

多發性骨髓瘤後線療法與支持性照護

駕馭復發挑戰：從實證醫學到尖端免疫療法的治療藍圖

癌症資訊雜貨店與BCOP圖書會

2025年十二月

復發的十字路口：定義與後線治療的核心原則



復發的定義 (根據IMWG標準)

生化復發 (Progressive Disease, PD)

簡潔的表格或條列式呈現，需滿足以下至少一項條件且較最低點上升25%：

- 血清M蛋白：絕對值增加 ≥ 0.5 g/dL
- 尿液M蛋白：絕對值增加 ≥ 200 mg/24 hr
- 血清游離輕鏈 (FLC)：差異值增加 ≥ 10 mg/dL

臨床復發 (Clinical Relapse)

條列式呈現新的器官損傷證據：

- 出現新的溶骨性病變或軟組織漿細胞瘤
- 高血鈣 (校正後血鈣 > 11 mg/dL)
- 貧血 (血紅素下降 ≥ 2 g/dL)
- 腎功能惡化 (血清肌酸酐上升 ≥ 2 mg/dL)



治療選擇核心原則



1.

評估先前反應與持續時間：若復發 > 6 個月，可考慮重用原療法 (Retreatment)。



2.

轉換藥物機轉：治療中或 < 6 個月內復發 (Refractory)，應更換不同機轉藥物。



3.

考量疾病侵襲性：侵襲性復發 (如髓外病變) 需強效組合療法。



4.

病人因素與共病症：考量腎功能、周邊神經病變、體能狀態等。

攻克首要難關：Lenalidomide抗藥性之實證首選療法

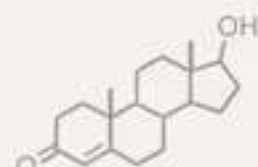
Dara-Vd



[mAb]



[PI]



[Steroid]

CASTOR 試驗

mPFS: **16.7** vs 7.1 個月 (**HR 0.31**)

長期追蹤顯示OS亦顯著改善 (49.6 vs 38.5個月)。

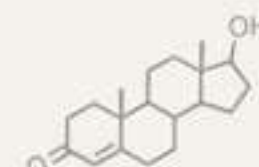
Dara-Kd



[mAb]



[PI]



[Steroid]

CANDOR 試驗

mPFS: **28.4** vs 15.2 個月 (**HR 0.65**)

MRD陰性率顯著提升 (21.8% vs 7.8%)。

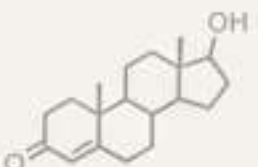
Isa-Kd



[mAb]



[PI]



[Steroid]

IKEMA 試驗

mPFS: **35.7** vs 19.15 個月 (**HR 0.53**)

為目前同類組合試驗中PFS最長之一。

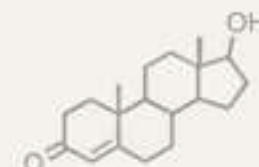
Poma-Vd



[IMiD]



[PI]



[Steroid]

OPTIMISMM 試驗

mPFS: **11.2** vs 7.1 個月 (**HR 0.61**)

證實轉換至Pomalidomide仍有效。

雙重抗藥性的挑戰：PI與IMiD均難治時的治療策略

Anti-CD38 抗體 + Pomalidomide (新一代IMiD)

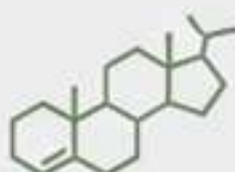
DPd (APOLLO 試驗)



[mAb]



[IMiD]



[Steroid]

mPFS: **12.4** vs 6.9 個月 (**HR 0.63**)

Anti-CD38 抗體 + Carfilzomib (新一代PI)

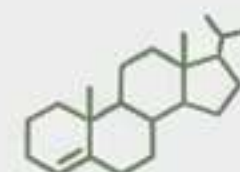
DKd (CANDOR 試驗)



[mAb]



[PI]



[Steroid]

即使在對Lenalidomide難治的患者中，
仍顯示出明顯的PFS優勢。

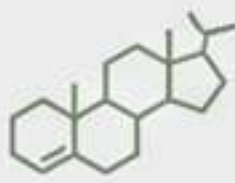
Isa-Pd (ICARIA-MM 試驗)



[mAb]



[IMiD]



