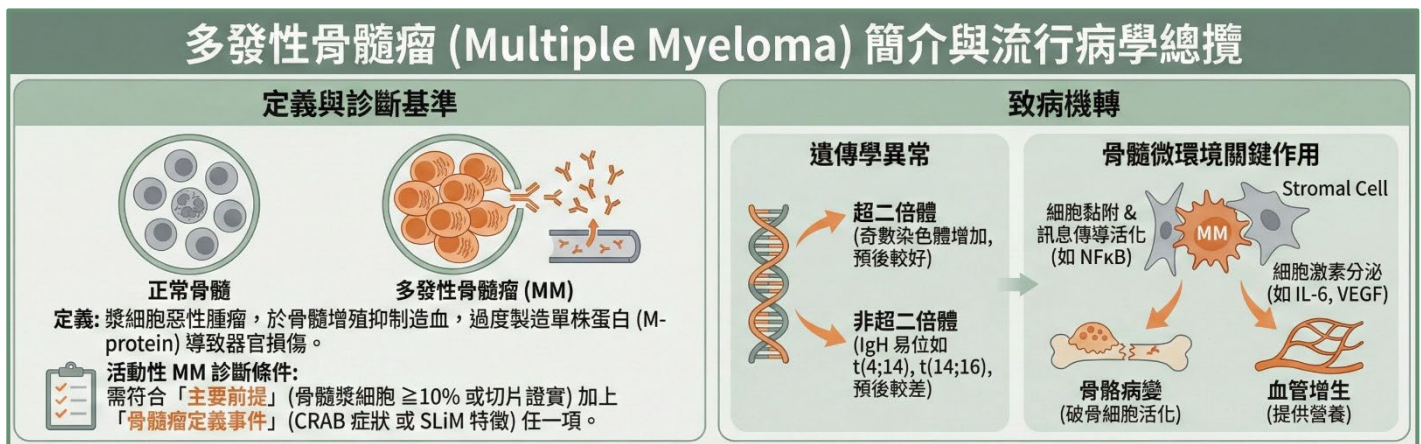
目錄：

第一章、多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma) 簡介與流行病學	2
第二章、漿細胞癌症的介紹與多發性骨髓瘤的風險分群	6
第三章、多發性骨髓瘤 (MM) 的臨床評估與檢查	11
第四章、新診斷多發性骨髓瘤的初始治療考量	16
第五章、適合移植候選者的一線療法 (HCT Candidates)	24
第六章、不適合移植患者的一線療法 (HCT Ineligible)	28
第七章、一線治療後的療效評估與監測	31
第八章、造血幹細胞移植 (Hematopoietic Cell Transplantation)	34
第九章、維持治療 (Maintenance Therapy)	38
第十章、復發/難治性(Relapsed/Refractory)多發性骨髓瘤治療	41
第十一章、接受過三線以上治療後的建議療法	49
第十二章、支持性療法	54
結論	57

第一章、多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma) 簡介與流行病學

1.1 多發性骨髓瘤定義

- **骨髓與漿細胞的關聯**。骨髓則是骨骼腔室內的造血組織，負責造血功能。骨髓提供了一個複雜的微環境，包含基質細胞、成骨細胞、破骨細胞以及漿細胞。漿細胞是 B 淋巴細胞分化的終端階段，不同的漿細胞負責產生多株免疫球蛋白。
- **多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM)** 是一種漿細胞 (plasma cells) 的惡性腫瘤。惡性漿細胞於骨髓增殖，抑制正常造血空間；另一方面，過度製造的單株免疫球蛋白 (monoclonal protein，簡稱 M-protein)，將影響血液與腎臟等器官，造成相對應的器官損傷。⁽¹⁾
- **多發性骨髓瘤的診斷**。多發性骨髓瘤是具活動性的漿細胞惡性腫瘤。其診斷條件須符合主要前提條件以及骨髓瘤定義事件 (Myeloma-Defining Events, MDE) 的兩種特徵任一項。(詳細的診斷標準會於第二章介紹)
 - **主要前提條件**。骨髓漿細胞比例 $\geq 10\%$ 或切片證實為骨外漿細胞瘤或骨漿細胞瘤。
 - **骨髓瘤定義事件** 包括兩類。第一是疾病已發展成有 CRAB (Hypercalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesion) 任一症狀。其二是 SLiM (Sixty, Light chain ratio ≥ 100 , MRI > 1 focal lesion) 生物標記特徵。



1.2 致病機轉：遺傳學與微環境

1.2.1 遺傳與細胞遺傳學異常⁽²⁾

多發性骨髓瘤具有複雜且異質的細胞遺傳學異常，主要可分為兩種：

- **超二倍體 (Hyperdiploid)**: 約 55-60% 的患者屬於此類，特徵為奇數染色體 (如 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21) 的增加，通常預後較好。

- 非超二倍體 (Non-hyperdiploid)：與免疫球蛋白重鏈 (IgH) 基因易位有關。常見包括：
 - t(11;14)：導致 cyclin D1 過度表現，預後較佳。
 - t(4;14)：導致 FGFR3 和組蛋白甲基化酶 NSD2/MMSET 失去調節，預後較差。
 - t(14;16)：導致 MAF 致癌基因失去調節，預後較差。

1.2.2 骨髓微環境的關鍵作用

骨髓微環境對於 MM 細胞的生長、生存及抗藥性至關重要：

- 細胞黏附：MM 細胞透過黏附分子 (如 VLA4, ICAM1, Syndecan-1) 與骨髓基質細胞 (BMSCs) 或細胞外基質蛋白結合。這種黏附作用會誘導 p27 蛋白上調並活化 NFκB，使癌細胞對傳統化療產生抗性。
- 細胞激素分泌：黏附作用會觸發骨髓基質細胞分泌多種細胞激素，包括 IL-6 (主要的生長因子)、IGF1、VEGF 和 TNFα。

1.2.3 訊號傳導與生存機制

骨髓瘤細胞與周圍細胞分泌的細胞激素促進生長相關反應：

- **NFκB 的角色**：轉錄因子 NFκB 的活化不僅增加細胞激素分泌，還會上調黏附分子的表現，進一步加強 MM 細胞與微環境的結合。
- **主要訊息路徑**：活化 PI3K/Akt 路徑將促進生存；Ras/Raf/MEK/ERK 路徑將促進增殖；JAK2/STAT3 路徑則會促進生存與抗凋亡。
- **抗凋亡作用**：透過上調抗凋亡蛋白 (如 BCL-XL, MCL1 和 IAPs) 並活化端粒酶活性。

1.2.4 骨骼病變與血管增生

- 骨骼破壞 (溶骨性病變)：
 - 促進破骨細胞**：MM 細胞分泌 MIP1α 並誘導 BMSCs 產生 RANKL，活化破骨細胞。
 - 抑制成骨細胞**：MM 細胞分泌 DKK1、IL-3 和 HGF，抑制成骨細胞的成熟與分化。
- 血管增生：MM 細胞和 BMSCs 分泌血管新生因子 (如 VEGF、bFGF、HGF)，增加骨髓內的微血管密度，為腫瘤提供營養並促進其進展。

1.3 多發性骨髓瘤的特性與常見症狀

多發性骨髓瘤 (MM) 患者的症狀通常與以下因素相關，然而，少數患者可能無症狀，甚至沒有明顯的器官損傷，這類患者通常是因其他醫療需求進行例行檢查時，發現實驗室數值或放射影像異常才被診斷出來。(1)(3)

- 惡性漿細胞佔據骨髓空間並干擾正常造血功能。如貧血、白血球低下與感染等。

- 過多單株蛋白引起終點器官損傷。如腎功能障礙、骨病變、高血鈣及免疫功能障礙。
- 副蛋白 (paraproteins) 沈積在心臟、神經組織或其他軟組織。如類澱粉沉積症。



表 1 多發性骨髓瘤的臨床特徵: ⁽³⁾

類別/盛行率	病因	臨床徵象與症狀	併發症
骨骼破壞 (60~70%)	骨髓瘤分泌之 RANKL 過度活化蝕骨細胞	疼痛、骨折	脊髓壓迫、神經受壓引起的神經根痛或腦神經異常
高血鈣 (25~30%)	骨髓瘤分泌之 RANKL 過度活化蝕骨細胞	多尿、劇渴、噁心、嘔吐、便秘	嗜睡、意識狀態改變
腎衰竭 (20~30%)	M 蛋白或其輕鏈蛋白 造成腎小管損傷或沉積	噁心、嘔吐、虛弱、不適	難治性電解質異常、體液平衡異常
類澱粉沉積症 (5~20%)	骨髓瘤分泌之單株輕鏈 異常折疊，成為不溶性的沉積蛋白	巨舌、腕隧道症候群、自主神經病變 (如姿勢性低血壓)、下肢水腫	器官腫大與功能障礙 (如心衰竭、黃疸)
造血功能低下	骨髓空間被骨髓瘤細胞佔據，使正常血球生長速度受限	貧血、血小板低下	出血傾向
免疫球蛋白減少		反覆感染	肺炎
高黏滯綜合徵 (Hyperviscosity)	血液中 M 蛋白過高 (常發生在 IgG > 10 g/dL、IgA > 7 g/dL 或 IgM > 5 g/dL 時)	呼吸短促、頭痛、視覺障礙、意識改變	視網膜出血、鼻出血

神經系統症狀	由骨髓瘤壓迫到神經或類澱粉沉積所導致	麻木、半側偏癱、失禁和腸道功能障礙	周邊神經病變、脊髓壓迫、軟腦膜病變
--------	--------------------	-------------------	-------------------

1.4 多發性骨髓瘤流行病學特徵

- MM 是一種顯著的老年性疾病。NCCN 指引指出，MM 好發於 **65 至 74 歲**，其中位診斷年齡為 **69 歲**。於制定治療策略時，需考量老年患者的體能狀況與共病症。⁽¹⁾
- 台灣數據。根據國健署《癌症登記報告》與相關流行病學文獻顯示：⁽⁴⁾
 - **粗發生率**：每 10 萬人口 2.5 至 3.0 人。
 - **性別比例**：男性發生率顯著高於女性，男女性別比約為 1.5 : 1。
 - **好發年齡**：中位發病年齡約為 67 至 70 歲。

1.5 風險因子

- **年齡**：年齡是 MM 及其前驅病變 (MGUS、SMM) 的主要風險因子。⁽³⁾
- **病毒感染**：人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染被證實與骨髓瘤發病相關。
- **肥胖**。
- **環境暴露**：接觸特定化學致癌物，如橙劑 (Agent Orange) 已證實與 MGUS 有關。
- **高雪氏症 (Gaucher syndrome)**，這是一種溶質儲積症，與 MM 風險增加有關。
- **家族史**：雖然家族性 MM 存在，但在整體流行病學中佔比不高。

第二章、漿細胞癌症的介紹與多發性骨髓瘤的風險分群

2.1 漿細胞癌症的臨床分類

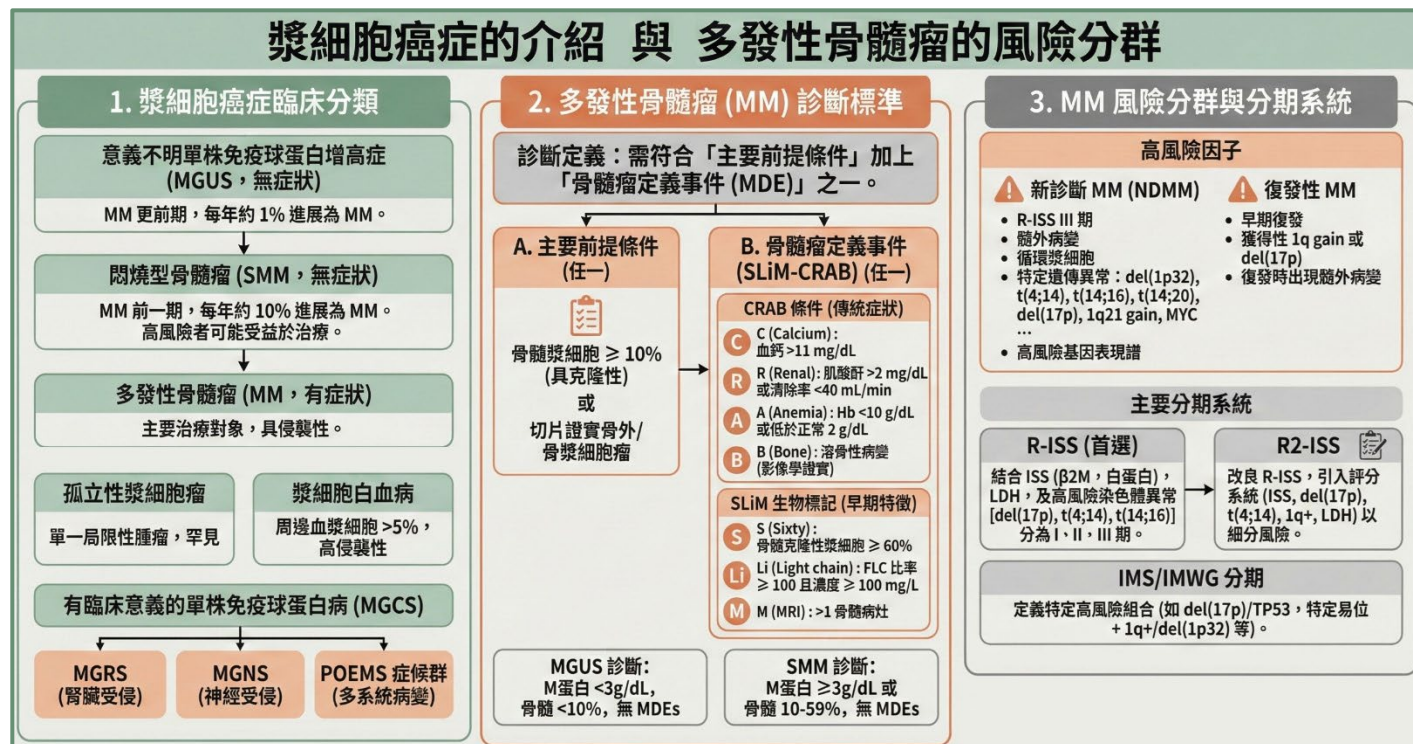
漿細胞癌症被分類為：

- 多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM, 有症狀)：本指引主要討論的治療對象。
- 悶燒型骨髓瘤 (Smoldering Myeloma, SMM, 無症狀)：為多發性骨髓瘤的前一期，每年約有 10% 的患者進展為 MM。部分高風險病人接受治療可能受益。
- 意義不明單株免疫球蛋白增高症 (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS, 無症狀)：為 MM 的更前期，每年約有 1% 的患者進展為 MM。
- 孤立性漿細胞瘤 (Solitary Plasmacytoma)：骨骼或軟組織中出現單一局限性惡性漿細胞腫瘤。此診斷極為罕見。
- 漿細胞白血病 (plasma cell leukemia)：周邊血液中出现 > 5% 的漿細胞。屬於罕見且具有高度侵襲性之癌症，常於診斷時已有髓外侵入 (如肝、脾、淋巴結腫大) 及嚴重的器官損傷。

此外，若 MGUS 患者伴隨與單株蛋白相關的器官功能障礙，可分類為**有臨床意義的單株免疫球蛋白病 (MGCS)**，例如：

- MGRS (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance)：腎臟受侵入。
- MGNS (Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance)：神經系統受侵入。
- POEMS 症候群：多發性神經病變、器官腫大、內分泌病變、M 蛋白、皮膚病變。

漿細胞癌症的介紹 與 多發性骨髓瘤的風險分群



2.2 多發性骨髓瘤 (MM) 診斷定義：主要前提條件與 SLiM-CRAB

根據國際骨髓瘤工作組 (IMWG), MM 的診斷需符合主要前提條件以及骨髓瘤定義事件 (Myeloma-Defining Events, MDE) 中的兩項之一。

主要前提條件, 患者必須符合以下兩者之一:

- 骨髓漿細胞 (BMPC) 比例 ≥ 10% (且證明具有克隆性)。
- 骨外漿細胞瘤或骨漿細胞瘤已經切片證實。

骨髓瘤定義事件 (MDE)。除了傳統的 CRAB 條件外, 2022 年的診斷標準還納入了 SLiM 生物標記特徵, 統稱為 SLiM-CRAB 特徵。此標準旨在於患者發生不可逆器官損傷前, 及早啟動治療。MM 患者必須符合以下兩項之一:

- CRAB 條件 (傳統標準):**
 - C (Calcium):** 血鈣升高 (>11 mg/dL)。
 - R (Renal):** 腎功能不全 (肌酸酐 >2 mg/dL 或肌酸酐清除率 <40 mL/min)。
 - A (Anemia):** 貧血 (血紅素 <10 g/dL 或低於正常值 2 g/dL)。
 - B (Bone):** 骨骼病變 (X 光、MRI 或 PET/CT 顯示一處或多處溶骨性病變)。
- SLiM 生物標記特徵:** 即使無 CRAB 症狀, 具備以下任一特徵者即被視為活動性 MM 並應接受治療:
 - S (Sixty):** 骨髓中克隆性漿細胞比例 ≥60%。

- **Li (Light chain)**：侵犯/未侵犯游離輕鏈比率 (involved/uninvolved FLC ratio) ≥ 100 ，且侵犯輕鏈濃度 ≥ 100 mg/L。
- **M (MRI)**：MRI 顯示超過一個骨髓病灶 (focal marrow lesion，非溶骨性)。

2.3 悶燒型骨髓瘤診斷 (SMM) 診斷標準與風險

- **診斷**：SMM 的診斷必須同時符合以下 3 項標準：
 - 血清 M 蛋白濃度 (IgG 或 IgA) ≥ 30 g/L
 - 骨髓克隆性漿細胞 10%至 59%
 - 無任何骨髓瘤定義事件 (No MDEs)：無 CRAB 症狀亦無 SLiM 生物標記。
- **SMM 風險評估 (Mayo 20/2/20 模型)**：一項針對 421 名患者的研究識別出三個關鍵風險因子。具有 2 個或更多因子的患者，其中位疾病進展時間 (TTP) 僅為 29 個月。
 - 骨髓漿細胞 $> 20\%$
 - 血清 M 蛋白 > 2 g/dL
 - FLC (free light chain) 比率 > 20
- **IMWG 擴展模型**：Mateos 等人分析 2004 名患者發現，除了上述 20/2/20 模型外，存在 **t(4;14)**, **t(14;16)**, **1q amp/gain** 或 **del(13q)** 也是獨立風險因子。若患者具備所有 3 個 20/2/20 因子加上其中一個遺傳異常，其 2 年進展風險高達 **67%**。

2.4 意義不明單株免疫球蛋白增高症 (MGUS) 診斷標準

- **診斷**：MGUS 的診斷必須同時符合以下 3 項標準：
 - 血清 M-蛋白濃度 (IgG 或 IgA) < 3.0 g/dL (30 g/L)。
 - 骨髓克隆性漿細胞比例 $< 10\%$ 。
 - 無任何骨髓瘤定義事件 (No MDEs)：無 CRAB 症狀亦無 SLiM 生物標記。

