

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

2016-12-10

2016/12/10

台灣多發性骨髓瘤研究室
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

課程大綱

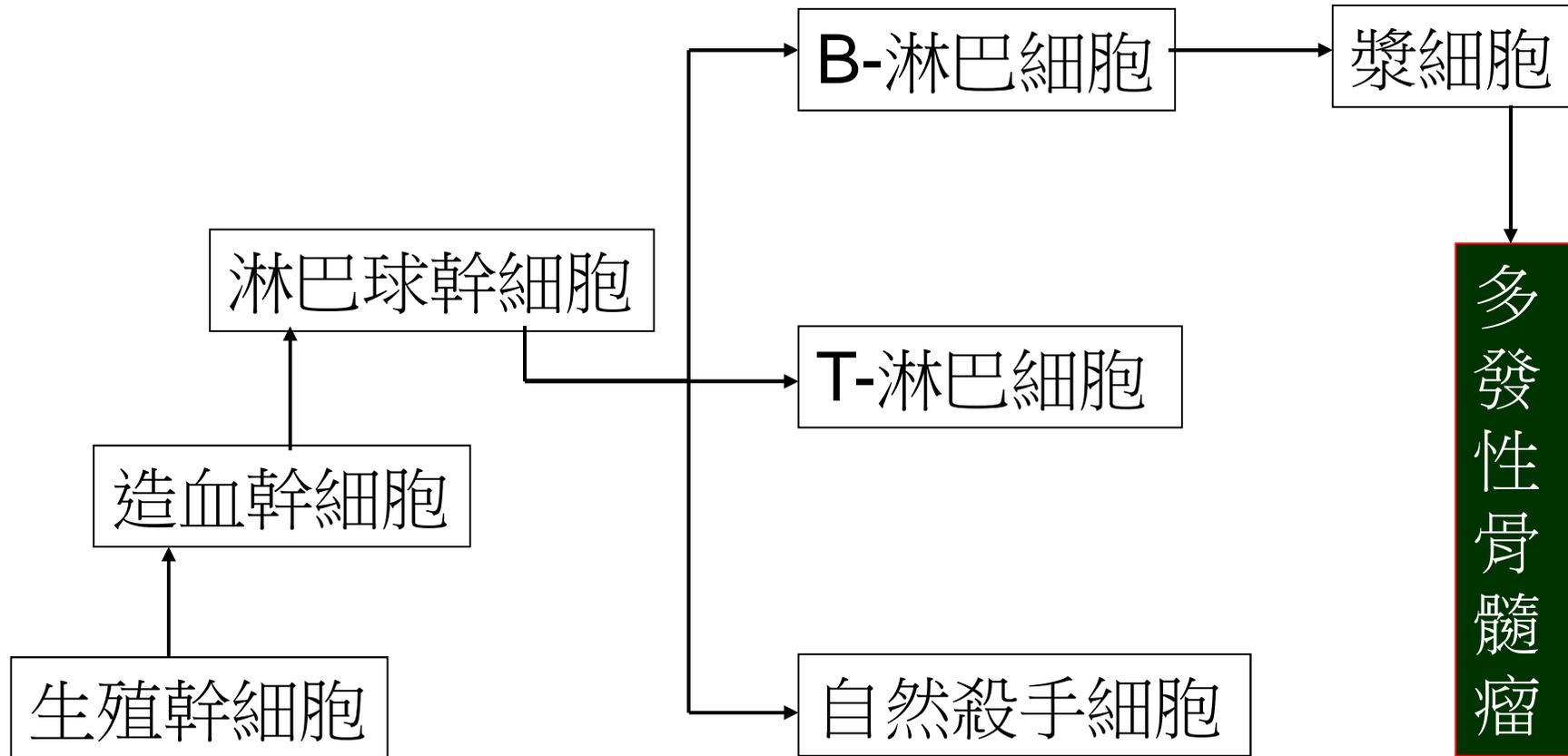
- 多發性骨髓瘤疾病簡介
- 臺灣多發性骨髓瘤現況
- 骨髓瘤治療及最新進展
 - › 標準治療
 - › 免疫療法
 - › 未來新藥
- 支持療法

為何叫做多發性骨髓瘤

- 1844年首例
- 1873年命名
- 骨髓的腫瘤
- 有多發部位



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

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

骨髓瘤病友主要會以哪些症狀就醫？

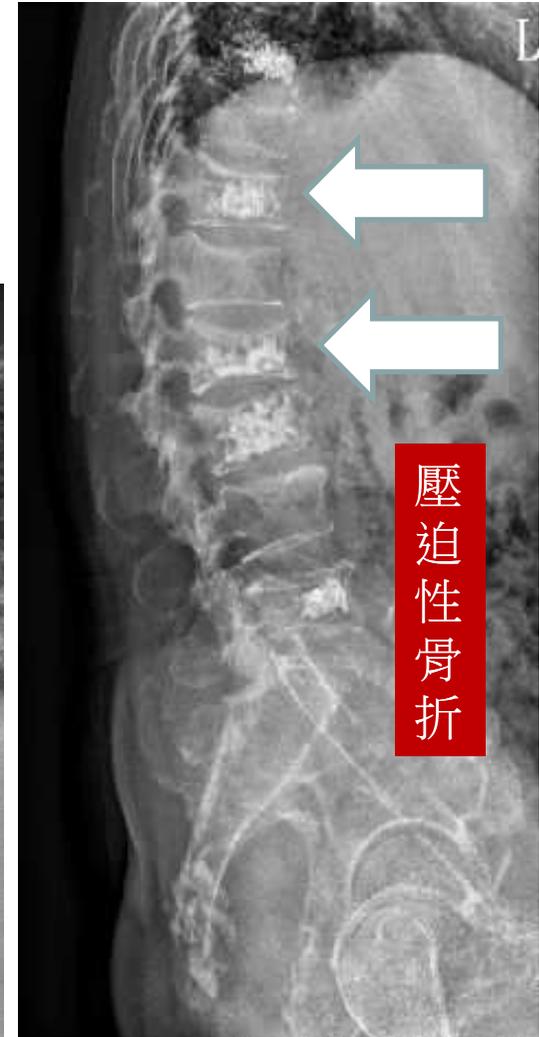
~根據臺大醫院過去**1000**位病友的記錄

症狀	百分比
骨痛	51
異常性(病理性)骨折	21
胸悶、氣喘	18
腎衰竭	12
小便泡泡很多	8
反覆性感染	10
神經異常(麻、痛、無力)	10
身體長出腫瘤	9
體重莫名其妙減輕	8
例行性健康檢查	8
莫名其妙發熱	6
流血不止	3

