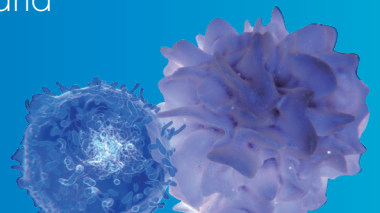


Immuno-Oncology

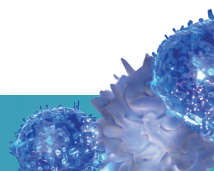
**Premium collection for
hepatocellular carcinoma and gastric cancer**

Recent advances in cancer immunotherapy and
safety management



目錄

1	前言	2
2	免疫腫瘤學 (Immuno-Oncology, I-O) 療法概論	5
2.1	了解免疫腫瘤學與免疫療法	5
2.1.1	抗 CTLA-4 單株抗體：觀念、機制與目前核可的適應症	9
2.1.2	抗 PD-1 與抗 PD-L1 單株抗體 — 觀念、機制與目前核可的適應症	10
2.1.3	與免疫療法的合併療法	14
2.2	免疫相關不良反應及其處理方式	16
2.2.1	皮膚不良反應	17
2.2.2	消化道不良反應	19
2.2.3	肝臟不良反應	20
2.2.4	胰臟不良反應	21
2.2.5	內分泌不良反應	22
2.2.6	肺臟不良反應	25
2.2.7	腎臟不良反應	26
2.2.8	神經系統不良反應	27
2.2.9	心臟不良反應	29
2.2.10	骨骼肌肉之不良反應	30
2.2.11	與輸注相關之不良反應	31
2.2.12	恢復給藥原則	32
3	臨床試驗文獻導讀	36
3.1	免疫檢查點抑制劑在晚期 / 轉移性肝癌治療的角色	36
3.2	免疫檢查點抑制劑在晚期 / 轉移性胃癌與胃食道接合處癌治療的角色	40
4	案例評析	44
	案例 1：晚期肝癌合併 B 型肝炎感染之患者接受 nivolumab 治療之病毒量 與肝炎監測及療效評估	44
	案例 2：晚期轉移性肝癌患者使用免疫治療獲得長期存活及安全性處理探討	46
	案例 3：免疫檢查點抑制劑治療需要注意可能誘發的關節炎	48
	案例 4：經第三線治療失敗之晚期 / 轉移性胃癌使用 nivolumab 之療效與安全性探討	50
	案例 5：Nivolumab 用於骨骼轉移胃癌的療效	52
5	總結	54





1 前言

近年來癌症免疫治療對抗腫瘤有突破性的進展，免疫檢查點抑制劑為其中一種治療方式，抗 CTLA4、PD-1/PD-L1 抗體已在多種癌症治療上看到顯著之臨床效益，改善了癌症的治療效果及存活率，在癌症治療領域中備受矚目，此一成就讓本庶佑及 James Allison 教授獲頒 2018 諾貝爾獎。

免疫檢查點抑制劑透過活化病人自身的免疫系統對抗腫瘤，治療所帶來的副作用可能影響多種器官，需要各領域的專業人員和病患及家屬共同合作，才能提供患者安全、有效的治療。免疫治療發展時間較短，在臨床的應用上，仍有許多尚待解決的問題，如：治療反應的預測因子、最佳的治療時間、合併治療的選擇，以及治療時產生的自體免疫反應等等，都有待未來更多的研究報告解答。未來 10-20 年將是免疫治療的時代，除了免疫檢查點抑制劑之外，還有溶瘤病毒、腫瘤疫苗等具潛力的抗腫瘤治療。

本刊物分享免疫檢查點抑制劑應用於晚期肝癌、胃癌患者之最新文獻導讀，透過案例分享臨床上病人治療的結果，及出現的各種副作用時，醫師如何協助病患診斷與治療，也提供「免疫相關不良反應」之治療指引，期待能與各位先進一同成長，給予病患安全有效的治療，提升免疫治療水準，造福所有病人，齊共勉之。

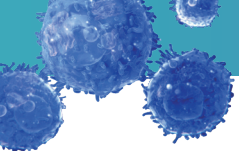
林口長庚紀念醫院 免疫腫瘤學卓越中心主任
台灣免疫暨腫瘤學會理事長
張文震

肝癌與胃癌為亞洲地區常見之消化系統癌症。在台灣根據國健署及癌症登記年報顯示，每年約有 1 萬人確診為肝癌，7,700 人因肝癌死亡(約 70% 為 B 型肝炎帶原者，20% 為 C 型肝炎帶原者)，高居癌症發生率第 3 名及死亡率第 2 名。而胃癌最近雖有下降趨勢，但由於人口老化關係其個案數仍相當可觀，也已經連續 4 年位居 10 大死因第 7 位。早期肝癌與胃癌多以治癒性手術切除為主，但由於早期沒有明顯症狀，導致多半患者在初次診斷時已為晚期或轉移型癌症，病灶無法單純藉由手術切除治療，而傳統化療對於晚期或轉移型肝癌 / 胃癌治療，病人耐受性與預後皆不佳；標靶藥物雖可延長存活期但反應率低，因此目前仍缺乏有效的治療方式。

免疫療法為癌症治療帶來新突破，多項臨床試驗已證實免疫檢查點抑制劑治療在晚期或轉移型肝癌 / 胃癌治療有長期存活率的助益，約 20% 患者可受益於免疫治療，療效通常可持續。美、日免疫學家 James Allison 和 Tasuku Honjo 更因免疫檢查點抑制劑治療癌症的突破性發現，共同獲得 2018 年諾貝爾醫學獎。

免疫療法是治療癌症的新趨勢，但目前仍有許多問題待研究證實，如：缺乏有效生物標記以篩檢對免疫療法有效的患者、與免疫不良反應相關的風險因子、最佳的治療週期、以及如何合併其他療法等問題，都需進一步的研究去解答。本刊物前半部介紹免疫療法的作用機制、免疫不良反應的評估與處置。之後的章節則是分享最新臨床試驗結果，並藉由個案分析，以了解免疫療法在臨床上用於晚期肝癌 / 胃癌治療之療效與安全性，期望各位先進同仁能透過此刊物的出版而獲取免疫治療的新知，大家一起努力，使更多病患能受惠於醫療科技的進步。

臺大醫院 內科部主任
台灣消化系醫學會理事長
吳明賢



根據衛生福利部的統計，惡性腫瘤為 2017 年國人十大死因之首，其中肝癌於十大癌症死亡率排名第二，僅次於肺癌。從臨床醫學的觀點來看，要減少肝癌的發生和降低死亡率，並改善病患的生活品質，其中肝癌的預防、篩檢、診斷及治療都是需要正視的問題。

由於早期肝癌症狀不明顯，導致多數患者於初次診斷時已為晚期或轉移性肝癌，預後不佳。晚期肝癌病患的肝臟功能及血液指標較差，承受化療藥物的耐受度不如肝功能正常的癌症患者，可使用的治療藥物有限。隨著製藥技術的日益進步，標靶治療藥物自 2009 年問世，提供癌症病人更多藥物選擇，然而對於晚期肝癌病患的存活期及緩解率，助益仍十分有限。近年免疫療法逐漸興起，各臨床試驗紛紛致力於發掘免疫檢查點抑制劑於不同癌症的應用，可望為現行晚期肝癌的治療注入新的契機。

為此，邀請多位在免疫腫瘤治療領域具經驗之專家撰寫此刊物，內容包含三大部分：一、免疫治療的介紹 (含機制、適應症、免疫相關副作用的評估與處置)；二、免疫檢查點抑制劑用於晚期胃癌、肝癌之最新臨床試驗結果；三、個案分析。希望藉此刊物的發行，讓各位先進同仁得以了解現行免疫治療所帶來的效益與面臨的困境，以期更精進免疫療法，並提供患者一個安全的治療新選擇。

林口長庚紀念醫院 胃腸肝膽科 教授級主治醫師
台灣肝癌醫學會理事長
林錫銘

2 免疫腫瘤學 (Immuno-Oncology, I-O) 療法概論

2.1 了解免疫腫瘤學與免疫療法

免疫系統在人體抵禦癌症中扮演關鍵角色，「免疫監測」(immunosurveillance) 機制能辨識並消滅腫瘤細胞，相對地，腫瘤細胞藉由「免疫編輯」(immunoediting) 對免疫系統的消滅作用產生抗性，透過多重策略避開免疫系統的攻擊，逐漸形成臨床上明顯的腫瘤¹。

免疫腫瘤學 (immuno-oncology, I-O) 是一門研究腫瘤與免疫系統之間交互作用的學問。免疫系統辨識並消滅癌細胞的能力構成了免疫療法 (immunotherapy) 的基礎。免疫療法透過刺激、調節或強化病患自身的免疫系統以抵禦癌症；有別於傳統化療和標靶藥物直接對癌細胞產生作用的機制。

癌症免疫監測 (immunosurveillance)

一般相信，每個人終其一生於體內都會形成許多小型腫瘤，而免疫系統會消滅這些小型腫瘤和進入循環系統的腫瘤細胞；當腫瘤突破免疫監測而形成臨床明顯的腫瘤後，其中有極少數會自發性消退，這種自癒效果大多由抗腫瘤免疫反應所引發²。此一概念稱為免疫監測，定義為免疫系統搜尋並消滅腫瘤細胞的能力^{1,2}。

有證據顯示在人體對腫瘤細胞產生的免疫反應中，先天性和後天性免疫力 (或稱適應性免疫力) 都扮演重要的角色²⁻⁴ (圖 1)。先天性免疫中以 NK 細胞 (natural killer cell) 為主，NK 細胞可能受到活化並增多，藉以清除癌細胞²⁻⁴。舉例來說，正常細胞能表現第 I 型 MHC 分子 (major histocompatibility complex class I) 而不會受到 NK 細胞攻擊；反之，腫瘤細胞表

現異常的第 I 型 MHC 分子，NK 細胞將其視為「非我」細胞，啟動活化訊號而加以攻擊²。

後天性免疫中的細胞免疫和體液免疫都會因應腫瘤而自發性產生，不過細胞毒殺型 T 淋巴細胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 仍是免疫系統消滅腫瘤細胞的主要機制²。一般認為 T 細胞辨識腫瘤抗原的過程與辨識其他抗原時所採用的機制相似¹。首先抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell, APC) 會攝入腫瘤細胞和抗原，接著連同次級活化訊號將抗原呈現給初始 T 細胞 (naïve T cell)，進而誘導腫瘤專屬 T 細胞 (tumor-specific T cells) 分化，輔助型 T 細胞 (T helper cells, Th cells) 會分泌細胞激素以活化 CTL，而腫瘤專屬 CTL 則透過腫瘤細胞表面的第 I 型 MHC 呈現抗原以辨識腫瘤細胞，並促使腫瘤細胞死亡² (圖 2)。

腫瘤表現出的抗原被宿主免疫系統視為異物繼而引發後天性免疫，依據腫瘤抗原的特異性，可分為腫瘤專屬抗原 (tumor-specific antigen, TSA)，僅表現於腫瘤細胞而不表現於正常細胞，以及腫瘤相關抗原 (tumor-associated antigen, TAA)，在腫瘤細胞和正常細胞上都有表現，只是表現程度不同²。

近期腫瘤抗原的分類是以抗原的分子結構及來源為依據²。有些腫瘤抗原為前致癌基因 (proto-oncogen) 變異之產物，前致癌基因通常為幫助細胞正常生長的基因，當發生變異時稱為致癌基因 (oncogen)，會造成細胞生長失去控制。腫瘤細胞內異常表現的正常細胞蛋白質，

則是另一種可能引發免疫反應的腫瘤抗原。部分腫瘤抗原衍生自正常組織所未

表現的基因，有些則衍生自發育初期有表現，但因細胞惡性轉變而失調的基因。

圖 1. 對抗腫瘤的先天性與後天性免疫⁴

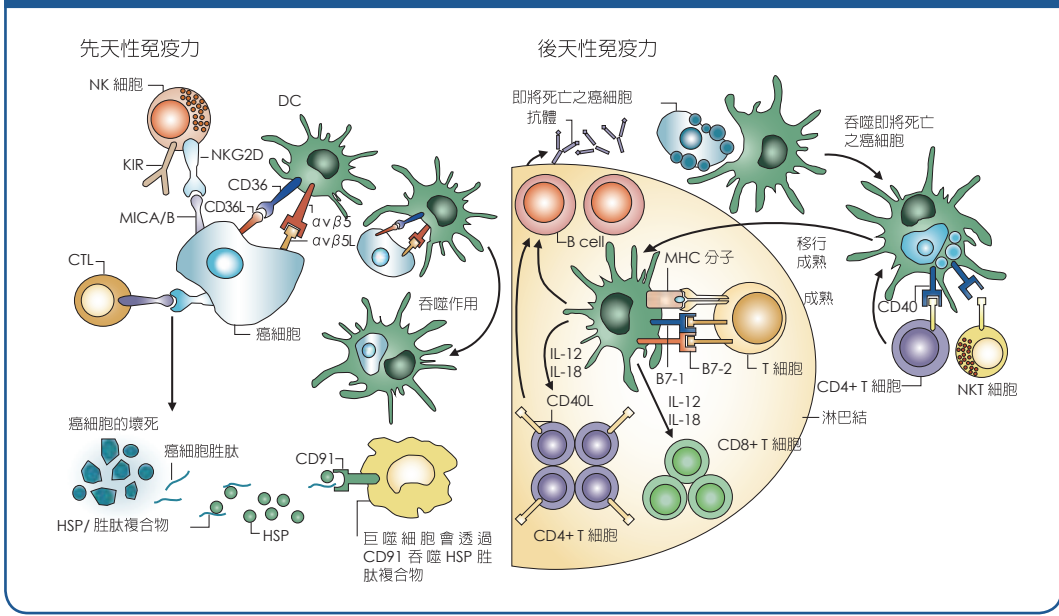
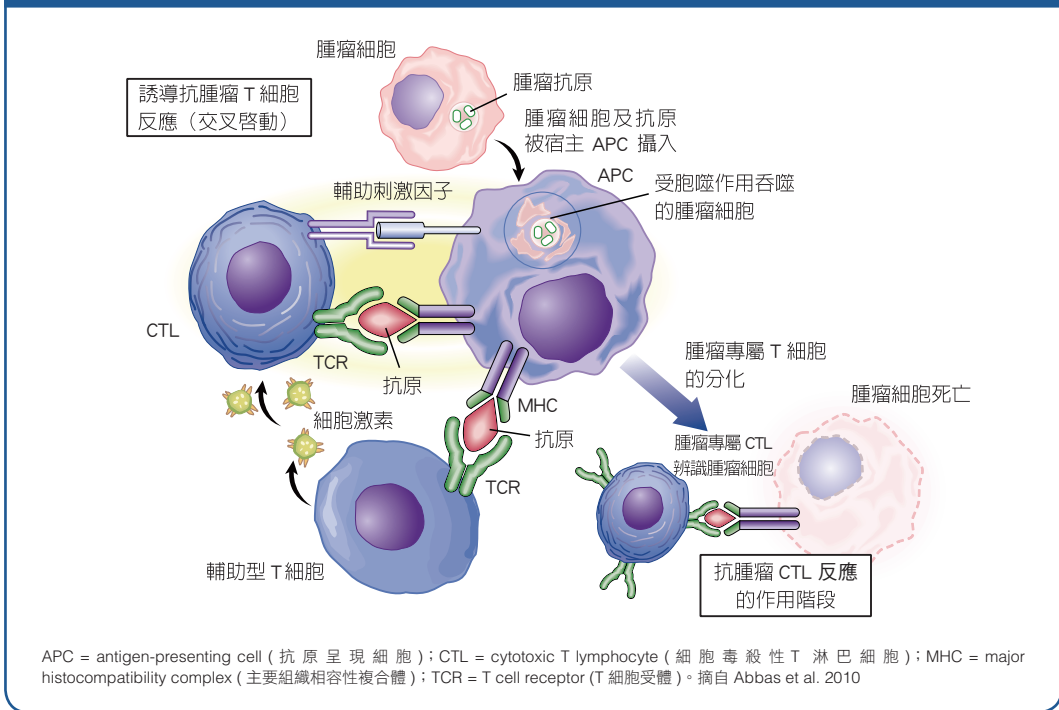


