

# 多發性骨髓瘤醫學講座 - 最新治療

台大醫院 血液科  
黃聖懿 醫師

2017-12-16

2017/12/28

台灣多發性骨髓瘤研究室  
[www.tmmrr.com](http://www.tmmrr.com)

黃聖懿醫師



**有知識就有力量**

**Knowledge is Power**

**給自己一個希望**

**A Hope for Yourself**

# 課程大綱

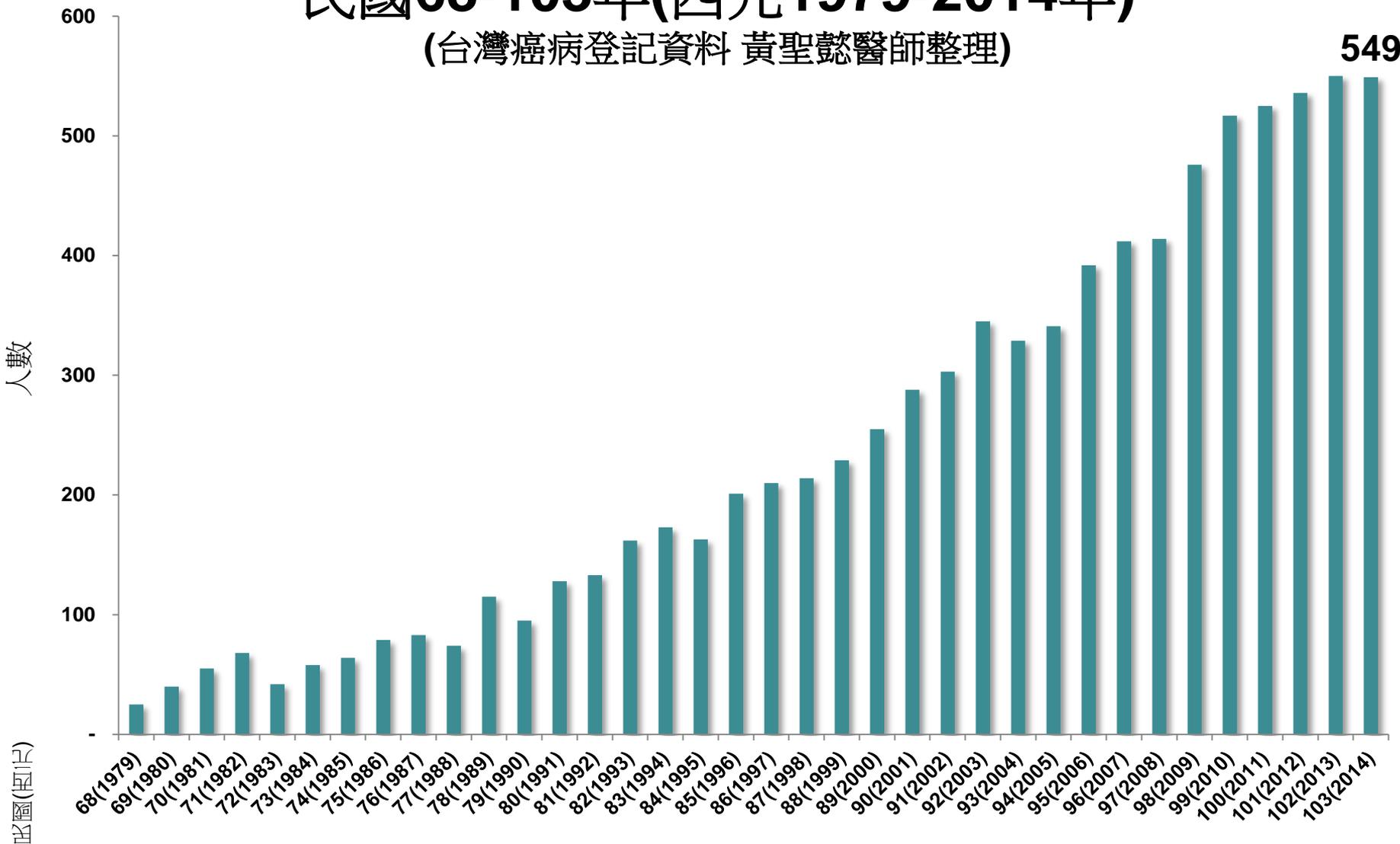
- 臺灣多發性骨髓瘤現況
- 多發性骨髓瘤疾病簡介
- 骨髓瘤治療及最新進展
  - › 新診斷 (標準治療)
  - › 復發後 (新藥治療)
  - › 頑固的 (免疫療法、精準醫療)
- 支持療法

# 目前，台灣多發性骨髓瘤每年新增案例？

1. 小於100例 ( $< 100$ )
2. 100到300例 (100-300)
3. 301到500例 (301-500)
4. 超過500例 ( $> 500$ )

# 台灣每年新增加多發性骨髓瘤案例已超過500例 民國68-103年(西元1979-2014年)

(台灣癌病登記資料 黃聖懿醫師整理)



# 目前，台灣大概有多少多發性骨髓瘤案例？

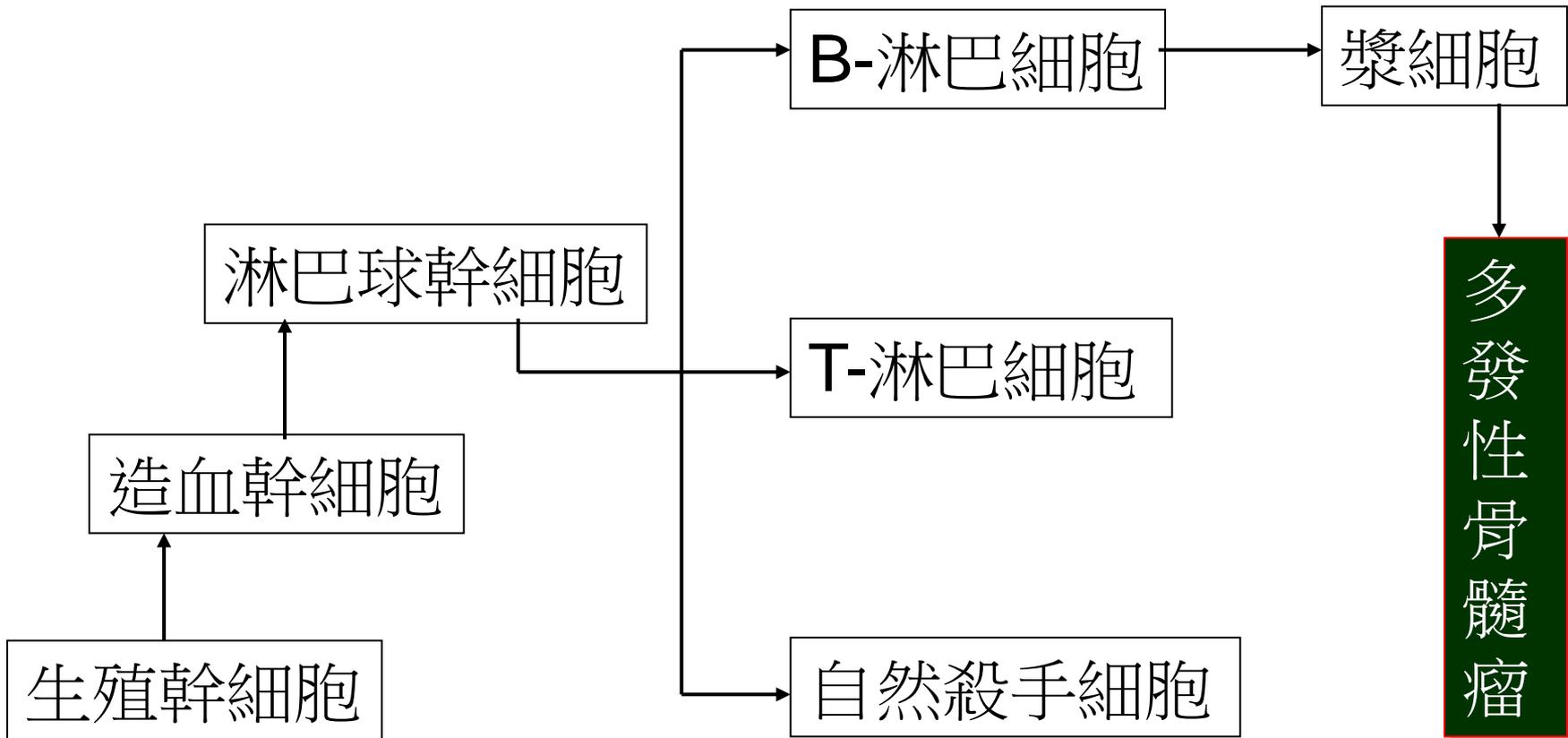
1. 小於1000例 (< 1000)
2. 1000到3000例 (1000-3000)
3. 3001到5000例 (3001-5000)
4. 超過5000例 (> 5000)

# 台灣多發性骨髓瘤

- 每十萬人\*: 1.58 人 (2014)
- 每年新增個案: 約550人
- 佔所有惡性腫瘤: 1%
- 佔所有血液腫瘤: 10-15%
- 男比女: 1.8:1
- 罹病年齡高峰: 70-79歲
- 估計全國病患(2013): 5,518人