[Steroid]

mPFS: **11.5** vs 6.5 個月 (**HR 0.60**)
OS亦顯著延長 (24.6 vs 17.7個月)。

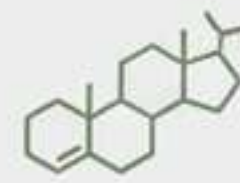
Isa-Kd (IKEMA 試驗)



[mAb]



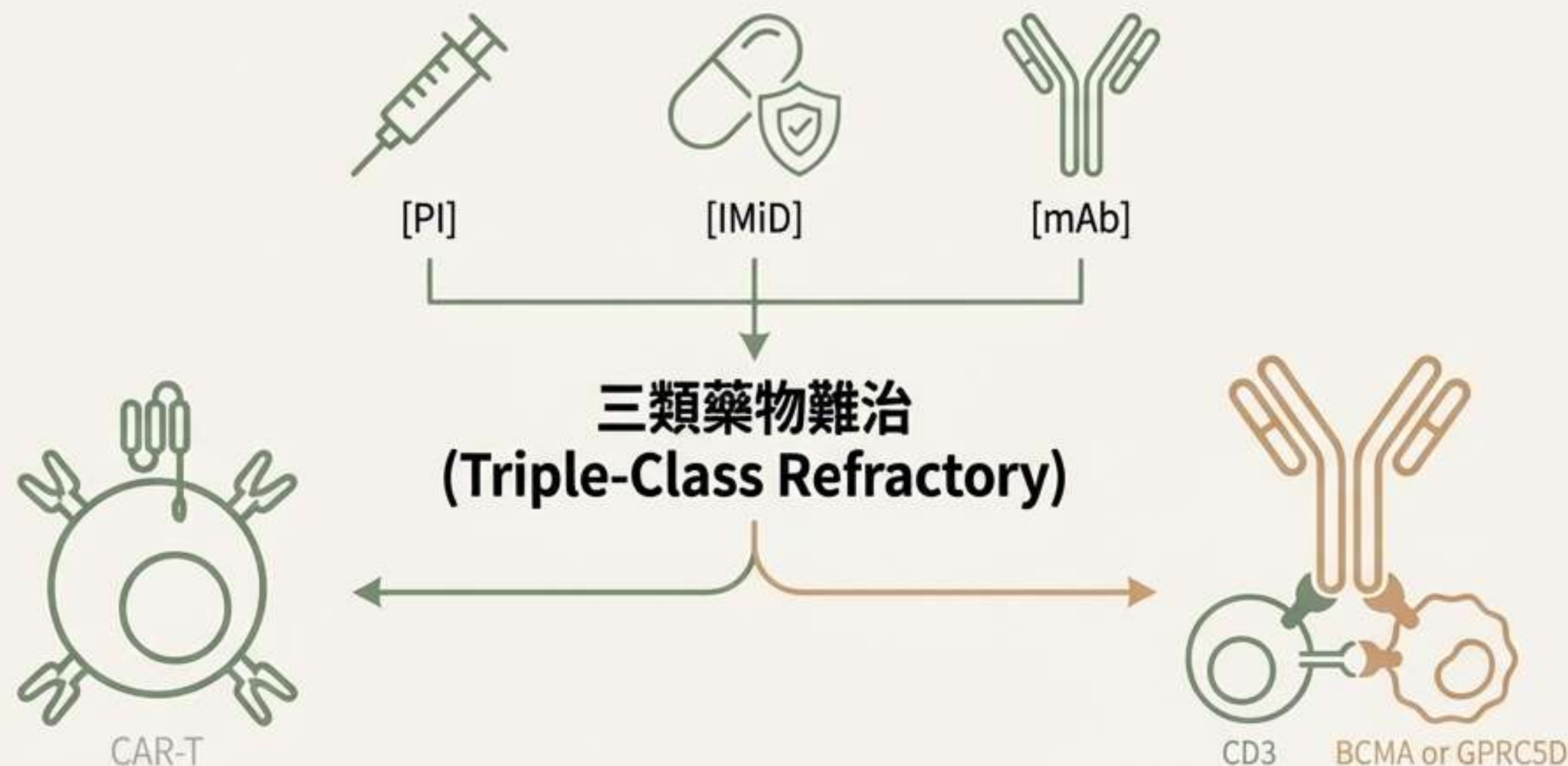
[PI]



[Steroid]