圖 2. 對腫瘤產生的免疫反應²



APC = antigen-presenting cell (抗原呈現細胞); CTL = cytotoxic T lymphocyte (細胞毒殺性 T 淋巴細胞); MHC = major histocompatibility complex (主要組織相容性複合體); TCR = T cell receptor (T 細胞受體)。摘自 Abbas et al. 2010

癌症免疫編輯及腫瘤的各種機制

免疫編輯是癌細胞形成免疫耐受性 (immune tolerance) 的過程，分為三個階段¹ (圖 3)：

1. 清除階段 (elimination)：免疫系統辨識並消滅腫瘤細胞。
2. 平衡階段 (equilibrium)：未根除的腫瘤細胞因基因不穩定性及免疫篩選作用而產生新的腫瘤細胞變體族群。
3. 逃脫階段 (escape)：免疫系統無法辨識變異的腫瘤細胞，腫瘤細胞逐漸在臨床上變得明顯可見。

腫瘤為了躲避免疫系統的攻擊，避免誘發

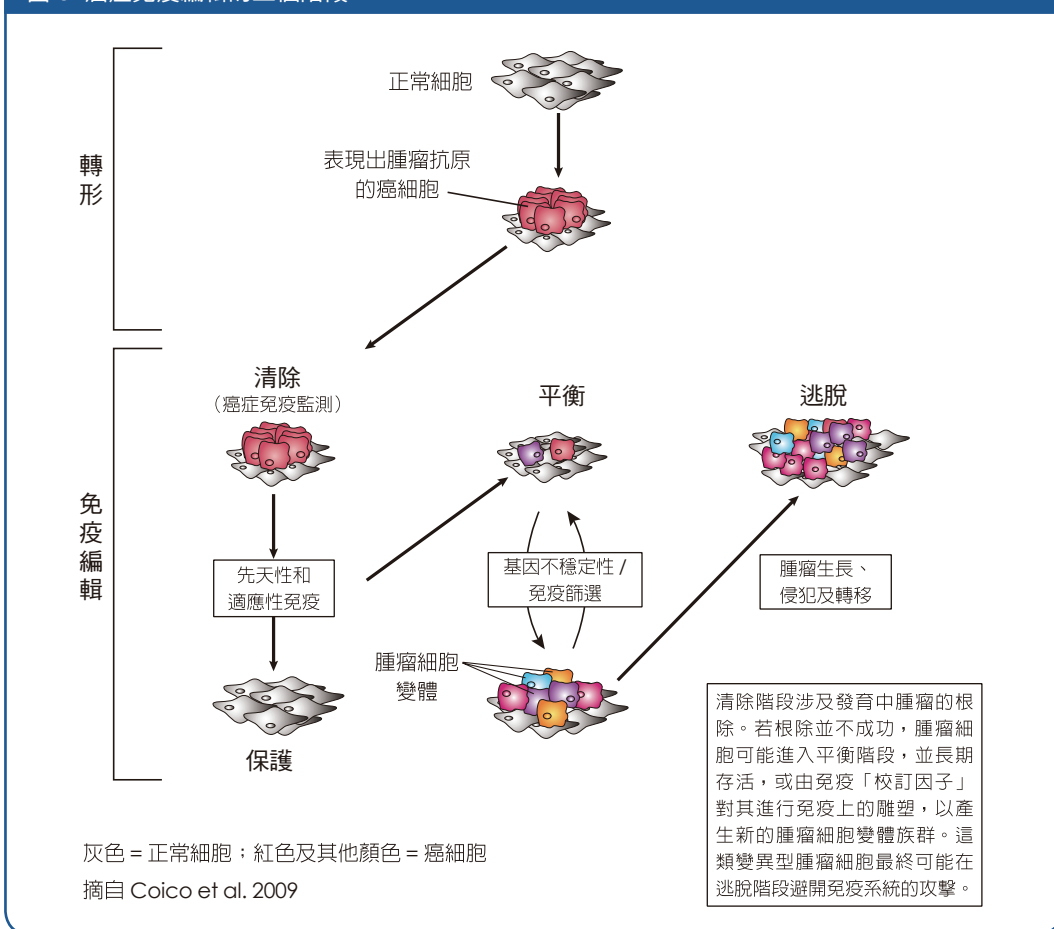
免疫反應或在平衡階段避開複合式免疫反應的方法大致分為四大類型^{1,2}：

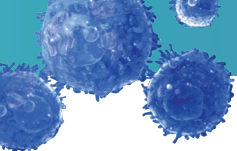
1. 抑制腫瘤上的抗原呈現或呈現變異抗原

由於腫瘤細胞的複製速度相當快且其基因不穩定，因此腫瘤抗原的基因常出現突變的現象。腫瘤抗原變異賦予腫瘤細胞生長上的優勢²。即使抗原有表現且免疫系統對腫瘤產生反應，此反應可能也相當微弱，原因在於淋巴細胞可能將腫瘤抗原視為自體抗原，而辨識自體抗原的淋巴細胞會被中央耐受性 (central tolerance) 的機制所清除^{2,5}。

此外，腫瘤細胞通常缺乏表面 B7 分

圖 3. 癌症免疫編輯的三個階段¹





子，而 B7 分子是啟動 T 細胞活化所需之第二道訊號中的必要分子^{1,2}。因此，如果要誘發有效的免疫反應，就必須要有專職的 APC (如樹突細胞) 將腫瘤相關抗原呈現給 T 細胞²。在多種癌症病患身上的樹突細胞都曾觀察到 MHC 表現減少及缺乏 B7 共同刺激分子之 B7-2 異構物，進而導致 T 細胞活化狀況不佳⁶。有證據顯示癌症病人可能有樹突細胞功能缺陷，因此無法活化 T 細胞並誘發免疫反應。最後，MHC 分子在腫瘤細胞上的表現本身可能受到負向調控，使其抗原呈現能力受損，因此無法被 CTL 所辨識²。非典型第 I 型 MHC 分子 (non-classical MHC class I molecules) 在腫瘤細胞上的過度表現，也可能促使腫瘤逃脫免疫監測。非典型第 I 型 MHC 分子可與作用細胞 (如 CTL 和 NK 細胞) 上的抑制性受體結合，關閉免疫系統的活性，以避免細胞毒殺作用⁷。

2. 分泌免疫抑制因子

腫瘤細胞可能分泌免疫抑制性細胞激素，例如：轉化生長因子 (transforming growth factor- β , TGF- β)²。TGF- β 會抑制淋巴細胞和巨噬細胞增生，並干擾其作用，進而抑制抗腫瘤免疫反應²。此外，許多人類腫瘤會產生免疫抑制性酵素—吲哚胺 2,3-雙加氧酶 (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)⁸。色胺酸 (tryptophan) 是 T 細胞生長和存活所需的必需胺基酸，而 IDO 可藉由耗盡局部的色胺酸來抑制 T 細胞的活化⁸。各種腫瘤衍生型可溶性因子 (tumor-derived soluble mediator) 的分泌，包括：血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 濃度上升⁹、顆粒球巨噬細胞聚落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 的生成不受制衡¹⁰ 及諸如

TGF- β ²、介白素 (interleukin, IL) 中的 IL-6¹¹ 和 IL-10¹² 等細胞激素媒介物質的生成，亦可能與樹突細胞分化作用失調有關，而具有免疫抑制效果。

3. 正向調控檢查點分子，抑制免疫細胞的攻擊

腫瘤可能表現能抑制抗腫瘤免疫反應的調節分子，藉以迴避免疫攻擊，如：細胞毒殺 T 淋巴球抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 和程序性死亡受體 (programmed death protein-1, PD-1) / 程序性死亡配體 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)。PD-1 與其配體 PD-L1 結合後，會導致細胞激素的生成量減少，T 細胞的增生作用也減弱。腫瘤對 PD-L1 表現程度的正向調控，可能導致腫瘤浸潤淋巴細胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 的凋亡，或形成「護盾」以避開 CTL 媒介型腫瘤細胞溶解作用，腫瘤細胞因而逃脫免疫系統的攻擊^{13,14}。

4. 召集免疫抑制性細胞

有研究曾指出，免疫調節型 T 細胞 (regulatory T cells, Treg) 參與腫瘤的免疫逃脫，是由腫瘤生成大量 TGF- β 1 驅動，直接將輔助型 T 細胞 (T helper cells, Th) 轉變成 Treg¹⁵。除此之外，Treg 亦能抑制 NK 細胞的功能，藉以進一步鞏固腫瘤的免疫耐受力¹⁶。研究顯示，腫瘤小鼠及癌症病患體內累積大量源於骨髓的抑制性細胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)，這些處於不同分化階段的髓樣細胞係身體因應多種腫瘤細胞激素而生成，能抑制 CD8+ 和 CD4+ T 細胞、NK 細胞及樹突細胞的成熟作用，因此先天性和後天性抗腫瘤免疫都會受到影響^{15,17}。

2.1.1 抗 CTLA-4 單株抗體：觀念、機制與目前核可的適應症

抗 CTLA-4 單株抗體 — 觀念與機制

CTLA-4 是一種 T 細胞專一性檢查點分子，為 CD28 的同源分子，CTLA-4 與 CD28 皆可與抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell, APC) 上的 B7 配體結合，但 CTLA-4 有較高的親合力²²，具有調節 T 細胞媒介型反應之恆定性的功能。

抗原清除後，淋巴細胞存活及活化所需的刺激亦不復存在，免疫反應自然消退，淋巴細胞則因細胞激素、生長因子及協同刺激分子減少而進行細胞凋亡作用²。免疫恆定所涉及的傳訊路徑包括 Fas 及 CTLA-4 路徑²，其中 CTLA-4 路徑可能抑制免疫反應。除了 T 細胞完整活化所需的抗原與 T 細胞受體結合所誘發的啟動 (priming)，以及 T 細胞上 CD28 與 APC 上 B7 分子結合所誘發的活化 (activation)，此兩項傳訊步驟外，另外還有第三個可維持免疫系統恆定的重要步驟。這第三個訊號牽涉到 T 細胞上 CTLA-4 受體與 APC 上 B7 配體之間的競爭性結合；此結合作用會干擾 T 細胞維持完全活化狀態所須的第二個訊號，因此會對 T 細胞產生「踩煞車」的效果^{2,22,23}。

藥物阻斷 CTLA-4 形同鬆開煞車，重新啟動 T 細胞的活化作用。在小鼠模型中，輸注 CTLA-4 阻斷性單株抗體後，免疫活化作用將持續進行，並誘發強力的抗腫瘤反應，對自體免疫反應的作用則有限²⁰。其背後的作用機制至少有二種：一是 CTLA-4 阻斷性單株抗體會阻止 B7 配體與活化後 T 細胞上表面的 CTLA-4 接觸，使得活化作用可持續至 CD28^{18,19} (圖 4)；其次是 CTLA-4 阻斷性單株抗體與免疫抑制性 Treg 結合並加以抑制；Treg 會在細胞表面上常態表現出大量的 CTLA-4²⁰。

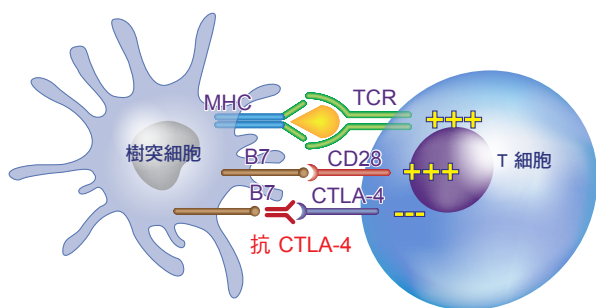
抗 CTLA-4 單株抗體目前核可的適應症

第一個抗 CTLA-4 單株抗體為 ipilimumab，是一種人類免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G1 單株抗體，2011 年美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准其可用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤 (melanoma)。2015 年美國 FDA 擴大其用途，做為第 3 期黑色素瘤病患的輔助治療，以降低術後復發的風險²¹。

歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 在 2013 年亦核准 ipilimumab 用於治療晚期 (無法切除或轉移性) 黑色素瘤，翌年獲台灣衛生福利部核准同一適應症。Ipilimumab 用於治療包含 HNSCC 在內的 HPV 相關腫瘤之第 I/II 期臨床試驗則仍在進行中²²。

另一個抗 CTLA-4 單株抗體 tremelimumab，於 2015 年由美國 FDA 認證為孤兒藥 (orphan drug)，可望用於治療惡性間皮瘤 (malignant mesothelioma)²³。