2.5 MM 風險分層 (Risk Stratification)

導致 MM 疾病進展或復發的高風險因子，對於預後及治療選擇至關重要。

新診斷 MM (NDMM) 高風險因子：

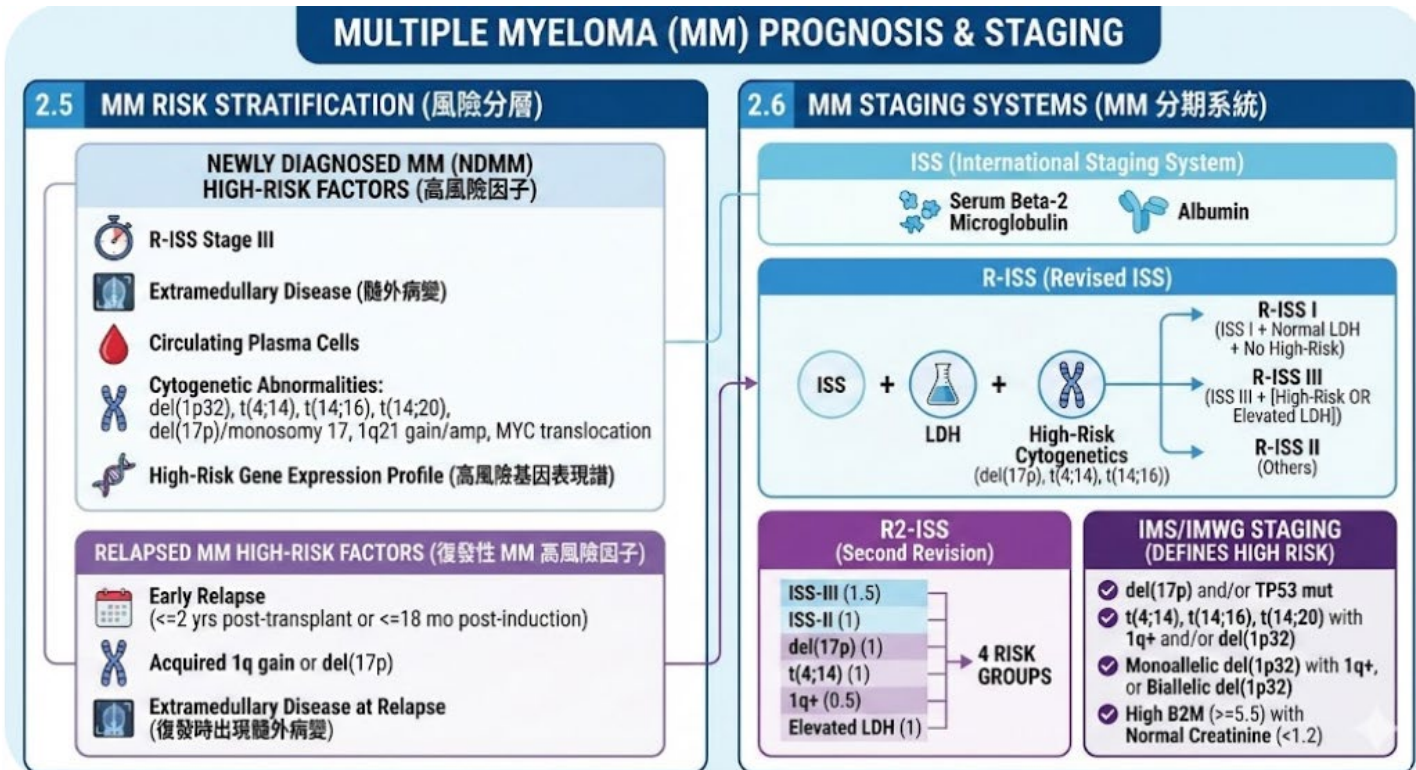
- R-ISS 分期為 III 期。
- 存在髓外病變 (Extramedullary disease)。
- 血液中存在循環漿細胞。
- 特定細胞遺傳學異常：**del(1p32)**, **t(4;14)**, **t(14;16)**, **t(14;20)**, **del(17p)/monosomy 17**,

1q21 gain/amplification, MYC translocation。

- 高風險基因表現譜。

復發性 MM 高風險因子：

- 初始治療後早期復發 (移植後 2 年內或非移植誘導治療後 18 個月內)。
- 獲得性 1q gain 或 del(17p)。
- 復發時出現髓外病變。



2.6 MM 分期系統

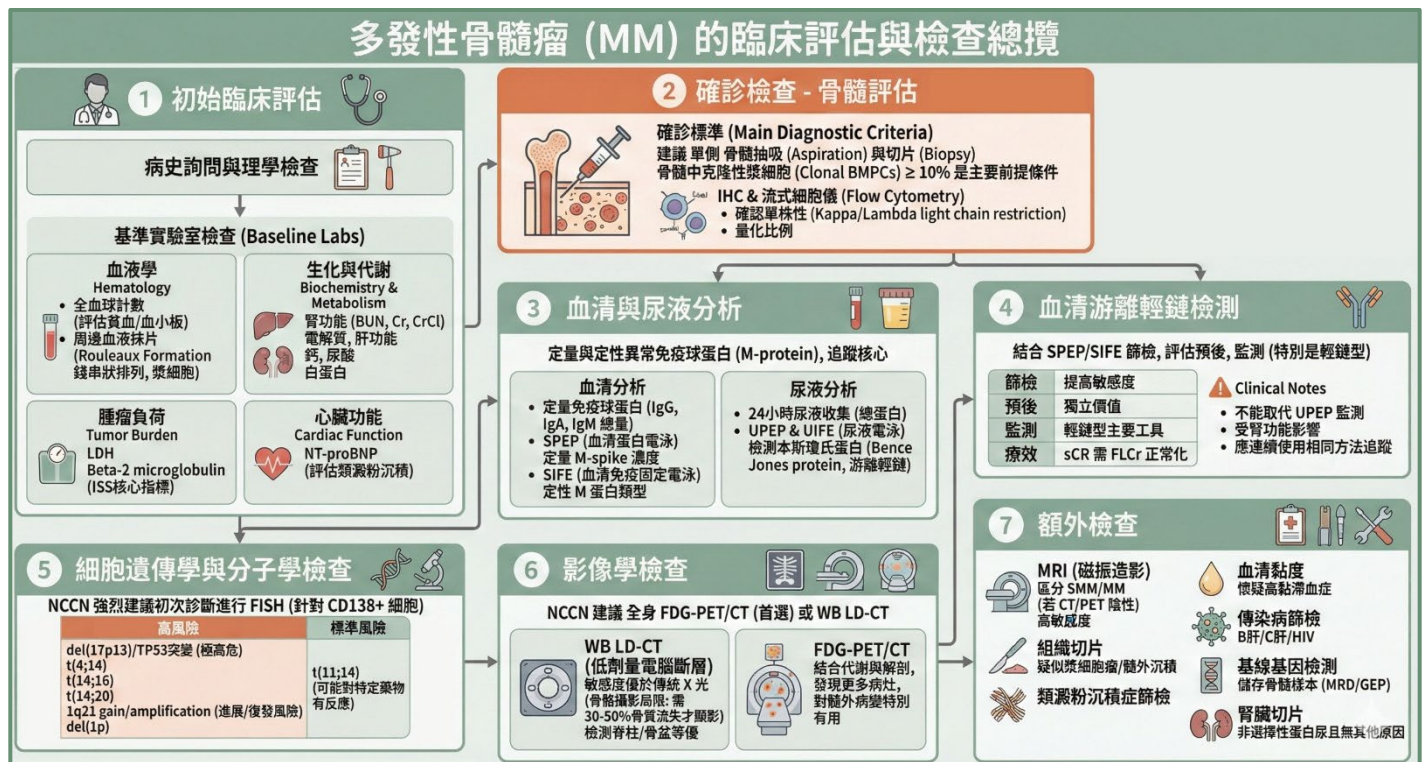
- ISS (International Staging System)：基於血清 Beta-2 microglobulin 與白蛋白。
- R-ISS (Revised ISS)：目前首選的分期方法。結合了 ISS、LDH 數值及高風險染色體異常 [del(17p), t(4;14), t(14;16)]。
 - R-ISS I：ISS I 且無高風險染色體異常且 LDH 正常。
 - R-ISS III：ISS III 且 (有高風險染色體異常，或 LDH 升高)。
 - R-ISS II：不屬於 I 或 III 的其他情況。
- R2-ISS (Second Revision of R-ISS)：解決了 R-ISS 中大多數患者被歸類為 II 期 (中度風險) 的問題。R2-ISS 為每個風險因子賦予分數 (ISS-III 1.5 分, ISS-II 1 分, del(17p) 1 分, t(4;14) 1 分, 1q+ 0.5 分, LDH 升高 1 分)，將患者分為四個風險組。

- **IMS/IMWG 分期：** 定義高風險 MM 為存在以下任一情況：
 - del(17p) 和/或 TP53 突變。
 - t(4;14), t(14;16), t(14;20) 合併 1q+ 和/或 del(1p32)。
 - 單等位基因 del(1p32) 合併 1q+，或雙等位基因 del(1p32)。
 - 高 B2M (≥ 5.5 mg/dL) 且肌酸酐正常 (< 1.2 mg/dL)。

第三章、多發性骨髓瘤 (MM) 的臨床評估與檢查

3.1 初始臨床評估

所有疑似患者的初始診斷工作應包含詳細的病史詢問與理學檢查。為了區分有無骨髓瘤定義事件 (MDE) 的骨髓瘤及嚴重程度，必須進行一系列基準實驗室檢查：



● 血液學檢查：

- 全血球計數：評估貧血、血小板低下或白血球異常。
- 周邊血液抹片：

- **Rouleaux Formation (紅血球錢串狀排列)**：這是 MM 的典型特徵，是因為血清中高濃度的球蛋白，導致紅血球表面電荷改變，呈現如錢幣堆疊狀的排列。
- **血液循環中漿細胞**：血液抹片中可直接觀察到的骨髓瘤細胞，為較罕見之現象。這顯示較高腫瘤負荷量或進展為漿細胞白血病 (plasma cell leukemia) 之可能。

● 生化與代謝檢查：

- 腎功能指標：BUN、Serum Creatinine、並計算 Creatinine Clearance。
- 電解質與代謝：血清電解質、肝功能測試、血清鈣、血清尿酸、白蛋白。

- **腫瘤負荷量指標-LDH**：反映腫瘤負荷量及細胞週轉率。
- **腫瘤負荷量指標-Beta-2 microglobulin**：是反映腫瘤質量與腎功能的重要預後因子，為 ISS 分期的核心指標。
- **心臟功能評估**：
 - **NT-proBNP**：建議檢測。對於評估是否合併類澱粉沉積症 (Amyloidosis) 引發的心臟侵入至關重要，因為輕鏈型類澱粉沉積症常伴隨心臟侵入，且 NT-proBNP 是敏感的早期指標。

3.2 確診檢查-骨髓評估 (Bone Marrow Evaluation)

骨髓檢查是確診 MM 的主要標準。建議採用單側骨髓抽吸 (aspiration) 與切片 (biopsy)。

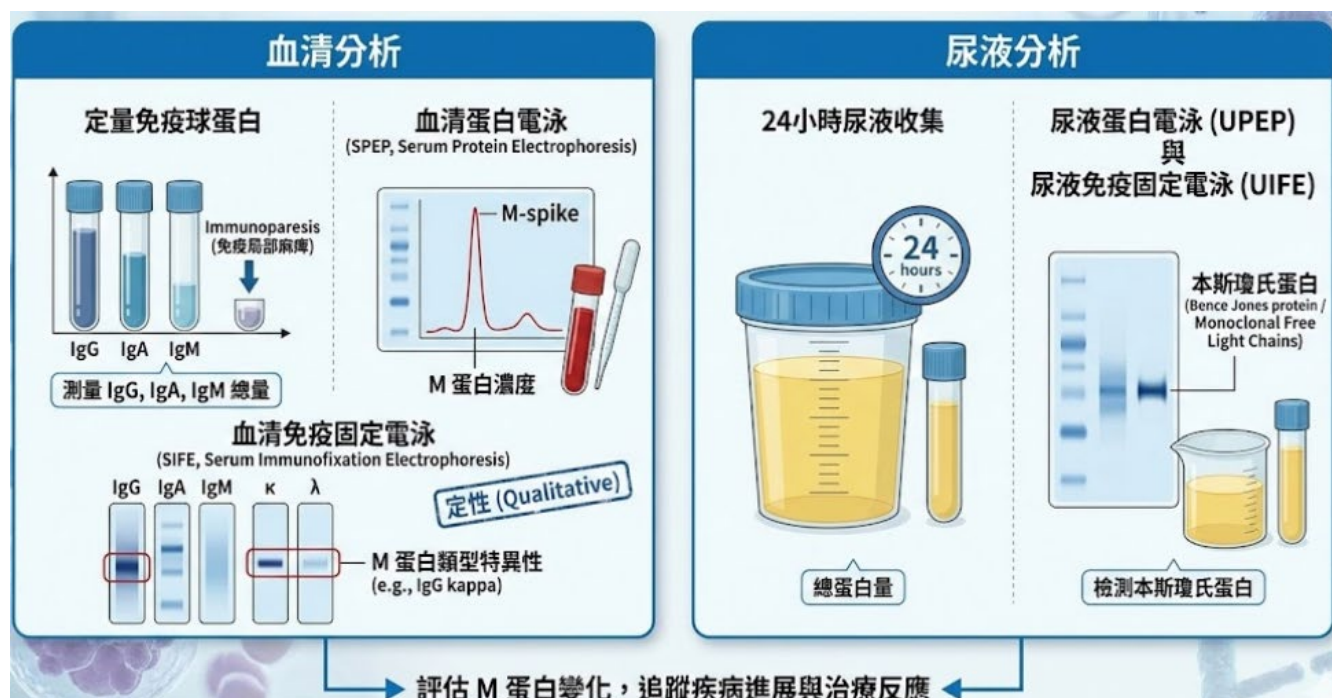
- **診斷目標**：骨髓中 Clonal Bone Marrow Plasma Cells (BMPCs) $\geq 10\%$ 是診斷 MM 的主要前提條件。
- **檢測技術**：
 - **免疫組織化學染色 (IHC) 與流式細胞儀**：用於確認漿細胞的單株性 (monoclonality) 並更精確地量化漿細胞比例。
 - **單株性判定**：異常漿細胞的細胞質會表現 kappa 或 lambda 輕鏈，若其中一種輕鏈顯著優勢，稱為“light chain restriction”，則顯示單株性。
 - **預後意涵**：骨髓瘤細胞的特定免疫表型可能具有預後意義。
- **重要提示**：即使透過漿細胞瘤 (plasmacytoma) 的組織切片已確診骨髓瘤，仍必須進行骨髓切片，以獲取細胞遺傳學資訊，不可省略。

3.3 血清與尿液分析 (Serum and Urine Analysis)

此檢查旨在定量與定性異常的免疫球蛋白 (M-protein)，是追蹤疾病與治療反應的核心。

- **血清分析**：
 - **定量免疫球蛋白 (Quantitative Immunoglobulins)**：測量 IgG, IgA, IgM 的總量。免疫局部麻痺 (Immunoparesis) 是常見特徵。
 - **血清蛋白電泳 (SPEP, Serum Protein Electrophoresis)**：用於定量 M 蛋白的濃度 (例如 M-spike 的大小)。
 - **血清免疫固定電泳 (SIFE, Serum Immunofixation Electrophoresis)**：提供關於 M 蛋白類型的特異性資訊 (如 IgG kappa 或 IgA lambda)，用於定性。
- **尿液分析**：

- **24 小時尿液收集**：測定 24 小時內的總蛋白量。
- **尿液蛋白電泳 (UPEP) 與尿液免疫固定電泳 (UIFE)**：檢測尿液中是否存在本斯瓊氏蛋白 (Bence Jones protein，即單株游離輕鏈)。評估 M 蛋白的變化有助於追蹤疾病進展與治療反應。



3.4 血清游離輕鏈檢測 (Free Light Chain Assay)

血清游離輕鏈 (FLC) 檢測結合 SPEP 與 SIFE，是篩檢 MM 及相關漿細胞疾病的重要工具。

臨床應用	應用與臨床意義
篩檢	與 SPEP/SIFE 結合，大幅提高漿細胞疾病的診斷敏感度。
預後評估	對於 MGUS、悶燒型骨髓瘤、活動性 MM、輕鏈型類澱粉沉積症及孤立性漿細胞瘤均有獨立的預後價值。
疾病監測	對於分泌量少或不分泌完整免疫球蛋白的「輕鏈型骨髓瘤」及「輕鏈型類澱粉沉積症」，FLC 是主要的監測工具。
療效判定 (Response)	根據 IMWG 的統一反應標準，嚴格完全緩解 (Stringent Complete Response, sCR) 必須包含 FLC 比率 (FLCr) 的正常化。

臨床注意事項：

- FLC 檢測**不能**取代 24 小時 UPEP 來監測具有可測量尿液 M 蛋白的患者。
- FLC 數值可能受腎功能影響 (腎衰竭時多克隆輕鏈均會升高)，解讀時需謹慎。
- 一旦發現患者存在 M 蛋白或輕鏈異常，應連續使用相同的檢查方法進行追蹤。若 UPEP 結果為陰性，通常無需重複檢測，除非為了確認緩解或臨床情況發生變化。

3.5 細胞遺傳學與分子學檢查 (Cytogenetic and Molecular Studies)

- 雖然 MM 在形態學上可能相似，但在遺傳與分子層次上存在顯著異質性，**這決定了疾病的生物學行為與預後**。NCCN 指引強烈建議在初次診斷時進行骨髓抽吸樣本的**螢光原位雜交 (FISH)** 分析。
- **技術要求**：FISH 面板應針對 CD138 陽性/純化細胞 進行檢測，以提高檢測的敏感度與準確性。

表 3：關鍵檢測項目與預後意義：

染色體異常	風險分類	臨床意義與評論
del(17p13)	高風險	涉及腫瘤抑制基因 TP53 的基因座，導致雜合性缺失 (LOH)。被視為 MM 的極高風險特徵。
TP53 突變	高風險	TP53 基因突變也是不良預後標記。指引建議使用 NGS (次世代定序) 對 CD138 純化細胞進行 TP53 突變檢測。
t(4;14)	高風險	與不良預後相關。
t(14;16)	高風險	與不良預後相關。
t(14;20)	高風險	與不良預後相關。
1q21 gain/ amplification	高風險	第 1 號染色體長臂的增益/擴增。增加 MM 進展風險，且在復發性 MM 中的發生率高於新診斷 MM。
del(1p)	高風險	第 1 號染色體短臂缺失。
t(11;14)	標準風險	風險較低，且對特定標靶藥物 (如 Venetoclax) 有反應。

3.6 影像學檢查

- **傳統骨骼攝影的局限**：雖然使用了數十年，但其敏感度顯著低於高階影像，需要骨質流

失達 30-50% 才能在 X 光上顯影，容易漏診微小病灶。

- 對於疑似 MM 的初始診斷工作，NCCN 指引建議**全身 FDG-PET/CT (首選) 或 WB LD-CT**。

建議執行的影像檢查：

- **全身低劑量電腦斷層 (Whole Body Low-Dose CT, WB LD-CT)：**
 - **敏感度顯著優於傳統骨骼攝影。**IMWG 的一項分析顯示，在 212 名單株漿細胞疾病患者中，比較傳統骨骼攝影與 WB LD-CT，**25.5%** 的骨骼攝影陰性患者在 WB LD-CT 中被檢測出陽性病灶。
 - **檢測能力：**在檢測脊柱、骨盆、頭骨和肋骨等部位的異常方面優於傳統 X 光。
- **FDG-PET/CT：**
 - **優勢：**結合代謝與解剖影像，能比傳統 X 光發現更多病灶，且能偵測骨骼攝影陰性患者的病灶。
 - **技術要求：**若選擇 FDG-PET/CT 代替 WB LD-CT，其 **CT 部分的影像品質應等同於 WB LD-CT**，而不僅僅是用於衰減校正，以確保能充分評估骨骼破壞及脊柱穩定性。
 - **額外價值：**對於檢測脊柱以外的**髓外病變 (extramedullary disease)** 特別有用。

