



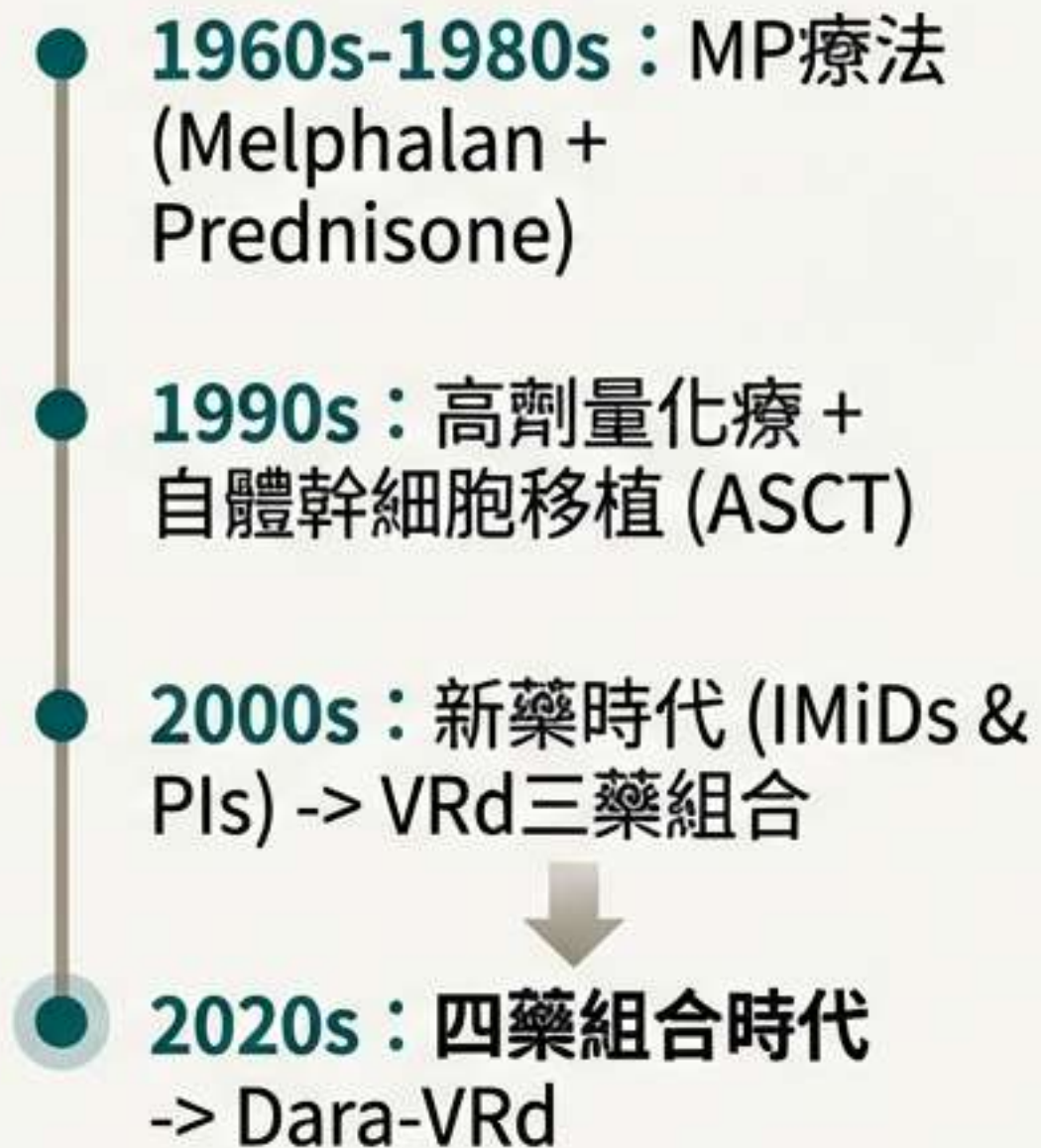
多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma) 的第一線治療總攬

根據 <多發性骨髓瘤中文診療指引> 整理之臨床路徑與實證回顧

作者：癌症資訊雜貨店 與 BCOP圖書會
日期：2025年十二月

治療典範轉移：從控制疾病到追求深度緩解的四藥組合時代

- **過去的目標：**延長存活期，控制CRAB症狀。
- **當前的目標：**達到深度且持久的緩解（Deep and Durable Remission），以微量殘存病灶（Minimal Residual Disease, MRD）陰性為理想終點。
- **驅動引擎：**以抗CD38單株抗體為核心的四藥組合療法（Quadruplet Regimens）已成為新診斷多發性骨髓瘤（NDMM）的治療基石，顯著提升了緩解深度與無惡化存活期。



臨床重點：本次簡報將聚焦於第一線治療的決策路徑，解析不同病患族群的首選療法與其背後的關鍵臨床試驗證據。

治療的第一個分水嶺：評估自體幹細胞移植 (ASCT) 合適度

分支一：適合移植 (Transplant-Eligible)

治療目標

透過誘導、鞏固（移植）與維持治療，最大化緩解深度，爭取最長的無惡化存活期 (PFS)。

關鍵考量

- 生理年齡 (通常 < 65-70歲)
- 器官功能良好 (心、肺、肝、腎)
- 良好的體能狀態 (ECOG 0-1)
- 無嚴重共病症

新診斷多發性骨髓瘤
(NDMM) 患者，是否為
移植候選者 (Transplant
Candidate)?