圖 4. CTLA-4 單株抗體能阻斷 CTLA-4 檢查點路徑¹⁹



CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (細胞毒殺性 T 淋巴細胞抗原 -4)；MHC = major histocompatibility complex (主要組織相容性複合體)；TCR = T cell receptor (T 細胞受體)。

2.1.2 抗 PD-1 與抗 PD-L1 單株抗體 — 觀念、機制與目前核可的適應症

抗 PD-1 與抗 PD-L1 單株抗體—觀念與機制

PD-1 為表現於 B 細胞與包含 Treg 在內的 T 細胞表面之檢查點受體，其訊息傳導可限制免疫反應及產生自體免疫耐受性 (autoimmune tolerance)^{13,14}。PD-1 表現於活化的 T 細胞造成 T 細胞增生和細胞激素製造減少、CD8+ T 細胞之細胞溶解功能減弱、變應性缺失 (anergy) 增加與 T 細胞存活率降低^{13,14,18,19}。使用抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體阻斷此一路徑可強化與 T 細胞有關的免疫反應¹⁹ (圖 5)。

已知的 PD-1 配體有 PD-L1 (B7-H1) 與 PD-L2 (B7-DC)^{13,14}。PD-L1 表現於 T 細胞、巨噬細胞、髓系樹突細胞、B 細胞、上皮細胞與血管內皮細胞的跨膜蛋白¹⁴。PD-L2 也是一種跨膜蛋白，但表現遠較 PD-L1 有限²⁴。學者起初認為 PD-L2 僅表現於樹突細胞及巨噬細胞，不過近來有研究也發現 PD-L2 的表現可透過 IL-4、IFN- γ 等細胞激素誘導而表現於許多不同的免疫細胞上²⁴。PD-L1 與 PD-L2 均於 CD4+ 及 CD8+ T 細胞中表現出持續

的周邊耐受性 (peripheral tolerance)。在實驗性試驗中，PD-1/PD-L1 可調節自體反應性 T 細胞的作用子分化，以維持自體耐受性，同時 PD-1/PD-L2 也可負向調節 T 細胞主動參與免疫反應，進而促進免疫耐受性^{13,14,24}。有關 PD-L1 的試驗也已顯示，PD-1 可在 T 細胞上傳導訊息，以抑制由 T 細胞受體 (T-cell receptor, TCR) 調節之 IL-2 製造與 T 細胞增生活化作用¹⁹。

PD-L1 與 PD-L2 在分子結合上的差異可說明兩者具有不同的分子功能。PD-L1 與 PD-L2 可交互競爭結合至 PD-1 受體。PD-L2 對於 PD-1 的結合親和力較 PD-L1 高出二至六倍，且可直接結合 PD-1²⁴。相反地，PD-L1 結合至 PD-1 時則表現出複雜的結構變化，儘管 PD-L2 一般在腫瘤中的表現程度低於 PD-L1，但因其結合親和力較高，在同時表現兩種配體的腫瘤，PD-L2 可能更易於結合至 PD-1。然而，此作用在生理上的重要性尚無法確認²⁴。

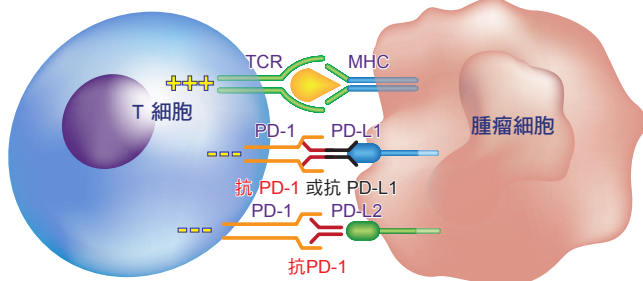
抗 PD-1 單株抗體目前核可的適應症

Nivolumab 是第一個抗 PD-1 單株抗體藥物，2014 年日本首先核准用於治療無法切除的黑色素瘤，接著美國 FDA 也陸續核准多項適應症²⁵。

Nivolumab 目前美國核准的適應症有²⁶：

1. 單方治療，用於 BRAF V600 野生型 (wild-type) 無法手術或轉移性黑色素瘤的病患。

圖 5. 抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體阻斷 PD-1 檢查點路徑¹⁹



mAbs = monoclonal antibody (單株抗體)；MHC = major histocompatibility complex (主要組織相容性複合體)；PD-1 = programmed cell death protein-1 (計畫細胞死亡蛋白-1)；PD-L1/L2 = programmed death-ligand 1/2 (計畫死亡配體 1/2)；TCR = T cell receptor (T 細胞受體)。

2. 單方治療，用於 **BRAF V600** 突變型之無法切除或轉移性黑色素瘤的病患*。
3. 與 **ipilimumab** 併用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤的病患*。
4. 用於有淋巴轉移或是有完全切除的轉移性黑色素瘤之輔助性治療。
5. 用於治療接受含鉑化療期間或治療後惡化的轉移性非小細胞肺癌 (**non-small cell lung cancer, NSCLC**) 成人病患，**EGFR** 或 **ALK** 基因異常者，需先接受 **EGFR** 或 **ALK** 抑制劑治療惡化後，才可以使用。
6. 用於治療曾接受過抗血管新生療法 (**anti-angiogenesis therapy**) 的晚期腎細胞癌 (**renal cell carcinoma, RCC**) 病患。
7. 併用 **ipilimumab**，用於中度 / 重度風險 (**intermediate/poor-risk**) 先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌。
8. 用於治療復發或曾接受以下治療後發生惡化的典型何杰金氏淋巴瘤 (**classical Hodgkin Lymphoma, cHL**) 成人病患*：
 - 自體造血幹細胞移植 (**hematopoietic stem cell transplantation, HSCT**) 和 **brentuximab vedotin**。
 - 第三線以上的全身性療法，含自體 **HSCT**。
9. 用於治療接受含鉑類藥物治療期間或治療後惡化的 **HNSCC** 復發或轉移性 **HNSCC** 病患。
10. 用於治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌 (**urothelial carcinoma**) 的病患*：
 - 於含鉑化療治療期間或之後惡化。
 - 於接受術前或術後輔助含鉑化療後 12 個月內發生惡化的病患。
11. 用於治療 12 歲以上罹患錯配修復缺陷 (**mismatch repair deficient, dMMR**) 或高度微衛星不穩定性 (**microsatellite instability high, MSI-H**) 之轉移性大腸直腸癌，且曾接受 **fluoropyrimidine**、**oxaliplatin** 和 **irinotecan** 治療而後發生惡化之病患*。
12. 用於治療曾使用 **sorafenib** 治療的肝細胞癌 (**hepatocellular carcinoma, HCC**) 病患*。
13. 完全切除的黑色素瘤伴隨淋巴轉移或轉移性疾病患者的輔助性治療。

Nivolumab 目前台灣核准的適應症有²⁷：

1. 單一療法或併用 **ipilimumab**，用於無法切除或轉移性黑色素瘤。
2. (1) 用於治療接受含鉑化療期間或治療後惡化的晚期鱗狀非小細胞肺癌 (**squamous non-small cell lung cancer**)。(2) 用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非鱗狀非小細胞肺癌 (**Non-squamous non-small cell lung cancer**)，患者腫瘤 **PD-L1** 的表現 $\geq 5\%^*$ ，**EGFR** 或 **ALK** 基因異常者，需先接受 **EGFR** 或 **ALK** 抑制劑治療惡化後，才可以使用。
3. (1) 用於治療曾接受過抗血管新生療法 (**anti-angiogenic therapy**) 的晚期腎細胞癌 (**renal cell carcinoma, RCC**) 病患。(2) 併用 **ipilimumab**，用於中度 / 重度風險 (**intermediate/poor-risk**) 先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌。
4. 用於治療接受含鉑類藥物治療期間或治療後惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌 (**squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN**) 病患。
5. 用於治療曾接受自體造血幹細胞移植 (**hematopoietic stem cell transplantation, HSCT**) 和 **brentuximab vedotin** 治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病患 (**classical Hodgkin**

Lymphoma, cHL)*。

6. 用於治療接受含鉑化療期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮細胞癌 (urothelial carcinoma)*。
7. 用於治療先前經 ≥ 2 種化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌 (gastroesophageal junction, GEJ)。
8. 用於治療曾使用 sorafenib 治療的肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 病患*。

2015 年，美國 FDA 核准另一個抗 PD-1 單株抗體 pembrolizumab，以下是目前美國 FDA 核准的適應症²⁸：

1. 用於治療無法手術或轉移性黑色素瘤的病患。
2. 單方治療，做為腫瘤高度表現 PD-L1 (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) 且無 EGFR 或 ALK 腫瘤基因突變的轉移性 NSCLC 病患之第一線治療。
3. 單方治療，用於治療腫瘤表現 PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) 且接受含鉑化療期間或治療後惡化的轉移性 NSCLC 病患。
4. 與 pemetrexed 和 carboplatin 併用，做為轉移性非鱗狀 NSCLC 且無 EGFR 或 ALK 腫瘤基因突變之第一線治療*。
5. 與 carboplatin 和 paclitaxel or nab-paclitaxel 併用，做為轉移性鱗狀 NSCLC 之第一線治療。
6. 用於治療接受含鉑類藥物治療期間或治療後惡化的 HNSCC 復發或轉移性 HNSCC 病患*。
7. 用於治療患有難治的典型 cHL 之成人或兒科病患，或經過三線以上的治療而復發者*。
8. 用於治療難治型或是先前使用過兩線以上藥物後復發的原發縱膈大 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL)。

9. 用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌而不適合使用含 cisplatin 治療且腫瘤表現 PD-L1 (CPS ≥ 10) 的病患。*或是任何不適合使用任何含鉑治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌。
10. 用於治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌，且於含鉑化療治療期間或之後惡化，或於接受術前或術後輔助含鉑化療後 12 個月內發生惡化的病患。
11. 用於治療罹患 MSI-H 或 dMMR、接受其他治療惡化且無令人滿意的治療選項之病患，包括罹患大腸直腸癌且曾接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療而後發生惡化之病患*。
12. 用於治療復發性局部晚期胃癌或轉移性胃癌或胃食道連接部腺癌、且腫瘤表現 PD-L1 (CPS ≥ 1) 先前使用兩種以上治療後 (包含 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法，以及 HER2/neu 標靶療法) 出現疾病惡化的病患的病患。
13. 用於治療復發或轉移性且使用過化療用藥後惡化且腫瘤表現 PD-L1 (CPS ≥ 1) 的子宮頸癌*。
14. 用於治療曾使用 sorafenib 治療的肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 病患*。
15. 用於治療轉移性默克細胞癌 (Merck cell carcinoma)。

Pembrolizumab 目前在台灣核准的適應症有²⁹：

1. 治療無法切除或轉移性黑色素瘤。
2. 用於第一線治療腫瘤高度表現 PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) 之非小細胞肺癌，且患者不具有 EGFR 或 ALK 基因異常。
3. 用於接受含鉑化療期間或治療後惡化的晚期非小細胞肺癌，且腫瘤需表現 PD-L1

(TPS $\geq 1\%$)。EGFR 或 ALK 基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現惡化才可使用。

4. 與 pemetrexed 及 carboplatin 併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物*。
5. 用於頑固性或先前至少已接受 3 種治療方式仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤*。
6. 用於治療接受含鉑類化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)*。
7. 用於治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者。
8. 用於不適合接受含 cisplatin 化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者*。
9. 用於治療復發性局部晚期胃癌或轉移性胃癌或胃食道連接部腺癌、且腫瘤表現 PD-L1 (CPS ≥ 1)，先前使用兩種以上治療 (包含 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法，以及 HER2/neu 標靶療法) 後出現疾病惡化的病患*。
10. 用於治療頑固型或先前至少已接受兩種治療仍復發之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤的成人以及兒童病人*。
11. 用於治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定 (MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 之下列成人病人*：
 - (1) 使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌或
 - (2) 於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。

另有兩個作用在 PD-1/PD-L1 路徑的藥物獲得美國 FDA 核准於癌症治療。

2016 年美國 FDA 核准第一個 PD-L1 阻斷性單株抗體 atezolizumab。

Atzeolizumab 目前美國核准的適應症有³⁰:

1. 用於治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌，且於含鉑化療治療期間或之後惡化，或於接受術前或術後輔助含鉑化療後 12 個月內發生惡化的病患。
2. 用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌而不適合使用含 cisplatin 治療且腫瘤表現 PD-L1 (IC $\geq 5\%$) 的病患*。
3. 用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。患者若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療。

Atezolizumab 目前在台灣核准的適應症有³¹:

1. 用於治療接受含鉑化學治療後疾病惡化或不適合含 cisplatin 療法之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者*。
2. 用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。患者若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療。

另有兩個抗 PD-L1 抗體，avelumab 於美國 FDA 獲准用於治療 12 歲以下轉移性默克細胞癌 (Merkel cell carcinoma, MCC) 的病人²⁵，而 durvalumab 於美國 FDA 獲准用於治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌，且於含鉑化療治療期間或之後惡化，或於接受術前或術後輔助含鉑化療後 12 個月內發生惡化的病患^{32*}。

* 該適應症核准係透過加速核准流程，繼續核准該適應症可能取決於確認性試驗中臨床效益的驗證與描述。

2.1.3 與免疫療法的合併療法³³

不同於化療、標靶藥物或放射治療，對於免疫療法有反應的癌症病人，通常效果可持續相當長的時間。儘管如此，仍有許多病人對現有免疫療法反應不佳，為了進一步提高病人的存活率，可努力的方向之一便是合併療法，包括併用不同機轉的免疫療法藥物或是併用免疫療法與化療、標靶藥物或放射治療等治療方式，其原理在增加腫瘤的免疫原性以提升抗腫瘤效果，牽涉其中的機制可能包括促進抗原呈現及第一型 MHC 分子的表現、改變腫瘤微環境 (如：Treg 負向調節或促進 T 細胞浸潤) 使其更有利於免疫反應及刺激作用性 T 細胞 (effector T cell) 或阻斷其抑制作用。早期 (early phase) 臨床試驗的設計，必須透過徹底瞭解選定之兩種療法的機轉及癌症生理學而進行，對於含 I-O 組合療法的發展之安全性與合理性相當重要。

