

多發性骨髓瘤藥物治療的新進展

臺大醫院 黃聖懿醫師

2013-02-25

多發性骨髓瘤 (以下簡稱骨髓瘤)是一種人體 B-淋巴細胞，漿細胞，癌化所形成的血液腫瘤，所以骨髓瘤基本上是一種淋巴瘤，並非骨癌。”骨髓瘤”是指這些癌化的漿細胞生長在骨髓中，而”多發性”的意思則指此瘤的病灶通常不止一處。骨髓瘤會造成許多特殊病徵，包括貧血、骨頭疼痛、骨折、血鈣過高，和腎衰竭等。根據我們流行病學的研究，過去三十年來台灣骨髓瘤的發生率和死亡率都是持續攀升，且上升速率居所有血液腫瘤之冠。¹

早在 1960 年代以前，骨髓瘤是沒有特殊的治療藥物，有症狀的病人平均存活時間僅 7-9 個月。從 1962 年首次使用 melphalan(中文名:威克瘤)後，再搭配類固醇，骨髓瘤病友的平均存活時間增至三至四年，但十年以上的存活機率仍不到 10%。90 年代中期後，治療骨髓瘤算是有比較大的進展，其一是高劑量化療合併自體周邊造血幹細胞移植，但此法只適用在較年輕的病人，大部分老年人難受其惠。² 再來便是一些新的標靶型藥物，如 thalidomide(賽得)、bortezomib (萬科)，效果不錯，而且不論何種年齡皆可使用。這些標靶型藥物的確大大提升骨髓瘤病友的存活時間。^{3,4}

賽得在骨髓瘤細胞主要作用標的還不是很清楚，可能和 cereblon 蛋白有關，其主宰細胞內蛋白分解途徑。⁵ 此外，賽得也會驅動 caspase-8 活性，致使骨髓瘤細胞凋亡，同時能增強自然殺手細胞和 T-淋巴細胞的功能，調降發炎細胞激素，配合截斷骨髓瘤細胞和周遭骨髓間質細胞共生的訊號，得以治療此瘤，因而被列為免疫調節劑 (Immunomodulatory drugs; IMiDs)。⁶ 新發展的 IMiDs，如 lenalidomide 和 pomalidomide，對骨髓瘤也有很好的治療效果。至於萬科，主要是抑制細胞內的蛋白質解體(proteasome)分解蛋白的功能，所以屬於 proteasome inhibitor(PTSi)。新一代的 PTSi，如 carfilzomib 和 MLN9708，許多臨床試驗結果陸續出籠，也都值得期待。⁴

目前臺灣健保皆已給付賽得和萬科做為骨髓瘤病友的第一線治療用藥，在此便不贅述。至於骨髓瘤藥物治療的新進展，值得介紹上述 lenalidomide、pomalidomide、carfilzomib 和 MLN9708。

Lenalidomide (Revlimid®; 中文名:瑞復美)

瑞復美事實上是由賽得衍生而來新一代的產品，設計上較賽得有較強的免疫

調節功能，並且改善了賽得一些常見的副作用，諸如：鎮靜、嗜睡、便秘、周邊神經病變(感覺異常為主)和皮疹等。根據兩個重要的第三期國際臨床試驗，選擇治療一線後復發的病人，合併瑞復美(每天 25mg)與高劑量類固醇，對照組則是安慰劑加高劑量類固醇，結果實驗組提供整體反應率大概 60%，其中完全緩解率約 15%，平均疾病無惡化時間為 11 個月，平均存活時間為 29.6 個月，分別優於對照組的 20-24%，1-3%，4.7 個月，和 20.2 個月。主要副作用為中性白血球減少、血小板減少和靜脈血栓。^{7,8} 另外值得注意的是，若對賽得已經產生抗藥性的病人，整體反應率會降低，暗示瑞復美和賽得可能彼此會有交互抗藥性(cross-resistance)。⁷ 使用瑞復美對骨髓瘤第一線治療的效果也很好(包括移植和非移植)，綜合而言，整體反應率大概 70-80%，其中極優緩解+完全緩解率約 35-50%，平均疾病無惡化時間為 24-30 個月。⁵