\*.用2000年世界標準人口校正

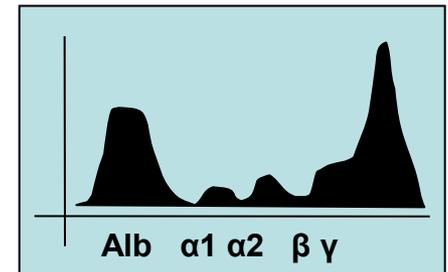
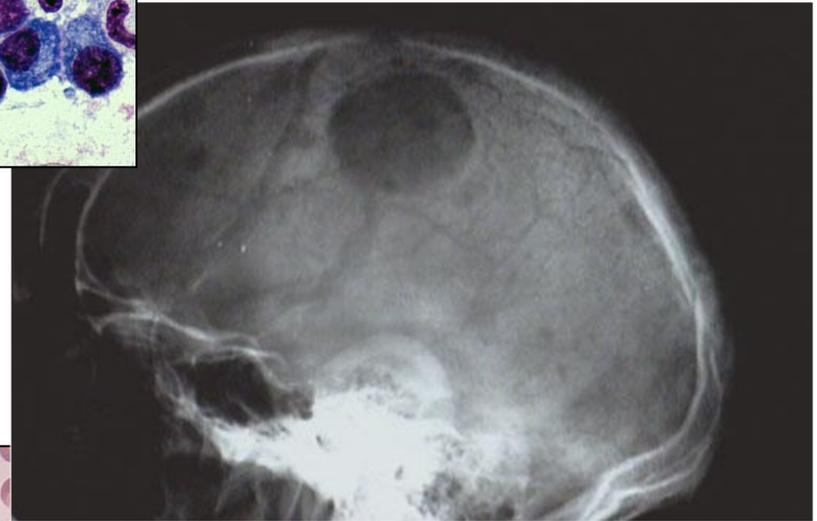
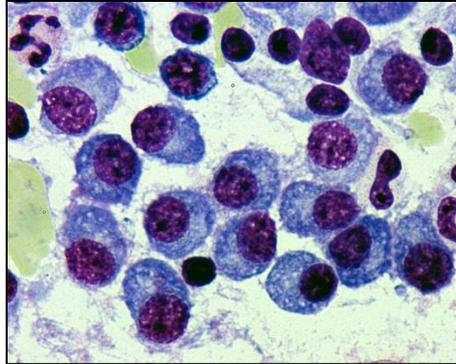
# 骨髓瘤癌細胞的來源



所以多發性骨髓瘤是屬於血液癌症淋巴瘤(癌)的一種

# 多發性骨髓瘤臨床特徵

- 貧血
- 骨頭疼痛
- 骨折
- 高血鈣
- 易感染
- 蛋白尿
- 腎衰竭



# 骨髓瘤的特徵及身體可能的不舒服

病徵	感覺	必要檢查
貧血	頭暈、目眩、輕微運動就喘	抽血，驗血色素
蝕骨	骨頭痛、運動時加劇	X光
高血鈣	口渴、多尿、體重減輕、意識混淆	抽血，驗鈣離子
腎衰竭	尿少、水腫、食欲差	抽血、驗尿
蛋白尿	小便泡沫多、久久不散	驗尿
病理骨折	莫名其妙骨頭斷	X光、核磁共振掃瞄、驗血中癌指數

# 貧血的樣子

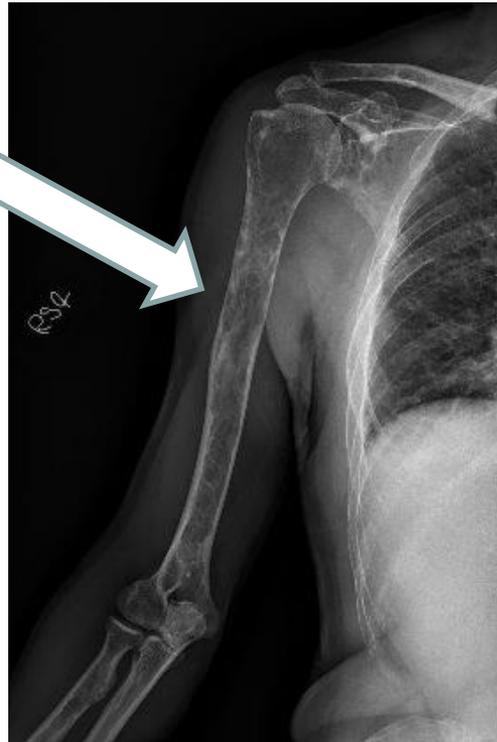


取材自Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology.  
by Tkachuk DC. & Hirschmann JV.

# 骨髓瘤病友身高會慢慢變矮

- 平均17-18個月會變矮1.1公分  
(因為脊柱發生壓迫性骨折)

被侵蝕的骨頭變黑洞  
手臂隨時都有可能斷掉



壓迫性骨折

# 我們骨髓瘤病患的蛋白尿泡沫特多



2017/12/28

台灣多發性骨髓瘤研究室  
[www.tmmrr.com](http://www.tmmrr.com)