免疫療法與化學療法併用

化療藥物可透過多重路徑活化免疫反應，產生細胞毒殺作用導致細胞死亡及隨後的抗原釋出亦有刺激免疫反應的效果，此外，減少血液循環中的 Treg、減少 MDSC 或 INF- γ 亦可見於某些化學療法。一項第 III 期臨床試驗針對 480 位轉移性黑色素瘤病人比較單一使用 dacarbazine 或併用 ipilimumab 的療效，證實合併療法可延長整體存活期 (中位數為 11.2 個月 vs. 9.1 個月) 及提高 3 年存活率 (20.8% vs. 12.2%)。另外二項針對 NSCLC 和 SCLC 病患研究 ipilimumab 合併化療的療效，設計不同時間點使用 ipilimumab，結果顯示在進行 2-4 個療程的化療後合併 ipilimumab，效果優於化療與 ipilimumab 同時使用，顯示誘導性化療有助於造成細

胞死亡與釋出抗原，刺激免疫反應進而強化 CTL4 阻斷作用³³。

作用在抗 PD-1/PDL1 抗體的併用化療的研究較為有限，目前唯一通過美國 FDA 核准的是 pembrolizumab 和 pemetrexed/carboplatin 作為轉移性非鱗狀 NSCLC 病人之第一線療法，且不受限於 PD-L1 的表現量。核准主要是根據 KEYNOTE-021 試驗當中併用療法在 cohort G1 所展現的成果，併用療法的客觀反應率 (objective response rate, ORR) 較單用化學療法倍增 (55% vs. 29%)，反應時間超過 6 個月的比例較高 (93% vs. 81%)，中位 PFS 亦顯著延長 (13 個月 vs. 8.9 個月)³⁴。

第 I 期臨床試驗顯示 atezolizumab 合併 nab-paclitaxel 用於 32 位轉移性三陰性乳癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 的病人，70.8% 患者可達客觀緩解率，20.8% 患者達疾病穩定³³。

免疫療法與標靶藥物併用

愈來愈多的證據顯示某些標靶藥物的作用機轉之一是透過免疫調節，例如以 imatinib 治療胃腸道基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 或以 BRAF/MEK 抑制劑治療黑色素瘤時，有些病人的治療反應可維持相當長的時間；此外，以 imatinib 治療 GIST 能誘發免疫反應，並可做為改善存活與長時間反應的預測指標。病人接受 dabrafenib 和 trametinib 治療後，腫瘤切片檢查發現浸潤淋巴球和新生抗原的表現增加。這些研究結果構成了併用 BRAF/MEK 抑制劑與免疫檢查點抑制劑的研究基礎。可惜的是，ipilimumab 併用 BRAF 抑制

劑 **vemurafenib** 的臨床試驗因毒性過大而告終。相較之下，抗 **PD-1/PD-L1** 的抗體併用 **BRAF/MEK** 抑制劑並沒有增加毒性，第 I 期臨床試驗將抗 **PD-L1** 抗體 **durvalumab** 與 **MEK** 抑制劑 **trametinib** 併用，或與 **BRAF** 抑制劑 **dabrafenib** 和 **trametinib** 組合成三合一療法，初步發現所有組合的耐受性良好，但抗腫瘤效果須更長時間的追蹤來確認。

截至目前為止，針對血管內皮生長因子 (**vascular endothelial growth factor, VEGF**) 抑制劑合併免疫檢查點抑制劑的毒性研究，結果仍無一致性。腫瘤血管分佈 (**cancer vasculature**) 在腫瘤免疫反應中扮演著多重角色，尤其 **VEGF** 具有抑制樹突細胞成熟與調節淋巴細胞在內皮的趨化，而 **sunitinib** 可使腫瘤微環境中的 **MDSC** 減少，因此認為 **VEGF** 抑制劑併用免疫檢查點抑制劑可能促進療效。第 I 期臨床試驗結果顯示 **bevacizumab** 與 **ipilimumab** 併用治療轉移性黑色素瘤比單一使用 **bevacizumab** 可得到更好的抗腫瘤效果，64% 患者可得到臨床效益，且副作用尚在可處理範圍。**Bevacizumab** 與 **nivolumab** 併用做為 **NSCLC** 在含鉑化療後的維持療法，毒性明顯高於單獨使用 **nivolumab**。尚有許多其他標靶藥物與免疫療法併用的臨床試驗在進行當中³³。

免疫療法與放射治療併用

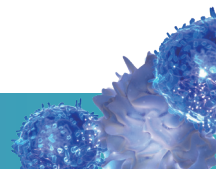
放射治療具有刺激免疫反應的作用，離子化放射直接造成細胞毒性，致使新生抗原表現並誘導發炎性細胞激素，進而吸引 **T** 細胞和樹突細胞，且促進樹突細胞攝入抗原及交叉呈現。個案報告指出，一位黑色素瘤復發的病患使用 **ipilimumab** 治療 15 個月後，因病情惡化而以輔助性放射治療處理其轉移病灶，除了放療的目標病灶外，其他轉移病灶也明顯消退。現階

段有許多新型免疫療法和放射療法併用的試驗正在進行中^{33,35}。

合併使用免疫療法

併用 **CTLA-4** 抑制劑和 **PD-1/PD-L1** 抑制劑能提高療效，但同時亦可能存在著毒性較強的問題。**Nivolumab** 與 **ipilimumab** 併用於第一線治療轉移性黑色素瘤可延長病人的存活期及提高反應率，子族群分析顯示，治療前腫瘤為 **PD-L1** 陰性的病人受益於併用療法最多。初步研究結果顯示 **pembrolizumab** 與 **ipilimumab** 併用於晚期 **NSCLC**、轉移性黑色素瘤和轉移性 **RCC** 的病人之表現顯示此併用療法或有機會造福更多病人。**Durvalumab** 和 **tremelimumab** 併用於治療 **NSCLC** 時，劑量的決定受限於 **tremelimumab** 的毒性，而 **PD-L1** 陰性腫瘤的治療反應指出這可能是未來可行的方向。

目前美國 **FDA** 已核准 **nivolumab** 與 **ipilimumab** 併用於治療 (1) 無法切除或轉移性黑色素瘤 (2) 中度/重度風險 (**intermediate/poor-risk**) 先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病患。尚有大量的免疫療法併用之研究與試驗正在進行當中，包括與作用在其他檢查點如：**T** 細胞免疫球蛋白和黏蛋白-3 (**T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM3**)、淋巴細胞活化基因-3 (**lymphocyte activating gene 3, LAG3**) 的藥物併用，與免疫路徑致效劑 (如：**toll-like receptors agonists**) 併用，與溶瘤性病毒 (**oncolytic virus**) 或疫苗併用等，並研究生物指標對治療成果的影響及建立治療相關副作用 / 毒性的監測與處置之原則，未來可望為各類癌症病人帶來更多樣化的治療選擇³³。



2.2 免疫相關不良反應及其處理方式^{36,37}

免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor, ICPI) 具持續性療效，是常見的免疫治療 (immunotherapy, I-O) 藥物，但 T 細胞持續被活化可能會造成免疫相關不良反應 (immune-related adverse events, irAE)，影響多種器官，最常見為皮膚、腸胃道、內分泌、肌肉骨骼、腎、神經、心血管和眼部系統。輕度的 irAE 在密切的監測下仍可持續免疫檢查點抑制劑的治療；然而中度至重度的 irAE 可能降低器官功能與生活品質，甚至造成死亡，須及時診斷並給予適當的治療。有自體免疫病史或曾接受移植者，使用免疫檢查點抑制劑前需做謹慎評估其治療效益與潛在風險。

免疫相關不良反應的診斷與處置方式因器官而異。一般而言，除了神經、

血液和心臟外，其餘器官發生 Grade 1 irAE 在密切觀察下仍可持續使用 I-O 治療。大部分 Grade 2 irAE 考慮暫時停止使用 I-O 治療，給予類固醇治療當症狀減輕至 \leq Grade 1 之 irAE 再恢復使用 I-O 治療。一般 \geq Grade 3 之 irAE 需要停止 I-O 治療，並給予高劑量之類固醇 (prednisone 1-2 mg/kg/day 或 methylprednisolone 1-2 mg/kg/day)；症狀改善後必須至少在 4-6 週間逐漸降低劑量至停藥 (taper)。對於部分難治型的患者，可以使用 infliximab 或其它免疫抑制劑治療。接受免疫檢查點抑制劑治療者日益增加，為此，美國臨床腫瘤醫學會和美國國家癌症資訊中心共同撰寫了 irAE 治療指引，整理如表 1-12 (irAE 的分級是參照 Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] 5.0 版)

2.2.1 皮膚不良反應^{36,37}

皮膚毒性為最常見與最早發生之 irAE，通常發生於使用免疫檢查點抑制劑治療 1-2 次後，比例為 30%-50%，抗 CTLA-4 抗體不分等級發生率為 37%-70%， \geq Grade 3 為 1%-3%；使用抗 PD-1 抗體發生率較低，不分等級發生率為 17%-37%， \geq Grade 3 為 1%-3%。其中以皮疹、搔癢和白斑為最常見，也包含

可能致死的史蒂芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)。

皮膚毒性需做全身皮膚檢查 (包含粘膜)，確認是否有發炎性皮膚病病史、若出現不正常的特徵考慮做切片檢查，相關處置請見表 1。

表 1. 皮膚毒性之建議處置方式

斑丘疹 (maculopapular rash)：出現扁平斑點 (macules) 和隆起的丘疹 (papules)，也稱為麻疹樣皮疹 (morbilliform rash)，是最常見的皮膚不良事件，好發於上軀幹，可能伴隨搔癢

分級 / 評估

輕度 (Grade 1)

- 斑丘疹覆蓋 <10% 體表面積 (body surface area, BSA)，有或無症狀 (如搔癢、灼熱、緊繃感)

中度 (Grade 2)

- 斑丘疹覆蓋 10%-30% BSA，有或無症狀 (如搔癢、灼熱、緊繃感)，工具性日常生活活動 (instrumental activities of daily living, iADLs) 受限制

重度 (Grade 3-4)

- 斑丘疹覆蓋 >30% BSA，有或無症狀 (如搔癢、灼熱、緊繃感)，日常自我照顧能力 (self-care ADLs) 受限制

處置

- 持續 I-O 治療
- 給予中效局部類固醇藥膏、口服抗組織胺
- 使用局部潤膚劑

- 考慮先暫停 I-O 治療，等症狀恢復至 \leq Grade 1
- 給予強效局部類固醇藥膏及 / 或 prednisone 0.5-1 mg/kg/day
- 給予口服抗組織胺、使用局部潤膚劑

- 暫停 I-O 治療，緊急會診皮膚科
- 給予強效局部類固醇藥膏
- Prednisone 0.5-1 mg/kg/day (如果沒有改善則增加劑量至 2 mg/kg/day)
- 考慮住院治療

續表 1. 皮膚毒性之建議處置方式

搔癢症 (pruritus)：強烈的搔癢感

分級 / 評估

輕度 (Grade 1)

- 輕微或僅限於局部

中度 (Grade 2)

- 間歇性強烈或大面積搔癢感；皮膚因抓癢而出現水腫、丘疹、表皮脫落、苔癬化、滲液 / 結痂等

重度 (Grade 3-4)

- 持續強烈或大面積搔癢感，日常自我照顧能力受限或影響睡眠
- 評估血清中 IgE 及組織胺濃度，若濃度過高，前者可給予 omalizumab；後者可給予口服抗組織胺

處置

- 持續 I-O 治療
- 給予強效局部類固醇藥膏、口服抗組織胺

- 考慮先暫停 I-O 治療
- 給予強效局部類固醇
- 給予口服抗組織胺 (cetirizine、hydroxyzine)
- 會診皮膚科

- 暫停 I-O 治療，緊急會診皮膚科
- 給予 prednisone/methylprednisolone 0.5-1 mg/kg/day
- 考慮給予 GABA 受體促效劑 (gabapentin, pregabalin)
- 對於難治型患者考慮給予 aprepitant、omalizumab

2.2.2 消化道不良反應^{36,37}

腸胃道毒性—結腸炎的發生率為 8%-27%，抗 CTLA-4 抗體造成腹瀉的發生率高達 54%，尤其是抗 CTLA-4 抗體合併抗 PD-1 抗體使用；單一使用抗 PD-1 抗體的發生率僅 19%。臨床常見表現為排便頻繁、稀便到結腸炎，好發於免疫檢查點抑制劑開始治療 5-10 週內，也可能停藥數個月後才發作或復發，機制仍未明，研究顯示非類固醇類止痛藥與免疫檢查點抑制劑誘發的小腸結腸炎 (enterocolitis) 有關，需留意此類使用。上腸胃道之 irAE 較為少見，臨床表現為噁心、嘔吐、上腹痛。

中至重度結腸炎需評估：(1) 糞便檢查以排除感染，包含微生物培養 (*C. difficile*、寄生蟲與卵)，包括分子診斷 (*Giardia*、*Cryptosporidium* spp、*E histolytica*)；考慮測 microsporidia、*Cyolosporal/isospora* spp)，若允許可考慮乳鐵蛋白 (lactoferrin) / 鈣胃蛋白 (calprotectin) 檢測。(2) 考慮腹部或骨盆腔斷層掃描。(3) 考慮會診腸胃科，執行大腸鏡 ± 胃鏡與切片檢查。相關處置請見表 2。

表 2. 消化道毒性的建議處置方式

腹瀉、結腸炎 (diarrhea、colitis)：結腸炎症狀為腹痛、血便與黏液便、發燒

分級 / 評估

輕度 (Grade 1)

- 每日排便次數 <4 次，沒有結腸炎症狀

中度 (Grade 2)

- 每日排便次數 4-6 次，有結腸炎症狀，未影響 ADLs

重度 (Grade 3-4)

- 每日排便次數 >6 次，有結腸炎症狀，影響 ADLs，血液動力學不穩定，其它併發症 (缺血性腸病、穿孔、毒性巨結腸症)

處置

- 考慮暫停 I-O 治療
- 給予止瀉劑 loperamide 或 atropine
- 補充充足的水分
- 密切監控，若惡化考慮做糞便培養檢查排除感染因子

- 給予 methylprednisolone/prednisone 1 mg/kg/day，2-3 天內無改善則增加劑量至 2 mg/kg/day 並使用 infliximab*。

