

# 新診斷多發性骨髓瘤的四聯誘導：PERSEUS 與 daratumumab 時代

*Quadruplet induction in newly-diagnosed multiple myeloma*

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期：2026/05/11 · 審稿：林協霆 (2026/05/11) · 主題：多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma)

DOI: 10.5281/zenodo.20115052 · 此版本 10.5281/zenodo.20115053 ·

<https://lin.hsiehting.com/posts/2026/multiple-myeloma-quadruplet-induction>

## 摘要 · ABSTRACT

PERSEUS 試驗 (NEJM 2024) 確立 daratumumab + VRd 為新診斷骨髓瘤的標準誘導，48 個月無惡化存活 84.3% vs 67.7% (HR 0.42)，治療反應達微量殘存疾病陰性比例倍增；本文整理四聯誘導、自體幹細胞移植適合對象、與維持治療策略。

新診斷多發性骨髓瘤 (newly-diagnosed multiple myeloma, NDMM) 在 2024 年迎來最具改變治療標準的試驗：**PERSEUS 試驗於 NEJM 2024 公布結果**，於適合自體幹細胞移植 (ASCT) 的初診病人，將 daratumumab 加入經典三聯 VRd (bortezomib + lenalidomide + dexamethasone) 形成四聯誘導，**48 個月無惡化存活由 67.7% 提升至 84.3% (HR 0.42, 95% CI 0.32–0.56)**，治療反應達微量殘存疾病 (measurable residual disease, MRD) 陰性比例倍增。**IsKia** (Gay 2025, NEJM Evid) 以 isatuximab + KRd 也得到一致方向的結果；**MAIA 試驗** (Facon NEJM 2019) 則確立非移植族群的 Dara-Rd 標準。本文整理四聯誘導、ASCT 角色、維持治療策略、與台灣健保現況。

## 閱讀對象

本文設定讀者為剛被告知多發性骨髓瘤、正在決定誘導方案的病友與家屬，以及對 PERSEUS、IsKia 等四聯誘導試驗與 ASCT 角色變動感興趣的同業。所有實際治療決策請與您的主治醫師討論。



## 多發性骨髓瘤是什麼？為什麼治療這麼複雜？

多發性骨髓瘤是骨髓中的漿細胞 (plasma cell) 惡性增殖性疾病，會分泌單株免疫球蛋白 (M protein)，造成骨頭破壞、貧血、腎功能異常、高鈣血症 (合稱 CRAB 症狀)。它仍屬於難以治癒 (incurable) 但可長期控制的血液惡性疾病——隨著免疫調節劑 (IMiD)、蛋白酶體抑制劑 (PI)、抗 CD38 單株抗體、與 CAR-T / 雙特異性抗體等武器陸續加入，目前移植適合 (transplant-eligible, TE) 族群的中位整體存活已超過 8 年。

治療決策的第一步是分流：

分流	條件	標準策略 (2026)
移植適合 (TE)	多以 ≤ 70 歲、ECOG 0–2、器官功能可耐受高劑量 melphalan	Dara-VRd 誘導 → ASCT → Dara-Rd 維持
移植不適合 (TIE)	高齡、共病或體能狀態不佳	Dara-Rd (MAIA) 或 Dara-VMP (ALCYONE) 長期治療
高風險	del(17p) / t(4;14) / t(14;16) / 1q gain / ≥ 2 個高風險基因	在標準四聯之外考慮更強化 / 更長維持

#### 必備的初診評估

診斷時建議完整評估：(1) 血清與尿液蛋白電泳 + 免疫固定電泳、(2) 血清游離輕鏈、(3) 骨髓檢查含 FISH 細胞遺傳學 (del(17p)、t(4;14)、t(14;16)、t(11;14)、1q gain)、(4) 全身低劑量 CT 或 PET-CT、(5) β2 微球蛋白 / 白蛋白 / LDH 算 R-ISS 分期、(6) 腎肝功能、HBV / HCV / HIV / 結核篩檢。

## 為什麼從三聯走到四聯？PERSEUS 改寫了標準

VRd 三聯 (bortezomib + lenalidomide + dexamethasone) 來自 SWOG S0777，是 2017 年以後最廣用的誘導方案。**PERSEUS 試驗** (Sonneveld NEJM 2024, n = 709) 首次以第三期隨機對照證明：在 VRd 上加 daratumumab (皮下注射) 形成四聯，可顯著延長無惡化存活。

主要結果 (中位追蹤 47.5 個月)：

- 48 個月無惡化存活：84.3% vs 67.7% (HR 0.42, 95% CI 0.32–0.56, P < 0.001)
- MRD 陰性 ( $10^{-5}$ ) 比例：75.2% vs 47.5%
- 持續 MRD 陰性 (≥ 12 個月)：64.8% vs 29.7%
- 完全反應 (CR) 以上：87.9% vs 70.1%
- 整體存活：目前 HR 0.74，未達統計顯著 (追蹤期尚短)