黃聖懿醫師

# 如何確診骨髓瘤

---

- 抽骨髓
- 骨(掃描)檢查
- 抽血驗尿
- 免疫分析

# 骨髓檢查



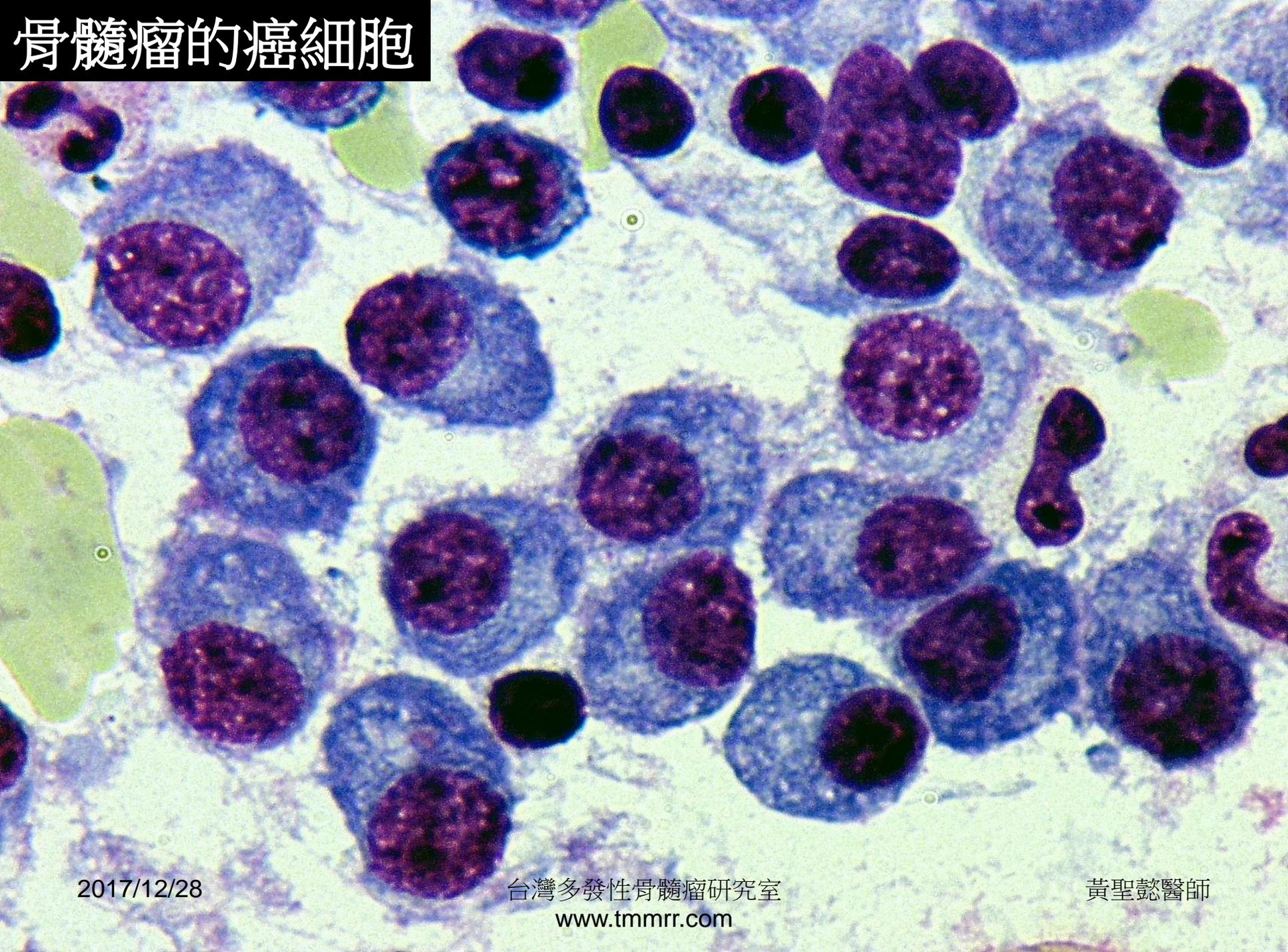
感謝侯美芳護理師提供圖片

2017/12/28

臺灣多發性骨髓瘤研究室  
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

# 骨髓瘤的癌細胞

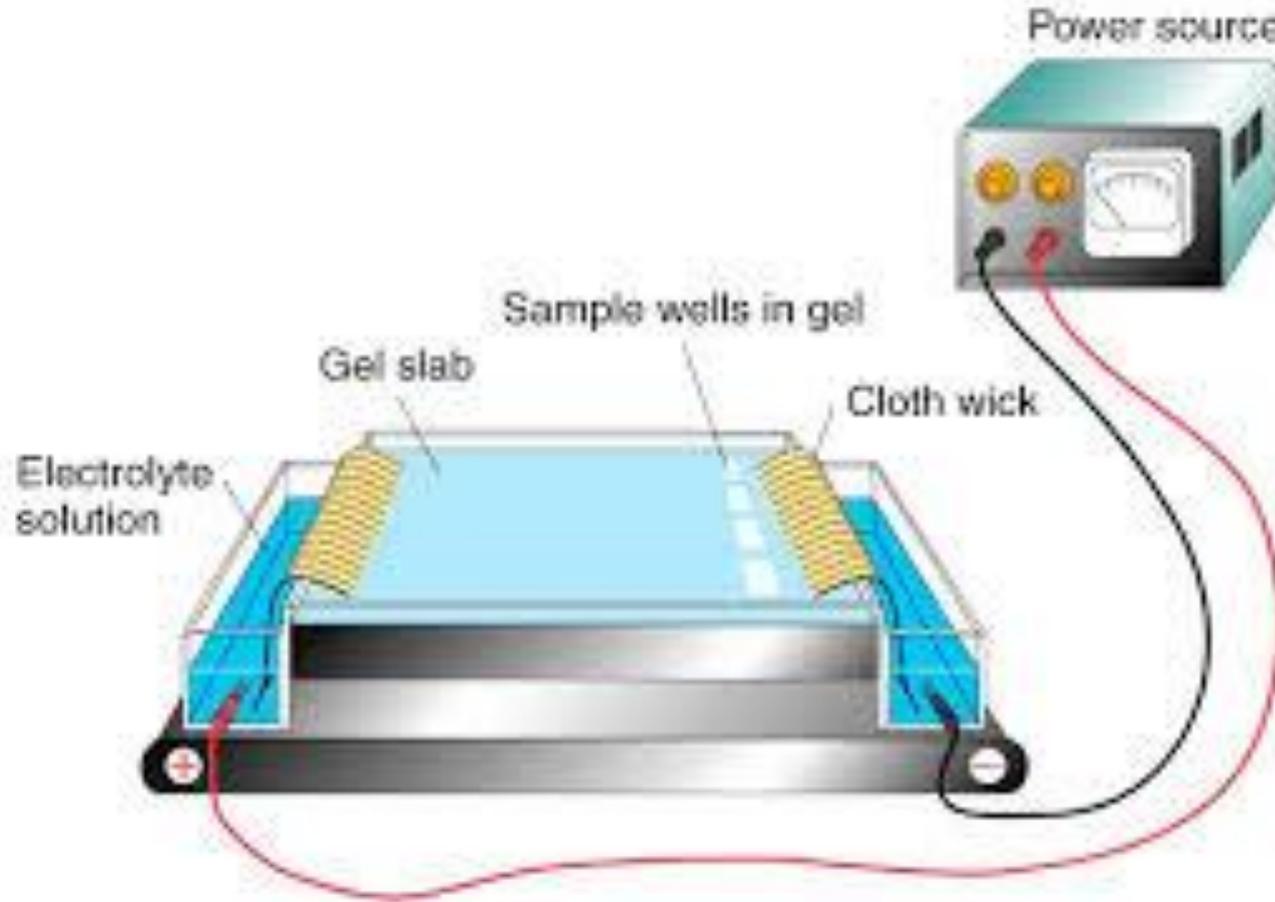


2017/12/28

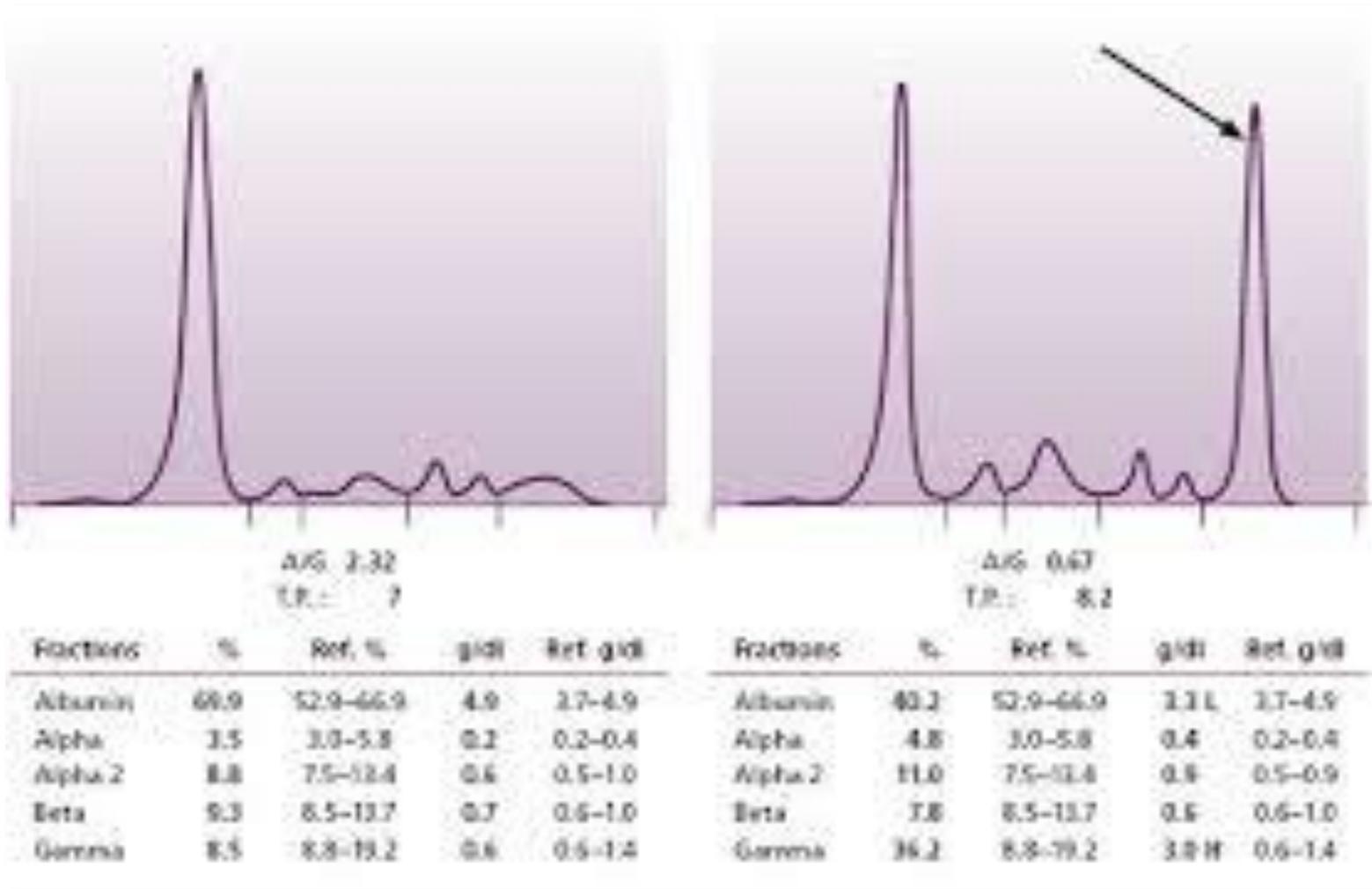
台灣多發性骨髓瘤研究室  
[www.tmmrr.com](http://www.tmmrr.com)

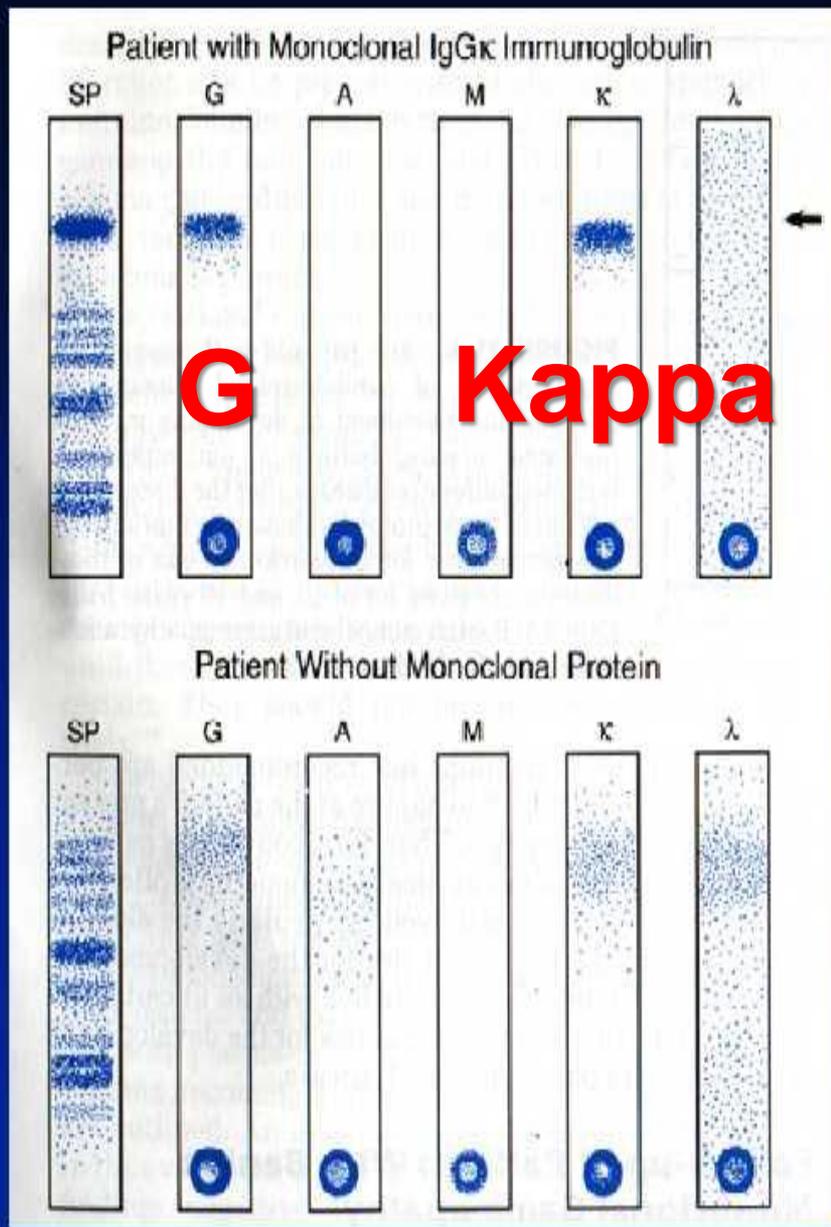
黃聖懿醫師

# 血液及尿液作蛋白質電泳分析



# 如果出現右側圖(箭頭)的樣子就是不正常





然後做免疫固定電泳分析法 Immunofixation Electrophoresis (IFE)-來看您是屬於何種型的骨髓瘤 (左圖上是不正常，左圖下是正常的)

# 影像目前主要仍是以X光檢查為主

- X光檢查(全身主要骨骼)
- 核磁共振檢查
- 電腦斷層掃描
- 骨骼正子掃描
- 抽血(蝕骨素、造骨素)
- 驗尿(蝕骨素、造骨素)