- Grade 3：若使用抗 CTLA-4 抗體則停止治療
- Grade 3：若使用抗 PD-1/PD-L1 治療者，當毒性減輕至 ≤Grade 1 時，考慮恢復抗 PD-1/PD-L1 抗體治療
- Grade 4：永久停止 I-O 治療，考慮住院治療
- 給予靜脈注射 methylprednisolone/prednisone 2 mg/kg/day。若 2 天內未改善考慮給予 infliximab*，若使用 infliximab 後無效，考慮使用 vedolizumab

*. 腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor α , TNF- α) 阻斷劑的治療期仍不明，但通常使用一劑。重覆內視鏡檢查或許可以幫助決定治療與否

2.2.3 肝臟不良反應^{36,37}

肝炎好發於免疫檢查點抑制劑開始治療 6-12 週內，於抗 PD-1 抗體單一療法中，發生率為 2%-10%，合併抗 CTLA-4 抗體治療，發生率為 25%-30%，其中 Grade 3 為 15%。需排除因病毒、疾病或其它藥物

引起的肝功能損傷，導致轉胺酶增加。安排肝臟超音波檢查，若正常則考慮核磁共振 (MRCP)，停用會造成肝毒性的相關藥物。相關處置請見表 3。

表 3. 肝臟毒性的建議處置方式

轉胺酶炎 (transaminitis) : ALT、AST 升高；膽紅素未升高	
分級 / 評估	處置
輕度 (Grade 1) • <3 x ULN (upper limit of normal)	<ul style="list-style-type: none"> • 持續 I-O 治療 • 增加監測 ALT、AST、膽紅素的頻率
中度 (Grade 2) • 3-5 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> • 暫停 I-O 治療，每 3-5 天監測肝功能指數若肝功能變差，考慮使用 prednisone 0.5-1 mg/kg/day*
重度 (Grade 3) • >5-20 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停止 I-O 治療 • 給予 prednisone 1-2 mg/kg/day*，每 1-2 天追蹤肝功能 • 若使用 3 天仍未改善，可考慮使用 mycophenolate 治療 (可考慮使用的劑量：0.5-1 g / Q12H) • Infliximab 不可使用於肝炎症狀 (有引起特異性藥物性肝衰竭 idiosyncratic liver failure 之風險)
危急生命 (Grade 4) • >20 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停止 I-O 治療 • 開始給予 methylprednisolone/prednisone 2 mg/kg/day*，住院治療、每日監控肝臟酵素濃度，會診肝臟專科 • 若使用 3 天仍未改善，可考慮使用 mycophenolate 治療 (可考慮使用的劑量：0.5-1 g /Q12H) • Infliximab 不可使用於肝炎症狀。(有引起特異性藥物性肝衰竭 idiosyncratic liver failure 之風險)

* 當肝功能改善至 ≤Grade 1，可逐漸減少類固醇劑量至少一個月至停藥，需要時可再加回劑量

2.2.4 胰臟不良反應^{36,37}

有文獻曾報導病人使用免疫檢查點抑制劑出現急性胰臟炎，但十分罕見。除非臨床症狀懷疑有胰臟炎，否則不需作常規性澱粉酶 / 脂肪酶監測。在沒有臨床症狀情況下，輕微的澱粉酶 / 脂肪酶升高不需要類固醇治療。

若懷疑為胰臟炎需進行腹部電腦斷層掃描，如果仍無法診斷，可考慮使用膽道胰管磁共振造影術 (magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)。相關處置請見表 4。

表 4. 胰臟毒性之建議處置方式

無臨床症狀的澱粉酶 / 脂肪酶升高

分級 / 評估

輕度 (Grade 1)

- 澱粉酶和 / 或脂肪酶 $\leq 3 \times \text{ULN}$

中度 (Grade 2)

- 澱粉酶 $>3-5 \times \text{ULN}$ 和 / 或脂肪酶 $>3-5 \times \text{ULN}$

重度 (Grade 3)

- 澱粉酶 $>5 \times \text{ULN}$ 和 / 或脂肪酶 $>5 \times \text{ULN}$

處置

- 單獨酵素升高，但無臨床症狀為胰臟炎者可持續 I-O 治療
- 評估是否有胰臟炎症狀 (臨床評估，考慮給予腹部 CT 或 MRCP 檢查)
- 若證實為胰臟炎，處置方式見急性胰臟炎處置
- 評估其它造成澱粉酶 / 脂肪酶升高的原因 (如發炎性腸病、腸躁症、腸阻塞、胃輕癱，噁心 / 嘔吐、藥物、酒精和 / 或糖尿病)
- 單獨酵素升高，但無臨床症狀為胰臟炎者可持續 I-O 治療
- 評估是否有胰臟炎症狀
 - 臨床評估
 - 若持續中度至重度澱粉酶和 / 或脂肪酶升高，進行腹部 CT (加顯影劑) 或 MRCP 檢查
- 評估其它造成澱粉酶 / 脂肪酶升高的原因 (如發炎性腸病、腸躁症、腸阻塞、胃輕癱，噁心 / 嘔吐、藥物、酒精和 / 或糖尿病)
- 若證實為胰臟炎，處置方式見急性胰臟炎處置

急性胰臟炎 (acute pancreatitis)：確診為胰臟炎，需轉介胃腸 / 胰臟次專科處置與密切監控

分級 / 評估

輕度 (Grade 1)

- 澱粉酶 / 脂肪酶 $>3 \times \text{ULN}$ 或有胰臟炎臨床或放射學證據 (任一符合)

中度 (Grade 2)

- 澱粉酶 / 脂肪酶 $>3 \times \text{ULN}$ 或有胰臟炎臨床或放射學證據 (任二符合)

重度 (Grade 3)

- 澱粉酶 / 脂肪酶 $>3 \times \text{ULN}$ 有胰臟炎臨床或放射學證據，或有胰臟炎放射學證據或嚴重腹痛 / 嘔吐，且血行動力學不穩定

處置

- 考慮轉診腸胃科
- 處置方式見胰臟酶和 / 或脂肪酶升高
- 暫時停止 I-O 治療
- 給予 methylprednisolone/prednisone 0.5-1 mg/kg/day
- 永久停用 I-O 治療
- 給予 methylprednisolone/prednisone 1-2 mg/kg/day

2.2.5 內分泌不良反應^{36,37}

內分泌 irAE 可能伴隨症狀或生化數值異常，不同免疫檢查點抑制劑與合併療法有不同的發生率，腦下垂體 (hypophysitis) 常見於使用 ipilimumab 治

療，但未有案例發生卵巢功能衰竭。高劑量類固醇使用在糖尿病患者時，可能使高血糖更加惡化，如果無法有效控制血糖，建議轉內分泌專科。相關處置請見表 5。

表 5. 內分泌毒性之建議處置方式

高血糖 (hyperglycemia)：包括多尿、頻渴和體重減輕且隨機血漿葡萄糖 ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)³⁸

分級 / 評估

• 新發高血糖 (血糖 < 200 mg/dL) 且 / 或有第二型糖尿病病史且無糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA)，包含類固醇誘導之高血糖* (steroid-related hyperglycemia) 或原已存在的第二型糖尿病

• 新發飯前血糖值 > 200 mg/dL；或隨機血糖 > 250 mg/dL；或有第二型糖尿病病史者，其飯前 / 隨機血糖值 > 250 mg/dL，無 DKA 者處置如上；有 DKA 者如右

處置

• 持續 I-O 治療
• 給藥時監測血糖值，調整生活與飲食，必要時給予藥物治療
• 若無法有效控制血糖值，考慮會診內分泌科

• 暫停 I-O 治療
• 可能為新發之第一型糖尿病 (雖然機率僅 1-2%，但可致命，一旦診斷確認需轉診內分泌專科做處置) 考慮檢測 C-peptide、anti-GAD 和 anti-islet cell antibodies
• 有 DKA 者，依據治療指引[#] 或內分泌專科建議處置，適時給予胰島素

* 高劑量類固醇使用可能誘發或惡化高血糖症狀

[#] 各機構治療指引應至少包含靜脈輸液 ± 鉀離子補充、靜脈注射胰島素，監測每小時的血糖濃度、血漿酮體、血液 pH 值和陰離子間隙 (anion gap)，但不限於以上項目

無症狀 (asymptomatic) / 亞臨床甲狀腺功能低下 (subclinical hypothyroidism)：TSH 升高，free T4 值正常

分級 / 評估

• 每 4-6 週監測一次 TSH、free T4 值，如果 TSH 值上升，繼續追蹤 TSH 值或 4-6 週內再確認一次 TSH、free T4 值

處置

• TSH 介於 4-10 mIU/L，free T4 正常，無症狀者，可持續 I-O 治療，並持續監測 Thyroid function test (TFTs)
• TSH > 10 mIU/L，free T4 正常，持續 I-O 治療，可給予口服甲狀腺素 (levothyroxine)
• TSH 值正常或過低，低 free T4 值：見 central hypothyroidism 處置方式 (見第 24 頁)

續表 5. 內分泌毒性之建議處置方式

原發性甲狀腺功能低下 (primary hypothyroidism)：有臨床症狀的，且 TSH 升高 (>10 mIU/L)，free T4 值低

分級 / 評估

- 每 4-6 週監測一次 TSH、free T4 值，無症狀者可延長至 12-18 週監測一次

處置

- 持續 I-O 治療，考慮會診內分泌科
- 給予每日口服甲狀腺素 (levothyroxine ~1.6 mcg/kg)，使 TSH 恢復至符合年齡之正常值
- 對於甲狀腺敏感者 (例如老年人或多重合併症患者) 減量 10% 以避免造成甲狀腺亢進
- 給予荷爾蒙治療前，須排除同時存在的腎上腺皮質功能不全 (AM cortisol level)

甲狀腺毒症 (thyrotoxicosis)：TSH 偏低且 free T4 值正常為次臨床症狀，free T4 偏高為臨床症狀大多數因暫時性的或是無痛性的甲狀腺炎而抑制 TSH

分級 / 評估

- TSH 值過低或受抑制、free T4/total T3 值偏高者，可檢驗甲狀腺過氧化物酶 (抗 thyroid peroxidase, TPO) 抗體和促甲狀腺激素受體抗體 (thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb)

處置

- 若無症狀，持續 I-O 治療
- 當需要時可給予 propranolol (10-20 mg/ 每 4-6 小時) 或依症狀需要給予 atenolol 或 metoprolol 直到甲狀腺毒症獲得改善
- 4-6 週內複檢 TFTs 值
 - 若 TSH 回復正常則不需進一步治療；若維持 TSH 值過低或受抑制、free T4/ total T3 值偏高者，則進行碘-123 甲狀腺攝取量測定與造影檢查評估是否為真性甲狀腺亢進或格里夫氏症 (Graves-like disease)
 - 如果 TSH >10 mIU/L，開始給予每日口服甲狀腺素 (levothyroxine ~ 1.6 mcg/kg 或 75-100 mcg)，使恢復至參考值或與年齡相符範圍

原發性腎上腺功能不全 (primary adrenal insufficiency)：早晨皮質醇濃度低 (<5 µg/dL) 且促腎上腺皮質激素 (ACTH) 高 (>參考範圍)，可能伴隨電解質異常或其他症狀。其他異常包括低血壓、姿態性低血壓、低血鈉、高血鉀

分級 / 評估

- 檢測 ACTH、cortisol (AM) 值、綜合代謝檢查 (comprehensive metabolic panel)、(鈉、鉀、CO₂、葡萄糖值) 及腎素量 (renin level)

處置

- 會診內分泌科，在接受手術與任何治療之前先進行內分泌評估
- 暫停 I-O 治療
- 給予荷爾蒙補充前先用 corticosteroid，避免造成急性腎上腺危象 (adrenal crisis)
- 類固醇治療：給予 hydrocortisone，早上 20 mg/ 下午 10 mg，依據症狀慢慢減少劑量；或 prednisone 7.5 mg 或 10 mg (初始劑量)，適當時降低劑量至每日 5 mg；若出現嚴重的急性症狀 (如發燒、噁心、嘔吐、手術) 可在前 24-48 小時加倍劑量使用。每隔一天給予 fludrocortisone 初始劑量 0.1 mg，依據症狀調整劑量。
- 若血液動力學不穩定患者需住院治療，給予高劑量類固醇
- 症狀嚴重 (低血壓) 的患者可能需要額外的液體 (通常需要超過 2 公升的生理食鹽水)
- 衛教病人高劑量類固醇使用可能會造成感染，建議配戴警示手環

續表 5. 內分泌毒性之建議處置方式

中樞性甲狀腺低功能症 (central hypothyroidism) : free T4 過低、TSH 分泌受抑制或過低可能代表腦垂體炎之後遺症

分級 / 評估	處置
<ul style="list-style-type: none"> • 評估 ACTH、cortisol (AM)、FSH、LH、TSH、free T4、DHEA-S 濃度；女性-雌二醇檢測 (estradiol testing)；男性-睪固酮檢測 (testosterone testing)；若證實為中樞性甲狀腺 / 腎上腺功能不全，可考慮腦垂體核磁共振 (MRI) 檢查 	<ul style="list-style-type: none"> • 持續 I-O 治療，治療方式如腦垂體炎 (hypophysitis)

腦垂體炎 (hypophysitis) : 可能出現急性症狀 (如頭痛、畏光、頭暈、噁心 / 嘔吐、發燒或厭食症)

分級 / 評估	處置
<ul style="list-style-type: none"> • 評估：ACTH、cortisol (AM)、FSH、LH、TSH、free T4、DHEA-S 濃度；停經前女性 - 雌激素檢測 (estrogen testing)；男性 - 睪固酮檢測 (testosterone testing) • 若有症狀，則進行腦部 MRI 檢測 ± 腦垂體或腦鞍部核磁共振 (contrast MRI) 	<ul style="list-style-type: none"> • 考慮會診內分泌科 • 暫時停止 I-O 治療直到急性症狀獲得改善 • 給予 methylprednisolone/prednisone 1-2 mg/kg/day，若出現嚴重急性症狀，給予高劑量類固醇 1-2 週直到症狀改善後，快速降低至正常生理濃度之劑量 • 荷爾蒙替代療法，包含類固醇替代療法 (口服 hydrocortisone 每日上午 20 mg，每日下午 10 mg)；可能包括甲狀腺素治療男性中樞性甲狀腺功能減退症和睪固酮補充劑 • 使病人了解高劑量類固醇使用可能會造成感染，建議配戴警示手環