分支二：不適合移植 (Transplant-Ineligible)

治療目標

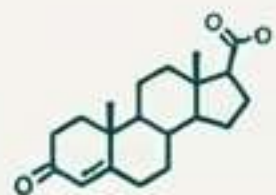
長期控制疾病，平衡療效與生活品質，最小化治療毒性。

關鍵考量

- 高齡
- 虛弱 (Frailty) -> 應使用IMWG虛弱評分工具
- 嚴重的共病症

臨床重點*：移植合適度是個人化的綜合評估，而非僅靠年齡決定。此決策將直接影響誘導治療藥物的選擇與強度。

解讀治療組合：快速識別藥物種類的視覺化圖示



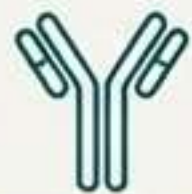
類固醇 (Corticosteroids)：如 Dexamethasone (d)，是所有組合的基礎。



蛋白酶體抑制劑 (Proteasome Inhibitors, PIs)：如 Bortezomib (V), Carfilzomib (K)。

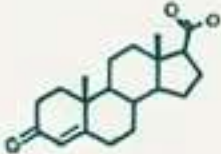


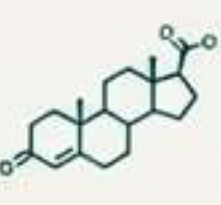
免疫調節劑 (Immunomodulatory drugs, IMiDs)：如 Lenalidomide (R)。