3.7 額外檢查

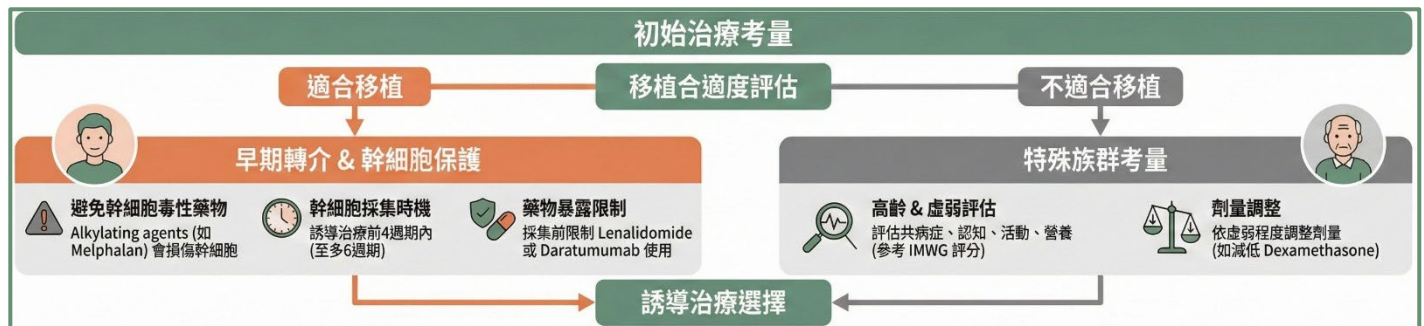
NCCN 指引建議在特定情況下進行額外測試：

- **MRI (磁振造影)：**
 - **應用時機：**用於區分悶燒型骨髓瘤 (Smoldering Myeloma) 與活動性 MM。若 WB LD-CT 或 FDG-PET/CT 為陰性，指引建議考慮進行**全身或脊柱 MRI (不打顯影劑)**。
 - **原理：**悶燒型骨髓瘤的疾病負荷量較低，需要高敏感度技術 (如 MRI)。
- **組織切片：**對於疑似漿細胞瘤 (特別是髓外沉積物) 可能需要組織切片以確診。
- **類澱粉沉積症篩檢：**若臨床懷疑，應參照 NCCN 輕鏈型類澱粉沉積症指引進行診斷。
- **血清黏度 (Serum Viscosity)：**當懷疑高黏滯血症 (特別是 M 蛋白極高時) 應進行評估。
- **傳染病篩檢：**B 型肝炎、C 型肝炎及 HIV 篩檢。特別注意使用抗 CD38 抗體治療可能導致 B 肝再活化。
- **基線基因檢測：**建議在診斷時儲存骨髓抽吸樣本以供未來進行微量殘存病灶 (MRD) 的 NGS 檢測。基因表現譜 (Gene Expression Profiling) 可用於風險評估。
- **腎臟切片：**若出現非選擇性蛋白尿 (主要為白蛋白尿) 且無其他腎功能損傷原因，應進行腎臟切片。

第四章、新診斷多發性骨髓瘤的初始治療考量與藥物介紹

4.1 移植合適度的分類原則 (Transplant Eligibility)(1)

- 移植合適度。新診斷多發性骨髓瘤 (Newly diagnosed MM, NDMM) 治療首要步驟是評估患者是否適合進行自體造血幹細胞移植 (Autologous Hematopoietic Cell Transplantation, HCT)。這一評估將直接決定誘導治療 (Induction Therapy) 的選擇與後續治療路徑。
- 藥物敏感性：NDMM 通常對多種藥物類別高度敏感，包括：(詳細第一線藥物選擇於第五、六章討論)
 - 免疫調節藥物 (IMiDs)：如 Lenalidomide, Pomalidomide。
 - 蛋白酶體抑制劑 (PIs)：如 Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib。
 - 單株抗體 (mAbs)：如抗 CD38 單株抗體的 Daratumumab, Isatuximab。



4.2 移植候選者的關鍵考量

4.2.1 早期轉介與幹細胞保護

對於適合移植的患者，治療計畫需考量保護骨髓造血幹細胞的功能，以便未來進行採集。

- 避免使用幹細胞毒性藥物：Alkylating agents，如 Melphalan 會損傷幹細胞，降低後續收集量。
- 幹細胞採集時機：若計畫延後移植，建議在誘導治療的前 4 個週期內 (至多不超過 6 個週期) 進行周邊血幹細胞的採集與凍存。
- 藥物暴露限制：長期暴露於 Lenalidomide 或 Daratumumab 可能會影響幹細胞的收集量，因此在採集前應限制這些藥物的使用週期數。

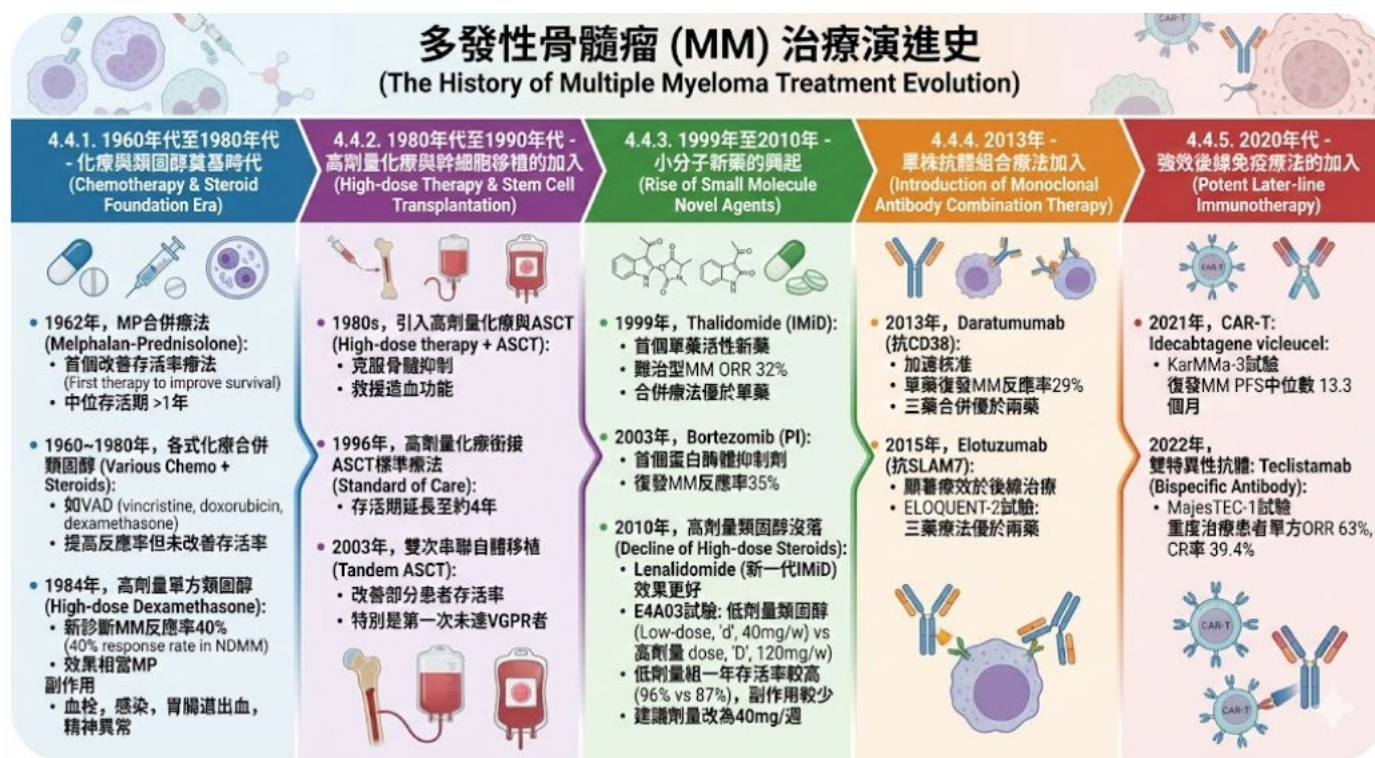
4.3 特殊族群的治療考量

4.3.1 高齡患者與虛弱評估 (Assessment of Frailty)

高齡骨髓瘤患者比例增加，但治療決策不應僅基於生理年齡，而應納入虛弱評估。

- **評估工具**：評估維度包括共病症、認知功能、活動能力及營養狀態。建議參考 IMWG 的骨髓瘤虛弱評分計算器 (<http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net>)。(1)(5)
- **劑量調整**：對於評估為虛弱的患者，應主動調整藥物劑量 (如減低 Dexamethasone 劑量)，以平衡療效與毒性，避免因副作用導致早期停藥。

4.4 抗骨髓瘤藥物演進里程碑⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾



4.4.1. 1960 年代至 1980 年代-化療與類固醇奠基時代

- **1962 年，MP 合併療法 (Melphalan-Prednisolone)。**
在 Melphalan 引入之前，患者的中位存活期不到一年。1962 年 melphalan 與類固醇合併療法 (MP)，是首個被證實相較於單獨使用類固醇，能改善存活率之療法。
- **1960~1980 年間，各式化療合併類固醇療法出現。**
雖然隨後曾嘗試更強效的化療方案，如 VAD (vincristine, doxorubicin, dexamethasone)，雖然提高了反應率，但與 MP 療法相比，並未改善存活率。
- **1984 年，高劑量單方類固醇療法的興盛。**
當代研究顯示，使用高劑量的 dexamethasone (480 mg/4 週) 於新診斷 MM 病患能達到 40% 的反應率。這樣的治療效果與 MP 療法相當。雖然能免去化療的毒性，但也讓病

人承受類固醇副作用，如血栓形成、感染、胃腸道出血和精神異常等。⁽⁸⁾

4.4.2. 1980 年代至 1990 年代-高劑量化學療法與幹細胞移植的加入

- **1980 年代引入了高劑量化療 (High-dose therapy) 與自體造血幹細胞移植 (ASCT)。**
劑量突破。利用 ASCT 救援骨髓造血功能，克服烷化劑的骨髓抑制毒性限制，使患者可接受骨髓殲滅性高強度化療。先透過自體幹細胞的收集，再讓病人接受骨髓殲滅性的高強度化療，等藥物代謝完之後，再將被保護好的幹細胞還給病人。如此就能得到高劑量化療的抗癌療效，同時保全了幹細胞的造血能力。
- **1996 年高劑量化療銜接自體幹細胞移植成為標準療法。**
多項隨機對照試驗證實，高劑量化療銜接 ASCT 的療法，相較於傳統化療相比具有存活優勢，將 1980 年代的 2.5 年存活期中位數延長到了約 4 年。⁽⁶⁾
- **2003 年雙次串聯自體移植 (Tandem autologous SCT)。**兩次高劑量化療配合自體移植，被證實能改善部分患者的存活率，提升骨髓瘤的治療深度。特別是那些在第一次移植後未達到「非常好的部分緩解 (VGPR)」的患者。

4.4.3. 1999 年至 2010 年-小分子新藥的興起

- **1999 年首個免疫調節劑 (IMiDs)-Thalidomide 被核准使用於 MM 治療**
 - 1950 年代 Thalidomide 曾因致畸胎性遭停用。1990 年代 Barlogie 等人將其用於難治型 MM 患者，ORR 達 32%，成為 30 年來首個對 MM 具備單藥活性的新藥。
 - Thalidomide 加入 Dexamethasone 的合併療法與單獨使用相比，提高了反應率與無惡化存活期。且若將其加入 MP 方案時，效果優於單獨使用 MP。⁽⁷⁾
- **2003 年首個蛋白酶體抑制劑 (PI)-Bortezomib 被核准使用於 MM 治療**
 - Bortezomib 在其第二期試驗中被證實，於復發後的骨髓瘤病人治療上仍有 35% 的反應率。而以往後線療法僅有 2 成反應率。Bortezomib 因故於 2003 年獲得 FDA 核可，成為第一個新機轉 (proteasome inhibition) 的抗骨髓瘤藥品。⁽⁷⁾
- **2010 年新小分子藥物合併療法下，高劑量類固醇組合的沒落**
 - 新一代的 IMiD-lenalidomide 相較於 Thalidomide，其免疫調節的作用更強，抗 MM 效果更好。其治療組合逐漸成為第一線治療首選。
 - **第三期 E4A03 試驗**比較了 Lenalidomide 合併低劑量類固醇 (40 mg/週) 或傳統高劑量類固醇 (120 mg/週) 的療效與安全性。結果顯示低劑量組的反應率較低 (68% vs 79%)，但一年整體存活率卻較高 (96% vs 87%, p=0.0002)。後續分析發現高劑量類

固醇組別的短期死亡率較高，多與治療相關的栓塞事件與感染有關。⁽⁹⁾

- 。因此隨後的組合療法，類固醇的建議劑量以 40 mg/週為主，於組合療法的代號為小寫的“d”，大寫的 D 則為高劑量類固醇 (120 mg/週)。

4.4.4. 2013 年-單株抗體組合療法加入

- 2013 年，首個抗 CD38 的單株抗體-Daratumumab 被 FDA 加速核准上市。
二期 SIRIUS 試驗，證實第三線療法後仍復發的 MM 病人使用 Daratumumab 單藥療法仍能達到 29% 的反應率。隨後的多項三期試驗如 CASTOR、POLLUX 與 EQUULEUS 後線 MM 試驗，均證實與 Daratumumab 的三藥合併療法，效果顯著優於兩藥合併療法。為後線治療提供許多選擇。⁽¹⁰⁾
- 2015 年第二種機轉，抗 SLAMF7 的單株抗體-Elotuzumab 也被證實於後線 MM 治療的顯著療效。⁽¹⁰⁾
其第三期試驗 ELOQUENT-2 證實，Elotuzumab 合併 Lenalidomide 與類固醇三藥療法，於後線 MM 病人的治療顯著優於兩藥療法。Elotuzumab 因此於 2015 年獲得 FDA 核准使用於後線治療

4.4.5 2020 年代-強效後線免疫療法的加入

- 2021 年首個 CAR-T: Idecabtagene vicleucel 被 FDA 核准上市。⁽¹¹⁾
二期 KarMMa-3 試驗針對復發 MM 患者使用 CAR-T 療法 Idecabtagene vicleucel，其 PFS 中位數長達 13.3 個月。
- 2022 年首個雙特異性抗體-Teclistamab 被 FDA 核准上市。⁽¹²⁾
二期 MajesTEC-1 試驗於重度治療患者中，使用 Teclistamab 單方 ORR 能達 63%，CR 率達 39.4%。

表 4.4 抗骨髓瘤藥物的歷史演進與其臨床角色演變

藥物類別	代表藥物	年代	核心機轉簡述	臨床角色演變
烷化劑 (Alkylating agents)	Melphalan, Cyclophosphamide	1960s	透過 DNA 共價結合引發交聯，阻斷細胞分裂	MP 曾為治療首選。目前治療角色限於自體移植前化療或侵襲性 MM
類固醇 (Corticosteroids)	Dexamethasone, Prednisolone	1960s-1980s	抑制 NF-κB，並促進 caspase-8 誘導漿細胞凋亡	治療的「最強配角」，幾乎貫穿所有組合方案

免疫調節藥物 (IMiDs)	Thalidomide, Lenalidomide, Pomalidomide	1990s-2000s	結合 Cereblon (CRBN)，促進轉錄因子 Ikaros /Aiolos 降解，具免疫活化與抗血管新生作用	MM 治療的基石，從二線救援躍升為一線及維持治療首選
蛋白酶體抑制劑 (PIs)	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib	2003-2010	抑制 26S 蛋白酶體，導致錯誤折疊蛋白堆積，引發內質網壓力與凋亡	克服高風險細胞遺傳學異常的關鍵藥物
單株抗體 (mAbs)	Daratumumab (anti-CD38), Elotuzumab (anti-SLAMF7)	2015	透過 ADCC、CDC 及直接誘導凋亡殺滅骨髓瘤細胞。抗 CD38 有調節微環境效果	將治療帶入「四藥組合」時代，顯著提升 MRD 陰性率
免疫療法 (CAR-T, BsAb)	CAR-T (Cilta-cel), 雙特異性抗體 (Teclistamab)	2020s	透過基因修飾或橋接，引導 T 細胞精準攻擊表現 BCMA 的骨髓瘤細胞。	針對三類藥物難治患者的革命性突破
抗體藥物複合體 (ADC)	Belantamab mafodotin	2025	專一性結合 BCMA 並將其化療藥品 MMAF 帶入骨髓瘤細胞內造成微管抑制	單藥療法曾於 2023 被 FDA 取消核可，組合療法於 2025 獲得核可
其他標靶藥物	Venetoclax (BCL-2 inhibitor) Selinexor (Exportin 1 inhibitors)	近年	抑制 BCL-2 抗凋亡蛋白。 抑制 XPO1，使腫瘤抑制蛋白在細胞核內堆積	屬於第三線以後之療法

4.5 特殊給藥原則與常用抗骨髓瘤藥物整理



4.5.1 類固醇



減量策略
針對高齡或虛弱患者，考量減量 (如至 20 mg/週或更低)。穩定後進一步減量或停藥，維持生活品質。⁽¹⁾



更高劑量
Dexamethasone 120 mg/週，E4A03 試驗證實副作用相關死亡率高於標準劑量。現已不再使用。⁽⁹⁾



4.5.2 Bortezomib (Velcade®)

給藥頻率



每週兩次
(原始核准)



每週一次
(NCCN 首選,
Days 1, 8, 15, 22)

實證依據：每週一次療效相當，第3/4級神經病變顯著降低 (0% vs 6%)。⁽¹³⁾

給藥途徑



首選皮下注射 (SC)

實證依據：MMY-3021 試驗證實療效非劣性，皮下注射組周邊神經病變顯著較低 (38% vs 53%)。⁽¹⁴⁾



4.5.3 Carfilzomib (Kyprolis®)

監測重點

潛在心臟、腎臟及肺部毒性。
治療前評估心臟功能 (如 ECHO)。
監測體液狀態與血壓。⁽¹⁾

給藥彈性

依據方案 (如 KRd vs Kd)，可選擇每週一次或每週兩次給藥頻率。



4.5.4 Daratumumab (Darzalex®)

劑型選擇



靜脈輸注



皮下注射
(NCCN 首選)

均可互換。皮下劑型給藥僅 3-5 分鐘，輸注相關反應顯著較低。

輸血醫學警示



Indirect Coombs Test

結合紅血球 CD38，導致間接抗球蛋白試驗持續陽性，干擾血庫交叉試驗。

處置建議：務必在首次給藥前完成血型鑑定與抗體篩檢。

4.5.1 類固醇 (Corticosteroids)

- 減量策略：針對高齡或虛弱患者，NCCN 指引建議考量減量策略 (例如減至 20 mg/週或更低)。於疾病達到穩定控制後考慮進一步減量或停藥，以維持生活品質。⁽¹⁾
- 更高劑量的類固醇 (如 dexamethasone 120 mg/週)，已被 E4A03 試驗證實副作用相關死亡率高於標準劑量 (Dexamethasone 40 mg/週)。現已不再使用。⁽⁹⁾