在先前暴露於PI/IMiD的亞組分析中，
仍持續顯示PFS獲益。

突破治療瓶頸：為三類藥物難治患者打造的免疫療法新紀元



CAR-T 細胞療法

基因改造病患T細胞，使其能精準辨識並攻擊骨髓瘤細胞表面的BCMA靶點。

雙特異性抗體 (Bispecific Antibodies)

作為橋樑，一端抓住T細胞(CD3)，另一端抓住骨髓瘤細胞(如BCMA或GPRC5D)，啟動T細胞的殺傷作用。
此類藥物為「即用型 (Off-the-shelf)」。

CAR-T細胞療法：實現深度且持久的緩解



Cilta-cel (Carvykti®)

關鍵試驗 (1-3線) : CARTITUDE-4

mPFS 未達到 vs 11.8 個月 (HR 0.26)，疾病進展風險降低74%。

關鍵試驗 (>3線) : CARTITUDE-1

整體反應率(ORR)高達97%，其中67%為嚴格完全緩解(sCR)。



Ide-cel (Abecma®)

關鍵試驗 (2-4線) : KarMMa-3

mPFS 13.3 vs 4.4 個月 (HR 0.49)，疾病進展風險降低51%。

臨床考量

- 橋接治療 (Bridging Therapy): CAR-T製造期間，對於高腫瘤負荷或病情惡化迅速的患者，應實施橋接治療以控制疾病。
- 副作用管理: 需密切監控細胞激素釋放症候群 (CRS) 與免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (ICANS)。

雙特異性抗體：即用型免疫武器庫

藥物與靶點	關鍵療效數據	主要考量
Teclistamab (BCMA x CD3)	MajesTEC-1 (>4L) : ORR ~63%。 MajesTEC-3 (2L+) : Tec-Dara組合相較標準療法，風險比(HR)僅 0.17 。	高感染風險，需預防性使用IVIG及抗感染藥物。
Elranatamab (BCMA x CD3)	MagnetisMM-3 : ORR ~61%。 特點：緩解後可降低給藥頻率 (每週改雙週)。	高感染風險，需預防性IVIG。
Talquetamab (GPRC5D x CD3)	MonumenTAL-1 : ORR ~70%。 為BCMA治療失敗的患者提供新靶點選擇。	特有的皮膚相關副作用 (脫皮、指甲改變) 與味覺障礙。

新興療法與精準醫療：ADC與BCL2抑制劑的角色

抗體藥物複合體 (ADC) 的突破 - Belantamab Mafodotin



關鍵試驗: DREAMM-7 (BVd vs DVd)



mPFS **36.6 個月** vs 13.4 個月 (**HR 0.41**)，是首個頭對頭試驗中擊敗Daratumumab組合的重要數據。

需密切監測眼部副作用 (角膜病變)，建議眼科會診。

精準標靶 - Venetoclax 用於 t(11;14) 族群



關鍵試驗: BELLINI (亞組分析)

對於 t(11;14) 患者，mPFS 為 **36.8 vs 9.3 個月** (**HR 0.12**)。

生物標記驅動治療的典範，但NCCN指引強調因整體族群死亡率較高，僅限於t(11;14)患者使用。

奠定治療基石：骨骼病變的整合管理

核心原則：所有活動性骨髓瘤患者，無論影像學是否已證實骨病變，皆應使用骨骼修飾藥物。



雙磷酸鹽 (Bisphosphonates)

- 藥物: Zoledronic acid, Pamidronate
- 優點：長期臨床數據支持。
- 缺點：需依腎功能調整劑量，具腎毒性風險。



RANKL 抑制劑

- 藥物: Denosumab
- 優點：腎功能不全者首選，腎毒性較低。
- 缺點：停藥後可能發生反彈性骨折。

關鍵預防措施

- * 下顎骨壞死 (ONJ) 預防：開始治療前，務必完成全面的牙科評估與處置。
- * 治療時長：建議治療至少持續 2 年，之後依個別風險評估是否繼續。

保護腎臟：支持性照護的關鍵支柱

約20-50%患者會發生腎功能不全，主因為「輕鏈管型腎病變 (Light chain cast nephropathy)」。

1

迅速降低輕鏈



首選起效快的療法，如以 Bortezomib 為基礎的方案 (CyBorD)。

Daratumumab 在嚴重腎功能不全患者中安全，且無需調整劑量。

2

維持足夠水份



積極的水分補充，目標每日尿量 > 3公升，以預防腎小管內輕鏈沉積。

3

避免腎毒性藥物



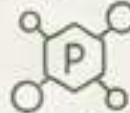
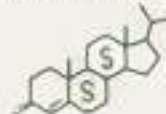
嚴格避免使用NSAIDs、靜脈顯影劑等具腎毒性藥物。