# 多發性骨髓瘤發生的原因

---

- 不明原因
- 基因影響
- 危險因子
  - 放射線暴露
  - 殺蟲劑、除草劑
  - 環境汙染，如戴奧辛

# 多發性骨髓瘤分期和分類

## ■ DS分期 (三期)

## ■ IS或RIS分期 (三期)

## ■ 按骨髓瘤蛋白來分類

- G型
- A型
- D型
- 輕鍊型

期別	腫瘤	存活	期別
I	少	長	初期
II	中	中	中期
III	多	短	末期

# 我們也會利用一些指標來分惡性度 (根據國際骨髓瘤工作團隊IMWG最新共識)

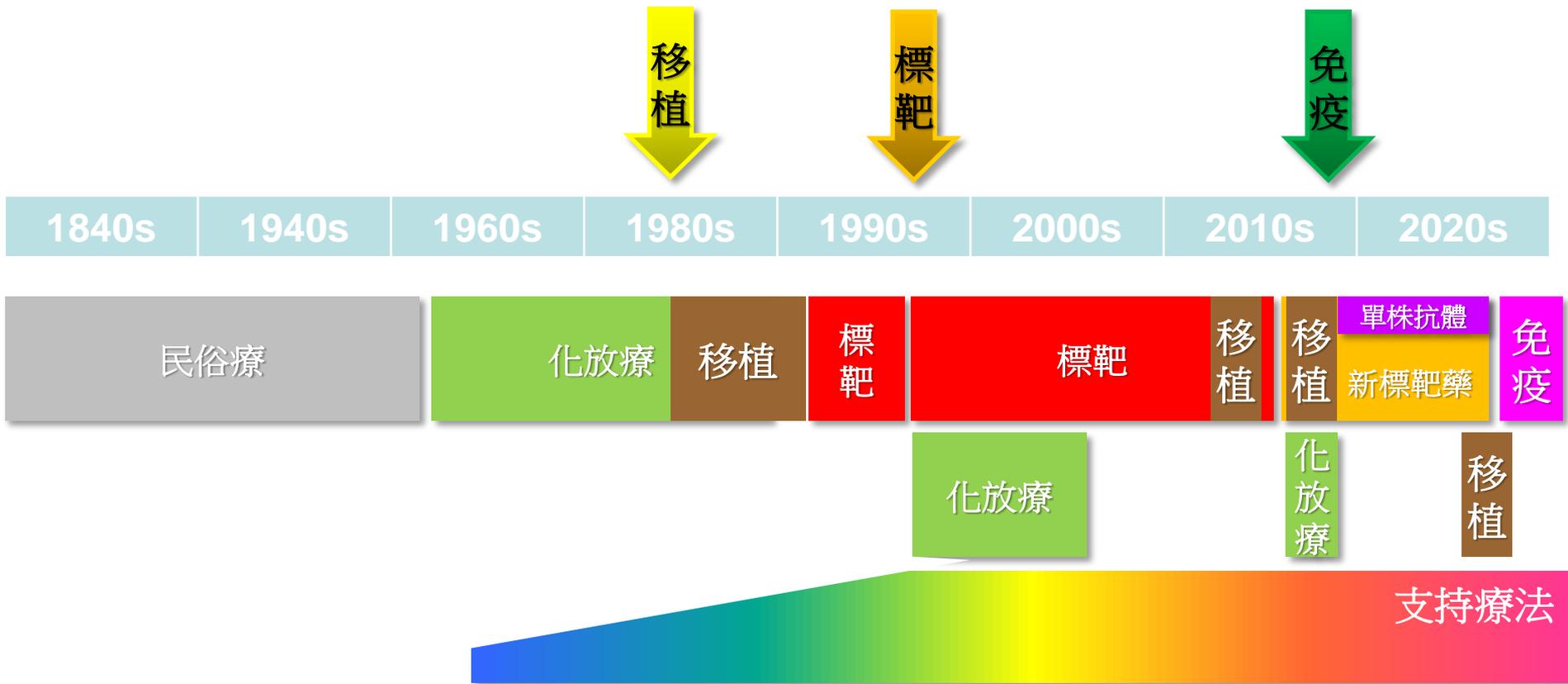
惡性度	高危	中危	低危
指標	IS分期第2或第3期，加上基因變化有 t(4;14)移轉或 17p13缺失	介於之間	IS分期第1或第2期，加上沒有基因變化如 t(4;14)移轉或 17p13缺失或1q21增殖，以及年齡少於55歲
估計佔所有病人比例(百分比)	20	60	20
平均存活時間(年)	2	7	>10

# 多發性骨髓瘤是屬於何種腫瘤

- **(1) 骨頭腫瘤**
- **(2) 多發性內分泌瘤**
- **(3) 血癌, 淋巴癌**
- **(4) 轉移至骨髓的腫瘤**

**答案：(3)**

# 骨髓瘤治療策略演進

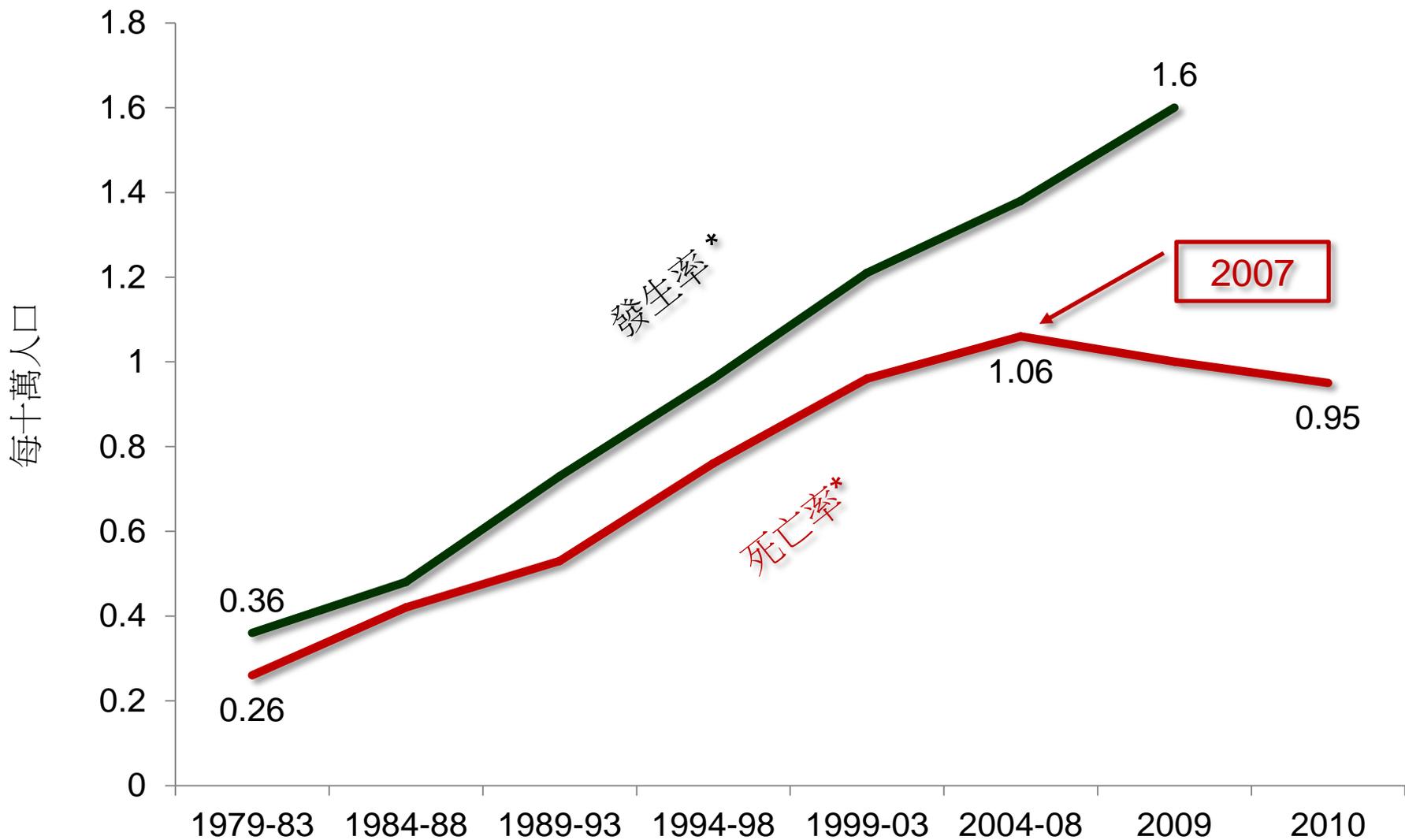


# 骨髓瘤存活率持續在進步

機率(%)	西元2000後 (病人數: 484)	西元2000前 (病人數: 335)
一年存活	78	66
三年存活	52	43
五年存活	38	25
十年存活	25	8

臺大醫院資料  
黃聖懿醫師整理

# 好消息是：發生率雖然持續在上升 但由**2007**年後死亡率已經逐漸下降



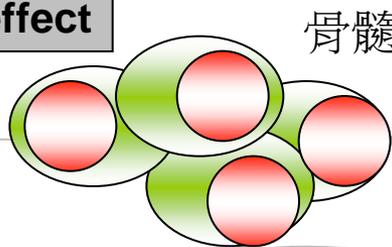
\*.經世界標準人口校正

年代(西元)