2.2.6 肺臟不良反應^{36,37}

肺炎是不常見卻具潛在嚴重性的 irAE，使用抗 PD-1/PD-L1 抗體而發生肺炎的機率，各研究結果不一，發生率介於 0%-10%。肺炎似乎較不常出現於抗 CTLA-4 抗體的治療，接受 ipilimumab 的臨床試驗受試者中，<1% 發生肺炎。比起

使用單一藥物治療的病人，合併藥物治療的患者肺炎發生率較高 (10% vs. 3%; $p < 0.001$)，而且一旦發生 irAE，合併免疫療法的病人比單一藥物治療者症狀更不容易緩解。發生的時間範圍為 2-24 個月，中位數約 3 個月。相關處置請見表 6。

表 6. 肺炎的建議處置方式

肺炎 (Pneumonitis) 建議置方式：肺實質的局灶性或瀰漫性炎症 (CT 影像呈現為肺毛玻璃樣病變)

分級 / 評估	處置
輕度 (Grade 1) <ul style="list-style-type: none"> 無症狀；臨床或診斷觀察局限於單一肺葉或 <25% 的肺實質區 	<ul style="list-style-type: none"> 暫時停止 I-O 治療 1-2 週內重新評估病史與理學檢查、脈搏血氧飽和度測量 (靜態和行走)，考慮胸部 contrast CT (建議) 或 X-ray 檢查 考慮 4 週內複檢胸部影像或視臨床需求安排檢查
中度 (Grade 2) <ul style="list-style-type: none"> 出現新症狀或惡化，包括：呼吸短促、咳嗽、胸痛、發燒和需氧量增加。 	<ul style="list-style-type: none"> 暫時停止 I-O 治療 考慮感染檢查：鼻腔檢體病毒採樣、痰、血液、尿液培養 考慮支氣管鏡檢查含支氣管肺泡灌洗 (BAL) 以排除感染和惡性肺浸潤 考慮胸部 contrast CT (建議) 或 X-ray 檢查，3-4 週內再複檢 建議評估是否有免疫低下的系統性問題 若未完全排除感染風險，可給予經驗性抗生素 (empiric antibiotics) 給予 methylprednisolone/prednisone 1-2 mg/kg/day，直到症狀減輕至 ≤ Grade 1 後，逐漸降低用量持續 4-6 週 每 3-7 天檢查臨床症狀和脈搏血氧飽和度測量 (靜息和行走) 若給予類固醇 48-72 小時後無改善，則依照 Grade 3 處置
重度 (Grade 3-Grade 4) <ul style="list-style-type: none"> 嚴重症狀包含整個肺葉或 >50% 肺實質區域；self-care ADL 受限制；Grade 4 肺功能損害危急生命。 	<ul style="list-style-type: none"> 永久停止 I-O 治療 感染評估：免疫功能低下檢查、鼻腔檢體病毒採樣、痰、血液、尿液培養 考慮支氣管鏡檢查含支氣管肺泡灌洗 (BAL) 以排除感染和惡性肺浸潤 若未完全排除感染風險，可給予經驗性抗生素 (empiric antibiotics) 給予 methylprednisolone 1-2 mg/kg/day 直到症狀減輕至 ≤ Grade 1，然後逐漸減量使用 ≥6 週* 48 小時後若未改善，可考慮以下處置： <ul style="list-style-type: none"> 給予靜脈注射 infliximab 5 mg/kg，14 天後評估是否給予第二次劑量 給予 mycophenolate mofetil 1-1.5 g，每天 2 次，在胸腔科的評估下逐漸減量 靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 0.4 g/kg/day，共 5 天

內容編修自 NCCN Guideline Version 1 2019 -Management of Immunotherapy-Related Toxicities，專業醫療人員請參考原文治療指引，本指引會時常更新，細節參閱 NCCN 網站 <https://www.nccn.org>

2.2.7 腎臟不良反應^{36,37}

急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI) 為使用免疫檢查點抑制劑相當罕見的併發症，單一療法 (ipilimumab、nivolumab、pembrolizumab) 的發生率為 1%-2%，合併 nivolumab 加 ipilimumab 的發生

率為 4.5%，單一療法與 nivolumab 加 ipilimumab 重度 (Grade 3-4) 急性腎損傷的發生率分別為 <1% 及 1.6%。相關處置請見表 7。

表 7. 腎臟毒性之建議處置方式

血清肌酐酸升高 / 急性腎衰竭：氮血症 (azotemia)、血清中肌酐酸升高、無法維持酸 / 鹼或電解質平衡，以及尿量變化

評估：

- ✓ 需限制或停用具腎毒性的藥品，或依肌酐清除率調整劑量。評估其他可能的病因，如近期靜脈注射顯影劑、藥物、體液狀態、泌尿道感染等。留意尿蛋白 / 肌酐酸比率
 - 對於尿蛋白 >3g/24 小時，需檢驗 ANA、RF、ANCA、anti-ds DNA、Serum C3、C4 以及 CH50

分級 / 評估

處置

輕度 (Grade 1)

- 血清肌酐酸 >1.5-2 x 基準值；增加 ≥0.3 mg/dL

- 考慮暫停 I-O 治療
- 每 3-7 天追蹤一次血清肌酐酸和尿蛋白值

中度 (Grade 2)

- 血清肌酐酸 >2-3 x 基準值

- 暫停 I-O 治療
- 每 3-7 天追蹤一次血清肌酐酸和尿蛋白值
- 會診腎臟科
- 排除其它病因後，開始給予 prednisone 0.5-1 mg/kg/day，持續症狀超過 1 週者，給予 methylprednisolone/prednisone 1-2 mg/kg/day

重度 (Grade 3)

- 血清肌酐酸 >3 x 基準值或 >4 mg/dL

- 永久停止 I-O 治療
- 考慮住院治療
- 給予 methylprednisolone/prednisone 1-2 mg/kg/day*
- 會診腎臟科，考慮做腎切片檢查
- 若以類固醇治療 1 週後症狀仍 >Grade 2，則考慮以下一種藥物：azathioprine、cyclophosphamide (每月 1 次)、cyclosporine、infliximab、mycophenolate

重度 (Grade 4)

- 血清肌酐酸 >6 x 基準值；需要血液透析

2.2.8 神經系統不良反應^{36,37}

神經系統方面的 irAE 發生率在抗 CTLA-4 抗體和抗 PD-1 抗體分別為 3.8% 與 6.1%，合併使用為 12%，Grade 3-4 比例 <1%。大部分的神經毒性為輕度

的，以頭痛、周圍感覺神經病變最常見；≥Grade 3 神經毒性的發生率 <1%，其中包含周邊或中樞神經的副作用。相關處置請見表 8。

表 8. 神經毒性之建議處置方式

重症肌無力 (Myasthenia gravis)：不同程度及部位的漸近性或波動性 (fluctuating) 肌肉無力，通常由近端到遠端，可能造成眼瞼下垂、眼外運動異常導致複視、吞嚥困難等問題，以及呼吸肌無力，可能伴隨肌炎發生，需評估呼吸道症狀以排除肺炎的可能。Guillain-Barre 症候群之 Miller Fisher variant 也有同樣的症狀，如眼肌麻痺 (ophthalmoplegia) 和上行肌無力 (ascending weakness) 症候群

評估：

- ✓ 血清中乙醯膽鹼受器 (acetylcholine receptor, AChR) 抗體、肌肉專一性酪胺酸激酶抗體 (muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK) 的量
- ✓ 肺功能含最大吸氣負壓 (negative inspiratory force, NIF)、肺活量 (vital capacity, VC) 檢查
- ✓ 紅血球沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肌酸激酶 (creatinine phosphokinase, CPK)、懷疑為合併肌炎 (superimposed myositis) 者可檢測醛縮酶 (aldolase)
- ✓ 肌電圖 (electromyography, EMG)、重複電刺激和神經傳導檢查
- ✓ 會診神經科，依症狀考慮進行腦部和 / 或脊髓 MRI 和 / 或與脊髓有關的檢查，以排除其他因疾病引發的中樞神經問題

分級 / 評估

處置

中度 (Grade 2)

- 部分症狀影響 ADLs



- 暫停 I-O 治療
- 給予 pyridostigmine 30 mg TID，症狀緩解時可減量
- 考慮給予 methylprednisolone 1-2 mg/kg/day (依症狀緩慢減量)

重度 (Grade 3-4)

- 自我照顧、行走能力受限，任何吞嚥困難，面部肌肉無力，呼吸肌無力或快速進展症狀



- 永久停止 I-O 治療
- 住院治療，會診神經科
- 給予 methylprednisolone 1-2 mg/kg/day (依症狀緩慢減量)，若未改善，開始血漿置換或給予 IVIG 2 g/kg 2-5 天
- 密切監控肺功能、每日評估神經學指標
- 避免使用會造成重症肌無力惡化之藥物，如：beta-blockers、ciprofloxacin 和 IV magnesium

續表 8. 神經毒性之建議處置方式

周圍神經病變 (peripheral neuropathy)：可能出現對稱或不對稱之感覺運動功能缺損，出現疼痛或無痛的感覺異常以及威脅生命的自主神經功能障礙，如：腸肌神經叢 (myenteric plexus)。神經反射降低或消失 (hypo- or areflexia)。單純性的感覺功能缺損或感覺加下運動神經元缺損

評估：

- ✓ 任何可能造成神經炎的原因，如：藥物、感染、代謝 / 內分泌失調、環境、血管或自體免疫疾病及創傷，可由神經學專科執行腦脊髓影像檢查，中度者考慮做肌電圖 (EMG) 和神經傳導檢查 (NCS)

分級 / 評估

處置

輕度 (Grade 1)

- 症狀不影響病人日常生活功能。注意：任何腦神經問題都應視為中度周邊神經炎

- 考慮暫停 I-O 治療
- 持續監控症狀一週 (特別是疼痛、虛弱、步態困難)

中度 (Grade 2)

- 部分症狀會影響病人日常生活功能 (如疼痛，但未伴隨虛弱或步態受限)

- 暫停 I-O 治療
- 持續觀察，若惡化則給予 methylprednisolone/prednisone 0.5-1 mg/kg/day
- 疼痛症狀給予 gabapentin、pregabalin 或 duloxetine

重度 (Grade 3)

- 自我照顧能力受限，需要幫忙，虛弱，出現行走或呼吸困難

- 永久停止 I-O 治療
- 給予 methylprednisolone 2-4 mg/kg/day；若無改善則除了給予 IVIG 0.4 g/kg/day 5 天或血漿置換外，開始 methylprednisolone 脈衝劑量 (pulse-dose) 1g/day 共 5 天 (類固醇藥量緩慢減少)
- 密切執行神經學評估和肺功能監測

腦炎 (encephalitis)：混亂、改變行為、頭痛、癲癇發作、短期記憶喪失、意識程度低落 (depressed level of consciousness)、局部無力 (focal weakness)、語言功能失常，需排除感染因素，尤其是病毒感染 (如疱疹病毒，HSV)

分級 / 評估

處置

- 會診神經科
- 腦部 MRI (± 顯影劑) 檢查
- 腰椎穿刺檢查 (cell count、protein、glucose、細菌檢測)、其他病毒檢測、脊髓液免疫電泳分析、與自體免疫腦炎檢測。可能呈現 WBC 數值升高 (淋巴細胞最顯著)，或蛋白質升高
- EEG 評估次臨床癲癇發作
- 綜合性代謝評估：CBC、ESR、CRP、antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)(如果懷疑血管炎)、甲狀腺評估包含 TPO 和 thyroglobulin
- 自體免疫性腦病變 (autoimmune encephalopathy) 和腫瘤伴隨症狀 (paraneoplastic)

- 若為輕度，暫停 I-O 治療
- 若為中至重度，需住院治療者則永久停止 I-O 治療
- 考慮靜脈給予 acyclovir 直到 PCR 檢測結果出來
- 嘗試 methylprednisolone 1-2 mg/kg/day
- 如果症狀惡化或脊髓液出現免疫球蛋白，考慮給予類固醇脈衝療法，每日給予 IV methylprednisolone 1 g，3-5 天加 IVIG 0.4 g/kg/day，共 5 天
- 若自體免疫性腦病變抗體呈陽性或未改善，則考慮給予 rituximab

2.2.9 心臟不良反應^{36,37}

心臟毒性較為罕見，發生率 <0.1%，但可能危及生命，致死率高。有文獻指出 nivolumab 合併 ipilimumab 使用的發生率高於 nivolumab 單一療法，發生率分別為 0.28% vs. 0.06%。心臟毒性發生的時間介於開始治療 2-32 週間，中位數為 10 週。

心臟不良反應如：非病毒引起的心肌

炎 (myocarditis)、心包炎 (pericarditis)、心律不整 (arrhythmias)、心室功能受損。應立即會診心臟科，進行心電圖 (EKG)、心臟與發炎生物標記 (creatinine kinase、troponin、ESR、CRP、WBC count)、心臟 MRI 檢測，排除病毒感染，必要時做切片檢查。相關處置請見表 9。

表 9. 心臟毒性之建議處置方式

心臟不良反應：臨床表現及症狀可能包括胸痛、心律不整、心悸、周邊水腫、進行性或急性呼吸困難、肋膜積水、疲累

分級 / 評估

處置

重度 (Grade 3)

- 心律不整、超音波異常但無低血壓，心臟指標 >1 x ULN



- 永久停用 I-O 治療
- 給予 methylprednisolone/prednisone 1-2 mg/kg/day，直到心臟功能恢復基準點後，在 4-6 週逐漸降低用量
- 住院治療

危及生命 (Grade 4)

- 心律不整、危急生命，血液動力學 (低血壓 / 心肌病變) >3x ULN



- 永久停止 I-O 治療
- 考慮給予 methylprednisolone 1 g 脈衝療法 (pulse dose)
- 給予 methylprednisolone/prednisone 1-2 mg/kg/day，直到症狀減輕至 Grade 1 後，在 4-6 週逐漸降低用量
- 住院治療
- 考慮給予 infliximab

2.2.10 骨骼肌肉之不良反應^{36,37}

骨骼肌肉免疫檢查點抑制劑的發生率高達 40%，常見為輕中度關節炎、肌炎，重度不常見，但若發生將影響日常生活功

能與品質。評估方式包含 X-ray、關節超音波、MRI 評估影響的關節數量、功能性評估。相關處置請見表 10。

表 10. 發炎性關節炎之建議處置方式

發炎性關節炎 (inflammatory arthritis)：關節疼痛、關節腫脹；發炎症狀：關節不活動後僵硬，熱敷可改善

分級 / 評估

處置

輕度



- 持續 I-O 治療，給予非類固醇類抗發炎藥 (NSAIDs) 若無效，考慮給予低劑量 prednisone 10-20 mg/day，共 4 週，若仍無改善，依中度處置方式
- 考慮給予關節內類固醇治療