4.5.2 Bortezomib (Velcade®)

- 給藥頻率：雖然每週兩次 (Days 1, 4, 8, 11) 是原始核准方案，但 NCCN 指引首選每週一次 (QW) 的給藥方案 (Days 1, 8, 15, 22)。⁽¹⁾

實證依據：Reeder 等人的研究顯示，每週一次的給藥方案在療效上 (ORR, VGPR) 與每週兩次相當，但第 3/4 級神經病變的發生率顯著降低 (0% vs 6%)，耐受性更佳。⁽¹³⁾

- 給藥途徑首選皮下注射 (Subcutaneous, SC)。

實證依據：MMY-3021 第三期試驗證實，皮下注射與靜脈注射相比，療效非劣性，但皮下注射組的周邊神經病變發生率顯著較低 (38% vs 53%, $p=0.044$)，三級以上周邊神經病變發生率也是顯著較低 (6% vs 16%, $p=0.026$)。⁽¹⁴⁾

4.5.3 Carfilzomib (Kyprolis®)

- 監測重點：此藥物具有潛在的心臟、腎臟及肺部毒性。治療前應進行完整的心臟功能評估 (如 ECHO)，治療期間需密切監測體液狀態與血壓。⁽¹⁾
- 給藥彈性：依據不同方案 (如 KRd vs Kd)，可選擇每週一次或每週兩次的給藥頻率。

4.5.4 Daratumumab (Darzalex®)

- 劑型選擇：NCCN 指引指出，皮下注射劑型 (Daratumumab and hyaluronidase-fihj) 與靜脈輸注劑型在所有核准的方案中均可互換使用。
優勢：皮下劑型給藥時間僅需 3-5 分鐘，且輸注相關反應的發生率顯著低於靜脈劑型。
- 輸血醫學警示：Daratumumab 會結合紅血球表面的 CD38，導致間接抗球蛋白試驗 (Indirect Coombs Test) 呈現持續偽陽性，干擾血庫進行交叉試驗結果。
- 處置建議：務必在首次給藥前完成血型鑑定與抗體篩檢。

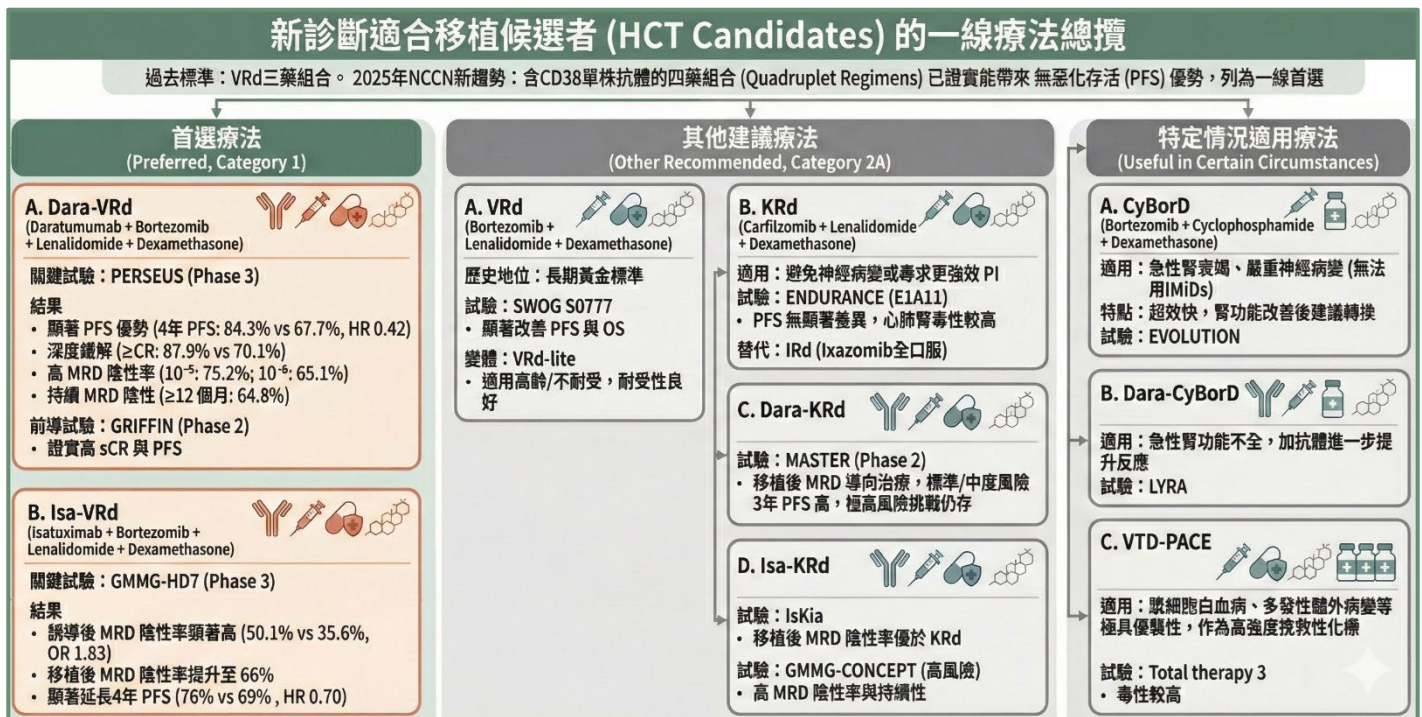
表 4.5 抗骨髓瘤藥物整理

藥物類別	學名/商品名/代號	給藥途徑/頻率	常見副作用	注意事項
IMiDs	Thalidomide (Thado®, T)	100~200 mg PO QD	周邊神經病變 手抖 水腫	無須肝調亦無需腎調劑量
	Lenalidomide (Revlimid®, R)	25 mg PO QD (2wks/cycles)	肌肉痙攣 手抖 白血球低下	追蹤血液毒性
	Pomalidomide (Pomalyst, P)	4 mg PO QD	白血球低下 AKI	追蹤血液毒性
PIs	Bortezomib (Velcade, V)	1.3 mg/m ² SC QW	周邊神經病變 便秘	追蹤周邊神經症狀
	Carfilzomib (Kyprolis, K)	56 mg/m ² IVF D1, 8, 15	高血壓 心衰竭 水腫 出血	追蹤 BP, LVEF
	Ixazomib (Ninlaro, I)	4 mg PO QW	視力模糊 乾眼症 腹瀉	追蹤眼毒性 排便
Steroids	Dexamethasone (d)	20 mg D1&2/wk	高血糖 感染 精神異常 栓塞 胃潰瘍	追蹤血糖 感染
	Prednisolone (p)	40 mg PO QD		
Anti-CD38 mAb	Daratumumab (Darzalex)	16 mg/kg IV Q2W	輸注反應 白血球低下 感染	追蹤血液毒性
	Isatuximab (Sarclisa, Isa)	10 mg/kg IV QW		
Anti-SLAMF7	Elotuzumab (Empliciti, Elo)	10 mg/kg IV Q2W	感染 疲累	追蹤血液毒性

mAb				
CAR-T	Ciltacabtagene autoleucel(Carvykti)	0.5-1 x 10 ⁶ T cell/kg	CRS ICANS 感染	追蹤 CRS 與神經症狀和感染
	Idecabtagene vicleucel (Abecma)	300~510 x 10 ⁶ T cell/kg		
BCMA*CD3 BsAb	Teclistamab (Tecvayli, Tec)	1.5 mg/kg SC QW	CRS ICANS 感染	追蹤 CRS 與神經症狀和感染
	Elranatamab (Elrexio, Elr)	76 mg SC QW		
	Linvoseltamab (Lynozyfic, Lin)	200 mg IV Q2W		
GPRC5D* CD3 BsAb	Talquetamab (Talvey, Taq)	0.8 mg/kg SC Q2W	脫皮 指甲改變 口乾舌燥 味覺障礙 CRS 感染	追蹤皮膚不良反應、CRS 與神經症狀
Anti-BCMA ADC	Belantamab-mafodotin (Blenrep, B)	1.9 mg/kg IV Q3W	角膜病變 視力模糊 乾眼症	治療前、中建議眼科檢查追蹤
BCL2 inhibitor	Venetoclax (Venclexta, Ven)	100 mg PO QD	白血球低下 腹瀉 感染	追蹤血液毒性
XPO1 inhibitor	Selinexor (Xpovio, X)	100 mg PO QW	血小板低下 感染 噁心嘔吐 腹瀉	追蹤腸胃道副作用 血液毒性

第五章、適合移植候選者的一線療法 (HCT Candidates)

- 以往首選的一線療法為 VRd (Bortezomib, lenalidomide, dexamethasone) 三藥組合 (Triplet regimens)。
- 新版 2025 年 NCCN 指引已將四藥組合 (Quadruplet Regimens) 列為一線療法首選之一。根據多項大型第三期臨床試驗的結果，含 CD38 單株抗體的四藥組合已證實能帶來深度緩解與無惡化存活優勢。



5.1 適合移植患者首選療法 (Preferred Regimens) (Category 1)

- 療效實證。**Dara-VRd 與 Isa-VRd 在 NCCN 指引中並列為適合移植患者的首選療法。前者是根據 PERSEUS 與 GRIFFIN 試驗的證據。⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾後者則是基於 GMMG-HD7 試驗的誘導治療數據。⁽¹⁷⁾兩個第三期 RCT 均證實，加入 Anti-CD38 單株抗體 (daratumumab 或 isatuximab) 能顯著延長 PFS，並顯著增加 MRD 陰性率以增加治療深度。
- 安全性。**Anti-CD38 單株抗體的加入會顯著增加 3 級以上 (含) 中性球低下比率，但感染機率並無顯著增加，且因副作用而停藥比率無顯著差異。為相對安全能耐受之療法。

5.2 適合移植患者其他建議療法 (Category 2A)

- **三藥療法 (VRd, KRd)**。雖然四藥組合是首選，但在某些情況下 (如藥物取得困難、患者偏好或耐受性考量)，三藥組合如 VRd、KRd 仍是重要的選擇。IRd 則是不適合移植之 MM 患者試驗 TOURMALINE-MM2 之結果所外推，對於不方便施打 IV SC 療法的患者來說，是一項替代性的全口服療法。(22)
- **含 Carfilzomib 的四藥療法 (D-KRd, Isa-KRd)**。根據 Daratumumab MASTER 二期試驗以及 Isatuximab Iskia 二期試驗之結果，均證實相較於 KRd 三藥療法，Anti-CD38 單株抗體 (daratumumab 或 isatuximab) 的加入能顯著延長 PFS，並顯著增加 MRD 陰性率以增加治療深度。(23) (24) (25)
- **移植後 MRD 導向的治療策略**。在 MASTER 試驗中提及一種能暫緩維持治療的方案，患者若達到連續兩次 MRD 陰性 ($<10^{-5}$)，可提早停止維持治療進入觀察期。若否則進入 lenalidomide 維持治療。(23)

5.3 適合移植患者於特定情況下適用的療法 (Other recommended)

- **含化療的療法 (CyBorD, Dara-CyBorD, VTD-PACE)**。前兩種療法對於腎功能不全患者，能提供安全且起效快速的療法。(51) (26)
- **針對高侵襲性疾病的首選: VTD-PACE**。兩個療程的 VTD-PACE 療法 (bortezomib, thalidomide, dexamethasone 與四日份的 cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide 及 etoposide)，能為高侵襲性漿細胞癌，如漿細胞白血病 (Plasma Cell Leukemia) 或多發性髓外病變，提供高強度挽救性化療效果，以求快速壓制腫瘤負荷量。然而此療法的毒性與舊有的化學合併療法類似，因此除非是上述侵襲性情境，否則不建議。(27)

表 5. 多發性骨髓瘤 NCCN 指引建議之一線療法 (HCT 候選者)

實驗/對照組	關鍵試驗	納入族群	主要終點結果	試驗解讀
NCCN 指引首選 (Preferred)				
Dara+VRd vs VRd ⁽¹⁵⁾ (16)	PERSEUS / GRIFFIN	709 位適合移植新診斷 MM	4 年 PFS: 84.3% vs 67.7% (HR: 0.42, P<0.001) MRD 陰性率: 65.1% vs 32.2% (P<0.001)	顯著提升 PFS 與 MRD 陰性率。幹細胞收集量在 DVRd 組別較少，但移植後造血能力恢復時間兩組是相近。
Isa+ VRd vs	GMMG-	660 位適合	MRD 陰性率: 50.1%	誘導期即展現高 MRD

VRd ⁽¹⁷⁾	HD7	移植新診斷 MM	vs 35.6% (OR: 1.83, P<0.001) 4 年 PFS: 76% vs 69% (HR: 0.70, P=0.0184)	陰性率。Isa-VRd 組 3/4 級中性球低下率較 高 (23% vs 7%)，但嚴 重感染率並未顯著增加 (12% vs 10%)
NCCN 指引其他推薦療法 (Other Recommended)				
VRd vs Rd (18)	SWOG S0777, III 期 RCT	525 位適合 移植新診斷 MM	mPFS: 43 vs 30 個月 (HR: 0.74, p=0.003)	傳統標準療法
KRd vs VRd (20)	ENDURAN CE, III 期 RCT	1087 位適合 移植新診斷 MM	mPFS: 34.6 vs 34.4 個月 (HR: 1.04, p=0.74) 3 級以上 (含) 心肺或 腎臟不良事件: 16% vs 5% (p<0.001)	適用希望避免周邊神經 病變
Dara+KRd vs KRd ⁽²³⁾	MASTER, II 期	127 位適合 移植新診斷 MM	3 年 PFS: 88% (低風 險) vs 79% (中風險) vs 50% (高風險)	MRD 導向停藥策略 高 風險患者效果受限。
Isa+KRd vs KRd ⁽²⁴⁾	IsKia, III 期 RCT	302 位適合 移植新診斷 MM	MRD 陰性率: 77% vs 67% (OR: 1.67; p=0.049)	適用希望避免周邊神經 病變
NCCN 指引其他情況下合適療法 (Useful In Certain Circumstances)				
CyBorD ⁽⁵¹⁾	EVOLUTIO N, 第 II 期	39 位適合移 植新診斷 MM	ORR 75%	急性腎功能不全患者
Dara- CyBorD ⁽²⁶⁾	LYRA, 第 II 期	86 位適合移 植新診斷 MM	ORR: 79% 12 個月 PFS: 87%	急性腎功能不全患者更 強效選擇
VTD-PACE (27)	Total therapy-3	303 位適合 移植新診斷	2 年 near-CR: 83% 2 年 OS: 86%	漿細胞白血病或 髓外 病變使用

	第 III 期 RCT	MM		
VRd-lite ⁽¹⁹⁾	第 II 期	45 位適合移植新診斷 MM	ORR: 87%	高齡或無法耐受標準劑 量患者
IRd (全口服) vs Rd ⁽²²⁾	TOURMAL INE-MM2, 第 II 期	705 位不適 合移植新診 斷 MM	mPFS: 35.3 vs 21.8 個月 (HR: 0.83, P=0.073)	交通不便、偏好全口服 患者

第六章、不適合移植患者的一線療法 (HCT Ineligible)

- 對於高齡或因共病症而不適合進行移植 (Transplant-Ineligible, TIE) 的患者，治療目標在於長期控制疾病、延長存活期，同時兼顧生活品質與藥物耐受性。⁽¹⁾
- 若 <80 歲且體能狀況良好，建議進行含 Anti-CD38 抗體的四藥療法 (Dara-VRd 或 Isa-VRd)。若體能較差或年齡較長，則考慮含 Anti-CD38 抗體的三藥療法 (Dara-Rd)。

新診斷不適合移植患者 (HCT Ineligible) 的一線療法總攬		
初始治療選擇邏輯 治療目標：長期控制疾病、延長存活、生活品質。 策略：<80歲且體能佳者建議含Anti-CD38四藥療法 (如 Dara-VRd 或 Isa-VRd)；體能較差或年齡較長者考慮含Anti-CD38三藥療法 (如 Dara-Rd)。		
首選療法 (Preferred, Category 1)	其他建議療法 (Other Recommended, Category 1~2A)	特定情況適用療法 (Useful in Certain Circumstances)
A. DRd (Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone) 地位：黃金標準 關鍵試驗：MAIA 結果：mPFS: 61.9個月 (vs 34.4個月, HR 0.55) OS: 顯著延長 (HR 0.66) MRD陰性率: 32.1% 變形：縮短類固醇療程 (IFM2017-03) 適用虛弱長者，PFS優異 (48.5個月)，副作用少	A. VRd (Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone) 地位：Category 1 建議，但非首選 關鍵試驗：SWOG S0777 ↓ B. KRd (Carfilzomib + Lenalidomide + Dexamethasone) 適用：體能良好、適合較強治療強度者 關鍵試驗：Phase 2 替代：IRd (Ixazomib 全口服) 試驗 TOURMALINE-MM2 ↓ C. Isa-Rd (Isatuximab + Lenalidomide + Dexamethasone) 關鍵試驗：BENEFIT 效果較 Isa-VRd 差但副作用較低 地位：適用於擔心神經病變或希望簡化治療者	A. Rd (Lenalidomide + Low-Dose Dexamethasone) 適用：高齡虛弱、無法耐受三/四藥組合者 關鍵試驗：FIRST B. Vd (Bortezomib + Dexamethasone) 適用：嚴格 IMiDs 禁忌症 (如嚴重血栓、腎衰竭需透析) 關鍵試驗：UPFRONT C. VRd-lite 適用：虛弱患者，比 VRd 耐受性更好 D. Dara-CyBorD (Daratumumab + CyBorD) 適用：腎功能不全或急性腎損傷 (AKI) [cite: 318] 關鍵試驗：AMaRC E. IRd (Isatuximab + Lenalidomide + Dexamethasone) 優勢：全口服 適用無法頻繁回診/個好口服者 關鍵試驗：TOURMALINE-MM2

6.1 不適合移植患者首選療法 (Preferred Regimens) (Category 1)

- DRd 為非移植候選患者之首選。其 MAIA 第三期試驗證實 Dara-Rd 組展現的中位 PFS 高達 61.9 個月，這意味著超過 5 年的疾病控制期。這是以往黃金標準療法 VRd 所無法達到的。
- DRd 療法變形-縮短類固醇療程：IFM2017-03 試驗納入虛弱新診斷但不適合移植之 MM 患者，使其接受 Dara-R 療法 (在兩週期 Dexamethasone 後停用類固醇) 或 Rd 療法，結果顯示 Dara-R 療法也能提供優異的 PFS (48.5 個月)，且顯著降低了類固醇帶來的感染與代謝副作用，是虛弱長者的理想選擇。⁽²⁹⁾
- 體能較佳患者之首選-四藥療法 (Dara-VRd 或 Isa-VRd)：與適合移植患者的第三期隨機分派試驗相同，Dara-VRd 或 Isa-VRd 亦在非移植候選患者的試驗中 (CEPHEUS 試驗與 IMROZ 試驗)，顯示相較於三藥療法能顯著延長 PFS 中位數。

6.2 不適合移植患者其他推薦療法 (Category 1~2A)

- 次要選擇包含三藥療法 (VRd、KRd 與 Isa-Rd)。這三種療法均在其第三期試驗中證實，相較於兩藥療法其 PFS 中位數能顯著延長。(32) (33) (34)