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



我們骨髓瘤病患的蛋白尿泡沫特多



2016/12/10

台灣多發性骨髓瘤研究室
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



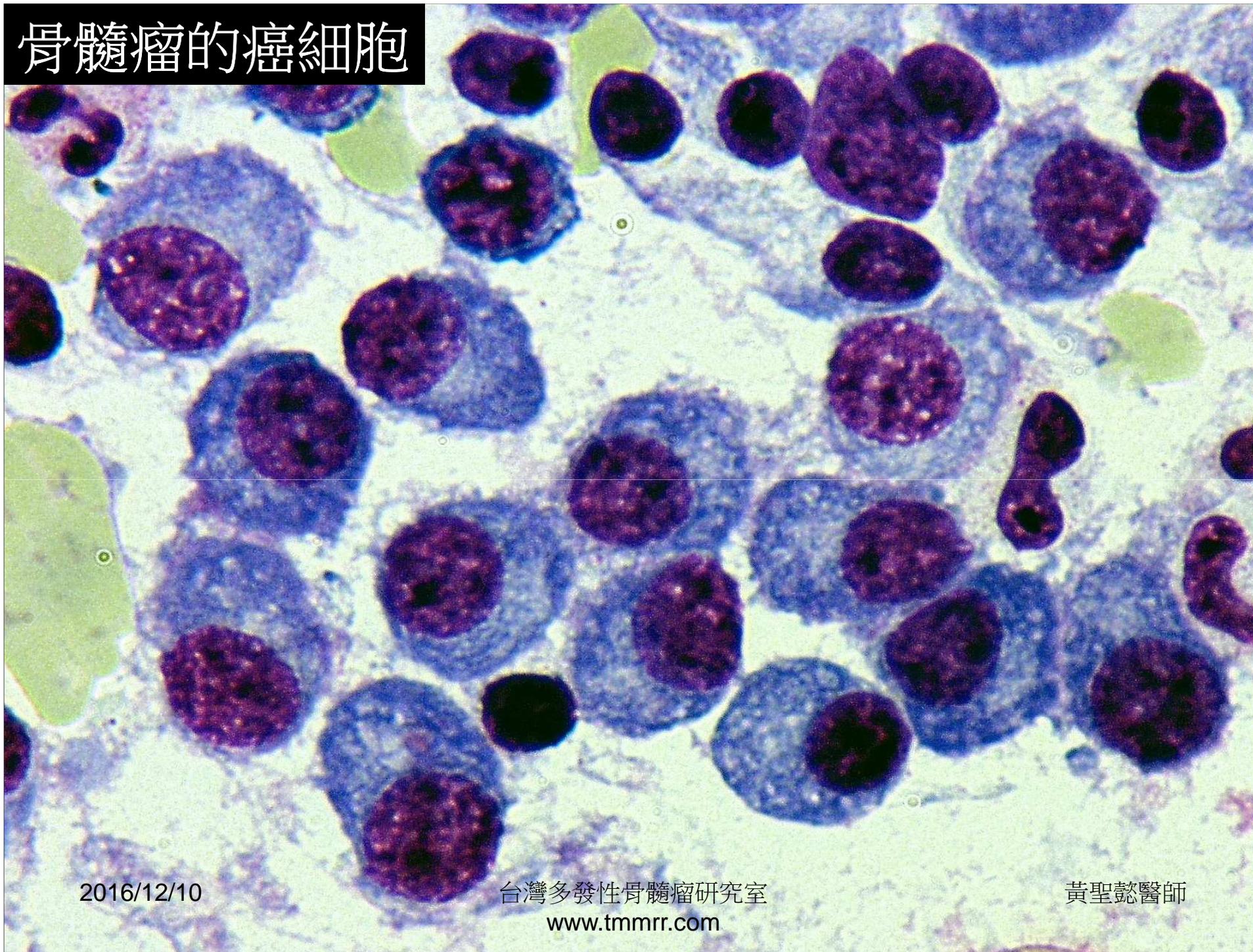
感謝侯美芳護理師提供圖片

2016/12/10

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

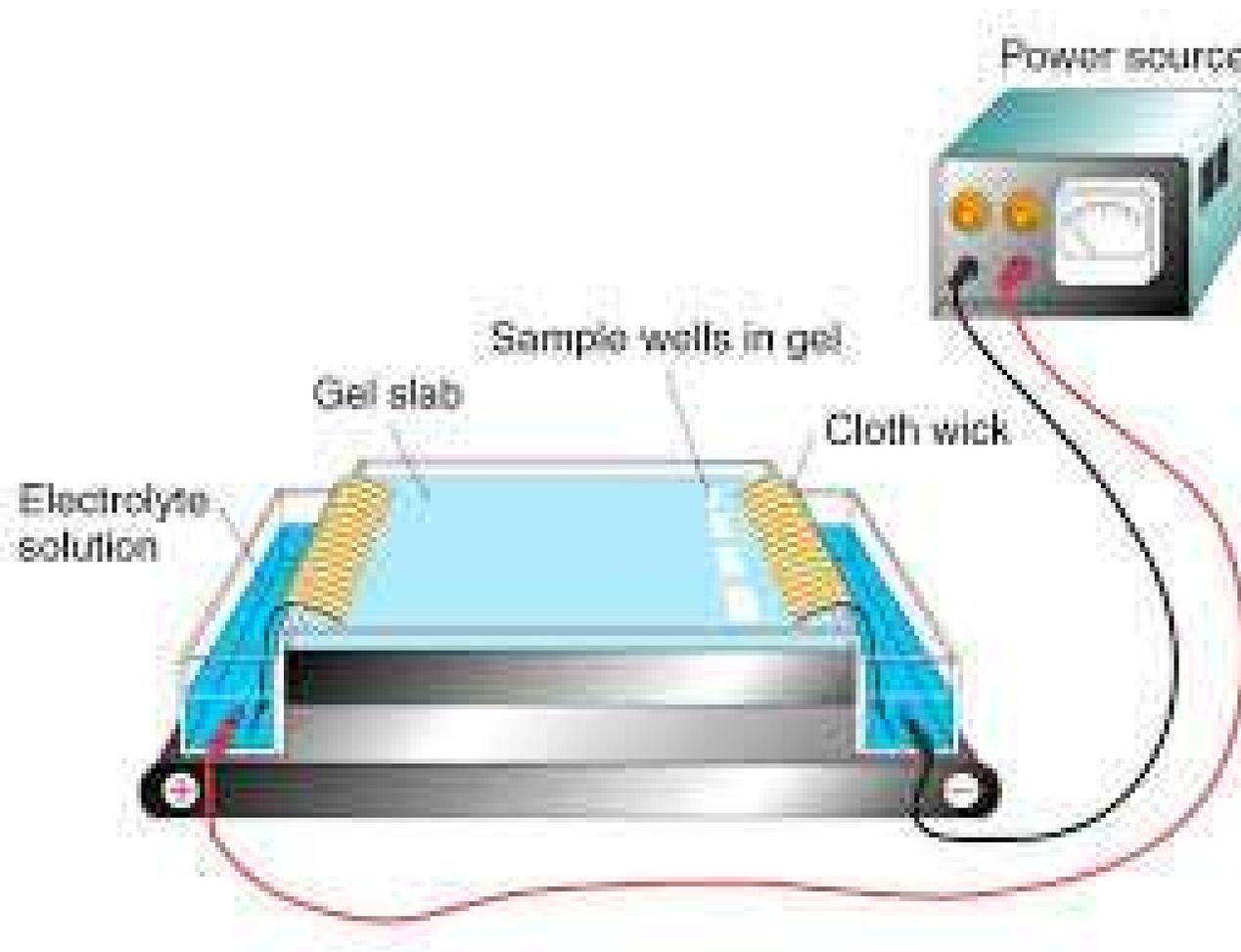


2016/12/10

台灣多發性骨髓瘤研究室
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

血液及尿液作蛋白質電泳分析

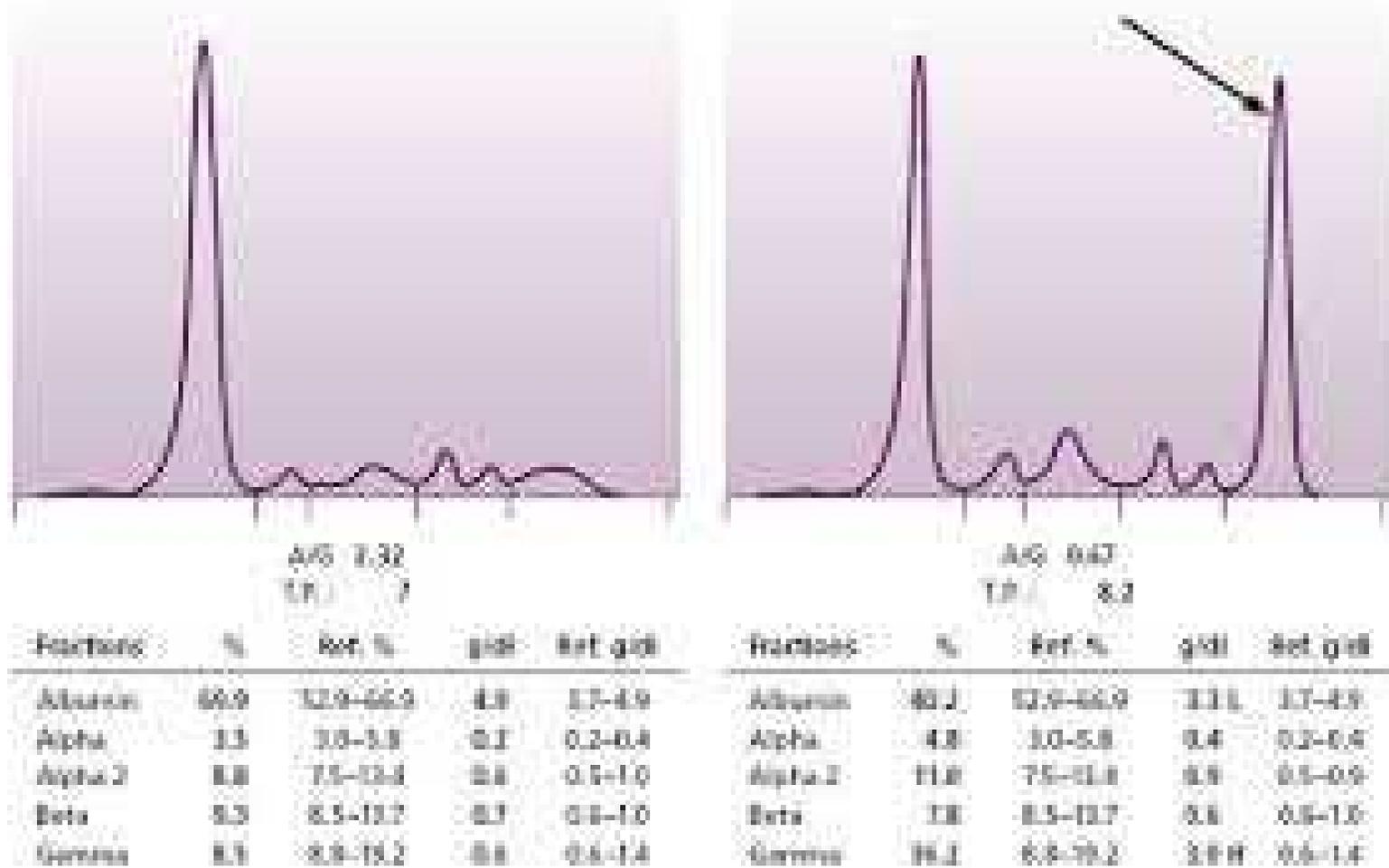


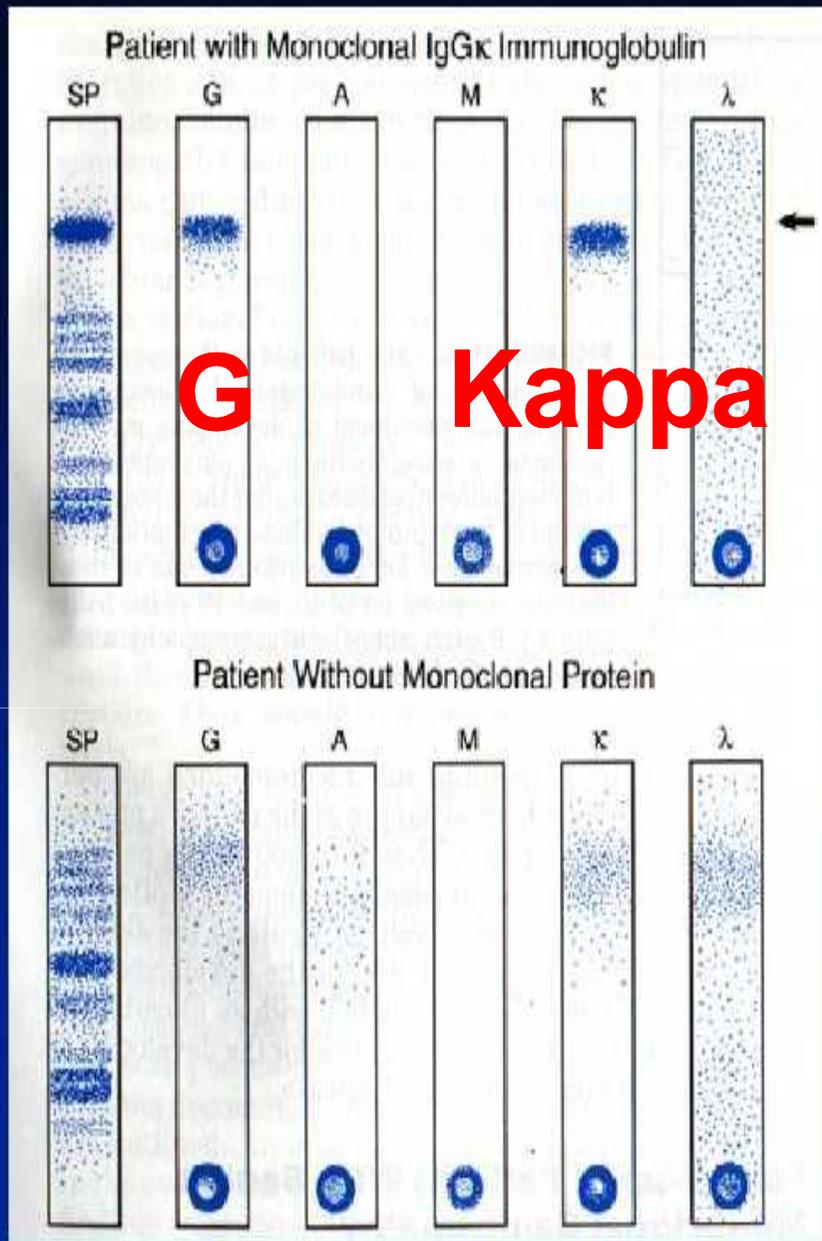
2016/12/10

台灣多發性骨髓瘤研究室
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