中度



- 考慮暫停 I-O 治療，給予 prednisone 0.5 mg/kg/day，4-6 週，若無改善依重度處置方式，強烈建議會診風濕免疫科

重度



- 考慮暫停 I-O 治療，若關節炎惡化嚴重影響日常生活功能與品質，則永久停止 I-O 治療
- 給予 methylprednisolone/prednisone 1 mg/kg/day
- 對於消炎藥與類固醇治療無效或復發者，考慮給予 infliximab 或 tocilizumab
- 治療 2 週內未獲得改善需會診風濕免疫科，考慮其它藥物治療 (sulfasalazine, methotrexate, leflunomide)

治療後，持續監控風濕病學檢查 ± 每 4-6 週監測一次 ESR 和 CRP 值

2.2.11 與輸注相關之不良反應^{36,37}

評估理學檢查、生命徵象、脈搏血氧飽和濃度；如果胸痛或心搏過速則進行

ECG 檢測。相關處置請見表 11。

表 11. 與輸注相關之反應之建議處置方式

與輸注相關之反應 (infusion-related reactions)：發燒 / 寒顫 / 全身性的肌肉顫抖、蕁麻疹 / 搔癢、血管神經性水腫、潮紅 / 頭痛、高血壓、低血壓、呼吸急促、咳嗽 / 喘息、低血氧症、頭暈 / 暈厥、出汗和關節痛 / 肌痛

分級 / 評估

輕度 (Grade 1)

- 輕微短暫的反應，不需中斷輸注或治療

中度 (Grade 2)

- 需中斷輸注，但給予症狀治療 (如：給予抗組織胺、NSAIDs、麻醉藥、靜脈輸液等) 可快速獲得改善；可在 24 小時內給予預防性投藥

重度 (Grade 3)

- 中斷輸注或症狀治療反應不佳、症狀緩解後再復發、需住院治療、危及生命、需緊急介入治療者

處置

- 根據各醫療院所之治療指引
- 考慮暫停或降低輸注流速
- 持續 I-O 治療
- 考慮之後給藥前投予 acetaminophen 或 diphenhydramine

- 根據各醫療院所之治療指引
- 永久停用 I-O 治療 (目前尚無證據投予替代性免疫檢查點抑制劑)

2.2.12 恢復給藥原則³⁷

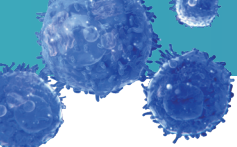
- 因重大 irAE 停藥後再恢復給藥時，需小心謹慎。必須密切監測恢復給藥後再復發的症狀
- 如果恢復給藥後再發生 irAE，則需永久性停止 IO 治療
- 因某類免疫治療藥物引起嚴重的 irAE，一般而言必須永久停用該類免疫治療藥物；若引起中度的 irAE，則可能有必要停用該類藥物。例如：病人接受含 ipilimumab 療法出現 Grade 3-4 irAE，在早期毒性獲得改善後，可考慮使用 PD-1/PD-L1 藥物作為後期治療之藥物
- 除部分例外，一般而言 Grade 2 irAE 等症狀恢復至 ≤Grade 1，可考慮恢復 I-O 治療
- 恢復給藥前需會診各專科醫師

表 12. 各器官恢復用藥之注意事項
(Organ-Specific Considerations for Immunotherapy Rechallenge After a Hold)

皮膚	<ul style="list-style-type: none"> • 斑丘疹和 / 或搔癢：等症狀恢復至 ≤Grade 1 (一旦皮膚症狀恢復至輕微或局部性，僅需局部治療時)，考慮恢復 I-O 治療 • 嚴重或威脅生命的水疱性疾病 (Grade 3-4)，含所有等級 SJS 和 TEN：需永久停止 I-O 治療
腸胃道	<ul style="list-style-type: none"> • PD-1/PD-L1 藥物：Grade 2-3 的結腸炎，當症狀恢復至 ≤Grade 1，考慮恢復 I-O 治療，極少數情況在患者無法完全逐漸減少類固醇至停藥，仍需持續使用 <10 mg 類固醇下，可能恢復 I-O 治療 • CTLA-4 藥物：如果 irAE ≥ Grade 2，則永久停止 I-O 治療
肝臟	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 轉胺酶炎，膽紅素未升高：於 ALT、AST 回復至基準值後，且類固醇治療劑量降低至每日 <10 mg 時，可考慮恢復 I-O 治療 • 重度或威脅生命之肝炎 (Grade 3-4)：永久停止 I-O 治療
胰臟	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 胰臟炎：如果沒有胰臟炎的臨床或放射學證據 ± 胰臟酶 / 脂肪酶指數獲得改善，考慮恢復 I-O 治療，並會診胰臟專科 • 重度胰臟炎 (Grade 3-4)：永久停止 I-O 治療
內分泌	<ul style="list-style-type: none"> • 甲狀腺：甲狀腺功能低下不需要停藥 • 類似格里夫氏症之有症狀的甲狀腺功能亢進：考慮暫停 I-O 治療，經完整檢查後若有證據顯示症狀和 TFTs 獲得改善時，考慮恢復 I-O 治療 • 原發性腎上腺功能不全：於適當的內分泌治療後，可能持續 I-O 治療 • 主要表現以缺乏 TSH/ACTH 和 / 或性腺激素之腦垂體炎，但無症狀的腦垂體腫大 (without symptomatic pituitary swelling)，在經內分泌治療得到控制下，可能持續 I-O 治療 • 腦垂體炎伴隨垂體腫大症狀 (如：頭痛、視力障礙和 / 或神經功能障礙)：暫停 I-O 治療直到經類固醇治療後症狀獲得改善，當症狀可被控制於每日類固醇劑量 <10 mg 時，考慮恢復 I-O 治療 • 第二型糖尿病且有酮酸中毒者：當症狀回復與血糖穩定時，考慮恢復 I-O 治療
肺臟	<ul style="list-style-type: none"> • 進展性 Grade 1 肺炎需要暫停 I-O 治療：在放射學證據顯示症狀獲得改善時，考慮恢復 I-O 治療 • Grade 2：一旦肺炎症狀恢復至 ≤Grade 1，恢復 I-O 治療 • 重度肺炎 (Grade 3-4)：永久停止 I-O 治療

續表 12. 各器官恢復用藥之注意事項

腎臟	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1-2：根據治療指引暫停 I-O 治療；當症狀恢復至 \leqGrade 1，creatinine 穩定下，考慮恢復 I-O 治療且合併使用類固醇治療 • 嚴重蛋白尿 (Grade 3-4)：永久停止 I-O 治療
眼睛	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2：根據治療指引暫停 I-O 治療；當症狀恢復至 \leqGrade 1，會診眼科，考慮恢復 I-O 治療 • Grade 3-4 葡萄膜炎 (uveitis) 或鞏膜外層炎 (episcleritis)：永久停止 I-O 治療
神經系統	<ul style="list-style-type: none"> • 重症肌無力：中度 irAE (Grade 2) 根據類固醇治療之反應，可考慮恢復 I-O 治療；重度 (Grade 3-4)：永久停止 I-O 治療 • Guillain-barré 症候群 (GBS)：任何等級皆永久停止 I-O 治療 • 周圍神經病變 (Grade 1-2)：當症狀恢復至 \leqGrade 1 或患者疼痛性感覺神經病變獲得改善時，可考慮恢復 I-O 治療 • 無菌性腦膜炎 (輕度至中度)：若症狀恢復至 Grade 0，考慮恢復 I-O 治療 • 腦炎 (中度至重度，Grade 2-4)：永久停止 I-O 治療 • 橫貫性脊髓炎 (transverse myelitis)：任何等級皆永久停止 I-O 治療
心臟血管	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1 心肌炎：於症狀改善後考慮恢復 I-O 治療 • Grade 2-4 心肌炎：永久停藥
骨骼肌肉	<ul style="list-style-type: none"> • 發炎性關節炎 (中度至重度之 irAE 需暫停治療)：當症狀穩定或充份治療後恢復 I-O 治療 • 嚴重影響日常生活功能和生活質量之重度發炎症性關節炎：可能需要永久停藥



參考文獻

1. Coico R et al. *Immunology: A Short Course*. Wiley, 2015.
2. Abbas AK et al. *Cellular and Molecular Immunology*, Updated Edition. Elsevier Health Sciences, 1994.
3. Kirkwood JM et al. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(5):309-335.
4. Dranoff G. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(1):11-22.
5. Monjazeb AM et al. *Front Oncol*. 2013;3:197.
6. Stopeck AT et al. *Clin Cancer Res*. 2000;6(10):3904-3909.
7. Kochan G et al. *Oncoimmunology*. 2013;2(1):e26491.
8. Katz JB et al. *Immunol Rev*. 2008;222:206-221.
9. Goel HL et al. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(12):871-882.
10. Bayne LJ et al. *Cancer Cell*. 2012;21(6):822-835.
11. Fisher DT et al. *Semin Immunol*. 2014;26(1):38-47.
12. Sato T et al. *Immunol Res*. 2011;51(2-3):170-182.
13. Shi F et al. *Int J Cancer*. 2011;128(4):887-896.
14. Keir ME et al. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
15. Facciabene A et al. *Cancer Res*. 2012;72(9):2162-2171.
16. Pedroza-Pacheco I et al. *Cell Mol Immunol*. 2013;10(3):222-229.
17. Suzuki E et al. *Clin Cancer Res*. 2005;11(18):6713-6721.
18. Parry RV et al. *Mol Cell Biol*. 2005;25(21):9543-9553.
19. Ott PA et al. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5300-5309.
20. Grosso JF et al. *Cancer Immun*. 2013;13:5.
21. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Yervoy to reduce the risk of melanoma returning after surgery. In Press Announcements. 2015.
22. Bann DV et al. *Cancers (Basel)*. 2016;8(10).
23. Calabro L et al. *Lancet Oncol*. 2013;14:1104-1111.
24. Rozali EN et al. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:656340.
25. U.S. Food and Drug Administration. Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications. In Approved Drugs. 2017.
26. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information, Opdivo.
27. 衛生福利部食品藥物管理署。保疾伏注射劑仿單。
28. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information, Keytruda.
29. 衛生福利部食品藥物管理署。吉舒達注射劑仿單。
30. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information, Tecentriq.
31. 衛生福利部食品藥物管理署。癌自禦注射劑仿單。
32. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information, Imfinzi.
33. Harris SJ et al. *Cancer Biol Med*. 2016;13:171-193.
34. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Pembrolizumab as First-Line Combination Therapy with Pemetrexed and Carboplatin for Metastatic Nonsquamous NSCLC. In The ASCO Post. 2017.
35. Postow MA et al. *N Engl J Med*. 2012;366(10):925-931.
36. Brahmer JR et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768.
37. National Comprehensive Cancer Work. NCCN Guidelines Version 1. 2019, Management of Immunotherapy-Related Toxicities.
38. Diabetes Association of the R.O.C. DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care. 2018.

3 臨床試驗文獻導讀

3.1 免疫檢查點抑制劑在晚期 / 轉移性肝癌治療的角色

趙毅 / 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部主任

全球每年有 85 萬名新增的肝癌案例，其中 75%-85% 為肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)¹。在台灣，死於肝癌的病患中，約有 70% 為 B 型肝炎帶原者，而 20% 為慢性 C 型肝炎感染者²。

對於無法藉由手術切除的患者，第一線標靶藥物 sorafenib 可延長 2-3 個月存活期，但客觀反應率僅 2%-3%^{3,4}；接受 sorafenib 治療後惡化者，若給予第二線標靶藥物 regorafenib 亦僅可延長 2.8 個月存活期⁵。晚期肝癌仍缺乏有效的治療方式。

免疫檢查點抑制劑已在多種癌症看到療效。由肝癌病理檢查顯示病灶鄰近之腫瘤浸潤性淋巴球 (tumor-infiltrating lymphocyte) 聚集，且合併高度表現 PD-1；同時發現肝癌腫瘤 PD-L1 表現愈高者其無疾病存活期 (disease-free survival) 與整體存活期 (overall survival, OS) 愈差⁶。因此認為免疫檢查點抑制劑可能成為一種有效的治療方式。

免疫檢查點抑制劑在晚期 / 轉移性肝癌之實證支持

• CheckMate-040⁷

CheckMate-040⁷ 為第一個評估抗 PD-1 抗體—nivolumab，對於晚期肝癌的安全性與療效之第 I/II 期臨床試驗。收治 262 位晚期肝癌患者，其中約半數為亞洲族群，不限是否曾接受過 sorafenib 治療，包含慢性 B、C 型肝炎患者。慢性 B 型肝炎患者需同時接受抗病毒藥物治療，使病毒量控制在 <100 IU/mL。

試驗主要分為二個部份：一、劑量漸

增期 (dose-escalation phase) (n=48)，給藥劑量範圍為 0.1-10 mg/kg，主要評估 nivolumab 的安全性並決定治療劑量；二、劑量擴增期 (dose-expansion phase) (n=214)，主要評估 nivolumab 之療效，選擇 3 mg/kg 作為治療劑量，分析有無經歷標靶藥物治療與慢性病毒性肝炎是否影響 nivolumab 之療效與安全性，病患主要可分為四個族群：(1) 未曾接受 sorafenib 治療且無慢性肝炎；(2) Sorafenib 治療失敗且無慢性肝炎；(3) 慢性 B 型肝炎；及 (4) 慢性 C 型肝炎。

◆ 劑量漸增期之安全性評估 (n=48)⁷

共 83% 受試者出現與治療相關之副作用 (treatment-related adverse events, TRAEs)，主要為皮疹、搔癢、疲倦、腹瀉、生化檢查值異常等，其中 3-4 級 TRAEs 佔 25%，主要為生化檢查值異常 (AST、ALT、lipase、amylase)。TRAEs 的發生率似乎與藥物劑量不具相關性。