抗CD38單株抗體 (Anti-CD38 mAb)：如 Daratumumab (Dara), Isatuximab (Isa)。

範例應用

三藥組合 (Triplet)：VRd =   

四藥組合 (Quadruplet)：Dara-VRd =    

臨床重點：熟悉這些圖示將有助於快速理解不同療法的組成，並直觀比較三藥與四藥療法的差異。

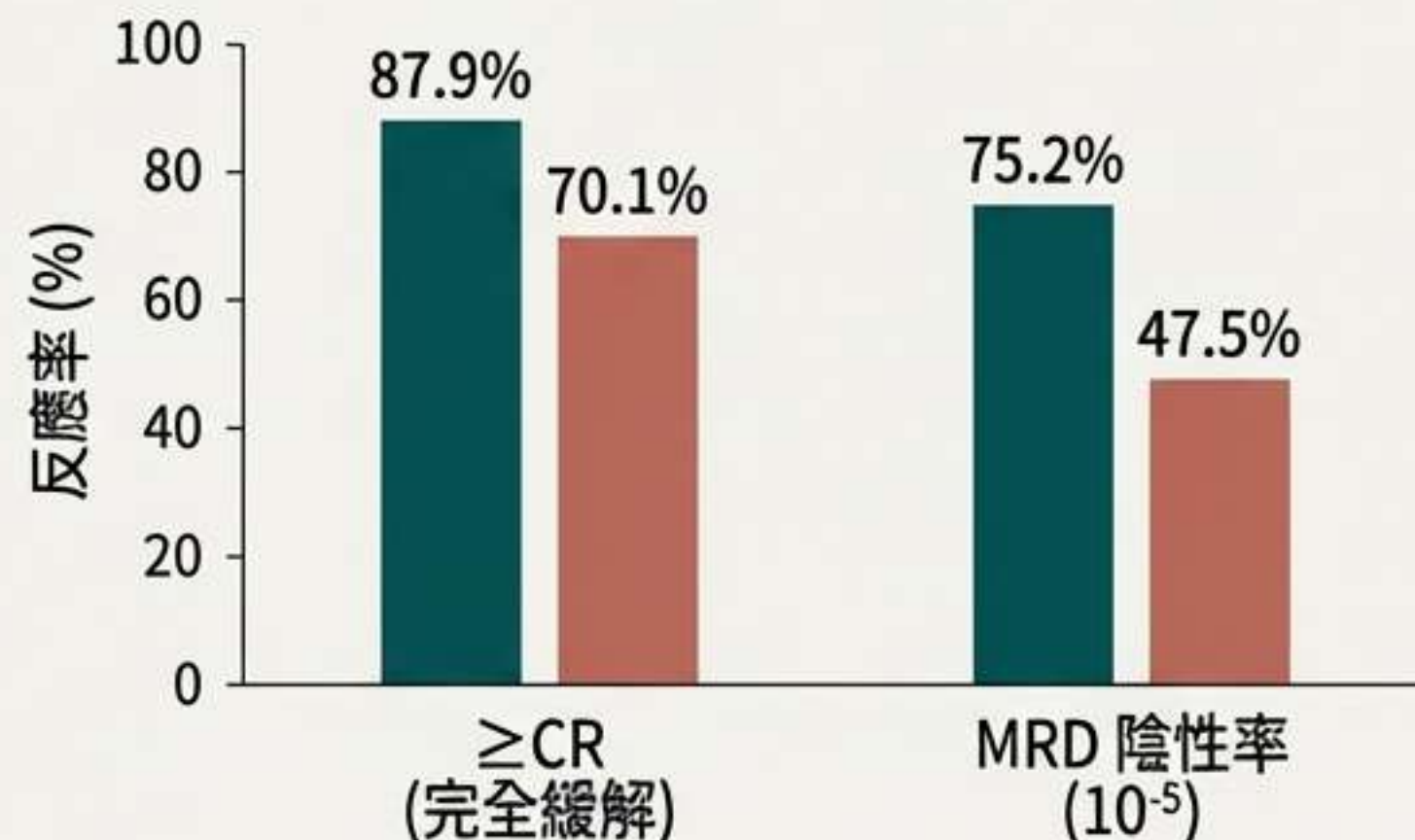
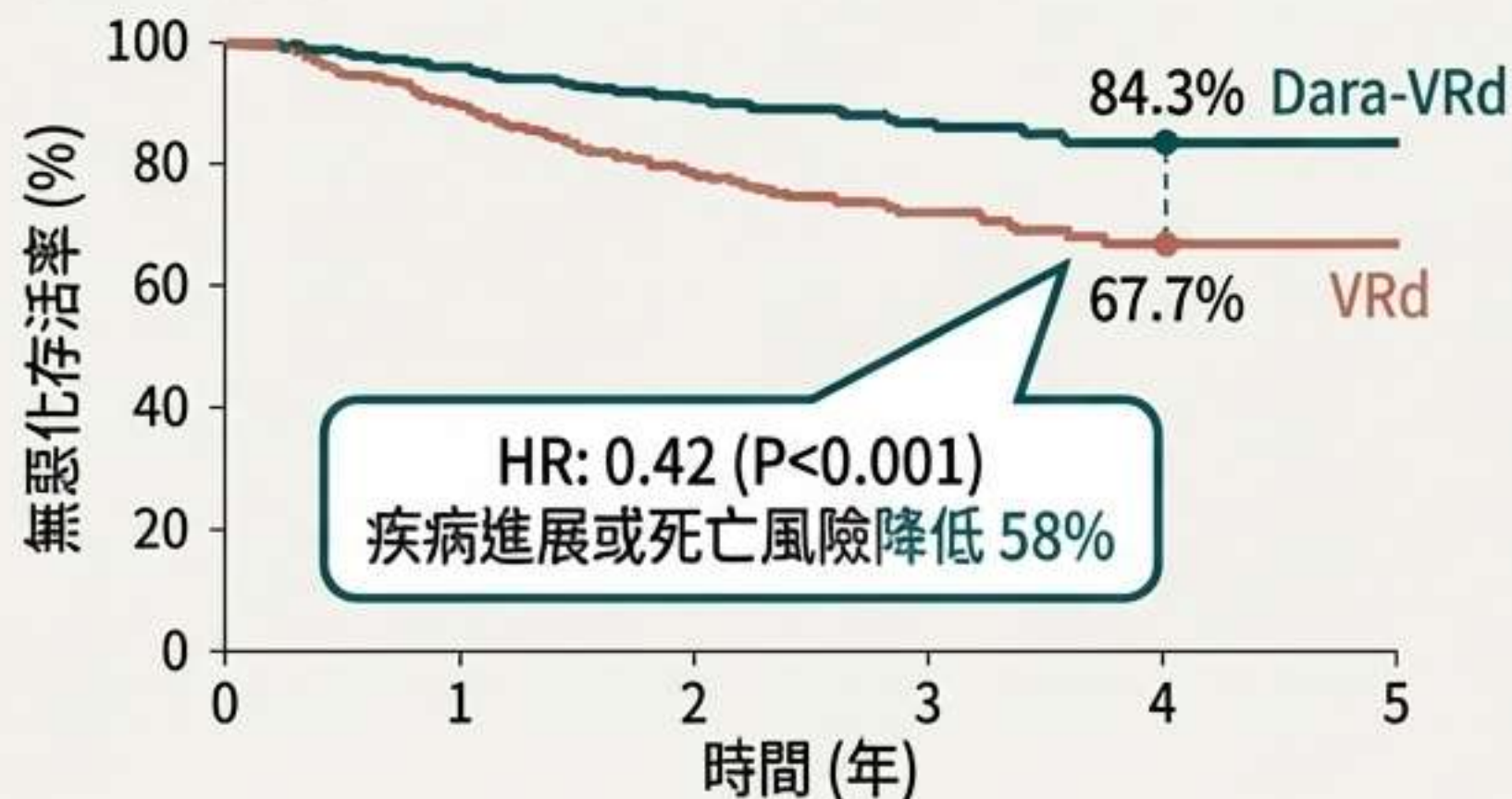
適合移植者首選療法 (I) : Dara-VRd 以壓倒性數據樹立四藥療法新標竿

Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (Dara-VRd)



關鍵試驗：PERSEUS (第三期)

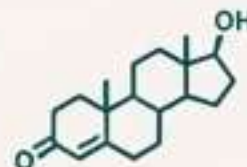
設計：NDMM移植候選者隨機分配至 Dara-VRd 組 vs. VRd 組，兩組皆進行誘導、移植、鞏固，後續分別接受 Dara-R 或 R 維持治療。



臨床重點：PERSEUS試驗證實，在前線加入Daratumumab不僅大幅提升MRD陰性率，更轉化為顯著的PFS獲益，確立Dara-VRd為此類患者的標準治療首選 (Category 1)。

適合移植者首選療法 (II): Isa-VRd 於移植前即展現卓越的MRD清除能力

Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (Isa-VRd)



關鍵試驗：GMMG-HD7 (第三期)