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

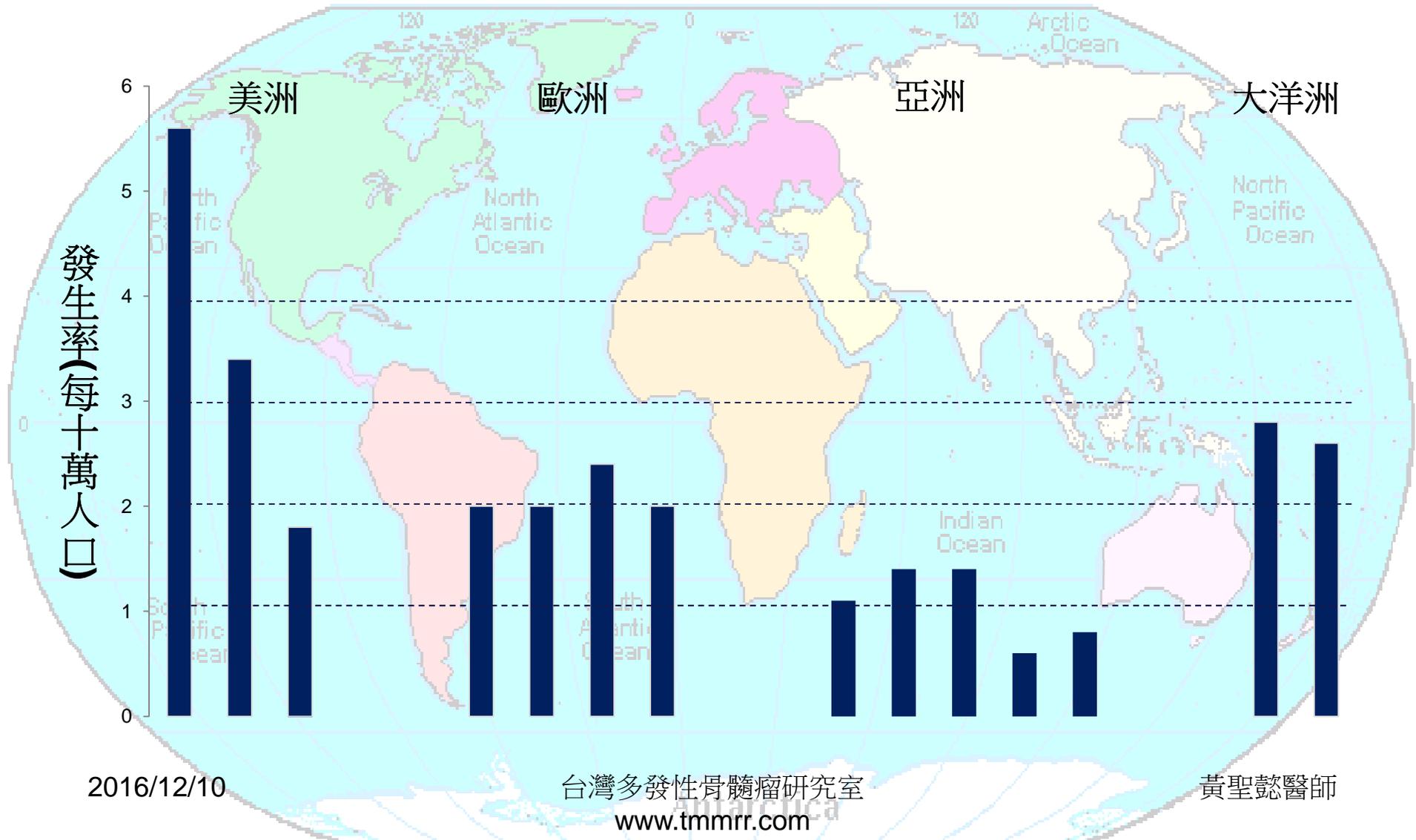
- X光檢查(全身主要骨骼)
- 核磁共振檢查
- 電腦斷層掃描
- 骨骼正子掃描
- 抽血(蝕骨素、造骨素)
- 驗尿(蝕骨素、造骨素)



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

世界骨髓瘤發生率亞洲最低



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	中	低
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

骨髓瘤另外有三難

- 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)

A map of Taiwan showing its county boundaries. The map is light blue with white outlines for the county borders. It is positioned on the left side of the slide, partially overlapping the title area.