台灣癌病登記資料 黃聖懿醫師整理

# 台灣骨髓瘤治療標靶型藥物

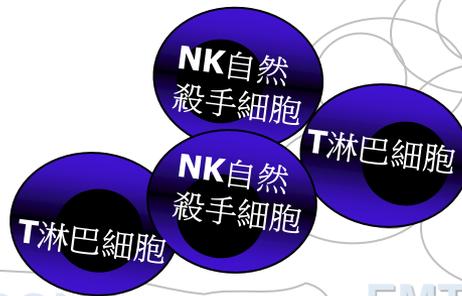
直接打擊 1  
Cytotoxic effect



骨髓瘤細胞

OBs造骨細胞

Ocs蝕骨細胞



增強外力 3  
Call for immunosurveillance

蛋白質解體抑制劑  
免疫調節劑

間接圍剿 2  
Disrupt the supporting

MEMORY

PLASMA CELL

骨髓間質細胞

ADHESION MOLECULES

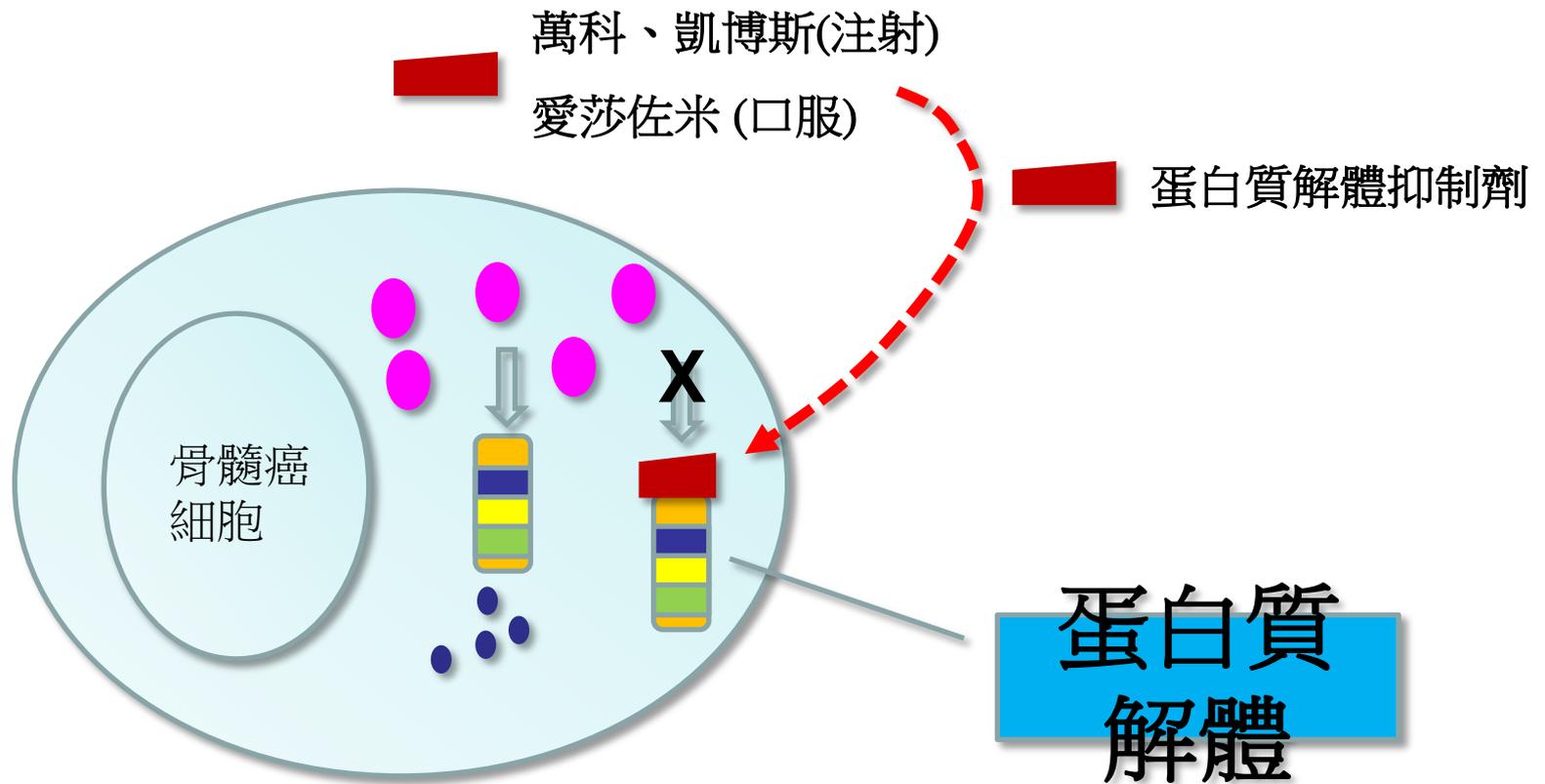
STROMA CELLS

消彌抗藥(化療藥) 4  
Overcome resistance

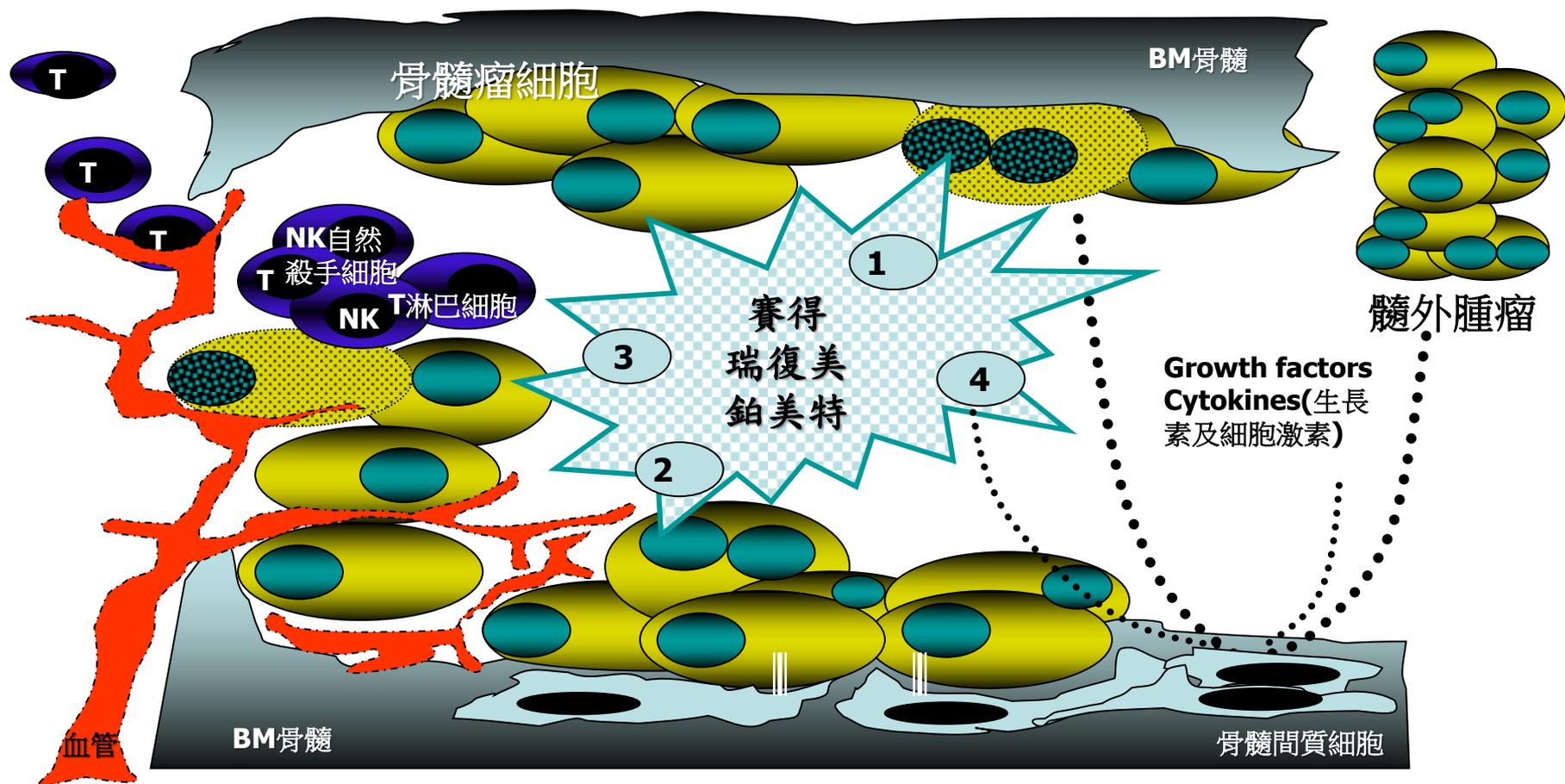
BLOOD  
[Ca]<sup>↑</sup>  
Y

[EPO]<sup>↓</sup>

# 蛋白質解體抑制劑(萬科、凱博斯注射劑)是藉由阻止癌細胞代謝廢物



# 免疫調節劑(賽得、瑞復美、鉑美特)靠誘導癌細胞死亡及促進自身免疫治療多發性骨髓瘤



# 骨髓瘤治療效果如何評估？

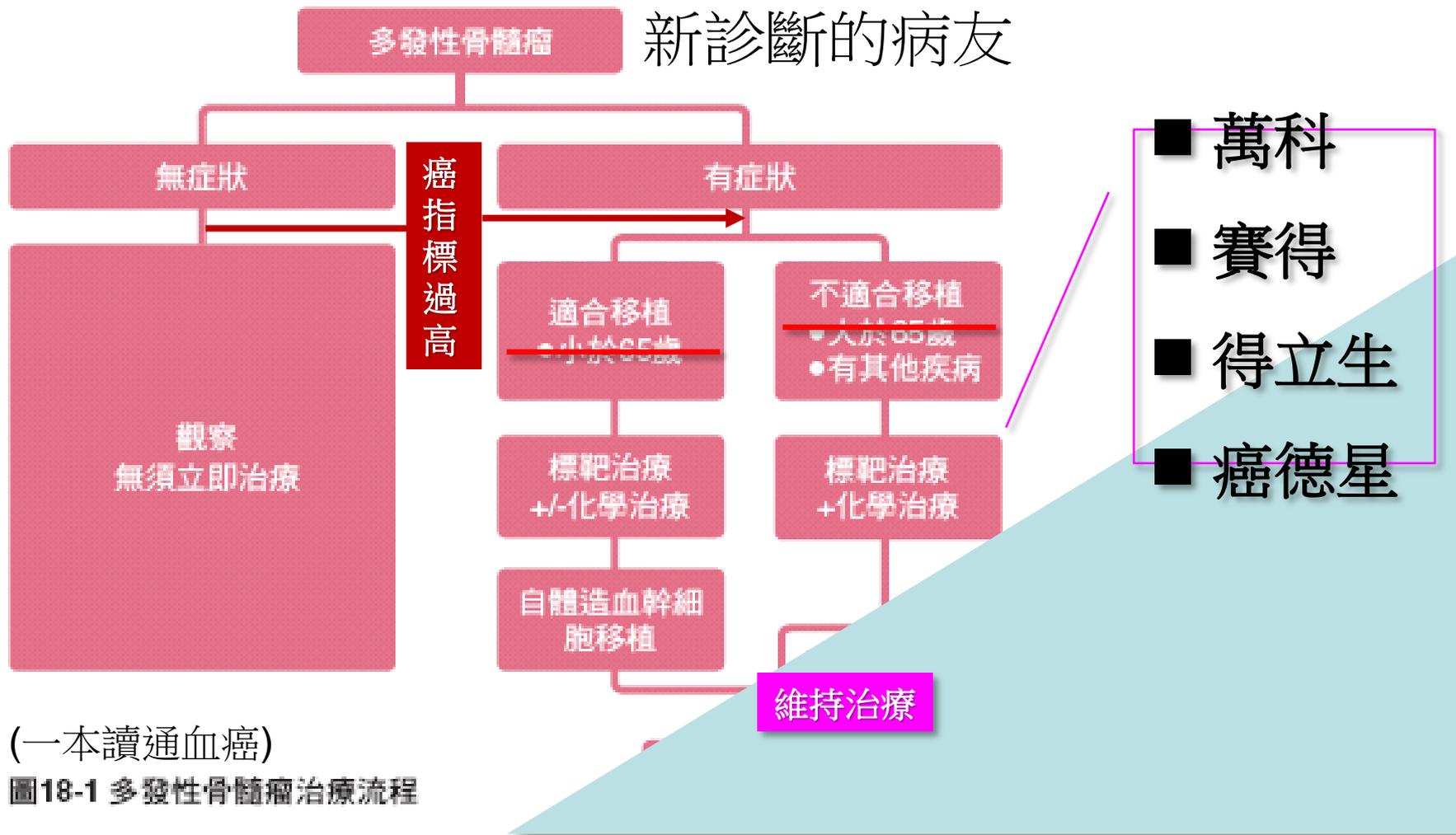
- (1) 血或是尿中骨髓瘤蛋白數量的變化(血中至少降低一半以上才視為有效;尿液則要下降大於百分之90以上)
- (2) 血中游離輕鍊蛋白數量的變化(也是至少降低一半以上才視為有效)
- (3) 腫瘤大小的改變((至少縮小一半以上才視為有效)
- (4) 其他 (不可有高血鈣、骨痛折，惡化的貧血、腎衰竭、腫瘤長出來等)
- (5) 骨髓檢查 (漿細胞比例，流式細胞儀，癌細胞基因)