**IsKia 試驗** (Gay 2025, NEJM Evid, n = 302) 以 isatuximab (另一個抗 CD38 抗體) + KRd (carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone) 對 KRd，誘導與鞏固後 MRD 陰性 ( $10^{-5}$ ) 比例 77% vs 67% (OR 1.67, P = 0.049)，方向一致。

**GMMG-HD7 試驗** (Goldschmidt Lancet Haematology 2022, n = 660) 採 isatuximab + VRd 誘導 vs VRd，誘導結束 MRD 陰性比例 50.1% vs 35.6% (OR 1.82, P < 0.001)，是更早期的四聯佐證。

## 四聯誘導試驗比較

試驗	方案	n	設計／族群	主要終點與結果
<b>PERSEUS</b>	Dara-VRd vs VRd	709	TE NDMM，誘導 → ASCT → 維持	48mo PFS 84.3% vs 67.7% (HR 0.42) ; MRD- 75% vs 48%
<b>IsKia</b>	Isa-KRd vs KRd	302	TE NDMM，誘導 + 鞏固	後鞏固 MRD- 77% vs 67% (OR 1.67, P = 0.049)
<b>GMMG-HD7</b>	Isa-VRd vs VRd (誘導期)	660	TE NDMM，誘導結束評估	誘導後 MRD- 50% vs 36% (OR 1.82, P < 0.001)
<b>MAIA</b> (非移植)	Dara-Rd vs Rd	737	TIE NDMM	mPFS 61.9 vs 34.4 個月 (HR 0.55) ; 5年 OS 66.3% vs 53.1%

### 跨試驗比較的限制

PERSEUS、IsKia、GMMG-HD7 採用不同的骨幹 (VRd vs KRd)、不同的抗 CD38 抗體 (daratumumab vs isatuximab)、不同的療程設計 (誘導 vs 誘導 + 鞏固)、不同的維持策略；MRD 評估時點與深度也不一致。上述數字僅供概念性對照，**不應直接拿來排序選藥**。台灣目前最成熟、可及性最高的選項仍是 Dara-VRd。

## 治療流程：從新診斷到維持

---

### 1. 確診與分期

完成骨髓檢查、FISH 細胞遺傳學、影像學 (PET-CT 或低劑量全身 CT)、與生化/免疫球蛋白評估。確認 CRAB 或 SLiM-CRAB 條件達到，符合 IMWG 2014 診斷標準的活動性骨髓瘤。

### 2. 風險分層

依 R-ISS (白蛋白、 $\beta 2$  微球蛋白、LDH、細胞遺傳學) 或 R2-ISS (加入 1q gain) 區分。**高風險細胞遺傳學**包含 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)、1q gain (特別是 amplification)。≥ 2 個高風險基因稱「ultra-high risk」或「雙重打擊」。

### 3. 評估 ASCT 適合度

年齡並非絕對禁忌，目前多以 ≤ 70 歲為起點，個案化判斷生理年齡、心肺腎肝功能、共病、與病人意願。腎功能受損非絕對禁忌但需調整 melphalan 劑量。

### 4. 誘導治療

- **移植適合**：Dara-VRd 四聯 4–6 個療程 (PERSEUS 用法為誘導 4 cycles + 鞏固 2 cycles)
- **移植不適合**：Dara-Rd (MAIA) 或 Dara-VMP (ALCYONE) 長期治療直到惡化或無法耐受
- 高風險病人考慮 Dara-KRd 或在標準後加入鞏固

### 5. 自體幹細胞移植 (ASCT)

完成 4 個療程誘導後採集幹細胞，接著高劑量 melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) 後再回輸。住院約 2–3 週。IFM 2009 與 DETERMINATION 試驗顯示誘導後立即 ASCT 可延長 PFS；DETERMINATION 中位 76 個月追蹤下 OS 無顯著差異 (延後移植仍是部分病人合理選項)。

### 6. 鞏固與維持

ASCT 後續 2 個療程鞏固 (如 PERSEUS 設計)，之後進入維持期：

- 標準風險：Dara-R 或 lenalidomide 單藥維持
- 高風險：Dara-R ± bortezomib，維持時間更長
- 維持持續至疾病惡化、不能耐受、或依臨床判斷停藥