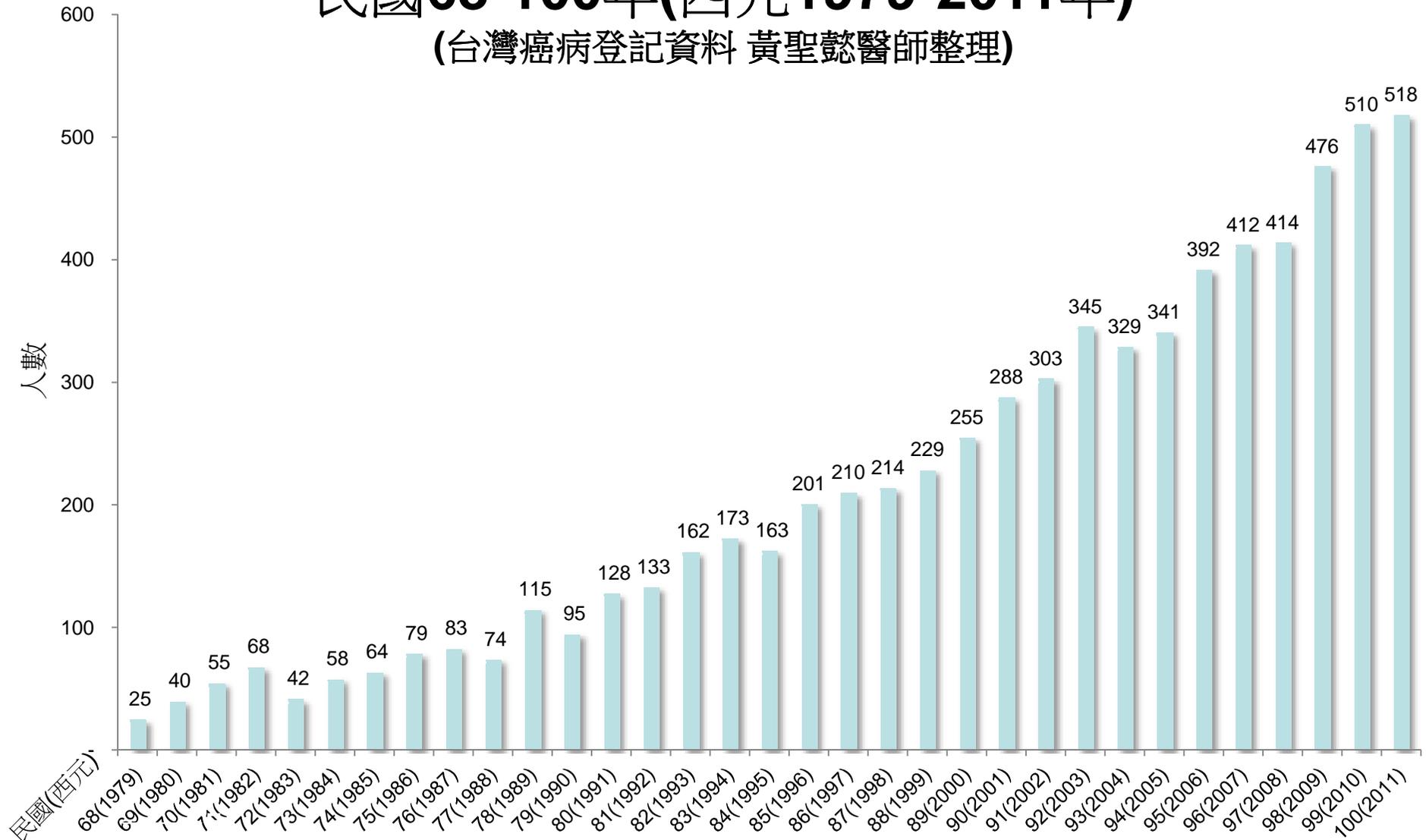
台灣多發性骨髓瘤

- 每十萬人中: 1.5 人 (2009)
- 每年新增個案: 約500人
- 佔所有惡性腫瘤: 1%
- 佔所有血液腫瘤: 10%
- 男比女: 1.8:1
- 罹病年齡高峰: 70-79歲

台灣每年新增加多發性骨髓瘤案例已超過**500**例

民國**68-100**年(西元**1979-2011**年)

(台灣癌病登記資料 黃聖懿醫師整理)