處理治療併發症：血栓與感染的預防策略

靜脈血栓栓塞 (VTE) 預防

- **觸發因子**: 風險在使用 免疫調節藥物 (IMiDs)  時顯著增加。
- **評估工具**: 建議使用 SAVED Score 進行風險分層。
- **預防策略**:
 - 低風險** (SAVED ≤ 3): 無須預防。
*重點提示：大多數亞裔患者屬此類，栓塞風險較低。
 - 中/高風險** (SAVED ≥ 4): 建議使用 Aspirin (低風險) 或 LMWH/DOACs (高風險)。

感染預防

- **帶狀皰疹 (Herpes Zoster)**: 所有接受蛋白酶體抑制劑  或 Daratumumab  治療的患者，均應 Acyclovir/Valacyclovir 預防。
- **肺囊蟲肺炎 (PJP)**: 接受高劑量類固醇  的高風險患者建議預防。
- **低免疫球蛋白血症**: 對於反覆發生嚴重感染者，可考慮定期給予IVIG。

結論：現代多發性骨髓瘤後線治療的全景與展望

早期復發（1-3線治療）

- 治療選擇高度依賴於患者是否對 **Lenalidomide** 難治。
- 含 **抗CD38單株抗體** 的三藥組合 (如 DKd, Isa-Kd, DPd) 已成為標準療法。

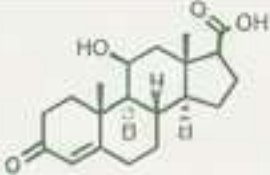
晚期復發（>3線治療）

- **免疫療法 (CAR-T, 雙特異性抗體)** 重塑治療格局，為三類藥物難治患者提供前所未有的深度緩解。
- **新靶點 (GPRC5D) 與新劑型 (ADC)** 持續擴展治療武器庫。

貫穿全病程

- **精準醫療** [如Venetoclax用於t(11;14)] 嶄露頭角，邁向生物標記驅動治療。
- 積極的 **支持性照護** (骨骼、腎臟、感染、血栓) 是最大化治療效益與生活品質的基石。

藥物類別圖示說明

Icon	藥物類別	代表藥物
	類固醇 (Corticosteroids)	Dexamethasone
	蛋白酶體抑制劑 (Proteasome Inhibitors)	Bortezomib, Carfilzomib
	免疫調節劑 (IMiDs)	Lenalidomide, Pomalidomide
	單株抗體 (Monoclonal Antibodies)	Daratumumab, Isatuximab
	抗體藥物複合體 (ADCs)	Belantamab Mafodotin
	雙特異性抗體 (Bispecific Antibodies)	Teclistamab, Talquetamab
	CAR-T 細胞療法 (CAR-T Cell Therapy)	Cilta-cel, Ide-cel

參考文獻

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 4.2025.
38. Kumar S, et al. Lancet Oncol. 2016.
52. Sonneveld P, et al. J Clin Oncol. 2023. (CASTOR)
53. Usmani SZ, et al. Blood Adv. 2023. (CANDOR)
54. Yong K, et al. Lancet Haematol. 2024. (IKEMA)
55. Richardson PG, et al. Lancet Oncol. 2019. (OPTIMISMM)
59. Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol. 2021. (APOLLO)
60. Richardson PG, et al. Haematologica. 2024. (ICARIA-MM)
67. San-Miguel J, et al. N Engl J Med. 2023. (CARTITUDE-4)
68. Jagannath S, et al. J Clin Oncol. 2025. (CARTITUDE-1)
69. Rodriguez-Otero P, et al. N Engl J Med. 2023. (KarMMa-3)
70. María-Victoria Mateos, et al. Blood 2025. (MajesTEC-3)
71. Moreau P, et al. N Engl J Med. 2022. (MajesTEC-1)
72. Lesokhin AM, et al. Nat Med. 2023. (MagnetisMM-3)
73. Chari A, et al. N Engl J Med. 2022. (MonumenTAL-1)
75. Hungria V, et al. N Engl J Med. 2024. (DREAMM-7)
76. Shaji Kumar, et al. Blood 2021. (BELLINI)
78. Li A, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2019. (SAVED Score)
79. Raje N, et al. Lancet Oncol. 2018. (Denosumab vs Zoledronic acid)