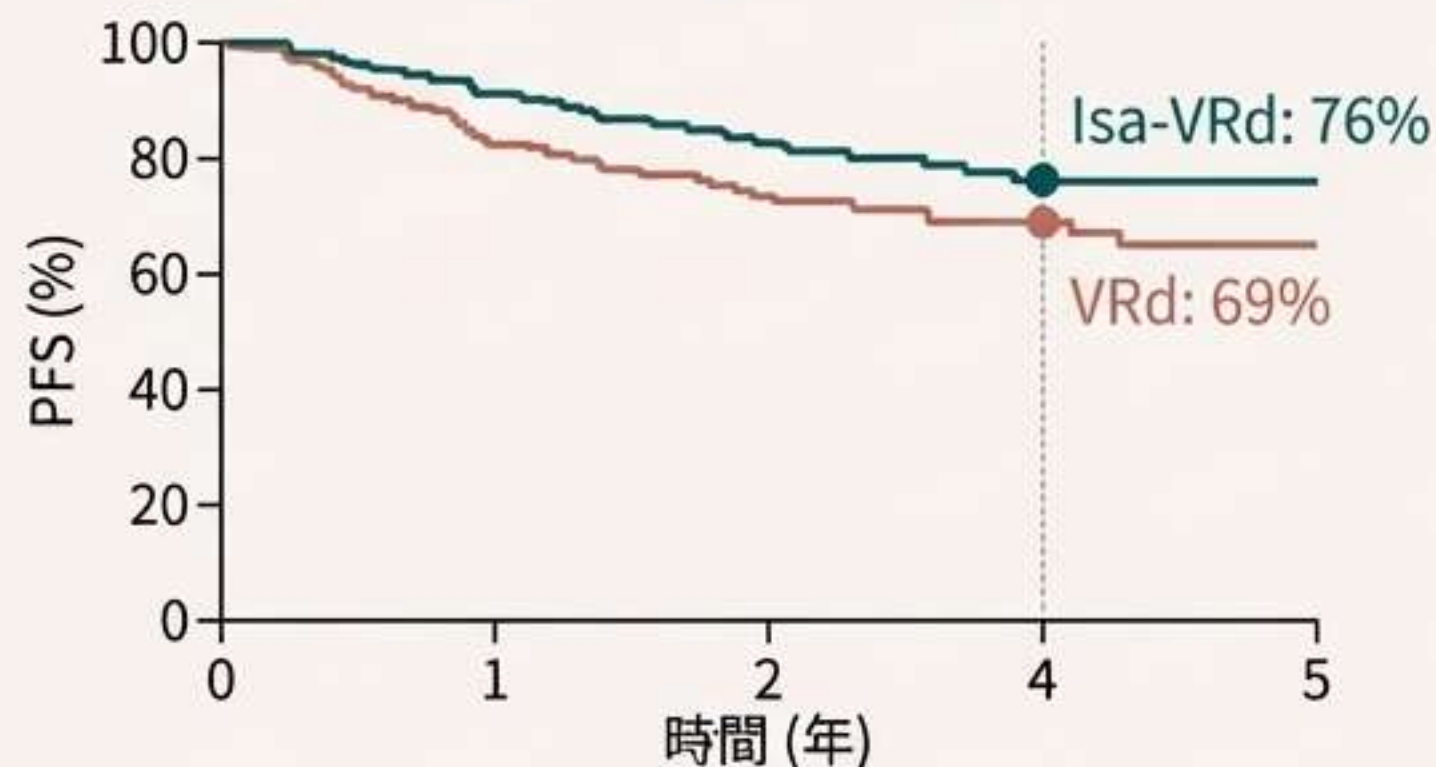
設計：比較 Isa-VRd 與 VRd 進行誘導治療後的療效 (主要終點為誘導治療結束後的MRD陰性率)。

誘導治療後 MRD 陰性率 (主要終點)



(OR 1.83, $P < 0.001$)

4年無惡化存活期 (PFS)



(HR: 0.70, $P = 0.0184$)

臨床重點：GMMG-HD7試驗顯示，Isa-VRd 能在移植前的誘導階段就達到非常高的MRD陰性率。這份早期且深度的緩解，最終轉化為PFS的顯著獲益，使其成為另一個Category 1首選療法。

鞏固治療：高劑量化療與自體幹細胞移植 (ASCT) 的不敗角色

核心問題：在新藥組合療效顯著提升的時代，早期ASCT是否仍優於延遲至復發時再移植？

IFM 2009 試驗



比較： RVD誘導 -> 早期ASCT vs. RVD誘導 -> RVD鞏固 (無移植)
結果： 早期ASCT顯著延長PFS中位數 (50 vs. 36 個月)，但4年OS無差異。

DETERMINATION 試驗



比較： 類似IFM 2009，但維持治療至疾病惡化。
結果： 早期ASCT再次展現顯著PFS優勢 (中位數 67.5 vs. 46.2 個月)，獲益達21個月。5年OS仍無差異。

臨床重點： 兩大試驗一致證實，早期ASCT作為鞏固治療能帶來超過一年半的PFS顯著獲益。儘管OS未達差異，但延緩復發時間本身即具重大臨床價值。因此，ASCT仍是適合移植患者的首選 (Preferred) 標準鞏固治療 (Category 1)。