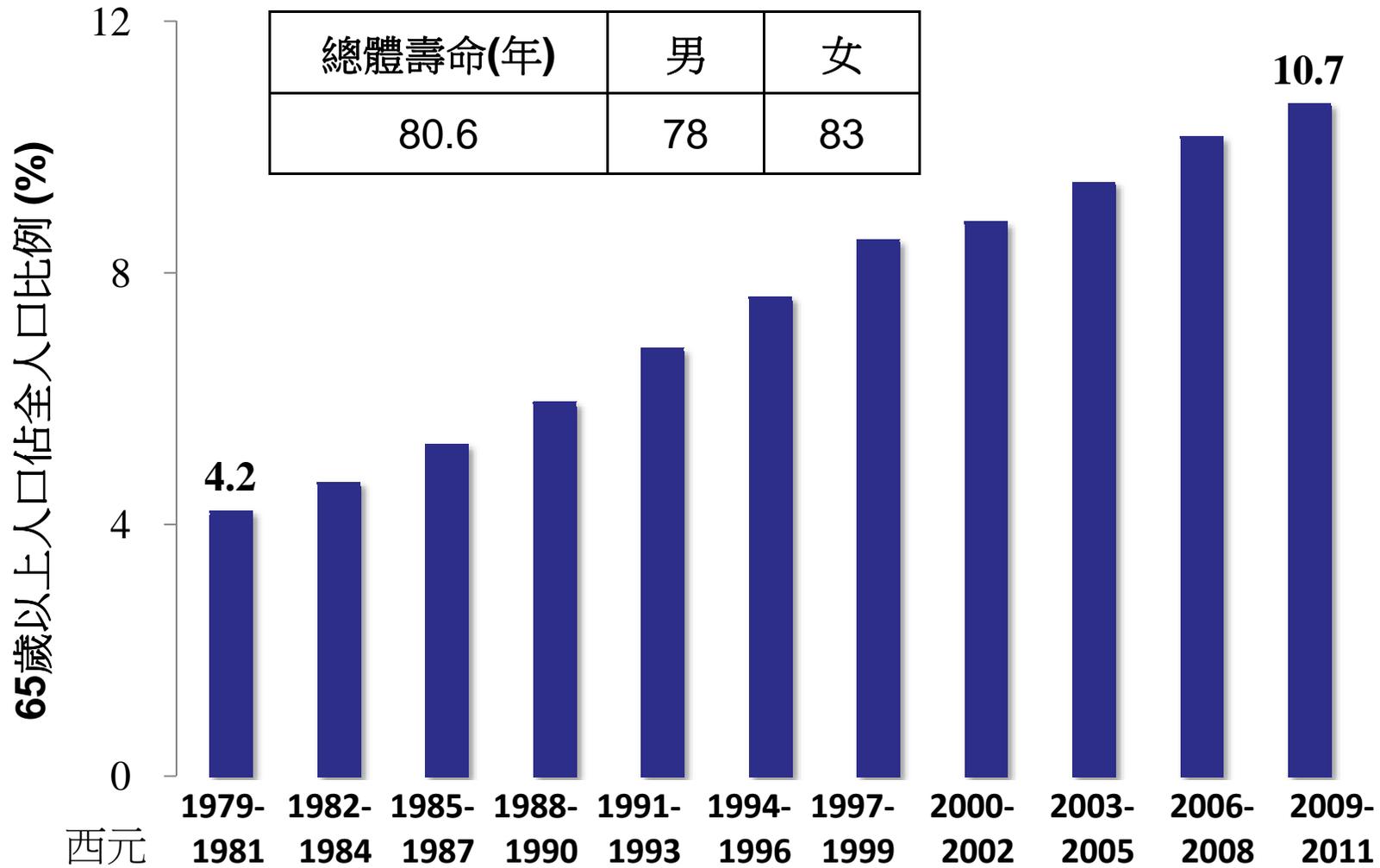


2016/12/10

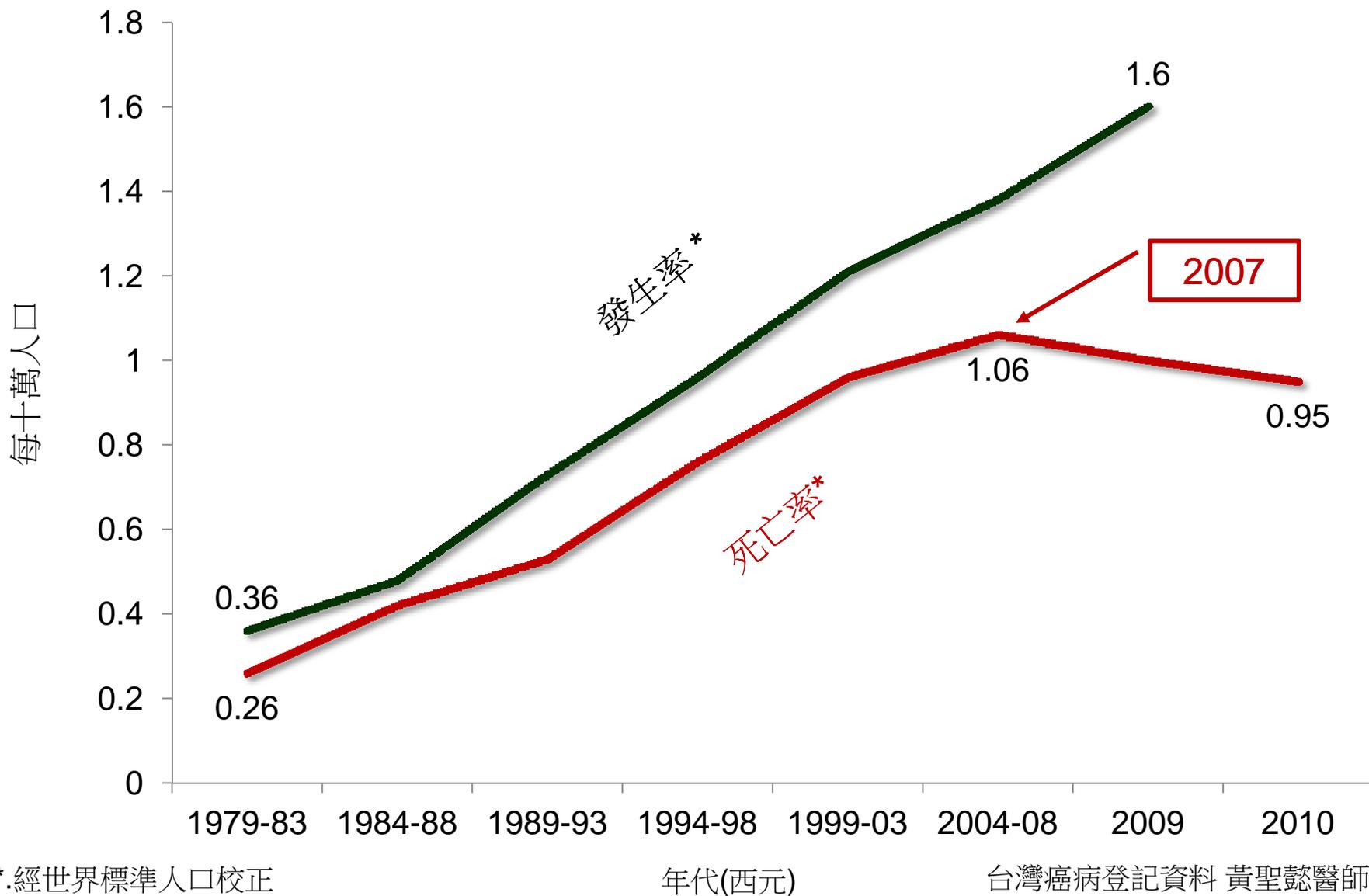
台灣多發性骨髓瘤研究室
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

因為無法擋的 aging- 65歲以上人口持續增加



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

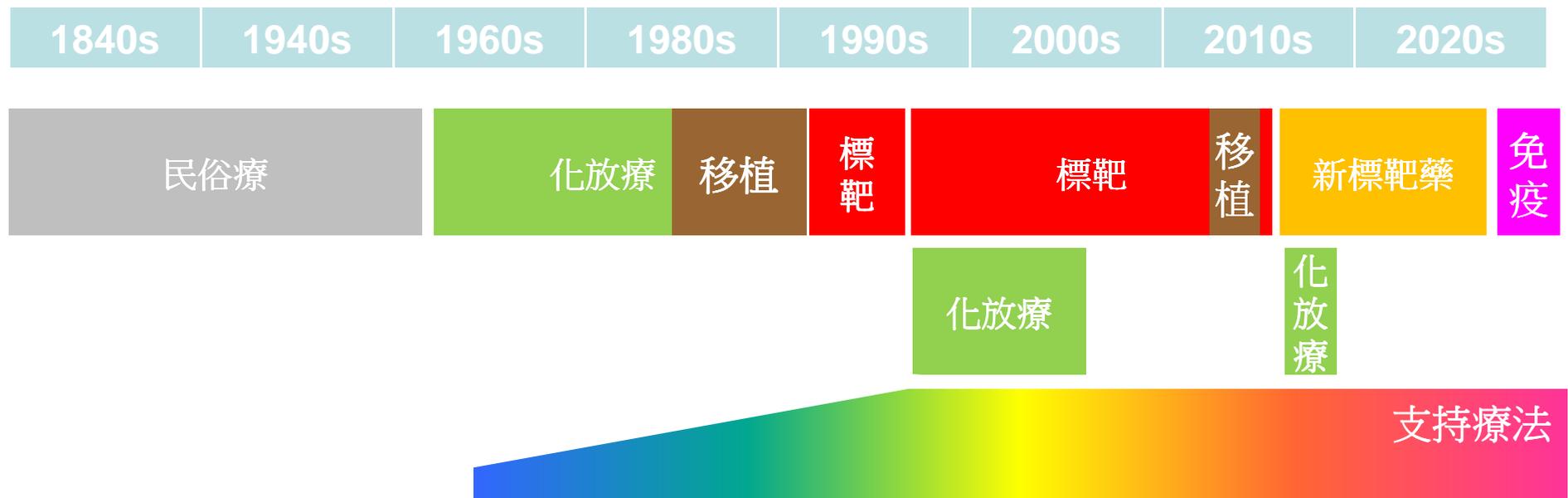
台灣癌病登記資料 黃聖懿醫師整理

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

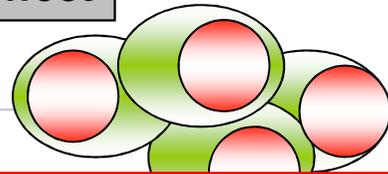
臺大醫院資料
黃聖懿醫師整理

骨髓瘤治療策略演進

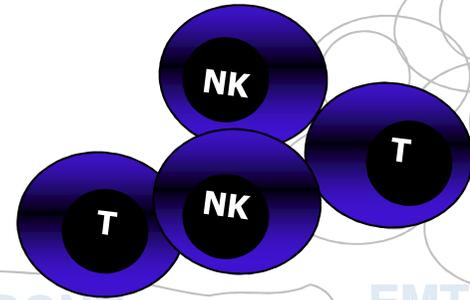


台灣骨髓瘤治療標靶型藥物

直接打擊 ①
Cytotoxic effect



OBs



③
Surveillance

Thalidomide(賽得膠囊)

間接圍剿 ②
Disrupt

Lenalidomide (瑞復美膠囊)

Bortezomib(萬科注射)