6.3 不適合移植患者特定情況下適用之療法

- 對於高齡患者，可考慮 Lenalidomide + Low-Dose Dexamethasone (Rd)療法或是 VRd-lite 療法，能為這些患者提供相較於 VRd 更好的耐受性。(35) (19)
- 對於有嚴格 IMiDs 禁忌症 (如嚴重血栓史、腎衰竭需透析) 的患者適用 Vd 療法。(36)
- Daratumumab + CyBorD (Dara-VCd) 適用腎功能不全 或 急性腎損傷 (AKI) 患者。CyBorD 不受腎功能影響，加上 Daratumumab 可快速降低腫瘤負荷量。相關研究顯示此組合能改善腎功能並達到高反應率。建議在腎功能改善後，將 Cyclophosphamide 轉換為含 IMiDs 的標準方案 (如 Dara-VRd 或 VRd)。
- IRd 替代療法。NCCN 指引亦建議口服 Ixazomib 可作為 Carfilzomib 之替代。基於其三期 TOURMALINE-MM2 試驗之結果，IRd 相較於 Rd 療法能延長 PFS 中位數，但未達統計上顯著意義 (35.3 個月 vs 21.8 個月, HR: 0.830, p=0.073)。(22)

表 6. 多發性骨髓瘤 NCCN 指引建議之一線療法 (不適合接受 HCT 患者)

實驗/對照組	關鍵試驗	納入族群	主要終點結果	試驗解讀
NCCN 指引首選 (Preferred)				
DRd vs Rd (28)	MAIA, 第 III 期 RCT	737 位不適合移植新診斷 MM	mPFS: 61.9 vs 34.4 個月 (HR: 0.55, P<0.0001) OS: NR vs 65.5 個月 (HR 0.66, p=0.0003)	不接受移植亦有超過 5 年的疾病控制期。 為目前之非移植候選患者之黃金首選
DVRd vs VRd (30)	CEPHEUS, 第 III 期 RCT	395 位不適合移植新診斷 MM <80 歲且非虛弱	MRD 陰性率: 60.9% vs 39.4% (OR: 2.37, P < 0.0001)	四藥組合在非移植族群中更深的治療效果 僅適用體能較佳患者
Isa-VRd vs VRd (31)	IMROZ, 第 III 期 RCT	446 位不適合移植新診斷 MM <80	60 個月 PFS: 63.2% vs 45.2% (HR: 0.60, P=0.0009)	首個證實四藥組合優於標準 VRd 之試驗 僅適用體能較佳患者

		歲且非虛弱		
NCCN 指引其他推薦療法 (Other Recommended)				
VRd vs Rd (32)	SWOG S0777, 第 III 期 RCT	406 位不適 合移植新診 斷 MM	mPFS: 41 vs 29 個月 (HR: 0.742, p=0.003)	過往標準療法 新三藥 療法 DRd 效果更顯著
KRd (33)	第 II 期	23 位不適 合移植新診 斷 MM	30.5 個月 PFS: 79.5%, OS: 100%。	適用於體能狀況良好
IsaRd vs IsaVRd (34)	BENEFIT, 第 III 期 RCT	270 位不適 合移植新診 斷 MM	MRD 18 個月陰性率: 26% vs 53% (OR: 3.16, P < 0.0001)	適用擔心周邊神經病 變患者
NCCN 指引其他情況下合適療法 (Useful In Certain Circumstances)				
Rd vs MPT (35)	FIRST, 第 III 期 RCT	1082 位不適 合移植新診 斷 MM	4 年 PFS: 32.6% vs 13.6% (HR: 0.69, P<0.00001)	適用高齡虛弱、無法 耐受三藥組合患者
Vd vs VTd, vs MVP (36)	UPFRONT, 社區型第 III 期 RCT	502 位不適 合移植新診 斷 MM	mPFS: 14.7 vs 15.4 vs 17.3 個月 (無顯著 差異)	適用嚴重血栓史、腎 衰竭需透析患者
Dara-VCd vs VCd (37)	AMaRC, 第 II 期 RCT	102 位不適 合移植新診 斷 MM	mPFS: 16.8 vs 25.8 個月 (HR: 0.67; P=0.066)	更長期 PFS 有達顯著 差異 腎功能不佳適用
IRd (全口服) vs Rd (22)	TOURMALI NE-MM2, 第 II 期 RCT	705 位不適 合移植新診 斷 MM	mPFS: 35.3 vs 21.8 個月 (HR: 0.83, P=0.073)	交通不便、偏好全口 服患者

第七章、一線治療後的療效評估與監測

7.1 治療反應評估的黃金標準 (Response Evaluation)

- 依據 IMWG 標準判定治療反應，包括嚴格完全緩解 (sCR)、完全緩解 (CR)、非常好的部分緩解 (VGPR)、部分緩解 (PR)、微小緩解 (MR，主要用於復發/難治性疾病)、疾病穩定 (SD) 及疾病惡化 (PD)。(1) (38)



- CR (Complete Response)：血清與尿液免疫固定電泳陰性，骨髓漿細胞 <5%。
- VGPR (Very Good Partial Response)：M 蛋白減少 $\geq 90\%$ 。
- PR (Partial Response)：M 蛋白減少 $\geq 50\%$ 。
- 微量殘留病灶陰性 (Minimal Residual Disease, MRD Negativity) 的臨床意義更加重要：
 - 定義：在達到 CR 的患者中，使用高靈敏度方法檢測骨髓，每 10^5 (10^{-5}) 或 10^6 (10^{-6}) 個有核細胞中少於 1 個骨髓瘤細胞。
 - 檢測方法：次世代定序 (NGS, e.g., ClonoSEQ) 或次世代流式細胞術 (NGF)。
 - 臨床意義：統合分析顯示，MRD 陰性與顯著較佳的 PFS 和 OS 相關，其預測價值優於傳統的 CR。NCCN 指引建議在醫病共同決策後，可考慮進行 MRD 檢測以輔助預

後判斷。⁽³⁹⁾

7.2 生化標記的持續監測

治療期間與治療後的監測基礎在於對異常蛋白的定量分析。評估應包含以下核心項目：

- **M 蛋白定量**：持續追蹤血清蛋白電泳 (SPEP) 與 24 小時尿液蛋白電泳 (UPEP) 中的 M 蛋白峰值變化，這是評估腫瘤負荷量最直接的指標。
- **免疫球蛋白定量**：監測免疫球蛋白濃度，以評估免疫重建狀況。
- **血清游離輕鏈 (Serum FLC)**：對於輕鏈型骨髓瘤、不分泌型或寡分泌型骨髓瘤，FLC 是主要的監測工具。此外，要達到 sCR 的標準，FLC 比率 (Ratio) 必須恢復正常。血清 FLC 檢測雖方便，但不能完全取代 24 小時尿液 UPEP。特別是在監測具可測量尿液 M 蛋白的病人時。且 FLC 數值易受腎功能影響，臨床判讀需謹慎。

7.2.1 骨髓評估與細胞遺傳學

- 當懷疑疾病復發或需確認是否達到 CR 時，必須進行骨髓穿刺與切片檢查。NCCN 指引強烈建議在進行骨髓檢查時，應同步進行 FISH 檢測，特別是在復發時，因為疾病演進過程中可能會產生新的高風險細胞遺傳學異常，這將影響後續治療策略。

7.3 微量殘存疾病 (Minimal Residual Disease, MRD) 的角色

隨著治療強度的提升，越來越多病人能達到傳統定義的 CR。然而，CR 病人中仍有部分會早期復發，顯示傳統檢測方法的靈敏度不足。IMWG 已將 MRD 納入新的療效標準中。

- **檢測時機**：NCCN 建議在共同決策的基礎上，可考慮進行 MRD 檢測。
- **檢測方法**：目前主流技術包括次世代流式細胞術與次世代定序。
- **靈敏度要求**：為了達到具臨床意義的預後判斷，檢測靈敏度至少需達到 10^{-5} (即在十萬顆細胞中偵測不到一顆癌細胞)，甚至 10^{-6} 。
- **實證數據**：一篇統合分析顯示，無論是在新診斷或復發的病人中，達到 MRD 陰性均與顯著較佳的 PFS 和 OS 相關，MRD 陰性狀態相較於陽性狀態，其 PFS 與 OS 的相對風險比 HR 分別為 0.41 與 0.57，且均具有統計學上顯著差異。⁽³⁹⁾

7.4 先進影像學監測

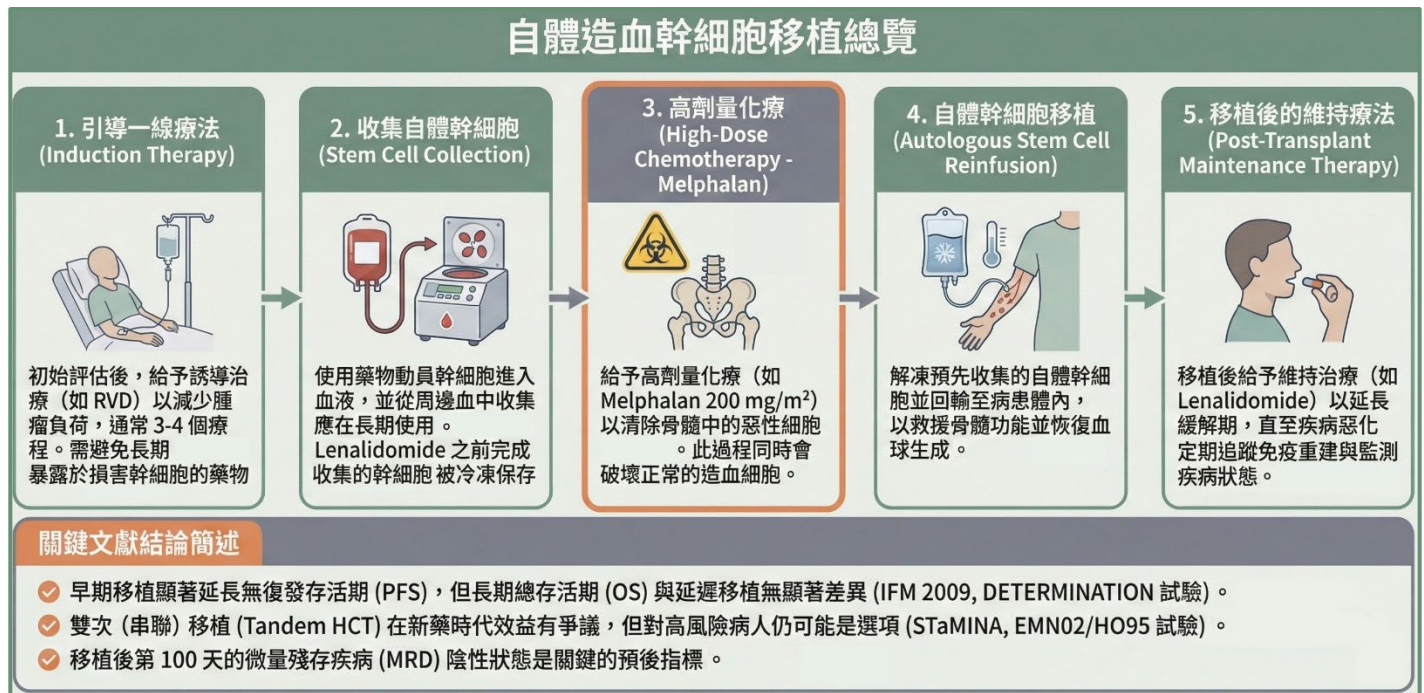
- 影像學檢查在評估治療反應，特別是確認骨病變控制與髓外病變方面至關重要。NCCN 建議在追蹤期間應盡量使用與診斷時相同的影像模式，以便於前後比較。

表 7：建議追蹤的影像學項目：

影像工具	特點與臨床應用建議
FDG-PET/CT	首選工具之一。對於治療後殘存病灶的評估具有高度預後價值。研究顯示，若治療後 FDG-PET/CT 仍顯示殘餘的代謝活性病灶，其復發風險顯著較高。PET/CT 轉陰是預後良好的強烈指標。
WB-LDCT	優於傳統骨骼攝影，能更靈敏地偵測骨質破壞。若無法取得 PET/CT，可用於追蹤溶骨性病變的變化。
MRI	對於評估瀰漫性骨髓浸潤及脊椎壓迫風險具有極高靈敏度。然而，MRI 的病灶訊號 (特別是治療後的非活性變化) 消退速度可能較慢，需由經驗豐富的放射科醫師判讀，以免誤判為活性疾病。

第八章、造血幹細胞移植 (Hematopoietic Cell Transplantation)

- 造血幹細胞移植 (HCT) 長期以來是適合移植之新診斷多發性骨髓瘤 (NDMM) 病人的標準治療鞏固療法，能增加治療深度，並顯著延長病人無復發期與存活期。



8.1 移植資格與幹細胞採集

所有新診斷的 MM 病人在初始評估時，都應被評估是否適合進行 HCT。⁽¹⁾

- 幹細胞毒性管理：**若計畫進行移植，應避免長期暴露於會損害幹細胞的藥物 (Stem cell toxins)，如 Nitrosoureas 或 Alkylating agents (特別是 Melphalan)。
- 採集時機：**建議在誘導治療開始後的 3 至 4 個療程內 (最佳為 4 個療程以內) 進行周邊血造血幹細胞的收集。
- Lenalidomide 的影響：**長期使用 Lenalidomide 可能影響幹細胞的動員效率。因此，若病人計畫進行移植，應在長期暴露於 Lenalidomide 之前完成幹細胞採集。NCCN 指引建議採集足夠進行**兩次移植**的幹細胞量 (視年齡與計畫而定)，以保留未來進行雙次移植 (Tandem HCT) 或復發後救援移植 (Salvage HCT) 的選擇權。

8.2 自體造血幹細胞移植 (Autologous HCT)

- 自體移植 (Auto-HCT) 利用高劑量化療 (High-Dose Therapy, HDT，如: Melphalan 200 mg/m²) 清除骨髓中的惡性漿細胞，隨後回輸病人自體的造血幹細胞以救援骨髓功

能。這仍然是適合移植病人的標準治療。⁽¹⁾

8.2.1 早期移植 vs. 延遲移植：關鍵臨床試驗證據

在新藥誘導治療效果顯著提升的時代，是否仍需在第一線進行「早期」移植，或可將移植保留至復發時作為「延遲」治療，曾是學界爭論焦點。以下為具里程碑意義的兩項第三期隨機試驗。

- **IFM 2009 試驗：**⁽⁴⁰⁾
 - **試驗設計：**納入 700 名年齡 ≤ 65 歲的 NDMM 病人，隨機分配至 RVD (Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone) 誘導後接續 RVD 鞏固治療 (非移植組)，或 RVD 誘導後接續高劑量 Melphalan 與自體移植 (移植組)。兩組後續均接受 Lenalidomide 維持治療一年。
 - **關鍵結果：**移植組的 PFS 中位數顯著優於非移植組 (50 個月 vs. 36 個月, $p < 0.001$)。然而兩組在 4 年 OS 上無顯著差異 (81% vs. 82%)。移植顯著延緩了疾病復發，但延遲移植 (於復發時進行) 作為救援治療並未減損病人的長期存活機率。
- **DETERMINATION 試驗：**⁽⁴¹⁾
 - **試驗設計：**與 IFM 2009 相似，但且維持治療改為 **Lenalidomide** 持續使用直至疾病惡化，這更符合當前的標準維持治療策略。
 - **關鍵結果：**移植組再次展現出顯著的 PFS 優勢 (中位 PFS 67.5 個月 vs. 46.2 個月, HR: 1.53, $p < 0.001$)，獲益幅度達 21 個月。兩組的 5 年 OS 仍無統計學顯著差異 (80.7% vs. 79.2%)。
 - **生活品質與毒性：**移植組在移植期間的生活品質 (QoL) 暫時下降，但隨後恢復。移植組發生第二原發性惡性腫瘤 (SPM) 與血液毒性的風險略高。
- **NCCN 指引建議 (Category 1)：**基於上述證據，**自體移植為適合移植病人的首選 (Preferred) 鞏固治療**。然而，對於部分風險較低或偏好延後移植的病人，先收集並冷凍保存幹細胞，待疾病復發時再進行移植 (Delayed HCT)。⁽¹⁾

8.2.2 復發後的二次自體移植

- 對於初次移植後獲得持久緩解 (通常定義為緩解期超過 2-3 年) 的病人，若發生疾病復發，進行第二次自體移植 (Salvage Auto-HCT) 是可行的選擇。回顧性研究與前瞻性試驗 (如英國的 Myeloma X 試驗) 顯示，二次移植相較於單純化療可提供更好的復發後生存獲益。⁽¹⁾

8.3 雙次 (串聯) 自體移植 (Tandem HCT)

- Tandem HCT 指的是在首次移植後的 3-6 個月) 進行第二次計畫性的自體移植。其效益在新藥時代存在爭議。

以下是兩項關鍵臨床試驗 STaMINA 與 EMN02/HO95 試驗之數據：

- **STaMINA (BMT CTN 0702) 試驗：**⁽⁴²⁾
 - **試驗設計：**納入 758 位適合移植的新診斷病人，並比較三種策略：(1) 單次移植 + RVD 鞏固 + Lenalidomide 維持；(2) 雙次移植 (Tandem) + Lenalidomide 維持；(3) 單次移植 + Lenalidomide 維持。
 - **關鍵結果：**三組的 6 年 PFS 和 OS 均無顯著差異 (PFS 分別為 43.9% vs 39.7% vs 40.9%；OS: 73.1% vs 74.9 vs 76.4%)。即便在高風險細胞遺傳學族群中，Tandem HCT 也未顯示出顯著優勢。這項試驗結果挑戰了 Tandem HCT 在臨床中的地位。
- **EMN02/HO95 試驗：**⁽⁴³⁾
 - **試驗設計：**歐洲的試驗納入 1147 名適合移植的新診斷病人，第一次隨機分派為三組，分別接受 VMP 四次治療或是 Melphalan 接續自體幹細胞移植 1 次以及兩次。完成後第二次隨機分派為鞏固治療 VMP 兩次與否，兩組均接受 lenalidomide 維持治療。
 - **關鍵結果：**雙次移植組相較於單次移植具有較佳的 5 年 PFS (53.9% vs 44.9%, HR: 0.74, p=0.036)；而在 5 年 OS 上亦有顯著差異 80.3% vs 72.6% (HR: 0.62, p=0.022)
 - **高風險族群：**特別是在具有高風險細胞遺傳學特徵 (如 del(17p) 或 t(4;14)) 的病人中，雙次移植帶來的獲益更為明顯 (HR: 0.59)。
 - **試驗缺陷：**此試驗所使用的誘導治療與維持治療“VMP”組合較弱，為更舊有的療法。而之所以此試驗病人能自兩次的自體幹細胞移植受益，有部分來自於舊有的療法治療深度不足。若使用目前 NCCN 指引所建議之 Anti-CD38 抗體加上 VRd 療法，很可能大大縮小了兩次的自體幹細胞移植的必要性與受益。

NCCN 指引針對 Tandem HCT 的建議 (Category 2A)：綜合考量上述分歧的結果 Tandem HCT 列為特定情況下的選項 (Option in select patients)。

- 對於**標準風險**病人，單次移植後接續維持治療通常已足夠。
- 對於**高風險細胞遺傳學特徵**或在首次移植後未能達到非常好的部分緩解 (VGPR) 的病人，Tandem HCT 仍可考慮作為一種加強治療策略，以克服不良預後因子。

8.4 異體造血幹細胞移植 (Allogeneic HCT)

異體移植具有潛在的治癒能力，源於移植物抗骨髓瘤效應 (Graft-versus-Myeloma, GvM)。然而，其高昂的移植相關死亡率和移植物抗宿主疾病 (GVHD) 風險限制了其於骨髓瘤的廣泛應用。⁽¹⁾