# 骨髓瘤狀況如何評估？

- (1) 血或是尿中骨髓瘤蛋白數量的變化
- (2) 血中游離輕鍊蛋白數量的變化
- (3) 有無腫瘤或腫瘤大小的改變
- (4) 血鈣、劇烈骨痛，貧血、腎功能
- (5) 骨髓檢查 (漿細胞%，流式細胞儀，癌細胞基因)

**每一到三個月監測一次**

# 骨髓瘤標準治療-2017/18



(一本讀通血癌)

圖18-1 多發性骨髓瘤治療流程

# 骨髓瘤標準治療-2017/18

多發性骨髓瘤

治療復發的病友

標靶治療  
+化學治療

復發

瑞復美新藥治療

無效

- 舊藥新組合(再治療)
- 凱博斯(二代萬科)
- 鉑美特(三代賽得)
- 化學治療
- (二次)自體移植
- 臨床試驗(新藥治療)
- 異體移植

# 治療頑固\*的病友加上 骨髓瘤另外有四難

- 長瘤 (在骨頭上或其他部位形成腫瘤)
- 生水 (產生惡性胸水或腹水)
- 穿腦 (侵犯腦或是脊髓)
- 類澱粉蛋白沉積 (心衰竭)



治療頑固指對第三線治療仍無效者

# 阿誠的故事

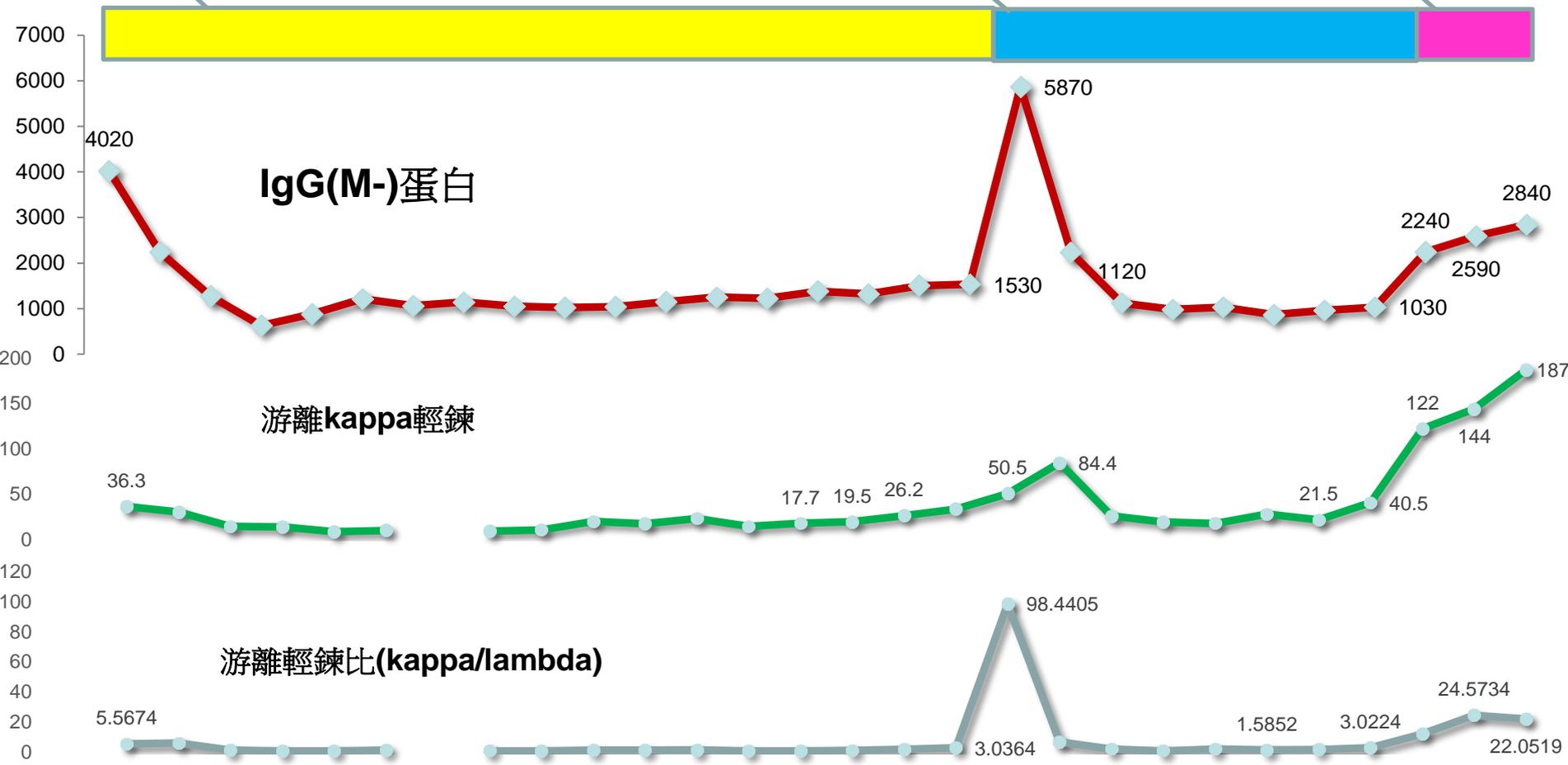
- 阿誠，57歲男性。
- 民國94年11月因貧血、全身倦怠、背痛、胸椎第七節骨折，下肢癱瘓，被抬進醫院。爾後診斷出急性腎衰竭和骨髓瘤(第三期)。染色體和腫瘤基因檢查顯示為高危患者。
- 立刻接受化療合併賽得、復健和短期洗腎，95年7月順利接受自體幹細胞移植達到完全緩解。之後接受賽得和干擾素維持治療到100年7月。
- 期間雖數次感冒，也得過流感和帶狀皰疹，但每年都還可以開心回自家山上別墅過年。
- 100年7月復發，接受萬科注射治療8個月，做第二次自體幹細胞移植。完全緩解。
- 不幸103年4月再度復發，瑞復美治療無效，…………….