④
Overcome resistance

PLASMA CELL

ADHESION MOLECULES

STROMA CELLS

BONE

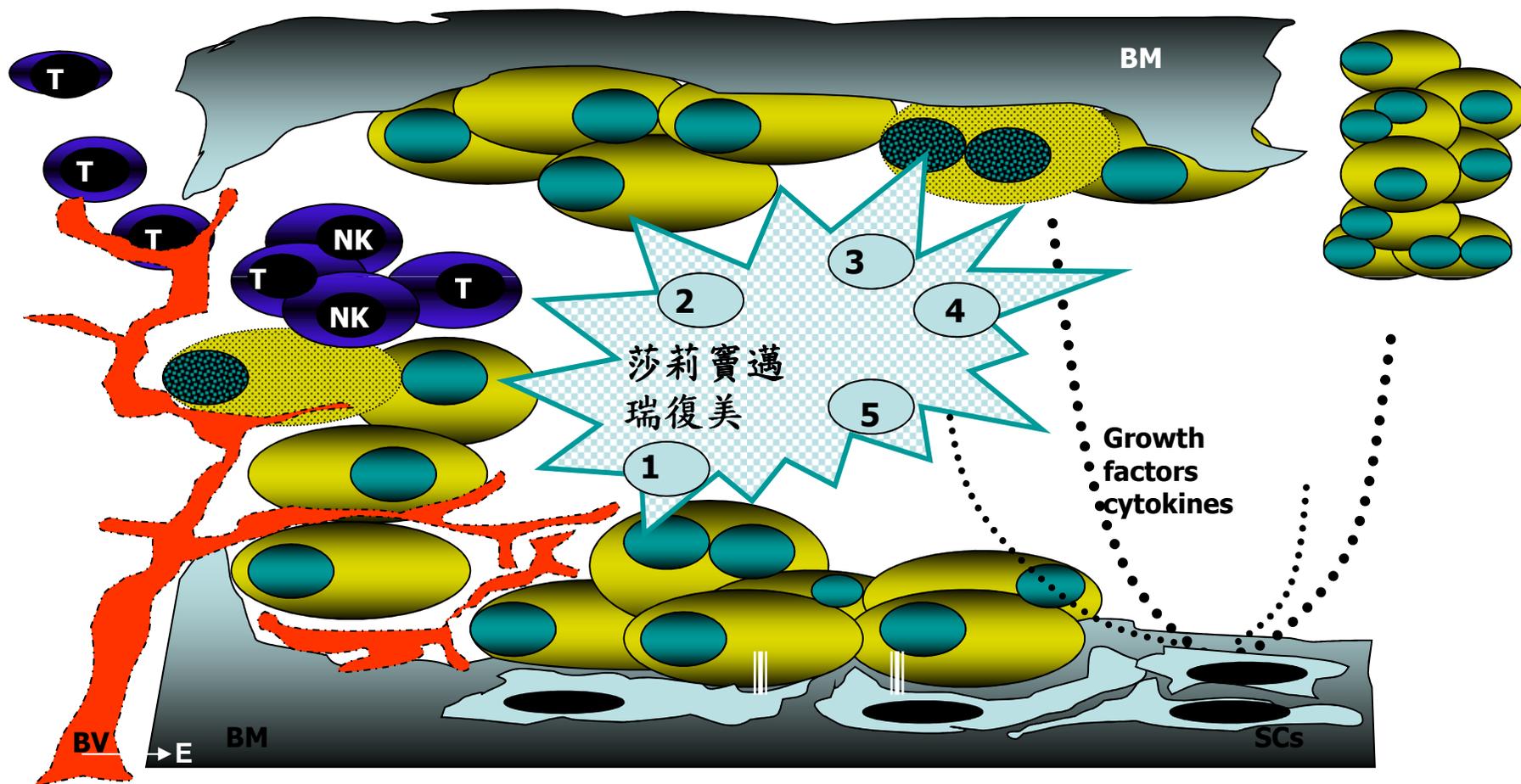
2016/12/10

台灣多發性骨髓瘤研究室

www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

免疫調節劑(賽得、瑞復美)靠自身免疫治療 多發性骨髓瘤

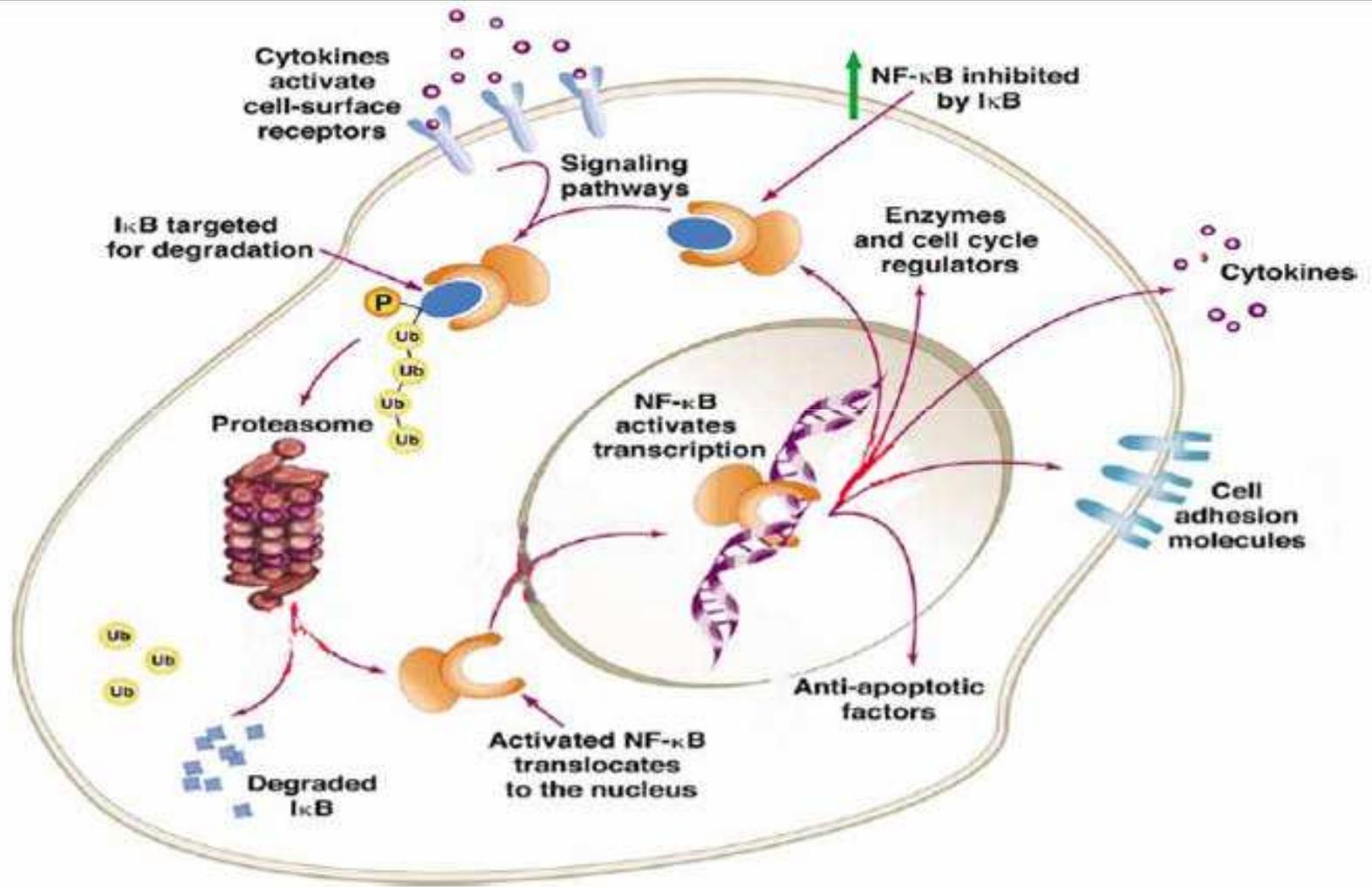


2016/12/10

台灣多發性骨髓瘤研究室
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

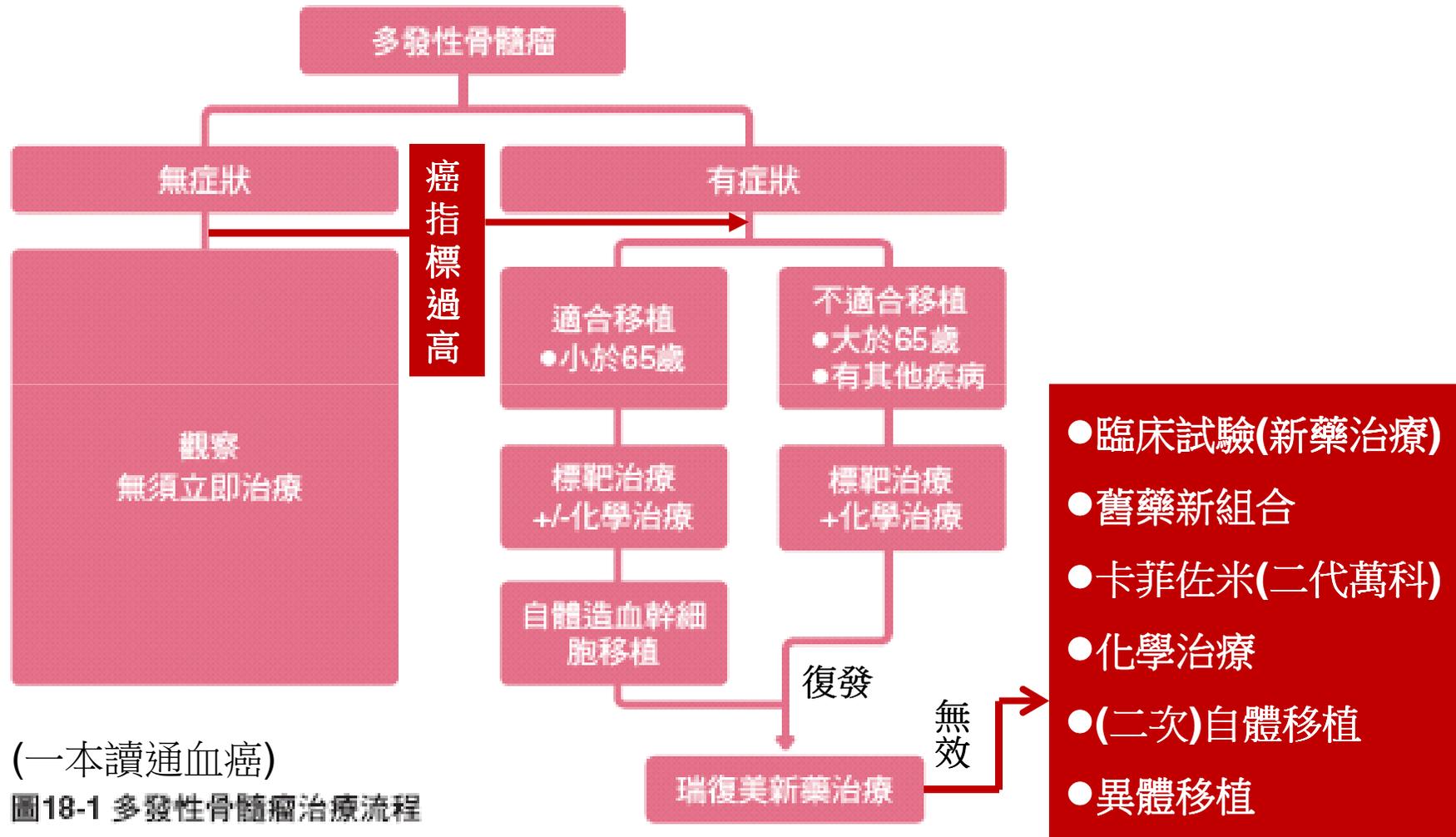
萬科注射是藉由阻止癌細胞代謝廢物



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)