維持治療：以低毒性藥物長期抑制殘存疾病，延長緩解期

標準首選 (Category 1) : Lenalidomide



實證依據：

- **CALGB 100104 & IFM 2005-02 試驗**：一致證實 Lenalidomide 維持治療顯著改善 PFS 與 OS。
- **統合分析**：相較於安慰劑，Lenalidomide 維持治療可顯著降低疾病惡化風險 (HR: 0.48) 與死亡風險 (HR: 0.75)。

其他推薦選項：



Ixazomib (口服PI)

TOURMALINE-MM3 試驗：顯示相較於安慰劑可延長PFS (26.5 vs. 21.3 個月)
◦ 為全口服、便利性高的選擇。



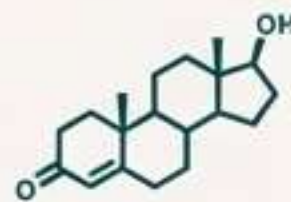
Bortezomib (注射型PI)

HOVON-65/GMMG-HD4 試驗：顯示對高風險細胞遺傳學異常 (如 del(17p), t(4;14)) 患者有顯著獲益。

臨床重點：Lenalidomide 是證據等級最強的標準維持治療。對於高風險或無法耐受 Lenalidomide 的患者，可考慮以 PI 為基礎的維持治療。

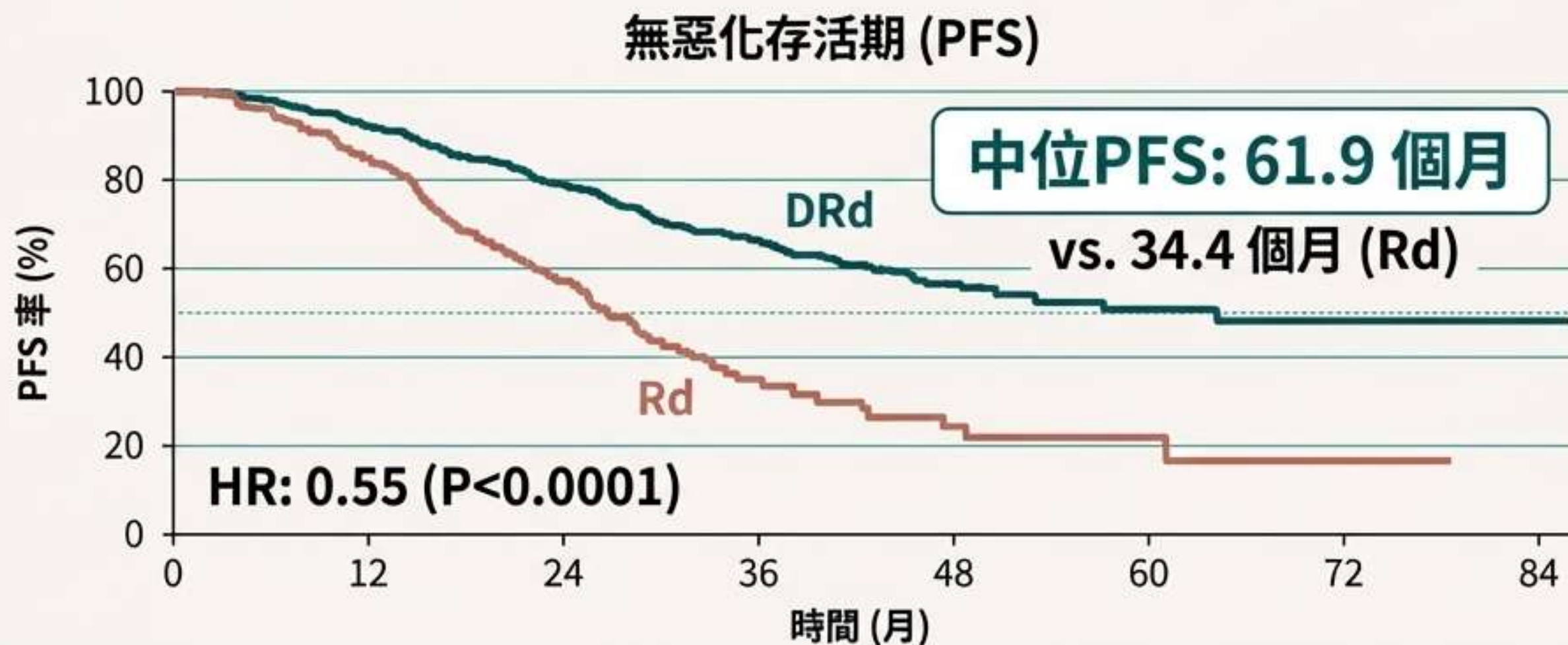
不適合移植者首選療法 (I) : DRd 創下超過五年的無惡化存活期紀錄

Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone (DRd)



關鍵試驗：MAIA (第三期)