# 阿誠的癌指數及過去治療

**第一線治療**  
化療(小紅莓)/賽得-收幹細胞-自體移植-賽得/干擾素維持

**第二線治療**  
萬科/得立生-二次自體移植

**第三線治療**  
二代賽得(瑞復美) + 得立生



2017/12/28

黃聖懿醫師

# 阿誠的骨髓瘤最後長到腹部皮膚上



2017/12/28

台灣多發性骨髓瘤研究室  
[www.tmmrr.com](http://www.tmmrr.com)

黃聖懿醫師

# 台灣骨髓瘤未來即將有的新藥

- Ixazomib (第三代口服萬科)
- Pomalidomide (鉑美特; 第三代口服賽得)
- Daratumumab (兆科; 新一代抗骨髓瘤抗體)
- Elotuzumab (恩必喜; 抗骨髓瘤抗體，要與瑞復美併用)
- Panobinostat (髓力達; 表基因修飾藥物，要與萬科併用)

# 免疫療法

---

- 單株(單克隆)抗體
- 免疫細胞
- 腫瘤疫苗
- 病毒(以毒攻毒)
- 藥物或食物

下列何者會是骨髓瘤未來免疫治療的最佳選擇？

- **(1) 褐藻醣膠**
- **(2) 巴西蘑菇**
- **(3) 單株(克隆)抗體**
- **(4) 天仙液**

**答案：(3)**

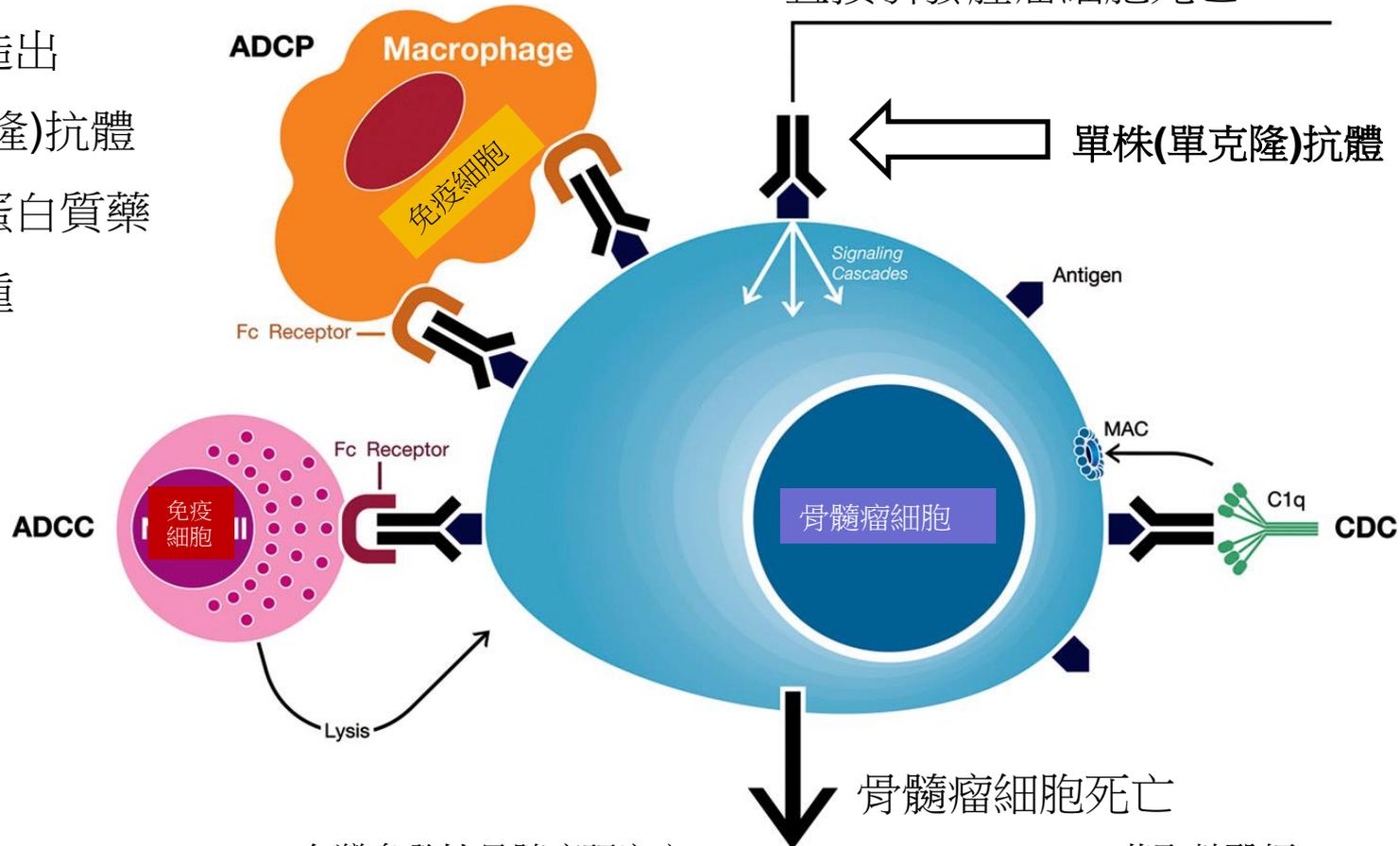
# 單株(單克隆)抗體

抗體會黏附在腫瘤表面  
引發免疫細胞吞嗜腫瘤細胞

抗體會黏附在腫瘤表面  
直接引發腫瘤細胞死亡

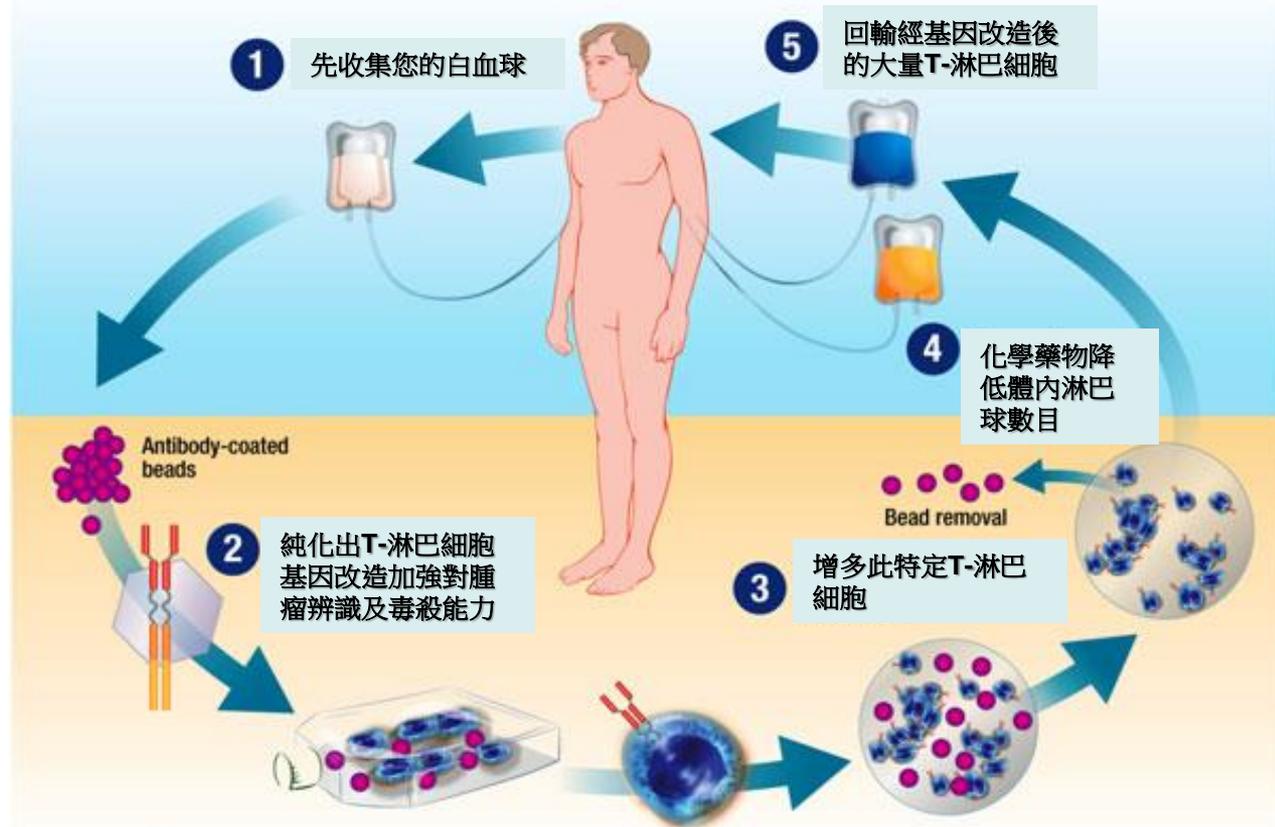
利用基因工程製造出  
針對性單株(單克隆)抗體  
這是一種大分子蛋白質藥  
功能大概分成四種

- 針對**腫瘤細胞**
- 針對**免疫細胞**
- 針對生長因子
- 針對新生血管



# 免疫細胞

- 將您的免疫細胞(如T-細胞或是自然殺手細胞)在體外經過基因改造(體外特訓)，讓它對特定腫瘤細胞的辨識度(找到癌細胞的能力)及毒殺能力大大提高，再注射到您的體內，得到治療效果。



\* Cellular reprogramming and ex vivo expansion are conducted at a cell processing facility.

Image courtesy of Novartis Pharmaceuticals Corporation; reprinted with permission.  
Copyright © 2014 Novartis Corporation. -

# 腫瘤疫苗



# 藥物或食物

- 竇邁類的藥確定可增強人類T-細胞及自然殺手細胞活性，包括：
  - 〉 沙利竇邁 (Thalidomide; 賽得)
  - 〉 雷那力竇邁 (Lenalidomide; 瑞復美)
  - 〉 泊馬力竇邁 (Pomalidomide; 鉑美特)
- 食物則大多還是想像中的效果，有待進一步驗證。

# 食物或許可以提升免疫力但未必真能抗癌?!

- 因為:腫瘤細胞主要是受到專一性(記憶性、後天學習性)免疫反應控制。而坊間號稱能促進免疫力的食物、營養素或加工品(精煉萃取物)只能增加一般抗菌的(先天)免疫力。
- 可增加一般抗菌的(先天)免疫力者，如:維生素 B 群、維他命 C、維生素E、 $\beta$ 胡蘿蔔素、維生素A、紅白蘿蔔、生薑、雞(肉)湯、洋蔥、大蒜、牛肉、鋅、蘑菇、魚、貝類、硒、牡蠣、龍蝦、螃蟹、蛤蜊、優酪乳、維生素D、杏仁果、地瓜、紅綠茶、鮭魚、鮪魚、鯖魚、秋刀魚、燕麥、大麥、藍莓、蔓越莓、花青素、西瓜、高麗菜、杏仁、葡萄柚、柳橙柑橘、小麥、胚芽、菠菜、綠色花椰菜等等  
.....