- **降低強度預處理 (Reduced-Intensity Conditioning, RIC)**：為了降低 TRM，RIC-alloHCT 被廣泛研究。雖然 RIC 降低了早期死亡率，但復發率仍高，且長期 GVHD 仍是挑戰。
- **NCCN 指引建議**：不建議將異體移植作為標準一線治療。僅保留給年輕、具有極高風險特徵、且對其他治療反應不佳的病人。並建議異體移植應在**臨床試驗**下進行。

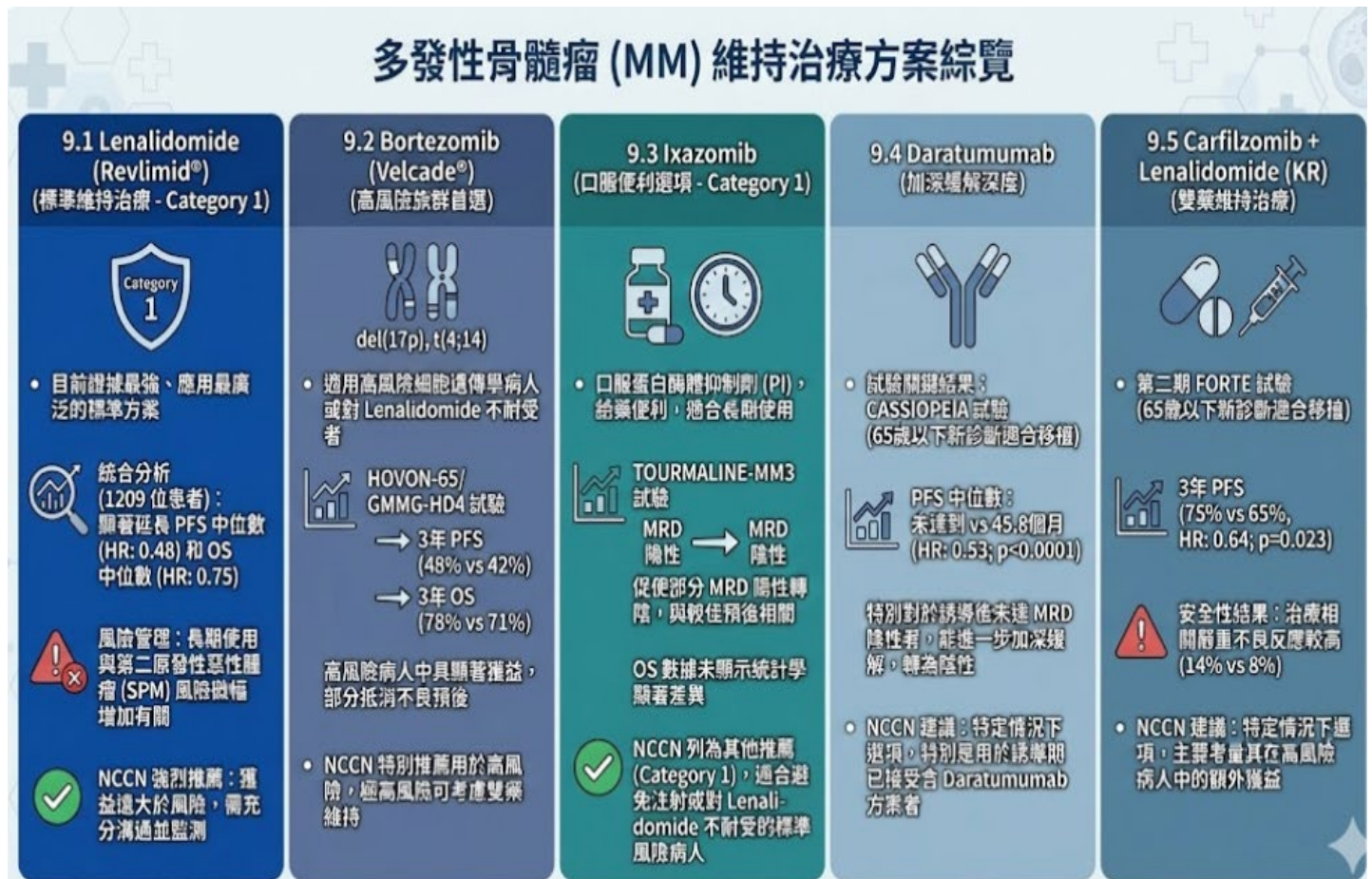
8.5 移植後追蹤 (Follow-up After HCT)

移植後的追蹤策略旨在監測免疫重建、偵測早期復發及管理長期併發症。⁽¹⁾

- **常規監測**：如同初次治療後的監測，需定期進行 CBC、生化檢查 (含腎功能、鈣離子)、SPEP、UPEP 及血清 FLC。
- **MRD 評估的關鍵時機**：建議在移植後約 100 天進行骨髓檢查與 MRD 評估。這是一個關鍵的預後指標點。多項研究證實，移植後達到 MRD 陰性的病人，其 PFS 與 OS 顯著優於 MRD 陽性者。這項資訊可用於指導後續維持治療的強度或持續時間。
- **影像學確認**：建議在移植後 100 天左右重複進行全身影像檢查 (特別是 PET/CT)，以確認影像學上的完全緩解，這對於診斷時有髓外病變或大塊骨病變的病人尤為重要。

第九章、維持治療 (Maintenance Therapy)

- 維持治療的目標是於誘導療法與鞏固療法後，以低毒性的藥物長期控制疾病，延長 PFS 並改善 OS。NCCN 指引依據不同藥物類別提供了詳細的建議。



9.1 Lenalidomide (Revlimid®) 作為維持治療

- Lenalidomide 是目前證據最強、應用最廣泛的標準維持治療方案 (Category 1)。^{(44) (45)} 彙整多項隨機對照試驗之統合分析共 1209 位 MM 患者數據，使用 Lenalidomide 維持治療相較於安慰劑可顯著延長 PFS 中位數 (HR: 0.48) 和 OS 中位數 (HR: 0.75)。⁽⁴⁶⁾
- 安全性與風險管理：**長期使用 Lenalidomide 與第二原發性惡性腫瘤的風險微幅增加有關 (尤其是血液腫瘤如 AML/MDS)。NCCN 指引建議，Lenalidomide 帶來的疾病控制與存活獲益遠大於 SPM 的風險，因此仍強烈推薦。臨床醫師應與病人充分溝通此風險，並持續監測。

9.2 Bortezomib (Velcade®) 作為維持治療

- 適用高風險細胞遺傳學病人 (如 del(17p), t(4;14))，或對 Lenalidomide 不耐受患者。HOVON-65/GMMG-HD4 試驗證實 Bortezomib 維持治療顯著改善了 3 年 PFS (48% vs 42%) 和 3 年 OS (78% vs 71%)。而高風險病人 (特別是 del(17p) 和 t(4;14)) 中，Bortezomib 維持治療具顯著獲益，甚至部分抵消了高風險因子的不良預後影響。⁽⁴⁷⁾
- NCCN 指引列為特定情況下的選項，特別推薦用於高風險族群。對於極高風險病人，也建議可考慮 Bortezomib + Lenalidomide 的雙藥維持治療。

9.3 Ixazomib 作為維持治療

- Ixazomib 是口服蛋白酶體抑制劑 (PI)，具有給藥便利的優勢，適合長期使用。第三期 TOURMALINE-MM3 試驗顯示 Ixazomib 能促使部分 MRD 陽性病人轉為陰性，這與較佳的預後相關。雖 OS 數據未顯示統計學顯著差異，但便利性使其成為重要選項。
- NCCN 指引列為其他推薦 (Other Recommended) (Category 1)，特別適合希望避免頻繁回診注射或對 Lenalidomide 不耐受的標準風險病人。

9.4 Daratumumab 作為維持治療

- 試驗關鍵結果。CASSIOPEIA 試驗顯示在 65 歲以下新診斷適合移植的 MM 患者，Daratumumab 維持治療顯著延長了 PFS 中位數 (未達到，對比 45.8 個月，HR: 0.53; p<0.0001)。特別是對於誘導治療後未達 MRD 陰性的病人，Daratumumab 維持治療能進一步加深緩解深度，將 MRD 轉為陰性。
- NCCN 指引建議：Daratumumab 單藥維持治療被列為特定情況下的選項，特別是用於那些在誘導期已接受含 Daratumumab 方案治療的病人 (如 CASSIOPEIA 模式)。

9.5 Carfilzomib + Lenalidomide (KR) 維持治療

- 第二期 FORTE 試驗顯示在 65 歲以下新診斷適合移植的 MM 患者，KR 雙藥維持治療在 3 年 PFS 上表現優異 (75% vs 65%, HR: 0.64; p=0.023)。但安全性結果。治療相關嚴重不良反應較高 (14% vs 8%)。⁽⁵⁰⁾
- NCCN 指引建議：特定情況下選項，主要考量其在高風險病人中可能帶來的額外獲益。

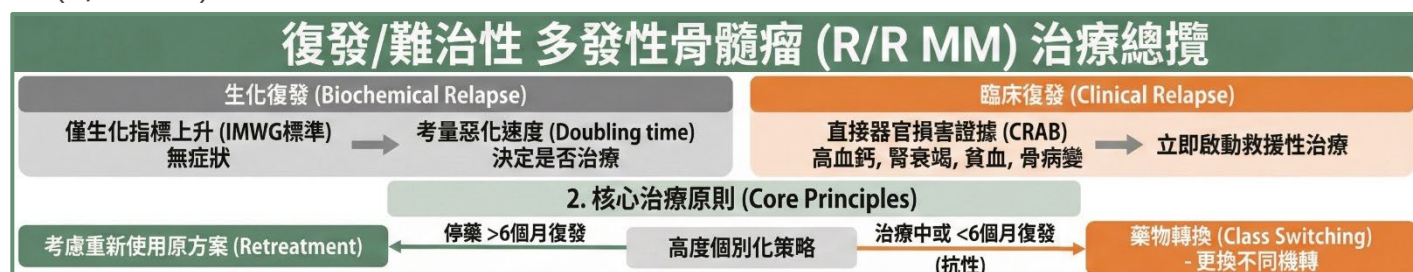
表 9：關鍵維持治療試驗數據彙整

關鍵試驗	實驗/對照組	納入族群	主要終點結果	NCCN 建議
CALGB 100104 ⁽⁴⁴⁾	Lenalidomide vs. 安慰劑	460 位完成 ASCT MM 患者	3 年 OS: 88% vs 80%, (HR: 0.62;	Category 1 (Preferred)

			P=0.03)	
IFM 2005 - 02 ⁽⁴⁵⁾	Lenalidomide vs. 安慰劑	614 位完成 ASCT MM 患者	mPFS: 41 vs. 23 個月 (HR: 0.50; P<0.001)	
HOVON-65 ⁽⁴⁷⁾	Bortezomib vs. Thalidomide	613 位完成 ASCT MM 患者	3 年 PFS (48% vs 42%) 和 3 年 OS (78% vs 71%)	Category 2A (Useful)
CASSIOPEI A ⁽⁴⁹⁾	Daratumumab vs. 觀察	1085 位完成 ASCT MM 患者	未達到，對比 45.8 個月，HR: 0.53; p<0.0001)	Category 2A (Useful)
FORTE, phase II ⁽⁵⁰⁾	Carfilzomib + Lenalidomide vs Lenalidomide	365 位完成 ASCT MM 患者	3 年 PFS: 75% vs 65% (HR: 0.64; p=0.023)	Category 2A (Useful)
TOURMALINE-MM3 ⁽⁴⁸⁾	Ixazomib vs. 安慰劑	656 位完成 ASCT MM 患者	mPFS: 26.5 vs. 21.3 個月 (HR: 0.72; p=0.0023)	Category 2b (Other)

第十章、復發/難治性(Relapsed/Refractory)多發性骨髓瘤治療

當疾病在初次治療後復發 (Relapsed) 或對治療產生抗性 (Refractory) 時，即進入復發/難治性 (R/R MM) 治療階段。NCCN 指引強調治療選擇應基於高度個別化的策略。(1)(38)



10.1 復發之判定

- 根據 IMWG 標準，臨床上區分「生化復發」與「臨床復發」對於啟動下一線治療的時機至關重要。

10.1.1 疾病惡化 (Progressive Disease, PD)

- 若要判定為疾病惡化，需滿足以下至少一項條件，且生化指標需較最低點 (Nadir) 上升 25%。
- 臨床解讀：生化指標的上升往往早於臨床症狀。對於僅有生化復發但無症狀 (CRAB) 的患者，是否立即啟動治療需考量惡化速度 (Doubling time)。

表 10.1 生化復發標準

檢測項目	絕對值增加標準	備註
血清 M 蛋白	絕對值增加 ≥ 0.5 g/dL	若最低點 ≥ 5 g/dL，則需增加 ≥ 1 g/dL
尿液 M 蛋白	絕對值增加 ≥ 200 mg/24 hr	需收集 24 小時尿液
血清游離輕鏈 (FLC)	差異值 (患側-健側) 增加 ≥ 10 mg/dL	僅適用於無可測量 M 蛋白的患者
骨髓漿細胞	絕對值增加 $\geq 10\%$	適用於無可測量 M 蛋白且無 FLC 數據者
新病灶	出現新病灶或原病灶增大	包含骨骼病變或軟組織漿細胞瘤

高血鈣	校正後鈣離子 ≥ 11.5 mg/dL	需歸因於骨髓瘤
-----	--------------------------	---------

10.1.2 臨床復發 (Clinical Relapse)

臨床復發指出現了直接的器官損害證據，需立即啟動救援性治療。標準包括：

- **骨骼**：出現新的溶骨性病變 (Lytic lesions)、軟組織漿細胞瘤，或現有病灶直徑增加 $\geq 50\%$ 或 ≥ 1 cm。
- **高血鈣**：校正後血鈣 > 11 mg/dL。
- **貧血**：血紅素下降 ≥ 2 g/dL (排除其他原因)。
- **腎功能惡化**：血清肌酸酐 (SCr) 上升 ≥ 2 mg/dL。
- **高黏滯血症**：需進行血漿置換者。

10.1.3 從完全緩解 (CR) 復發

對於曾達到 CR 的患者，復發定義為：

- 免疫固定電泳 (Immunofixation) 重新檢測到血清或尿液 M 蛋白。
- 骨髓漿細胞比例 $\geq 5\%$ 。
- 出現任何新的疾病惡化徵兆 (如新骨折、高血鈣)。

10.2 R/R MM 的治療核心原則

在選擇二線及後續治療時，應綜合考量以下因素：⁽¹⁾

- **先前治療的反應與持續時間**：
 - **重新使用 (Retreatment)**：若復發發生在完成治療後的 6 個月 (Treatment-free interval > 6 months) 以上 (特別是停藥後復發)，可考慮重新使用原本有效的方案。
 - **藥物轉換 (Class Switching)**：若在治療中或治療結束後 6 個月內復發 (Refractory)，則應更換不同機轉的藥物。例如，對 Lenalidomide 抗性者，應轉換至 Pomalidomide 或以 PI、CD38 抗體為基礎的方案。
- **疾病特徵**：區分侵襲性復發 (如髓外病變、漿細胞白血病) 與生化復發 (僅 M 蛋白升高)。侵襲性復發通常需要更強效的組合療法。
- **病人因素**：考量年齡、體能狀態 (ECOG Performance Status)、共病症 (如腎功能不全、周邊神經病變) 及既往治療的毒性殘留。

二線治療主要類別：

- 全身性治療 (Systemic Therapy)：為主要治療手段，包括新的三藥或四藥組合方案。
- 自體造血幹細胞移植 (Autologous HCT)：對於初次治療時未接受移植且符合移植資格的患者，應優先考慮。
- 二次移植：對於初次自體移植後獲得持久緩解 (通常指緩解期超過 2-3 年) 的患者，在復發時可考慮進行第二次自體移植。
- 臨床試驗：NCCN 建議符合條件的患者參與臨床試驗，以獲得最新療法的機會。

二線更換療法之選擇原則：

- 若決定更換療法，新的三藥組合 (Triplet Regimen) 應優先包含「未曾接觸過」(Naïve) 或「對其敏感」的藥物類別。若對某藥物 (如 Lenalidomide) 已產生難治性，則應避免以該藥物為骨幹，轉而選擇其他機制的藥物 (如 Pomalidomide 或 Carfilzomib)。

10.3 R/R MM 首選療法總攬 (Preferred Regimens)

針對一至三線治療後的復發，NCCN 指引依據病人對主要藥物的敏感度進行了分層推薦：

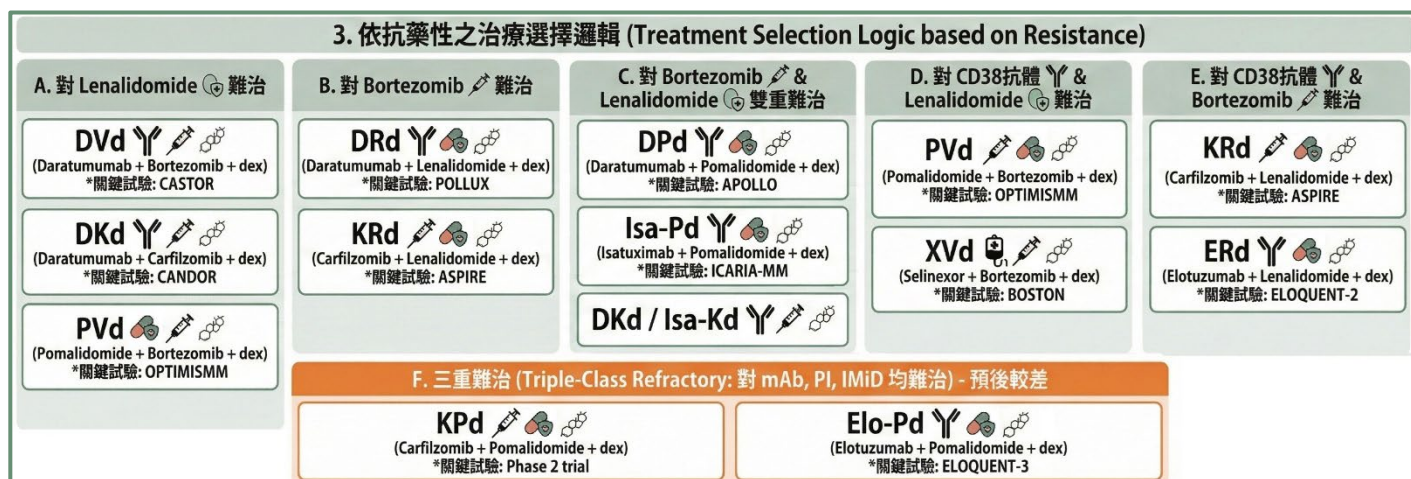


表 10.2 NCCN 指引建議的 RRMM 患者療法: (試驗數據詳見表 11.1)

A.對 Lenalidomide(R)抗藥	B.對 Bortezomib(V)抗藥	C.對 R 與 V 均抗藥
DVd (category 1) DKd (category 1) IsaKd (category 1) PVd (category 1) KPd (2A)	DRd (category 1) DKd (category 1) IsaKd (category 1) KRd (category 1) KPd (2A)	DPd (category 1) IsaPd (category 1) DKd (category 1) IsaKd (category 1)

D.對 CD38 抗體與 R 抗藥	E.對 CD38 抗體與 V 抗藥	F.三重抗藥 (R&V&Isa/D)
PVd (category 1) IPd (category 2A) XVd (其他推薦)	KRd (category 1) IRd (其他推薦) Elo-Rd (其他推薦)	KPd (category 1) Elo-Pd (category 1)

D: daratumumab; d: dexamethasone; Elo: elotuzumab; I: ixazomib; Isa: isatuximab; K: carfilzomib; P: pomalidomide; R: lenalidomide; V: bortezomib; X: selinexor.