## 自體幹細胞移植還重要嗎？IFM 2009 vs DETERMINATION

---

當四聯誘導已能讓 ≥ 75% 病人達到 MRD 陰性，許多病人會問：「我還需要 ASCT 嗎？」

- **IFM 2009 試驗** (Attal NEJM 2017, n = 700)：VRd × 3 → ASCT vs VRd × 8 (無 ASCT，惡化時補救 ASCT)，4 年 PFS 47% vs 35% (HR 0.65)，但 4 年 OS 81% vs 82% (無差異)。
- **DETERMINATION 試驗** (Richardson NEJM 2022, n = 722)：類似設計 (lenalidomide 維持直到惡化)，中位 76 個月追蹤下 mPFS 67.5 vs 46.2 個月 (HR 0.45)，但 mOS 並無差異 (HR 1.10, 95% CI 0.73–1.65)。

**結論：**ASCT 仍是 PFS 的最強因子，但若 OS 無差異，且接受四聯誘導的深度反應愈來愈普遍，部分標準風險病人選擇「延後 ASCT」（先採集幹細胞但暫存）是合理的個別化決策。**但對於高風險細胞遺傳學病人，目前資料仍建議盡早 ASCT。**

### Tandem ASCT 還有角色嗎？

**StaMINA 試驗** (Stadtmaier Lancet Oncol 2019, n = 758) 比較單次 ASCT、雙次 ASCT、單次 ASCT + VRd 鞏固三種策略，6 年 PFS 與 OS 均無顯著差異。**對標準風險病人，單次 ASCT 已足夠；雙次 ASCT 僅在歐洲對高風險族群仍有部分中心採用。**

### Maintenance : lenalidomide 為什麼非吃不可？

DETERMINATION 試驗的 lenalidomide 維持持續至惡化，中位治療時間達 41.5 個月，是目前最長期的維持數據之一。多項試驗的綜合分析顯示：

- 維持治療延長 PFS：HR 約 0.50 (5 年 PFS 增加 ≈ 20%)
- 維持治療延長 OS：HR 約 0.75 (McCarthy meta-analysis, JCO 2017)

### 雙藥維持還是單藥維持？

PERSEUS 試驗的維持期採 daratumumab + lenalidomide (D-R) 至少 24 個月，然後依 MRD 結果決定是否停 daratumumab。對於**高風險細胞遺傳學病人**，多數指引建議至少 D-R 雙藥維持；ultra-high risk 病人甚至考慮加入 bortezomib (三藥維持)。

#### 維持治療的副作用監測

Lenalidomide 維持期主要不良反應包括：(1) 嗜中性白血球低下、(2) 第二原發癌 (SPM，10 年累積約 10.7%，特別是非黑色素皮膚癌與血液惡性病)、(3) 腹瀉、(4) 疲倦。建議定期完整血球追蹤、皮膚科年檢、與糞便潛血／大腸鏡篩檢。Daratumumab 維持期需注意感染 (特別是上呼吸道)、輸注反應、與低  $\gamma$  球蛋白血症 (必要時 IVIG 補充)。

### 非移植族群 (TIE) : MAIA 試驗的標準

對於高齡或共病無法承受 ASCT 的病人，**MAIA 試驗** (Facon NEJM 2019, n = 737) 以 daratumumab + Rd 對 Rd (持續到惡化)，mPFS 61.9 vs 34.4 個月 (HR 0.55)、5 年 OS 66.3% vs 53.1% (HR 0.68)。**Dara-Rd 是目前 TIE NDMM 的標準。**台灣健保亦給付 Dara-Rd 用於不適合 ASCT 的初診病人。

另一選項為 **Dara-VMP (ALCYONE 試驗)**，主要在歐洲使用，台灣較少採用。**Dara-VRd (IMROZ 試驗)** 亦顯示在 TIE 族群可進一步延長 PFS，但毒性需謹慎。

## 副作用、適應症與禁忌症摘要

---

### Daratumumab (抗 CD38 單株抗體)

- 常見不良反應：輸注／注射反應（皮下劑型 ≈ 13%、靜脈劑型 ≈ 50%）、上呼吸道感染、疲倦、咳嗽、嗜中性白血球低下、淋巴球低下、低  $\gamma$  球蛋白血症
- 第 3 級以上感染：約 25–35%（特別在四聯方案）
- 特殊監測：可能干擾輸血前的間接抗球蛋白檢驗（IAT），治療前需通知輸血醫學部建立基線
- HBV reactivation 風險：治療前必驗 HBsAg / anti-HBc，必要時預防性抗病毒

### Bortezomib (蛋白酶體抑制劑)

- 常見不良反應：周邊神經病變（皮下注射可降低）、血小板低下、胃腸道症狀、帶狀皰疹再活化
- 預防性 acyclovir：所有使用 bortezomib 或 daratumumab 的病人建議全程預防性 acyclovir

### Lenalidomide (免疫調節劑)

- 常見不良反應：嗜中性白血球低下、血栓栓塞（需常規預防性抗凝／aspirin）、腹瀉、疲倦、皮疹
- 長期風險：第二原發癌、血栓
- 腎功能調整：CrCl 30–60 mL/min 需減量