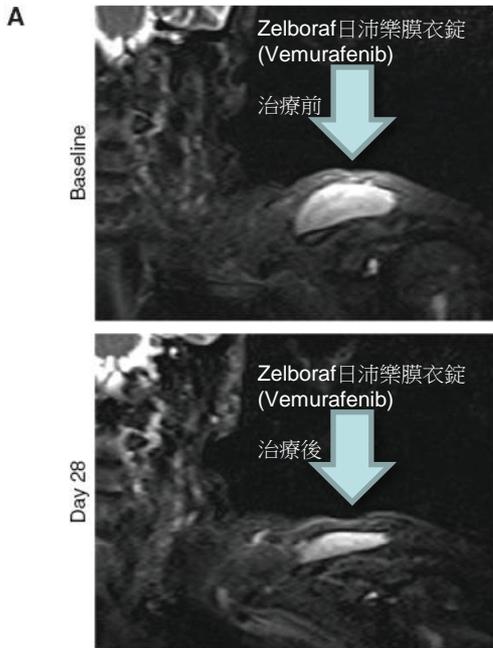
# 目前免疫治療在骨髓瘤的初步效果

	藥品、醫材或是醫療技術	有效率(%)	有效時間	主要毒性
單株抗體	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab(兆科注射)</li> <li>• Elotuzumab(恩必喜注射)</li> <li>• Pembrolizumab(吉舒達注射)</li> </ul>	93 (合併瑞復美) 88 (合併瑞復美) 50 (合併瑞復美)	18個月(73%) 約10個月 有待觀察	相對輕微 有點像感冒 感染風險高
腫瘤疫苗	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 骨髓瘤蛋白個體特異性(Id)</li> <li>• 樹突細胞基底 (DC-based)</li> <li>• 腫瘤特殊抗原</li> </ul>	幾乎無效 18 (3/17) 效果不明	X 有待觀察 X	不明顯
免疫細胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR-T<sup>19</sup></li> <li>• CAR-T<sup>BCMA</sup></li> <li>• MILs(骨髓內淋巴球)</li> <li>• 異體造血幹細胞移植</li> </ul>	個案報告 <b>100?</b> X -	>12個月 <b>約4-12個月</b> X -	發燒 低血壓 免疫發炎 血液毒性
病毒	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 人工改造麻疹病毒</li> </ul>	個案報告	一位過兩年	發燒、皮疹
食、藥物	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thalidomide (賽得)</li> <li>• Lenalidomide (瑞復美)</li> <li>• Pomalidomide (鉑美特)</li> </ul>	- - -	- - -	便秘、皮疹 血球降低 血球降低

# 台灣骨髓瘤免疫治療的現況

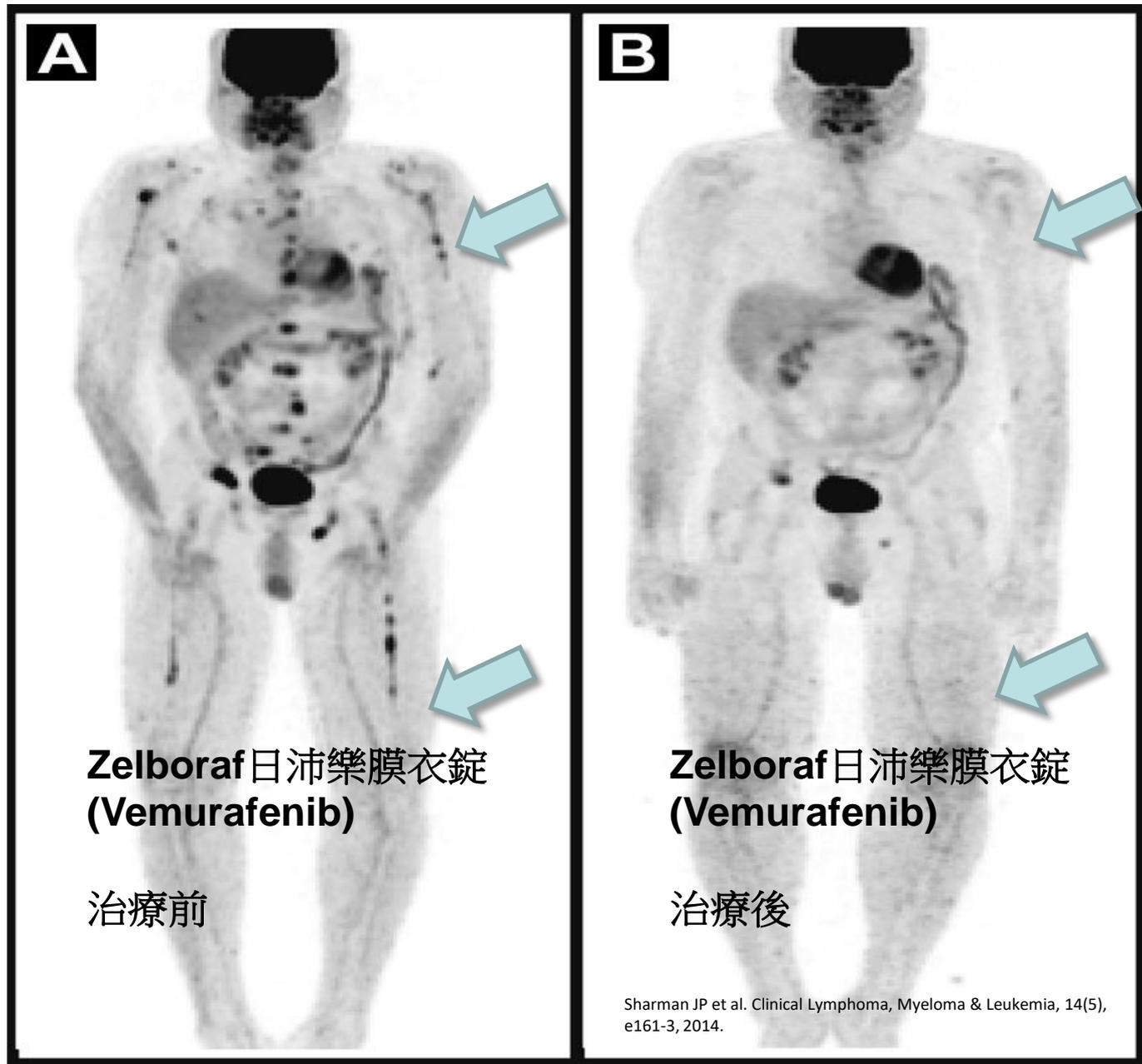
	品項 (藥品、醫材或是醫療技術)	臨床 試驗	上市 (衛福部)	給付 (健保)
單株抗體	• Daratumumab (兆科注射)	V	V	X
	• Elotuzumab (恩必喜注射)	X	V	X
	• Pembrolizumab (吉舒達注射)	X暫停	V*	X
腫瘤疫苗	• 骨髓瘤腫瘤疫苗	X	X	X
免疫細胞	• CAR-T/NK免疫細胞	X	X	X
病毒	• 人工改造麻疹病毒	X	X	X
食、藥物	• Thalidomide (賽得)	V	V	V
	• Lenalidomide (瑞復美)	V	V	V
	• Pomalidomide (鉑美特)	V	V	X/V

\*.限用於黑色素瘤,非小細胞肺癌,何杰金淋巴瘤



Andrulis et al. *Cancer Discov* 2013;3(8);862-9.

\*.Zelboraf 日沛樂膜衣錠 (Vemurafenib)  
目前國內僅能用在轉移性皮膚黑色素瘤



# 多發性骨髓瘤 精準醫療仍在 起步階段

2017/12/28

台灣多發性骨髓瘤研究室  
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

# 支持療法永遠不可少 (免疫足、牙齒好、腎不虛、骨不少)

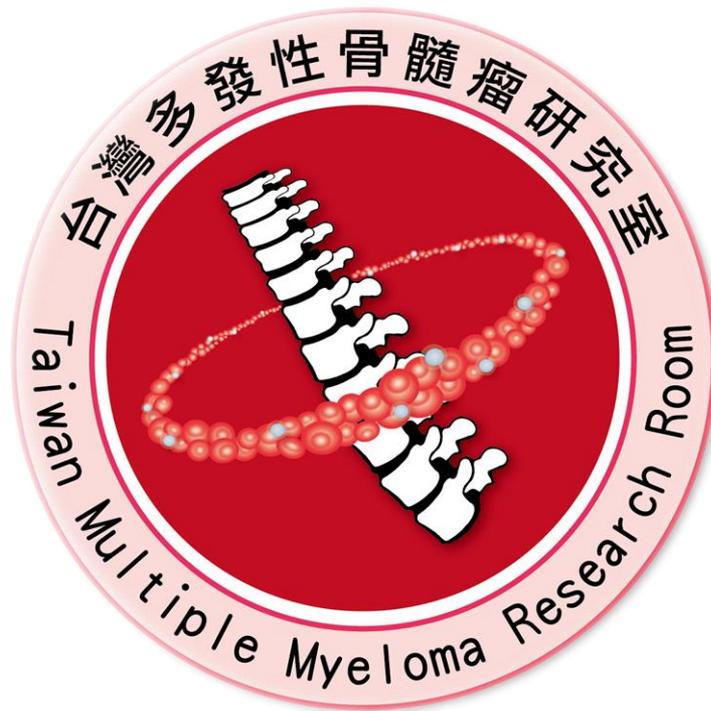
- 預防感染 (洗手、疫苗、免疫球蛋白……)
- 保護牙齒
- 保護腎臟
- 適度運動 (復健……)
- 避免骨折 (雙磷酸鹽藥物)

# 今天要記得

- 多發性骨髓瘤疾病簡介: 一種血液淋巴癌
- 臺灣多發性骨髓瘤現況: 越來越多
- 骨髓瘤治療及最新進展
  - › 新診斷的病友: 標靶化療(移植)鞏固維持
  - › 疾病復發或頑固的病友: 免疫新藥治療可嘗試
- 支持療法: 不要忘”免疫足、牙齒好、腎不虛、骨不少”

# 台灣多發性骨髓瘤研究室未來方向

- 免疫治療法
- 預防感染法
- 早期診斷法
- 標準治療法
- 藥物副作用
- 健保大數據



網址：[www.tmmrr.com](http://www.tmmrr.com)