設計：NDMM不適合移植患者，隨機分配至 DRd 組 vs. Rd 組。

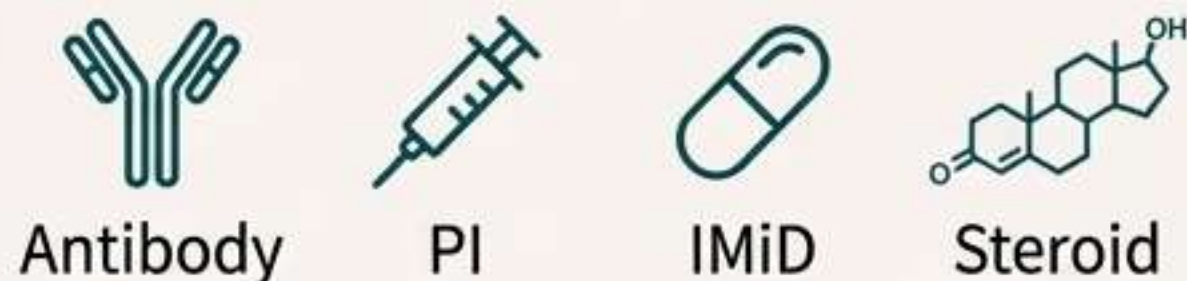


臨床重點：MAIA試驗的長期追蹤結果，證實DRd能為不適合移植的患者帶來超過5年的疾病控制期與顯著的存活優勢，是此族群的 **黃金標準 (Gold Standard)** 療法 (Category 1)。

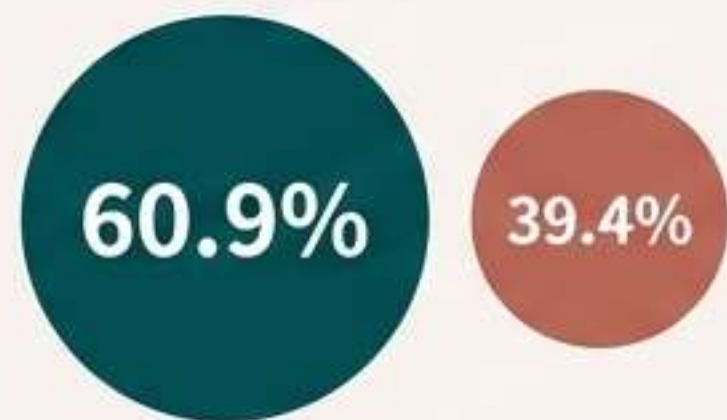
不適合移植者首選療法 (II)：為體能較佳者引進四藥組合，追求更深度緩解

適用對象：<80歲且非虛弱（Not Frail）的不適合移植患者。

Dara-VRd



CEPHEUS 試驗：Dara-VRd vs. VRd

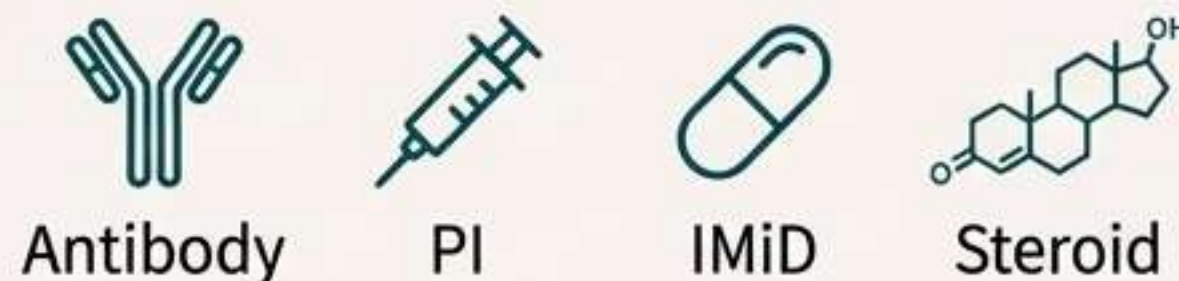


顯著提升MRD陰性率

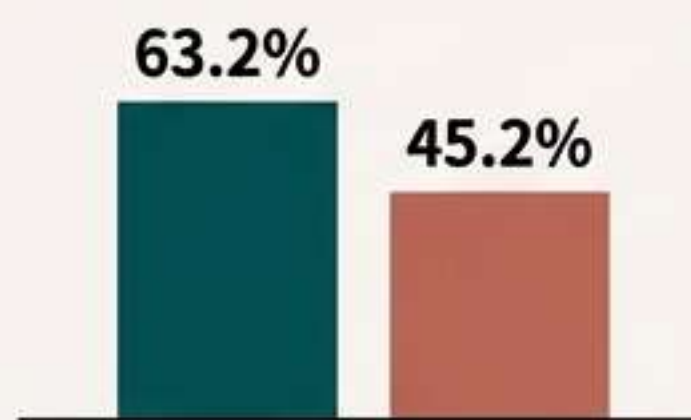


降低惡化風險
(HR 0.57)

Isa-VRd



IMROZ 試驗：Isa-VRd vs. VRd



顯著改善60個月PFS比率
(HR 0.60)



首個證實四藥組合優於
標準VRd的大型試驗

臨床重點：對於體能狀況允許的非移植患者，升級為四藥組合（Dara-VRd 或 Isa-VRd）能帶來更深的緩解（高MRD陰性率）與更長的疾病控制期，是此類患者的 Category 1 首選。

不適合移植者之其他療法：兼顧療效、耐受性與便利性的多元選擇

三藥標準療法

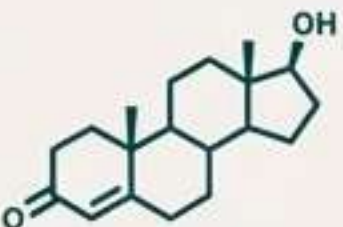
VRd (Bortezomib + Lenalidomide + d)