骨髓瘤標準治療-2016/17



(一本讀通血癌)

圖18-1 多發性骨髓瘤治療流程

免疫療法

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

腫瘤疫苗



2016/12/10

台灣多發性骨髓瘤研究室
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

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。

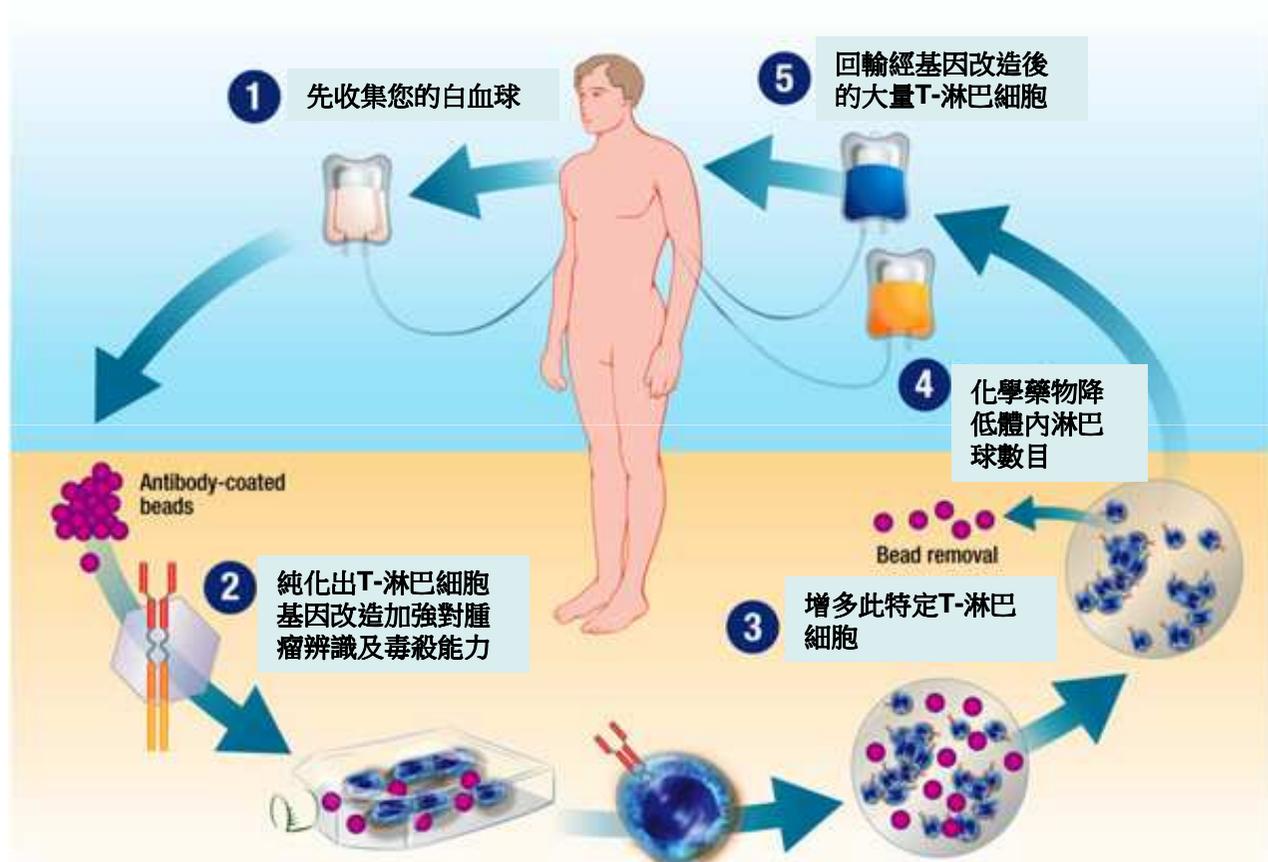


Image courtesy of Novartis Pharmaceuticals Corporation; reprinted with permission.
Copyright © 2014 Novartis Corporation. -