A. 對 Lenalidomide 難治 (Lenalidomide-Refractory)

- 許多病人在第一線即接受 Lenalidomide 誘導治療與維持治療直到惡化。
- **Lenalidomide 難治患者首選-Anti-CD38 加上先前未使用過之藥物組合 (DVd, DKd, IsaKd, PVd)。**四種療法均於其第三期試驗中證實 (分別是 CASTOR、CANDOR、IKEMA、與 OPTIMISMM 試驗)，PFS 與 OS 顯著優於兩藥組合。
- **KPd 為次要選擇。**由於僅有第二期臨床試驗結果，加上此階段尚有許多強效且安全之替代選擇 (anti-CD38 抗體與 bortezomib)，建議三類藥物難治型 (triple-class refractory) 之病人再選用此療法。(詳見 F-1)

B. 對 Bortezomib 難治 (Bortezomib-Refractory)

- **這在臺灣較為常見，由於健保第一線限給付 lenalidomide 給不適合移植病人，導致適合移植患者大多使用一線 VTd 療法。**若此類病人移植後復發，則適合下列藥物組合。
- **Anti-CD38 單株抗體加上先前未使用過之藥物組合 (DRd, DKd, IsaKd, KRd) 為此類患者首選。**DRd 為首要選擇，因為相對其他與 Rd 藥物組合，如 KRd，IRd 或 EloRd，於其個別的三期試驗中，其 PFS 中位數和對照組 Rd 組合之 HR 分別為 0.69, 0.74, 0.73。這三項試驗的 HR 均不如 DRd 試驗中顯示的高度差異 (HR: 0.44)。而任何含 Carfilzomib 之療法均須注意患者心臟與腎臟毒性。

C. Bortezomib 與 Lenalidomide 難治之疾病

- 以往一線療法 VRd 包含 bortezomib 與 lenalidomide 兩藥，因此復發後成為最常見的抗藥類別。建議選用抗 CD38 單株抗體加上下一代 IMiD (Pomalidomide)或 PI (Carfilzomib) 之三藥組合 (DPd, IsaPd, DKd, IsaKd)。目前已在多項試驗中，展現相較

於兩藥組合的顯著的 PFS 獲益。

D. 對 CD38 抗體與 Lenalidomide 難治之疾病

- 對於 CD38 抗體與 Lenalidomide 難治但未接觸過 PI 的患者，以 **pomalidomide 合併 PI 的療法是首選 (如 PVd, IPd)**。對於不方便就醫患者，適合 IPd (ixazomib, pomalidomide, dexamethasone) 的全口服療法，但由於無三期試驗，NCCN 指引僅列為 category 2A 建議。
- Selinexor 為主的三藥療法 Selinexor + Bortezomib + Dexamethasone (XVd)** 為 other recommendation。由於其三級以上副作用如血小板低下、疲憊、與白血球低下顯著較兩藥療法高；另還有較高比率之白內障風險，因此被列為其他選擇。

E. 對 CD38 抗體與 Bortezomib 難治之疾病

- 此類患者通常對 Lenalidomide 仍敏感，因此以 **Lenalidomide 為骨幹的療法** (通常升級至下一代 PI Carfilzomib) 是合理的選擇 (如 KRd, IRd, ERd)。其中 KRd 為治療首選。
- 其他建議療法為 IRd 與 ERd。

F. 對 CD38 抗體、Bortezomib 與 Lenalidomide 均難治之疾病

- 這類患者為 **三類藥物難治型 (Triple-Class Refractory)**，其治療選擇有限，預後較差。
- KPd 結合了新一代 PI Carfilzomib 與第三代 IMiDs Pomalidomide**。鑑於強效的協同作用，KPd 被列為此類難治性患者的首選方案之一。⁽⁵⁶⁾
- EPd 則結合 Anti-SLAMF7 單株抗體與下一代 IMiD-pomalidomide**，同為此類患者首選。且安全性佳感染發生率在兩組間相似，且未顯著增加毒性。

表 10.3 多發性骨髓瘤 NCCN 指引建議之復發後二線療法

實驗/對照	關鍵試驗	納入族群	主要終點結果	試驗解讀
A. 對 Lenalidomide 難治 (Lenalidomide-Refractory)				
DVd vs Vd	CASTOR phase III RCT ⁽⁵²⁾	498 位 RRMM 患者 (1-3 線既往治療)	mPFS: 16.7 vs 7.1 個月 (HR 0.31; P<0.001) mOS: 49.6 vs 38.5 個月 (HR: 0.74; p=0.007)	此類患者首選二線療法
DKd vs Kd	CANDOR	466 位	mPFS: 28.4vs 15.2 個月	結合兩種強效藥物

	phase III RCT ⁽⁵³⁾	RRMM 患者 (1-3 線既往治療)	(HR: 0.65; P<0.0001) 。 mOS: 50.8 vs 43.6 個月 (HR: 0.78; p=0.042)	適合體能良好且能 耐受心血管風險的 患者
IsaKd vs Kd	IKEMA phase III RCT ⁽⁵⁴⁾	302 位 RRMM 患者 (1-3 線既往治療)	mPFS: 35.7 vs 19.15 個月 (HR 0.53; P=0.0007) mOS: NR vs 50.8 個月 (HR: 0.85, p=0.18)	
PVd vs Pd	OPTIMISM M, phase III RCT ⁽⁵⁵⁾	559 位 RRMM 患者 (1-3 線既往治療)	mPFS: 11.2 vs 7.1 個月, (HR: 0.61; p<0.0001) mOS: HR: 0.76; p=0.008	Pomalidomide 作為第三代 IMiD，對 Lenalidomide 抗性細胞株仍有效
KPd alone	Phase II trial ⁽⁵⁶⁾	112 位 RRMM 患者	mPFS: 17 個月；加入 ASCT: 26 個月	僅 II 期數據且有更佳之替代方案
B. 對 Bortezomib 難治 (Bortezomib-Refractory)				
DRd vs Rd	POLLUX phase III RCT ⁽⁵⁷⁾	569 位 RRMM 患者 (1-3 線既往治療)	mPFS: 44.5 vs 17.5 個月 (HR: 0.44, p<0.0001)	屬最優異方案 mPFS 對比 Rd 組合之 HR 最佳
DKd vs Kd	CANDOR phase III RCT, 同 A-2 數據 ⁽⁵³⁾			
IsaKd vs Kd	IKEMA phase III RCT, 同 A-3 數據 ⁽⁵⁴⁾			
KRd vs Rd	ASPIRE phase III RCT ⁽⁵⁸⁾	792 位 RRMM 患者 (1-3 線既往治療)	mPFS: 26.3 vs 17.6 個月, (HR: 0.69; p<0.001) mOS: 48.3 vs 40.4 個月 (HR: 0.79; p=0.0045)	此試驗證實 Carfilzomib 能克服部分 PI 抗藥性
KPd alone	Phase II trial, 同 A-5 數據			
C. 對 Bortezomib 與 Lenalidomide 難治之疾病				
DPd vs Pd	APOLLO phase III RCT ⁽⁵⁹⁾	304 位 RRMM 患者 (對 R 與 PI)	mPFS: 12.4 vs 6.9 個月 (HR: 0.63; p=0.0018)	Lenalidomide 和 PI 均難治的患者首選
IsaPd vs Pd	ICARIA-	307 位二線	mPFS: 11.5 vs 6.5 個月	腎功能不全 (eGFR

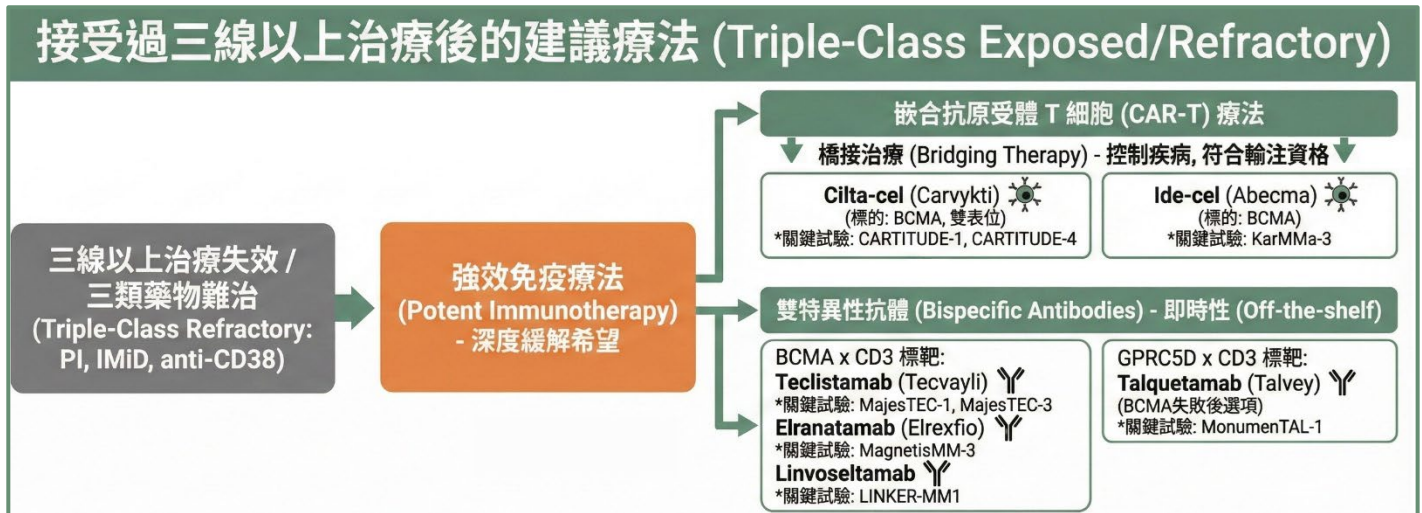
	MM, phase III RCT ⁽⁶⁰⁾	療法以上後 仍復發之 RRMM 患者	(HR: 0.60; p=0.001) mOS: 24.6 vs 17.7 個月 (HR: 0.78, p=0.03)	< 60 mL/min) 亞組 仍顯示出顯著的療 效獲益
DKd vs Kd	CANDOR phase III RCT, 同 A-2 數據 ⁽⁵³⁾			
IsaKd vs Kd	IKEMA phase III RCT, 同 A-3 數據 ⁽⁵⁴⁾			
D.對 CD38 抗體與 Lenalidomide 難治之疾病				
PVd vs Vd	OPTIMISM M, phase III RCT ⁽⁶¹⁾	559 位經 1- 3 線治療且 Lenalidomi de 復發患者	mPFS: 11.20 vs 7.10 個 月 (HR 0.61; P<0.0001) mOS: 35.6 vs 31.6 個月 (HR: 0.94, p=0.571)	特別適合 Lenalidomide 難 治的一線復發患者
IPd vs Pd	Alliance A061202 phase I/II trial ⁽⁶²⁾	77 位經 lenalidomid e 治療之 RRMM 患者	ORR: 63.2% vs 43.6% · (P =0.1113) mPFS: 20.3 vs 7.5 個月 (HR: 0.437, P=0.015)	全口服的方案 適合 就醫不便患者 (2A 建議)
XVd vs Vd	BOSTON phase III RCT ⁽⁶³⁾	424 位 RRMM 患者	mPFS: 13.9 vs 9.4 個月 (HR: 0.70, P=0.0075) 三級以上 (含) 副作用: 52% vs 38%	需持續監測眼部症 狀
E. 對 CD38 抗體與 Lenalidomide 難治之疾病				
KRd vs Rd	ASPIRE phase III RCT ⁽⁵⁸⁾ , 同 B-5 數據			首選
IRd vs Rd	TOURMAL INE-MM1 phase III RCT ⁽⁶⁴⁾	722 位 RRMM 患者	mPFS: 20.6 vs 14.7 個月 (HR: 0.74; p=0.01) mOS: 53.6 vs 51.6 個月, (HR: 0.939; P= 0.495)	全口服方案 但長期治療效果不 如 KRd (次要建議)
ERd vs Rd	ELOQUEN T-2, phase III RCT ⁽⁶⁵⁾	646 位 RRMM 患者	mPFS: 19.4 vs 14.9 個月 (HR: 0.70; p < 0.001) mOS: 48.3 vs 39.6 個月, (HR: 0.93; P=0.0408)	(次要建議)
F. 對 CD38 抗體、Bortezomib 與 Lenalidomide 均難治之疾病 (Triple Refractory)				

KPd vs Pd	Phase II trial, 同 A-5 數據 ⁽⁵⁶⁾			
EPd vs Pd	ELOQUEN T-3, phase III RCT ⁽⁶⁶⁾	117 名接受過兩線以上療法之 RRMM 患者	mPFS: 10.3 vs 4.7 個月, (HR: 0.54; p=0.008) mOS: 29.8 vs 17.4 個月, (HR: 0.59, p= 0.0217)	耐受性佳 (category 1)

D: daratumumab; d: dexamethasone; Elo: elotuzumab; I: ixazomib; Isa: isatuximab; K: carfilzomib; P: pomalidomide; R: lenalidomide; V: bortezomib; X: selinexor.

第十一章、接受過三線以上治療後的建議療法

- **後線免疫療法**。當患者經歷了 PI、IMiD 及抗 CD38 抗體治療後 (通常稱為 Triple-Class Exposed 或 Refractory)，疾病控制變得極為困難。NCCN 指引建議此類病人接受強效的免疫療法，包括 CAR-T 細胞療法與雙特異性抗體，能帶來深度緩解的希望。⁽¹⁾



11.1 嵌合抗原受體 T 細胞 (CAR-T) 療法

- CAR-T 療法透過基因修飾患者自身的 T 細胞，使其表達能識別骨髓瘤細胞表面抗原 (主要是 BCMA) 的受體，進而精準殺滅癌細胞。
- 目前三線療法失效後，首選療法的 CAR-T 療法包含：Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel, Carvykti) 與 Idecabtagene vicleucel (Ide-cel, Abecma)。兩者均為與 BCMA 結合之 CAR-T。具備雙表位結合能力，能增加與靶細胞的結合親和力。皆於其第二期三期試驗獲得相當亮眼的成績，能大幅延長此類預後較差之患者的無復發存活期。
(試驗數據詳見表 11.1)

11.1.1 橋接治療 (Bridging Therapy) 之臨床應用：

- **CAR-T 輸注前橋接治療**。由於 CAR-T 細胞的製造過程需要數週時間，對於高腫瘤負荷量或病情惡化迅速的患者，應實施下一線的橋接治療。能控制疾病進展、維持患者的體能狀態以符合 CAR-T 輸注資格，更有助於降低輸注後 CRS 和 ICANS 的嚴重程度。⁽¹⁾

11.2 雙特異性抗體 (Bispecific Antibodies)

- **即時性**。雙特異性抗體能同時結合骨髓瘤細胞上的腫瘤抗原與 T 細胞上的 CD3，將 T 細胞拉近癌細胞並活化其殺傷功能。此類藥物為即用型 (Off-the-shelf)，與 CAR-T 不

同，無需等待製造，是 CAR-T 以外的重要選擇。

- 治療選擇包含靶向 BCMA x CD3 之雙特異性抗體 (如 Teclistamab、Elranatamab 或 Linvoseltamab) 與 GPRC5D (G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D) x CD3 之雙特異性抗體 Talquetamab。
- 合併療法- Teclistamab 加上 Daratumumab。根據其第三期 MajesTEC-3 試驗結果，Tec-Dara (Teclistamab 劑量: 1.5 mg/kg QW in C1-2; 3 mg/kg Q2W in C3-6; 3 mg/kg Q4W in C7+)組別相較於其他二線療法能顯著延長 PFS，HR 低達 0.17，是相當顯著的差異。未來有望能推向第二線治療。
- GPRC5D x CD3 雙特異性抗體的特殊副作用。常見皮膚相關事件 (如脫皮、指甲改變，約 67-70%) 和味覺障礙 (Dysgeusia, 約 60%，但均為 1/2 級)，這與 GPRC5D 在皮膚及味蕾的低度表達有關。

11.3 其他療法與特定情況適用療法

除上述三線以後之首選方案外，NCCN 指引亦列出了多種「其他推薦」及「特定情況下有用」的方案，以應對不同的臨床需求。



- **Belantamab Mafodotin 相關療法**。為靶向 BCMA 的抗體藥物複合體 (ADC)，攜帶化療藥 MMAF。其 DREAMM-7 第三期試驗為首個頭對頭試驗中擊敗 Daratumumab 的重要數據。但眼部副作用如角膜病變發生率較高 (79% vs 29%)，需眼科密切監測。
NCCN 指引建議：第三線以後(含) Category 1 其他推薦方案。
- **t(11;14) 族群適用藥物-Venetoclax**。t(11;14) 易位的 MM 細胞高度依賴 BCL-2 存活，t(11;14) 族群患者使用 BCL-2 抑制劑可能獲益。**BELLINI** 三期試驗顯示 t(11;14) 亞組中差異更為顯著；在 BCL2 表現量高的亞組中也有類似之顯著差異。然而在 venetoclax 組別由於感染導致的死亡率較對照組為高 (7% vs 2%)，因此 NCCN 指引強調僅限於 t(11;14) 患者使用。⁽⁷⁴⁾
- **Selinexor + Dexamethasone (Xd) 療法**。相對於許多新興藥物與療法，Xd 組合治療效果不佳，亦因血液毒性之安全性疑慮，使其臨床使用受限。

11.4 其他化療方案

- 對於侵襲性極強或發生漿細胞白血病的患者，傳統的高劑量化療如 DCEP (Dexamethasone, Cyclophosphamide, Etoposide, Cisplatin) 或 VTD-PACE 仍被列為選項，用於快速降低腫瘤負荷量以進行後續移植或 CAR-T 橋接。

表 11.1 多發性骨髓瘤 NCCN 指引接受過三線以上治療後建議療法

實驗/對照	關鍵試驗	納入族群	主要終點結果	試驗解讀
嵌合抗原受體 T 細胞 (CAR-T) 療法				
Cilta-cel vs (PVd 或 DPd)	CARTITUD E-4, phase III RCT ⁽⁶⁷⁾	419 位 R 難治且經 1-3 線療法的患者	mPFS: 未達到 vs 11.8 個月 (HR 0.26; p<0.001) 30 個月 OS: 76.4% vs 64.8%, HR: 0.55, p=0.0009; MRD 陰性率: 60.6% vs 15.6% CRS: 76.1% (3/4 級為 1.1%) ICANS: 4.5%	為第四線標準療法之一 根據第三期結果 CAR-T 可能推進到第二線治療
Ide-cel vs 標準三線療法五種方案	KarMMa-3 phase III RCT ⁽¹¹⁾	386 位經 2-4 線治療的患者	mPFS: 13.3 vs 4.4 個月 (HR: 0.49; p<0.001) ORR 為 71% vs 42% (p<0.001) CRS: 88% (3/4 級: 5%) ICANS: 15% (3/4 級: 3%)	既往接受過 2 線以上治療 (含 IMiD, PI, anti-CD38) 患者的選項 此藥 ICANS 發生率較 Cilta-cel 高
雙特異性抗體 (Bispecific Antibodies)				
Teclistama b	MajesTEC-1 ⁽¹²⁾	165 位三類藥物難治之 RRMM 患者	ORR: 63%; mPFS: 11.3 個月 CRS: 72.1% (3 級: 0.6%) 神經毒性: 57% (3/4 級: 2.4%)	
Teclistama b + Dara	MajesTEC-3, phase III	587 位 1~3 線療法 (包含	mPFS: NR vs 18.1 個月 (HR: 0.17; P<0.0001)。	此療法建議需預防性使用免疫球蛋白