最近研究更顯示，若是高劑量化療合併自體造血幹細胞移植後的病友，合併瑞復美做維持治療(每天 5-15mg)^{9,10}，其平均疾病無惡化時間(41-46 個月)皆遠優於安慰劑組或是沒有維持治療的對照組(23-27 個月)，不過整體存活時間兩組間沒有差別。而且使用瑞復美組似乎有比較高的比例會有第二種原發癌症(second primary malignancy)的發生，原因還不是很清楚，也尚需比較多的臨床研究觀察才能下結論。雖然維持劑量比較低，但主要副作用還是血球降低，大約 10%的病人會因此需要停藥。^{9,10} 瑞復美在 2011 年三月取得台灣衛生署藥證，2012 年 12 月獲得健保給付，目前適應症是用在經治療後復發的骨髓瘤病患。瑞復美主要的毒性是引起紅白血球數降低，但絕大部份都是輕微可以處理的，其中只有少數需要減藥或甚至是停藥。在老人家先用瑞復美合併傳統化療為第一線治療，再加上後續瑞復美的維持治療，似乎可以延長疾病被控制時間，並且增進生活品質。¹¹ 所以瑞復美用於維持治療來嘗試控制骨髓瘤不惡化是當今研究的一個熱門話題。

Pomalidomide (POM; 尚無中文名)

第一個第二期臨床試驗顯示，每天口服 2mg POM，合併每周 40mg 得立生類固醇(DEX)，治療復發或是難治的骨髓瘤病人，整體反應率大概 63%，其中完全緩解率 5%、極優緩解率 28%、部分緩解率 30%，平均疾病無惡化時間為 11.6 個月。有趣的是，POM/DEX 組合對瑞復美已無效、賽得已無效、萬科已無效的病人整體反應率分別還有 40%、30%、60%。¹² 若是針對 34 位瑞復美已經確定無效的病人，POM/DEX 整體反應率還有 47%，其中包含極優緩解率 9%、部分緩解率 23%、輕微緩解率 15%，然而沒有完全緩解的病案。平均反應時間(response duration)為 9 個月。主要副作用也是血球降低，大約一半的病人會發生(53%)。¹³

若是改用每天口服 4mg POM，合併每周 40mg 得立生類固醇(DEX)，用在平均復發 5 線治療以上的病人，包括對 PTSi 和 IMiDs 雙重抗藥的病人，整體反應率為 35%，平均反應期間為 7.3 個月，疾病無惡化時間 4.6 個月，平均存活時間 14.9 個月。¹⁴

Carfilzomib (CAZ; 中文暫譯名: 卡非佐米)

先前所述的萬科是第一個被證實有臨床療效的PTSi。卡非佐米算是第二代的PTSi，其抑制蛋白質解體的活性是不可逆的，這是和萬科最大的差別。一個重要的第二期臨床試驗(PX 171-003)納入266位治療已臻末期的骨髓瘤病患(已復發4線治療以上)，單用CAZ可有23.7%整體反應率。若是病人對PTSi和IMiDs都有雙重抗藥性，整體反應率也還有20%，疾病緩解期間7.8個月，疾病無惡化時間3.7個月，平均存活時間約15.6個月，而上述雙重抗藥性病人平均存活時間可達1年。¹⁵目前CAZ在美國已被核准用於復發兩線治療(包括一個PTSi和一個IMiDs)後的骨髓瘤病患(也就是有雙重抗藥性病人)。

若就對萬科失效的病人而言，卡非佐米仍有治療效果，整體反應率仍有17-24%。若是復發但還沒用過萬科的病人，單用卡非佐米有52%的反應率，若再合併瑞復美和類固醇，整體反應率可提升至78%。¹⁵卡非佐米採用2-10分鐘靜脈注射，每週(連著)兩天，連續三週休息一週，28天為一療程。第一療程劑量建議20mg/體表面積(m²)，若能適應，第二療程後可加至27mg/m²。至於先低劑量開始，是怕腫瘤溶解症候群合併急性腎衰竭，以及注射時發生發冷、發熱、呼吸窘迫的問題。¹⁵

卡非佐米目前也已有許多的研究針對新診斷的骨髓瘤病人做所謂第一線治療。至於副作用方面，第一代萬科主要的毒性是周邊神經病變(感覺異常為主)，而卡非佐米比較沒有這樣的問題。卡非佐米比較有倦怠和噁心的感覺，然而和萬科一樣會造成血小板降低，且要注意有心臟猝死的案例發生。¹⁵腎衰竭的病人使用卡非佐米不用調整劑量。目前卡非佐米已針對骨髓瘤病人第一線治療的效果做臨床試驗，不論是卡非佐米加威克瘤(CMP; 整體反應率92%)，卡非佐米加瑞復美(CRd; 整體反應率98%)，或是卡非佐米加癌得星再加賽得(CCyTd; 整體反應率100%)，後續結果值得期待。

MLN9708 (尚無中文名)