藥物或食物

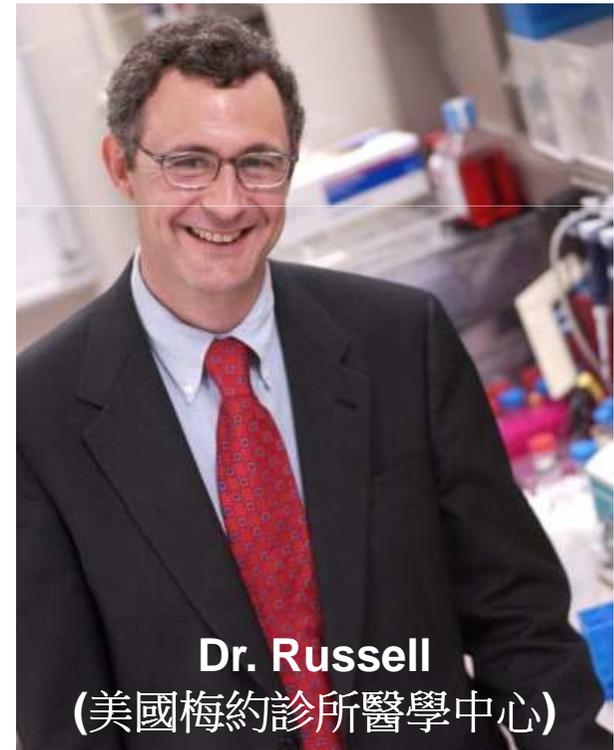
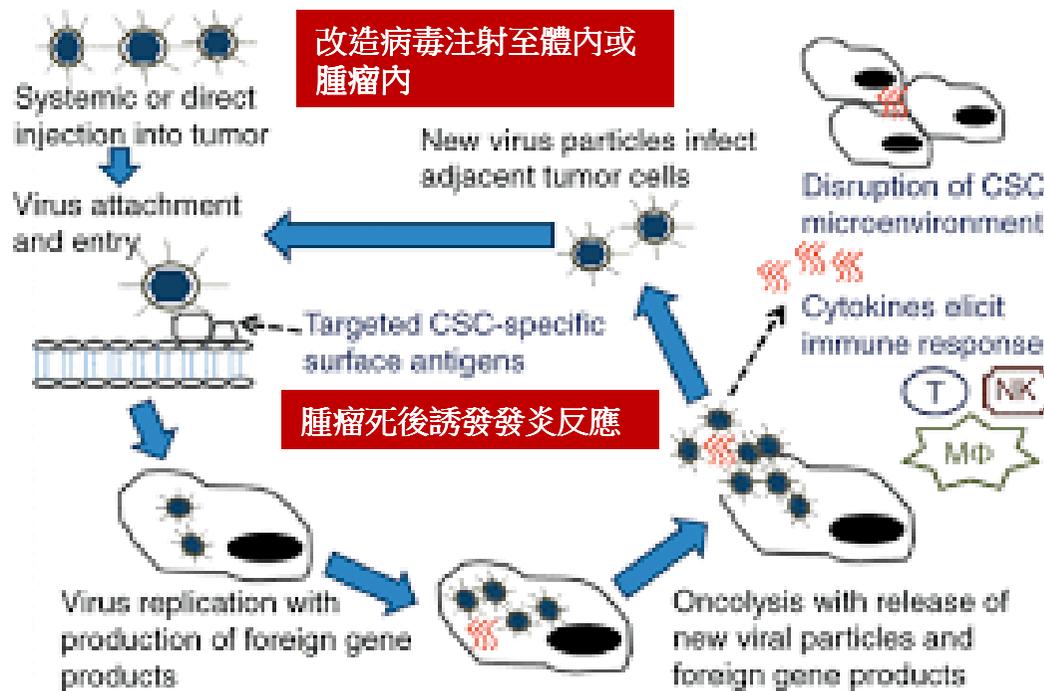
- 竇邁類的藥確定可增強人類T-細胞及自然殺手細胞活性，包括：
 - 〉 沙利竇邁 (Thalidomide; 賽得)
 - 〉 雷那力竇邁 (Lenalidomide; 瑞復美)
 - 〉 泊馬力竇邁 (Pomalidomide; 泊馬杜安)
- 食物則大多還是想像中的效果，有待進一步驗證。

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、 β 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
.....

病毒(以毒攻毒)

- 起因於醫學家發現少數血癌病患感染麻疹後竟痊癒了.....



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	• Daratumumab	93 (合併瑞復美)	18個月 (73%)	相對輕微 有點像感冒 感染風險高
	• Elotuzumab	88 (合併瑞復美)	約10個月	
	• Pembrolizumab	50 (合併瑞復美)	有待觀察	
腫瘤疫苗	• 骨髓瘤蛋白個體特異性(Id)	幾乎無效	X	不明顯
	• 樹突細胞基底 (DC-based)	18 (3/17)	有待觀察	
	• 腫瘤特殊抗原	效果不明	X	
免疫細胞	• CAR-T ¹⁹	個案報告	>12個月	發燒
	• CAR-T ^{BCMA}	25(3/12)	約4個月	低血壓
	• MILs	X	X	免疫發炎
	• 異體造血幹細胞移植	-	-	血液毒性
病毒	• 人工改造麻疹病毒	個案報告	一位過兩年	發燒、皮疹
食、藥物	• Thalidomide (賽得)	-	-	便秘、皮疹
	• Lenalidomide (瑞復美)	-	-	血球降低
	• Pomalidomide (泊馬度胺)	-	-	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	V	X	X
	• Elotuzumab	X	V	X
	• Pembrolizumab	V	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)	X	V	V
	• Lenalidomide (瑞復美)	V	V	V
	• Pomalidomide (泊馬度胺)	V	X	X

台灣骨髓瘤未來即將有的新藥

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

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)

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

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: 標靶化療鞏固維持
 - › 疾病復發或頑固的病友: 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”

隨堂測驗

2016/12/10

台灣多發性骨髓瘤研究室
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師

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)**

何者非骨髓瘤主要的臨床特徵

- **(1)** 骨頭疼痛
- **(2)** 貧血
- **(3)** 高血鈣
- **(4)** 發燒

答案：**(4)**

目前對年輕的骨髓瘤病患治療建議

- **(1)** 傳統化學治療
- **(2)** 新藥組合
- **(3)** 民俗療法
- **(4)** 高劑量化療合併自體造血幹細胞移植

答案：**(4)**

下列何者會是骨髓瘤未來免疫治療的最佳選擇？

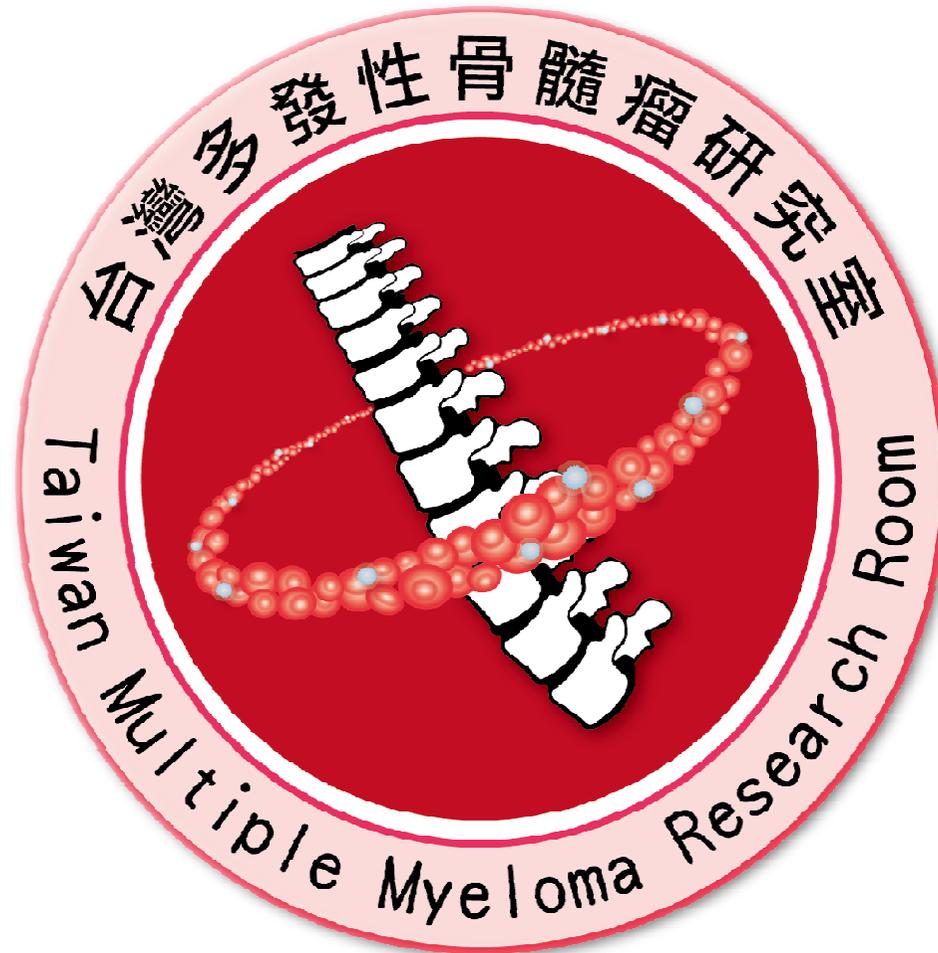
- **(1)** 褐藻醣膠
- **(2)** 巴西蘑菇
- **(3)** 單株(克隆)抗體
- **(4)** 天仙液

答案：**(3)**

何者是台灣目前骨髓瘤第一線標靶用藥

- **(1)** 百科注射劑
- **(2)** 千科注射劑
- **(3)** 萬科注射劑
- **(4)** 竹科注射劑

答案：**(C)**



網址：www.tmmrr.com

2016/12/10

台灣多發性骨髓瘤研究室
www.tmmrr.com

黃聖懿醫師