### Dexamethasone (類固醇)

- 常見不良反應：失眠、情緒波動、高血糖、感染、骨質疏鬆、白內障、消化性潰瘍
- 多採每週 40 mg（高齡者 20 mg）並於早晨給予

### 適應症 (臨床試驗中或已核准)

- 新診斷有症狀（活動性）多發性骨髓瘤
- 體能狀態 ECOG 0–2，重要器官功能可耐受
- 已完成完整 staging 與 FISH 細胞遺傳學
- 移植適合性已評估（生理年齡、心肺腎功能、共病）

### 一般禁忌症與謹慎使用

- 對任一藥物成分過敏者
- 嚴重未控制感染（如活動性 HBV、HCV、HIV 未經處理）
- 嚴重肝功能異常（dexamethasone、lenalidomide）
- 妊娠與授乳期應避免使用（lenalidomide 為 talidomide 衍生物，致畸風險高，REMS 嚴格遵守）
- 第 3–4 級周邊神經病變應避免 bortezomib，改用 carfilzomib 或 ixazomib
- 嚴重心衰竭（carfilzomib 風險高）

### 高風險細胞遺傳學特別注意

帶有 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)、雙重打擊或 1q amplification 的病人，即便接受四聯誘導與 ASCT，5 年 PFS 仍偏低 (< 50%)。建議納入臨床試驗，並於誘導後及早討論強化維持 (Dara-R + bortezomib) 或合適的 CAR-T / 雙特异性抗體臨床試驗。一線即面臨高風險的病人，請主動詢問院內是否有正進行的試驗。

## 給病人與家屬的實務建議

### 確認三件事：分期、細胞遺傳學、移植適合度

開始討論誘導方案前，請確認：(1) R-ISS 或 R2-ISS 分期、(2) FISH 細胞遺傳學是否包含 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)、1q gain、(3) 是否被評估為移植適合 (TE) 或不適合 (TIE)。三者直接決定方案選擇。

### 主動詢問：是否使用四聯 (Dara-VRd) 誘導

PERSEUS 已是 2024 年以後 TE NDMM 的標準誘導。若主治醫師建議三聯 VRd，可詢問背後考量 (如健保給付、共病、感染風險)。

### 與主治醫師討論時可帶的問題清單

1. 我的 R-ISS / R2-ISS 分期是多少？細胞遺傳學是否有高風險變異？
2. 我屬於移植適合還是移植不適合？年齡 / 心肺功能哪個是主要考量？
3. 誘導方案會用三聯還是四聯？daratumumab 是皮下還是靜脈？
4. ASCT 的時機是誘導後立即還是延後？預估住院多久？
5. 維持期會用 lenalidomide 單藥還是 D-R 雙藥？預計持續多久？
6. 如何監測微量殘存疾病 (MRD)？頻率？
7. 副作用怎麼預防與監測？(帶狀皰疹、血栓、感染、第二原發癌)
8. 健保給付與自費差異？是否有臨床試驗適合我？

## 健保現況 (台灣, 2026 年初)

台灣健保對新診斷多發性骨髓瘤的給付逐步追上國際標準：

- **Daratumumab**：目前已給付於新診斷不適合 ASCT 病人 (Dara-Rd, MAIA)，與部分移植適合族群的誘導治療；給付條件與更新請以健保署最新公告為準。
- **Bortezomib**：給付於誘導、ASCT 鞏固、與部分維持。
- **Lenalidomide**：給付於誘導與符合條件之維持治療。
- **ASCT**：符合條件的初診病人給付一次。

實際給付條件、申請流程、與自費差額請與主治醫師、個案管理師、或健保署官方公告確認。



## 參考文獻

---

1. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. **Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma (PERSEUS)**. *N Engl J Med*. 2024;390(4):301-313. [doi:10.1056/NEJMoa2312054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054)
2. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. **Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma (MAIA)**. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104-2115. [doi:10.1056/NEJMoa1817249](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249)
3. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. **Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA)**. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38. [doi:10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
4. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. **Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma (IFM 2009)**. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-1320. [doi:10.1056/NEJMoa1611750](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750)
5. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. **Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial (StAMINA)**. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1378-1390. [doi:10.1016/S1470-2045\(19\)30246-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30246-3)
6. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. **Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma (DETERMINATION)**. *N Engl J Med*. 2022;387(2):132-147. [doi:10.1056/NEJMoa2204925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204925)

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)

---

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/multiple-myeloma-quadruplet-induction>

CITATION 林協霆. 新診斷多發性骨髓瘤的四聯誘導：PERSEUS 與 daratumumab 時代. 林協霆·臨床筆記. 2026/05/11. [doi:10.5281/zenodo.20115052](https://doi.org/10.5281/zenodo.20115052)

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。