這個藥最大的特色是第一個口服型的PSTi，相較於萬科或是卡非佐米需要注射給藥，口服劑型的確提供另一種使用上的選擇。在動物實驗中，MLN9708展現出比萬科更好的治療效果，更重要的是就算已經對萬科產生抗藥性的骨髓瘤細胞，用MLN9708治療仍是有效。¹⁶臨床上初步試驗發現，MLN9708每週吃一次連續三週休一週，合併瑞復美和類固醇用於第一線治療，整體反應率有92%，包含23%完全緩解率。主要副作用則是皮疹、嘔吐和血球減少。¹⁷

近年來骨髓瘤相關的新藥相當多，以上述PTSi和IMiDs這兩大類型的藥物為大宗，除本文介紹的新藥外，其餘像是NPI-0052、CEP-18770、ONX0912，皆在

比較初期的臨床試驗中。

除此之外，有些單株抗體用來對付骨髓瘤細胞表面的抗原，如針對 CS1 的 Elotuzumab，針對 CD38 的 HUMAX-CD38 等。另外還有一些新的藥物是針對骨髓瘤細胞周遭的支持細胞或是生長激素發動攻擊，如拮抗 B 細胞活化因子(B-cell Activating Factor of the tumor necrosis factor Family; BAFF)的抗體:Tabalumab，⁴ 此抗體合併萬科用於治療後復發或是難治的骨髓瘤病人，反應率仍高達五成，疾病無惡化時間大約五個月。這個組合發生較嚴重的副作用約為 10%，以血小板降低和肺炎為。¹⁸ 另外還有 anti-DKK1 抗體，anti-BTK 抗體也皆屬此類。

除了個別新藥發展外，還有就是合併治療的組合。主要趨勢上就是一種 PTSi 加上一種 IMiDs 再加上類固醇(DEX)的組合，如萬科加上瑞復美加類固醇(RVD 組合)用在復發及難治的骨髓瘤病人仍有 58% 整體反應率，重要的是許多病人早已對 PTSi 或 IMiDs 無效了，顯示這樣的組合應該有 1+1 大於 2 的療效。² RVD 用在第一線治療成績斐然，高達 100% 整體反應率，其中有 74% 為極優緩解，52% 完全緩解。又如卡非佐米加上瑞復美，不論是應用在第一線治療或是復發後的救援治療，初步都有不錯的效果。其他的組合，還包括一種 PTSi 或一種 IMiDs 再加上 cycline D kinase、mTOR、p38MAPK、heat shock protein 27、Akt、deacetylase、FGFR3、pan-DACi vorinostat 或 panobinostat 等抑制劑。^{3,4} 這些最新治療的藥物或是組合，目前研究顯示大概三種藥的組合做為初次治療的選擇最合乎經濟效益。兩種藥的組合雖然副作用較小，但效果普遍遜於三種藥的組合。而四種藥的組合，療效沒有明顯成比例增強，但副作用卻變得明顯。² 至於眾多組合中，孰優?孰劣?或是何者最適合?可能因個體病況不同而有不同的考量，這也是骨髓瘤未來走向個人化治療的重點。⁵ 希望這些藥物治療的新發展，能讓骨髓瘤病友雖身在罹病的道路上，仍能充滿了希望。

[重要考文獻]

1. Huang SY et al. Cancer 2007;110:896-905.
2. Anderson K. ASH Educational Book 2011:184-190.
3. Anderson KC. J Clin Oncol 2012;30(4):445-52.
4. Mahindra A et al. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:135-143.
5. Rajkumar SV. ASH Educational Book 2011:354-361.
6. Hideshima T et al. Mol Cancer Ther 2011;10(11):2034-42.
7. Dimopoulos M et al. N Engl J Med 2007;357:2123-32.
8. Weber DM et al. N Engl J Med 2007;357:2133-42.
9. McCarthy PL et al. N Engl J Med 2012;366:1770-81.
10. Attal M et al. N Engl J Med 2012;366:1782-91.
11. Dimopoulos MA et al. Haematologica 2012;Dec14 (epub).
12. Lacy MQ, et al. J Clin Oncol 2009;27(30):5008-5014.
13. Lacy MQ, et al. Leukemia 2010;24(11):1934-1939.

14. Leleu X et al. Blood 2013;Jan 14 (epub).
15. Kortuem KM & Stewart AK. Blood 2013;121:893-897.
16. Chauhan D et al. Clin Cancer Res 2011;17:5311–5321.
17. Kumar SK et al. ASH abstract 2012.
18. Raje N et al. ASH abstract 2012.