PI



IMiD



Steroid

SWOG S0777 試驗: 證實相較Rd，可延長PFS (41 vs. 29個月)。仍為Category 1選項，但非首選。

特定情況適用療法

虛弱患者 (Frail)	腎功能不全 (Renal Impairment)	偏好全口服/交通不便
VRd-lite	Dara-CyBorD	IRd (Ixazomib + Lenalidomide + d)
降低 Bortezomib 與 Dexamethasone 劑量，顯著提升耐受性，ORR仍達 86%。	Cyclophosphamide對腎功能影響小，起效快，Daratumumab可快速降低輕鏈，改善腎功能。	TOURMALINE-MM2 試驗：顯示延長PFS的趨勢 (35.3 vs. 21.8 個月)，提供高便利性的全口服方案。

臨床重點：治療選擇應高度個人化。VRd是有效的標準三藥療法，而針對特殊族群，如虛弱、腎功能不全或偏好口服的患者，有VRd-lite、Dara-CyBorD、IRd等實證支持的替代方案。

重新定義成功：微量殘存病灶 (MRD) 已成為最重要的預後指標

什麼是 MRD 陰性？

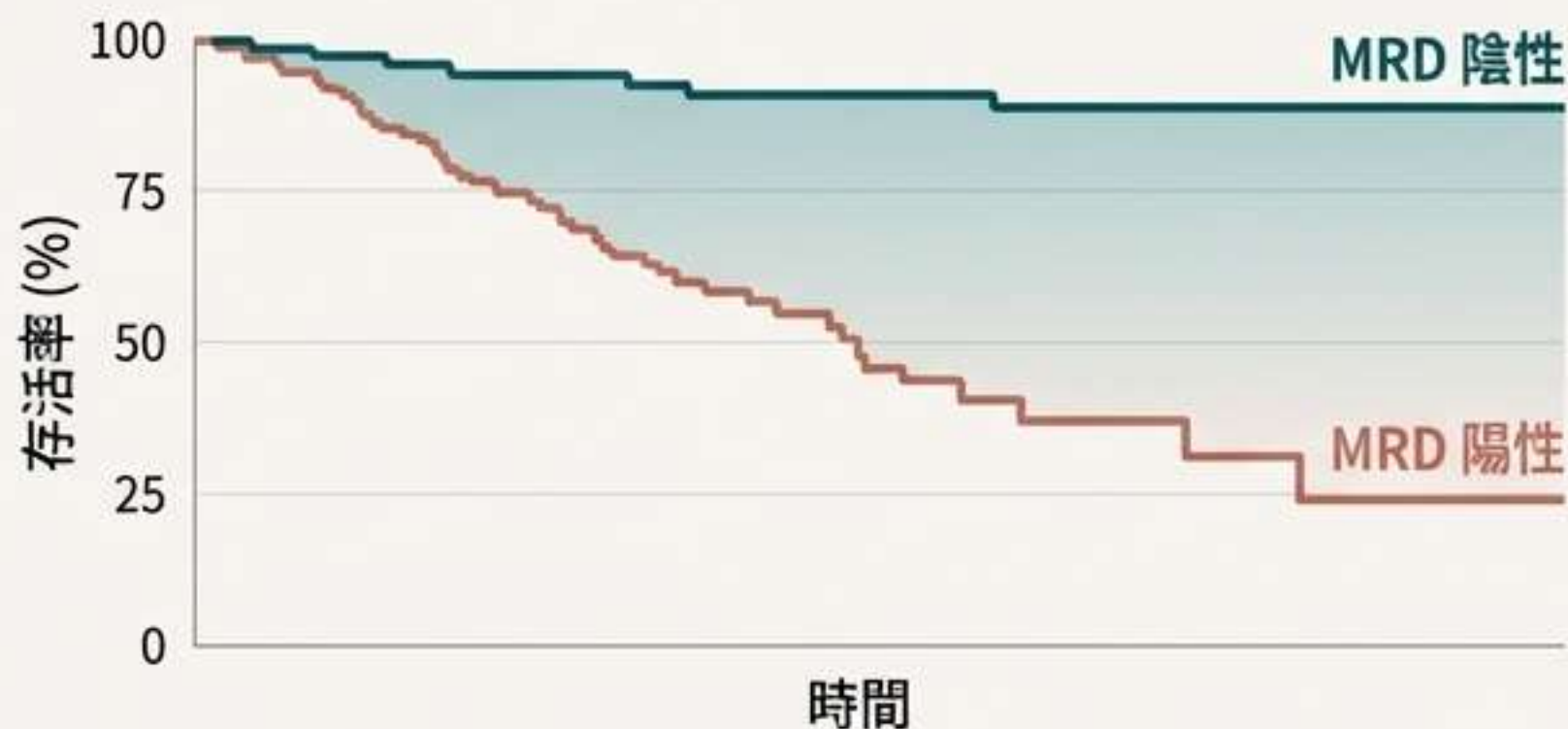
在傳統方法 (如骨髓抹片) 無法檢測到癌細胞 (即CR) 的基礎上, 使用更高靈敏度的技術偵測殘存的骨髓瘤細胞。

定義

使用次世代定序 (NGS) 或次世代流式細胞術 (NGF), 在每 10^5 (十萬) 顆骨髓細胞中, 找不到任何一顆骨髓瘤細胞。



為何 MRD 如此重要？



統合分析數據: 達到MRD陰性的患者, 相較於MRD陽性者:

無惡化存活期 (PFS)
風險顯著降低 (HR: 0.41)



整體存活期 (OS)
風險顯著降低 (HR: 0.57)

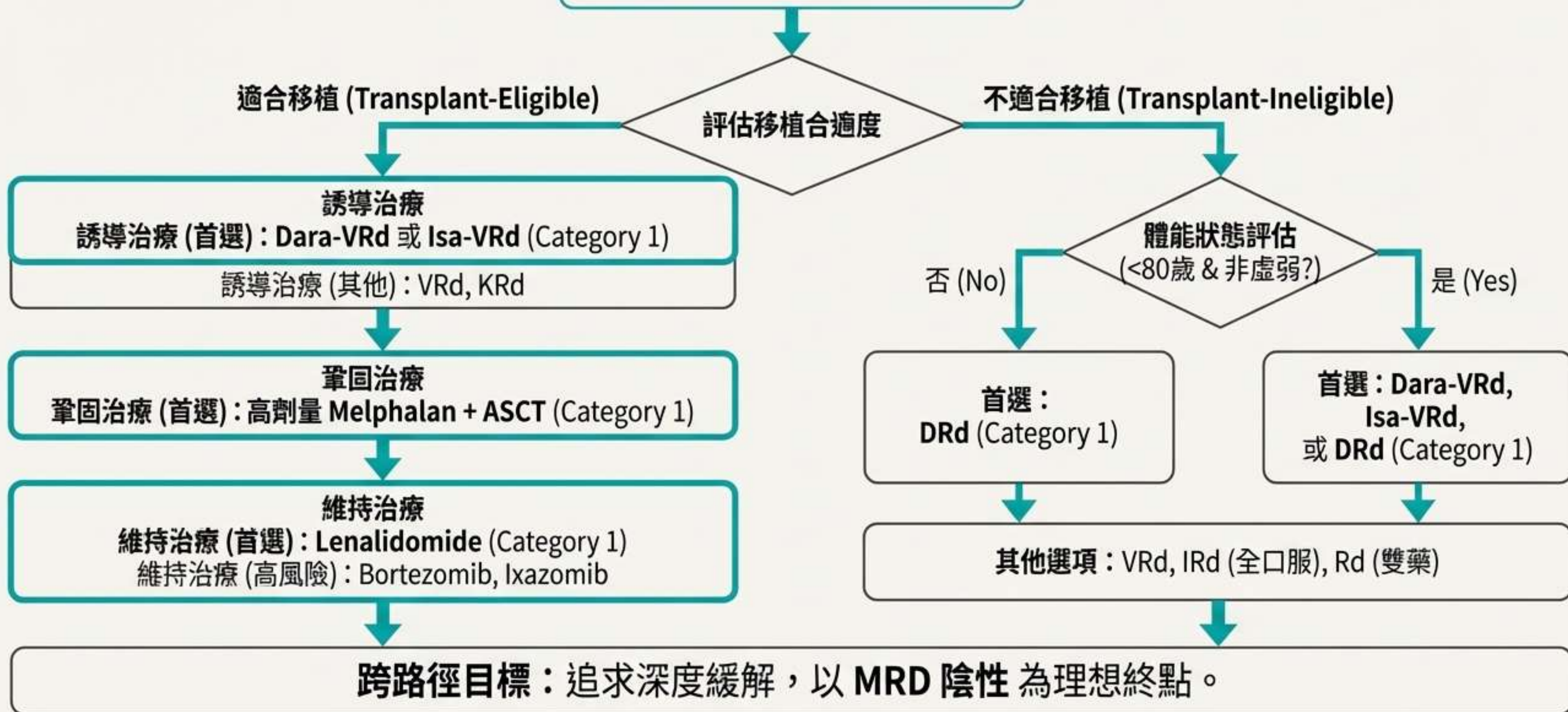


1.0

臨床重點: MRD陰性狀態是目前預測長期存活最強的指標, 其價值已超越傳統的CR。現今所有強力的一線療法 (特別是四藥組合), 其核心目標之一就是為了達到並維持MRD陰性。

2025年新診斷多發性骨髓瘤 (NDMM) 第一線治療路徑總覽

起點：新診斷多發性骨髓瘤 (NDMM)



結論與未來展望：第一線治療的革新與挑戰

今日重點回顧 (Key Takeaways)

- 1. 四藥組合成為主流：**無論是否適合移植，在前線治療中加入抗CD38單株抗體 (Daratumumab/Isatuximab) 已是提升緩解深度與PFS的標準策略。
- 2. ASCT地位穩固：**對於適合移植的患者，早期ASCT鞏固治療仍是帶來最長PFS的關鍵步驟。
- 3. MRD是新的標竿：**治療目標已從傳統的CR，轉向追求更深層次的MRD陰性，這是預測長期預後的最佳指標。
- 4. 治療需個人化：**應根據患者的移植合適度、體能狀態、共病症 (特別是腎功能) 及偏好，量身訂製最合適的治療方案。

未來方向

- MRD導向的治療策略 (MRD-adapted therapy)：未來是否能根據MRD狀態，調整維持治療的強度或時間？
- 更強效的後線免疫療法 (CAR-T，雙特異性抗體) 逐漸前移，將如何改變第一線治療的佈局？