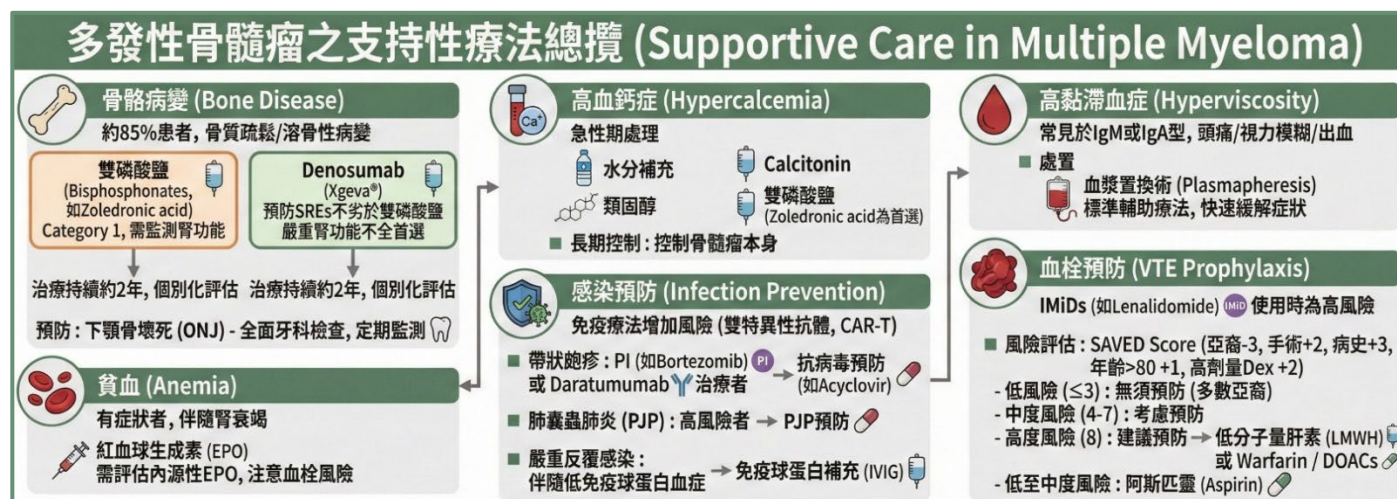
	RCT ⁽⁶⁹⁾	lenalidomide 與 1 個 PI) RRMM 患者	MRD 陰性率: 58.4% vs 17.1% (OR: 6.78)	及抗感染藥物。
Elranatamab	Magnetis MM-3, phase II ⁽⁷⁰⁾	未接受 BCMA 療法之 RRMM 患者	ORR: 61.0%; CR: 35.0%. CRS: 57.7% (皆 1/2 級) · 三級中性球低下: 48.8%	劑量遞增設計及緩解後的給藥頻率調整 (由每週改為雙週) 有助於降低長期毒性
Linvoseltamab	LINKER-MM, phase II ⁽⁷²⁾	117 名三藥均抗藥之 RRMM 患者	ORR: 71% CRS: 35%; ICANS: 7.7%	復發後 4 線治療的患者選項之一
Talquetamab	Monumen TAL-1, phase I/II ⁽⁷¹⁾	32 位三類藥物難治 RRMM 患者 (中位數: 6 線療法)	ORR: 70% CRS: 77-80% Skin AEs: 67-70%, Dysgeusia: 60%	須注意皮膚與味覺副作用
其他療法與特定情況適用療法				
BVd vs DVd	DREAMM-7, phase III RCT ⁽⁷³⁾	494 位至少一線以上復發之 RRMM 患者	mPFS: 36.6 vs 13.4 個月 (HR: 0.41; P<0.001) 18 個月 OS: 84% vs 73% 角膜病變: 79% vs 29%	首個頭對頭試驗擊敗 Daratumumab 的重要數據 眼部副作用如角膜病變需眼科追蹤
Venetoclax +Vd vs Vd	BELLINI, phase III RCT ⁽⁷⁴⁾	291 位 1-3 線療法後復發之 RRMM 患者	mPFS: 23.4 vs 11.4 個月 (HR: 0.58); t(11;14)亞組: 36.8 個月 vs 9.3 個月, HR: 0.12); BCL2 高表現量亞組: 30.1 vs 9.9 個月 (HR: 0.37)	在 venetoclax 組別由於感染導致的死亡率較對照組為高 (7% vs 2%) · 因此 NCCN 指引強調僅限於 t(11;14) 患者使用
Xd⁽⁷⁵⁾	STORM	3 線以上(含)	ORR: 25.3%	適用接受過 2 種

	phase II trial	療法失效之 RRMM 患者	mPFS: 3.7 個月 mOS: 8.6 個月	PI、2 種 IMiD 及 1 種 anti-CD38 難治的患者
--	----------------	---------------	-----------------------------	-----------------------------------

B: belantamab mafodotin; D: daratumumab; d: dexamethasone; pomalidomide; V: bortezomib; X: selinexor.

第十二章、支持性療法

- 支持性療法影響患者的生存與生活品質，NCCN 指引強調骨病變與腎功能的管理。



12.1 骨骼病變管理 (Bone Disease)

約 85% 的 MM 患者會發展出骨質疏鬆或溶骨性病變 (Osteolytic lesions)，這也是導致患者生活品質下降的主要原因。

- 骨骼修飾藥物選擇與建議：
 - 雙磷酸鹽 (Bisphosphonates，如 Zoledronic acid 或 Pamidronate)。NCCN 指引將其列為 **Category 1** 建議，適用於所有接受骨髓瘤治療的有症狀患者，無論影像學是否已證實骨病變。⁽¹⁾
 - Denosumab (Xgeva®)。第三期試驗顯示，在預防骨骼相關事件 (Skeletal related events, SREs) 方面，Denosumab 不劣於 Zoledronic acid，且在腎功能下降發生率較低 (10% vs 17%)，而其他副作用如下顎骨壞死或低血鈣則無顯著差異。⁽⁷⁶⁾
- NCCN 指引建議：
 - 腎功能考量：對於嚴重腎功能不全的患者，**Denosumab 是首選**。若使用雙磷酸鹽，必須密切監測腎功能並依肌酸酐清除率調整劑量。⁽¹⁾
 - 下顎骨壞死 (ONJ) 預防：所有患者在開始使用骨骼修飾藥物前，**強烈建議**進行全面的牙科檢查。治療期間應定期監測，並在進行侵入性牙科手術前諮詢專科意見。
 - 治療持續時間：建議治療可持續長達 **2 年**。2 年後應由醫師根據患者的疾病狀態與風險進行個別化評估，決定是否繼續或暫停。

12.2 高血鈣症 (Hypercalcemia)

- **急性期處理**：包括積極的水分補充 (Hydration)、類固醇、Calcitonin 以及雙磷酸鹽 (Zoledronic acid 為首選)。⁽¹⁾
- **長期控制**：控制骨髓瘤本身是解決高血鈣的根本方法。

12.3 高黏滯血症 (Hyperviscosity)

- **症狀**：常見於 IgM 或 IgA 型骨髓瘤，可能導致頭痛、視力模糊、黏膜出血或神經症狀。
- **處置**：對於有症狀的高黏滯血症，**血漿置換術 (Plasmapheresis)** 是標準的輔助療法，能快速降低血清黏度，緩解症狀。

12.4 貧血 (Anemia)

- **紅血球生成素 (EPO)**：可考慮用於有症狀的貧血患者，特別是伴隨腎衰竭者。但在使用前應評估內源性 EPO 濃度，並注意血栓風險。

12.5 感染預防 (Infection Prevention)

隨著免疫療法 (如雙特異性抗體、CAR-T) 的應用，感染風險顯著增加。⁽¹⁾

- **帶狀皰疹 (Herpes Zoster)**：所有接受 **Proteasome Inhibitor (PI)** (如 Bortezomib) 或 **Daratumumab** 治療的患者，均應接受抗病毒預防 (如 Acyclovir 或 Valacyclovir)。
- **肺囊蟲肺炎 (PJP)**：對於接受高劑量類固醇、特定化療或單株抗體治療的高風險患者，建議進行 PJP 預防。
- **免疫球蛋白補充 (IVIG)**：對於反覆發生嚴重感染且伴隨低免疫球蛋白血症 (Hypogammaglobulinemia) 的患者，可考慮定期給予 IVIG。

12.6 血栓預防 (VTE Prophylaxis)

MM 患者本身即為靜脈血栓栓塞 (VTE) 的高風險族群，特別是在使用**免疫調節藥物 (IMiDs)** (如 Thalidomide, Lenalidomide, Pomalidomide) 時。

- **風險評估模型**：NCCN 指引建議以 **SAVED Score** 或 **IMPEDE Score** 進行風險分層。⁽⁷⁷⁾
- **SAVED Score 因子**：手術 (Surgery, +2)、亞裔 (Asian, -3)、VTE 病史 (Venous thromboembolism, +3)、年齡 >80 (Eighty, +1)、Dexamethasone 劑量 (高劑量, +2 (每療程 > 160 mg) 標準劑量, +1 (每療程 120~160 mg))。
 - 低度風險 (SAVED 分數 ≤ 3)：6 個月 VTE 風險為 3.3%，無須預防。大多數亞裔患者均為此類，栓塞風險相較於西方族群低很多。
 - 中度風險 (SAVED 分數 4~7)：6 個月 VTE 風險為 8.3%，須考慮 VTE 預防性療法。

- 高度風險 (SAVED 分數 8)：6 個月 VTE 風險為 15.2%，建議預防。

- 預防策略：

- 低至中度風險：建議使用阿斯匹靈 (Aspirin 81-325 mg)。
- 高風險：建議使用低分子量肝素 (LMWH) 或全劑量 Warfarin，或直接口服抗凝血劑 (DOACs)。

 腎臟疾病管理 (Renal Disease) 約20-50%，主要為輕鏈管型腎病變 ■ 診斷：腎臟切片 (區分管型，類澱粉沉積，MIDD) ■ 治療策略： - 快速降低輕鏈：Bortezomib (PI) + Dexamethasone 或含 Cyclophosphamide 方案 - Daratumumab (Y)：嚴重腎功能不全/透析安全有效 - 高截斷透析：急性腎衰竭且輕鏈極高者考慮 - 液體補充：每日>3公升，預防管型形成	 中樞神經系統疾病 (CNS Disease) 罕見但嚴重 (如腦膜骨髓瘤) ■ 診斷：CSF分析, MRI影像 ■ 治療： - 鞘內療法：Methotrexate, Cytarabine, Steroids - 全身性治療：能穿透BBB藥物 (如 Pomalidomide (IMiD), Marizomib, 高劑量Methotrexate) - 放射治療：局部病灶控制
--	---

12.7 腎臟疾病管理 (Renal Disease)

腎功能不全在 MM 患者中極為常見 (約 20-50%)，主要原因是輕鏈管型腎病變 (Light chain cast nephropathy)。

- 診斷流程：若出現不明原因的腎衰竭或蛋白尿，應進行腎臟切片以區分管型腎病變、類澱粉沉積症 (Amyloidosis) 或單株免疫球蛋白沉積病 (MIDD)。
- 治療策略：
 - 快速降低輕鏈：使用治療起效快的藥物組合，如 **Bortezomib + Dexamethasone** 或含 **Cyclophosphamide** 的方案。
 - **Daratumumab**：研究顯示 Daratumumab 在嚴重腎功能不全甚至透析患者中是安全的，且無需調整劑量，能有效改善腎功能。
 - **高截斷透析 (High-cutoff hemodialysis)**：對於急性腎衰竭且輕鏈極高的患者，可考慮使用高截斷透析膜以移除游離輕鏈，但其臨床獲益仍有爭議，需視個案決定。
 - **液體補充**：維持足夠的尿量 (每日 >3 公升) 對於預防管型形成至關重要。

12.8 中樞神經系統疾病 (CNS Disease)

CNS 侵犯 (如腦膜骨髓瘤) 是 MM 的罕見但嚴重併發症，預後極差。

- 診斷：腦脊髓液 (CSF) 分析與 MRI 影像。
- 治療：
 - **鞘內療法 (Intrathecal therapy)**：包含 Methotrexate, Cytarabine, Steroids。
 - **全身性治療**：應選擇能穿透血腦屏障 (BBB) 的藥物，如 **Pomalidomide, Marizomib** (試驗中) 或高劑量 **Methotrexate**。

- **放射治療**：用於局部病灶控制。

結論

- **第一線療法的典範轉移-四藥組合**。無論是適合移植的患者 (Dara-VRd, Isa-VRd) 或是非移植候選者 (Dara-VRd, Isa-VRd, DRd)，在標準治療中加入抗 CD38 單株抗體已成為提升治療深度與延長存活的關鍵策略。
- **早期復發 (1-3 線) 的治療標準化**：治療選擇高度依賴於患者是否對 Lenalidomide 難治。含抗 CD38 抗體的三藥組合 (如 DKd, Isa-Kd, DPd, DVd) 已成為標準護理。對於適合的患者，以 Carfilzomib 為基礎的方案 (如 KRd) 提供了強效的替代選擇。
- **免疫治療重塑晚期復發 (>3 線) 治療**：BCMA 靶向免疫療法 (Cilta-cel, Ide-cel CAR-T 以及 Teclistamab, Elranatamab 等雙特異性抗體) 提供了前所未有的深度緩解率。靶向 GPRC5D 的新藥 Talquetamab，為 BCMA 治療後復發的患者提供下一線選擇。
- **精準醫療的實踐**：Venetoclax 在 t(11;14) 患者中的獨特應用，標誌著骨髓瘤治療向生物標記驅動的精準醫療邁進。
- **支持性照護的優化**：Denosumab 在腎功能不全患者中的獨特角色，以及在使用高強度免疫療法時對感染與神經毒性的主動管理。

作者: 傅彥崑藥師

References:

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 4.2025. Published December 2025. Accessed December 20, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
2. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nat Rev Cancer. 2007;7(8):585-598.
3. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 8th ed. Elsevier; 2023:1462-1483.
4. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan. 2021 Cancer Registry Annual Report. Published December 2023. Accessed December 20, 2025. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>.
5. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood. 2015;125(13):2068-2074.
6. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008;111(5):2516-2520.
7. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. Eur J Haematol. 2018;100(3):221-228.
8. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. Ann Hematol. 2019;98(1):19-28.
9. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol.

- 2010;11(1):29-37.
10. Saltarella I, Desantis V, Melaccio A, et al. Mechanisms of Resistance to Anti-CD38 Daratumumab in Multiple Myeloma. *Cells*. 2020;9(1):167. Published 2020 Jan 9.
 11. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023;388(11):1002-1014.
 12. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(6):495-505.
 13. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBORd in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(16):3416-3417.
 14. 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(5):431-440.
 15. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;390(4):301-313.
 16. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(10):e825-e837.
 17. Mai EK, Bertsch U, Pozek E, et al. Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(11):1279-1288.
 18. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-527.
 19. Okazuka K, Ishida T, Nashimoto J, et al. The efficacy and safety of modified bortezomib-lenalidomide-dexamethasone in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2020;104(2):110-115.
 20. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1317-1330.
 21. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1705-1720.
 22. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(26):3616-3628.
 23. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, et al. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(11):e890-e901.
 24. Francesca Gay, Wilfried Roeloffzen, et al; Results of the Phase III Randomized Iskia Trial: Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone Vs Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone As Pre-Transplant Induction and Post-Transplant Consolidation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood* 2023; 142.
 25. Leyboldt LB, Tichy D, Besemer B, et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):26-37.
 26. Yimer H, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. *Br J Haematol*. 2019;185(3):492-502.
 27. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol*. 2007;138(2):176-185.
 28. Facon T, Moreau P, Weisel K, et al. Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. *Leukemia*. 2025;39(4):942-950.
 29. Manier S, Lambert J, Hulin C, et al. Safety and efficacy of a dexamethasone-sparing regimen with daratumumab and lenalidomide in patients with frailty and newly diagnosed multiple myeloma (IFM2017-03): a phase 3, open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(10):1323-1333.
 30. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med*. 2025;31(4):1195-1202.

31. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(17):1597-1609.
32. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J*. 2020;10(5):53. Published 2020 May 11.
33. Dytfield D, Jasielec J, Griffith KA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(9):e162-e164.
34. Leleu X, Hulin C, Lambert J, et al. Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *Nat Med*. 2024;30(8):2235-2241.
35. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131(3):301-310.
36. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3921-3929.
37. Mollee P, Reynolds J, Janowski W, et al. Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-ineligible myeloma: AMaRC 03-16. *Blood Adv*. 2024;8(14):3721-3730.
38. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e346.
39. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(1):28-35.
40. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-1320.
41. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(2):132-147.
42. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):589-597.
43. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e456-e468.
44. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781.
45. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791.
46. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289.
47. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2946-2955.
48. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):253-264.
49. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(8):1003-1014.
50. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1705-1720.
51. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375-4382.
52. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1600-1609.
53. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and

- dexamethasone in the CANDOR study. *Blood Adv.* 2023;7(14):3739-3748.
54. Yong K, Martin T, Dimopoulos MA, et al. Isatuximab plus carfilzomib-dexamethasone versus carfilzomib-dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (IKEMA): overall survival analysis of a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2024;11(10):e741-e750.
 55. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781-794.
 56. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, et al. Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone As Second-line Therapy for Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Hemasphere.* 2022;6(10):e786. Published 2022 Sep 30.
 57. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia.* 2020;34(7):1875-1884.
 58. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-152.
 59. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):801-812.
 60. Richardson PG, Perrot A, Miguel JS, et al. Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis. *Haematologica.* 2024;109(7):2239-2249. Published 2024 Jul 1.
 61. Richardson P, Beksaç M, Oriol A, et al. Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial. *Eur J Haematol.* 2025;114(5):822-831.
 62. Voorhees P, Suman V, Efebera Y, et al. Alliance A061202: ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone for patients with lenalidomide-refractory MM in first relapse. *Blood Adv.* 2024;8(19):5039-5050.
 63. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10262):1563-1573.
 64. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2430-2442.
 65. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J.* 2020;10(9):91. Published 2020 Sep 4.
 66. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):568-578.
 67. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023;389(4):335-347.
 68. Jagannath S, Martin TG, Lin Y, et al. Long-Term (≥ 5 -Year) Remission and Survival After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2025;43(25):2766-2771.
 69. María-Victoria Mateos, Nizar Bahlis, et al. Phase 3 randomized study of teclistamab plus daratumumab versus investigator's choice of daratumumab and dexamethasone with either pomalidomide or Bortezomib (DPd/DVd) in patients (Pts) with relapsed refractory multiple myeloma (RRMM): Results of majestec-3. *Blood* 2025; 146 (Supplement 2): LBA-6.
 70. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259-2267.
 71. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2232-2244.
 72. Bumma N, Richter J, Jagannath S, et al. Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2024;42(22):2702-2712.
 73. Hungria V, Robak P, Hus M, et al. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;391(5):393-407.
 74. Shaji Kumar, Simon J Harrison, et al. Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 84.

75. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381(8):727-738.
76. Li A, Wu Q, Luo S, et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(7):840-847.
77. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-381.