◆ 劑量擴增期之療效評估 (n=214)⁷

劑量擴增期療效評估：客觀反應率 (objective response rate, ORR) 為 20% (95% CI 15-26)，其中 1% 患者腫瘤完全消失 (complete response, CR)、18% 患者達部份緩解 (partial response, PR)、45% 患者維持疾病穩定 (stable disease, SD)、疾病控制率 (disease control rate, DCR) 為 64% 且患者的存活期獲得改善 (表 1)。圖 1 為 nivolumab 縮小腫瘤之最佳反應率，並且在有療效反應的患者中，

有 69% 在治療前 3 個月內出現反應，反應持續期 (duration of response, DOR) 中位數則為 9.9 個月 (95% CI 8.3-NE) (劑量漸增期 DOR 中位數為 17 個月)。疾病惡化時間中位數為 4.1 個月 (95% CI 3.7-5.5)。

進一步分析曾接受 sorafenib 治療與慢性 B、C 型肝炎患者對於 nivolumab 的治療反應。Sorafenib untreated/intolerance 與 sorafenib progressor 組的客觀反應率分別為 23% 及 21%，疾病控制率為 75% 及 61%，此二組皆為無慢性 B 或 C 型肝炎患者，其治療反應率優於慢性 B 型肝炎與慢性 C 型肝炎組 (註：有此趨勢，但在統計上無法下此結

論) 其客觀反應率分別為 14% 及 20%，疾病控制率為 55% 及 66% (表 1)。總括來說，不論是否曾接受 sorafenib 治療及 B 或 C 型肝炎患者皆可獲得治療效益，且發現 nivolumab 具有有限性的抗病毒活性 (limited antiviral activity)，可短暫降低 HCV RNA 濃度，也未出現 HBV 再活化的現象。

生活品質方面，透過 EQ-5D-3L 量表 (可移動性、自我照顧能力、日常生活能力、疼痛或不適、焦慮或沮喪) 顯示，患者接受 nivolumab 治療 25 週後生活品質並未受到影響。

研究試圖找出與療效相關之生物指標，共分析 174 位患者其腫瘤細胞 PD-L1

表 1. 不論是否曾接受 sorafenib 治療與慢性 B、C 型肝炎患者皆可獲得 nivolumab 治療反應 (CheckMate-040)⁷

	Uninfected untreated/intolerant (n=56)	Uninfected progressor (n=57)	HCV infected (n=50)	HBV infected (n=51)	All patients (n=214)
Objective response*	13 (23%; 13-36)	12 (21%; 11-34)	10 (20%; 10-34)	7 (14%; 6-26)	42 (20%; 15-26)
Complete response	0	2 (4%)	0	1 (2%)	3 (1%)
Partial response	13 (23%)	10 (18%)	10 (20%)	6 (12%)	39 (18%)
Stable disease	29 (52%)	23 (40%)	23 (46%)	21 (41%)	96 (45%)
Progressive disease	13 (23%)	18 (32%)	14 (28%)	23 (45%)	68 (32%)
Not evaluable	1 (2%)	4 (7%)	3 (6%)	0	8 (4%)
Duration of response*					
KM median	8.4 (8.3-NE)	NR	9.9 (4.5-9.9)	NR	9.9 (8.3-NE)
Ongoing, n/N(%)	8/13 (62%)	7/12 (58%)	8/10 (80%)	5/7 (71%)	28/42 (67%)
Disease control*	42 (75%; 62-86)	35 (61%; 48-74)	33 (66%; 51-79)	28 (55%; 40-69)	138 (64%; 58-71)
Disease control with stable disease for ≥6 months	22 (39%; 27-53)	22 (39%; 26-52)	17 (34; 21-49)	18 (35%; 22-50)	79 (37%; 30-44)
Overall survival					
6 months	89% (77-95)	75% (62-85)	85% (72-93)	84% (71-92)	83% (78-88)
9 months	82% (68-90)	63% (49-74)	81% (66-90)	70% (55-81)	74% (67-79)
KM median	NR	13.2 (8.6-NE)	NR	NR	NR
Progression-free survival*					
KM median	5.4 (3.9-8.5)	4.0 (2.6-6.7)	4.0 (2.6-5.7)	4.0 (1.3-4.1)	4.0 (2.9-5.4)

Unless otherwise indicated, data are n (%; 95% CI); n(%); months (95% CI); or % (95% CI). HCV=hepatitis C virus. HBV=hepatitis B virus. KM=Kaplan-Meier estimate. NR=not reached. NE=not estimable. RECIST=Response Evaluation Criteria In Solid Tumor. *Determined by investigator assessment using RECIST version 1.1

表現量與療效之相關性，20% 患者的 PD-L1 $\geq 1\%$ ，80% 患者的 PD-L1 $< 1\%$ ，比較 2 組的 ORR 為 26% (95% CI 13-44) 及 19% (95% CI-13-26)，腫瘤細胞 PD-L1 的表現無法有效預測 nivolumab 之療效。

◆ 劑量擴增期之安全性評估⁷

劑量擴增期的安全性評估結果與劑量漸增期結果相符，19% 患者出現等級 3-4 TRAEs，其中 4% 較為嚴重，但皆為可治療的，主要為皮疹、搔癢、疲倦、腹瀉、生化檢查值異常等，且 nivolumab 治療的安全性不受慢性 B 型肝炎或慢性 C 型肝炎之影響 (表 2)。

• KEYNOTE-224

另一項第 II 期臨床試驗 KEYNOTE-224⁸ 評估 pembrolizumab 作為晚期肝癌之二線治療的效益。納入 104 位受試者皆為 sorafenib 治療失敗或對 sorafenib 耐受性不佳，受試者中約 13% 為亞洲人種，其中約 1/4 有慢性 B 型肝炎 (需接受抗病毒藥物治療，使病毒量控制於 < 100 IU/mL)、1/4 有慢性 C 型肝炎。研究結果顯示 17% 患者腫瘤縮小，而生物指標研究發現 PD-L1 合併陽性評分 (combined positive score, CPS) 似乎與療效 (ORR 及 PFS) 相關，然而兩者之間的關聯性仍待更多的研究證實。大型第 III 期臨床試驗

表 2. 與 nivolumab 治療相關之副作用 (treatment-related adverse events) (CheckMate-040)⁷

Patients, n (%)	Uninfected Untreated/intolerant (n=56)		Uninfected progressor (n=57)		HCV infected (n=50)		HBV infected (n=51)		All patients (n=214)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Treatment-related serious AEs	4 (7)	2 (4)	5 (9)	2 (4)	5 (10)	4 (8)	2 (4)	1 (2)	16 (7)	9 (4)
AEs leading to discontinuation	5 (9)	1 (2)	7 (12)	3 (5)	9 (18)	8 (16)	3 (6)*	2 (4)	24 (11)*	14 (7)
Treatment-related deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with a treatment-related AE	44 (79)	15 (27)	40 (70)	7 (12)	40 (80)	15 (30)	35 (69)	3 (6)	159 (74)	40 (19)
Treatment-related AEs [†]										
Rash	6 (11)	1 (2)	10 (18)	1 (2)	9 (18)	0	8 (16)	0	33 (15)	2 (1)
Pruritus	11 (20)	0	7 (12)	0	14 (28)	1 (2)	13 (25)	0	45 (21)	1 (<1)
Diarrhoea	10 (18)	1 (2)	9 (16)	1 (2)	5 (10)	0	3 (6)	1 (2)	27 (13)	3 (1)
Decreased appetite	4 (7)	0	2 (4)	0	2 (4)	1 (2)	3 (6)	0	11 (5)	1 (<1)
Fatigue	14 (25)	1 (2)	20 (35)	1 (2)	8 (16)	1 (2)	7 (14)	0	49 (23)	3 (1)
Nausea	3 (5)	0	7 (12)	0	6 (12)	0	1 (2)	0	17 (8)	0
Dry mouth	4 (7)	0	5 (9)	0	2 (4)	0	2 (4)	0	13 (6)	0
Laboratory treatment-related AEs [†]										
AST increase	6 (11)	2 (4)	3 (5)	2 (4)	6 (12)	5 (10)	1 (2)	0	16 (7)	9 (4)
ALT increase	4 (7)	0	3 (5)	2 (4)	7 (14)	3 (6)	3 (6)	0	17 (8)	5 (2)

HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; AE, adverse event; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

*Includes 1 patient who discontinued due to a grade 5 malignant neoplasm progression event.

[†]Treatment-related AEs reported in $\geq 5\%$ of all patients, any grade.

亦持續進行中，預期能針對免疫療法於肝癌治療第二線使用提供更多的證據。

結論

根據 CheckMate-040 第 I/II 期臨床試驗結果，台灣 TFDA 已於 2018 年 3 月核准 nivolumab 用於治療曾使用 sorafenib 治療的晚期肝細胞癌。大型第 III 期臨床試驗 CheckMate-459 收治晚期肝癌患者，比較以 nivolumab 或標靶藥物作為第一線治療的療效，預計 2019 年有初步結果，期望未來晚期肝癌患者將可多一個第一線治療的選擇。

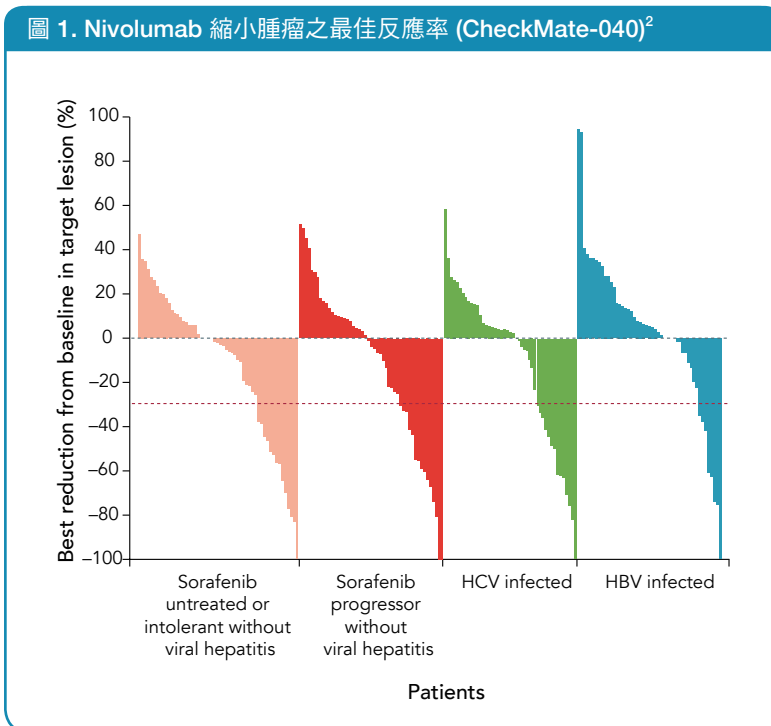
免疫檢查點抑制劑為癌症治療帶來新曙光，為使患者有更多治療選擇，但使用前需謹慎評估，肝癌病患若有自體免疫或器官移植病史者不建議使用。給予 nivolumab 治療時需密切監控任何與免

疫相關的不良反應，雖然嚴重的不良反應發生率低，但一旦發生可能危及生命，需要透過各科專業人員、病患與家屬共同合作，教育病人及家屬並隨時在有臨床症狀變化時立即與醫療人員聯絡，如此才能及時給予適當的處置，使患者得到最佳的治療效益。

參考文獻

1. Bray F et al. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. 國民健康署統計資料。
3. Llovet JM et al. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390.
4. Cheng AL et al. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.
5. Bruix J et al. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.
6. Gao Q et al. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):971-979.
7. El-Khoueiry AB et al. *Lancet.* 2017;389(10088):2492-2502.
8. Zhu AX et al. *Lancet Oncol.* 2018(7):940-952.

圖 1. Nivolumab 縮小腫瘤之最佳反應率 (CheckMate-040)²



3.2 免疫檢查點抑制劑在晚期 / 轉移性胃癌與胃食道接合處癌治療的角色

胃癌為全球第五大常見癌症，死亡率排名第三，每年有 >70 萬人因胃癌死亡，尤其是東亞¹。目前對於晚期 / 轉移性胃癌或無法經手術切除者，第一線治療以化療為主，*HER2* 陽性患者則合併 *trastuzumab* 治療可延長存活期²。然而，大多數晚期胃癌病人在接受一線化療後仍會惡化，5 年整體存活率約僅 10%-15%^{3,4}。近年免疫療法才使得晚期胃癌的治療上有了新突破的契機。

免疫檢查點抑制劑作為晚期 / 轉移性胃癌及胃食道接合處癌之實證支持

- 單一使用作為三線以上治療 (對照組為安慰劑或無)

第 III 期臨床試驗 *ATTRACTION-2*⁵，針對胃癌好發率高的三個國家：日本、南韓與台灣進行 *nivolumab* 之療效與安全性評估。隨機分配受試者接受 *nivolumab* (n=330) 或安慰劑 (n=163) 治療。結果顯示 *nivolumab* 與安慰劑組相比，能顯著改善整體存活期 (overall survival, OS)，整體存活期中位數分別為 5.26 個月及 4.14 個月 (HR=0.63, 95% CI 0.51-0.78; p <0.0001)；無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 為 1.61 個月及 1.45 個月 (HR=0.60, 95% CI 0.49-0.75; p <0.0001)；客觀反應率 (objective response rate, ORR) 則分別為 11.2% 及 0%。對 *nivolumab* 有反應者，其反應持續期 (duration of response, DOR) 中位數為 9.53 個月 (95% CI 6.14-9.82)(表1)，甚至有 17 位病人於試驗

陳立宗 / 國家衛生研究院 癌症研究所
蘇勇暉 / 國家衛生研究院 癌症研究所

終點治療反應仍持續。事後次族群分析 (post-hoc sub-group analyses) 顯示 *nivolumab* 的療效不受 PD-L1 表現量的影響。與治療相關之副作用 (treatment-related adverse events, TRAEs)，若不分等級其發生率在 *nivolumab* 與安慰劑組分別為 43% 及 27%，3-4 級則為 10% 及 4%。*Nivolumab* 造成的副作用大部分可經由治療獲得改善、控制，常見如搔癢、腹瀉、皮疹等。

另一項全球、多中心的第 II 期臨床試驗 *KEYNOTE-059*^{6,7} cohort 1 (n=259)，受試者中有 77.2% 為白種人，結果顯示單獨使用 *pembrolizumab* 其整體客觀反應率為 11.6% (95% CI 8.0-16.1)，若進一步分析 PD-L1 表現與療效的關係，發現 PD-L1 合併陽性評分 (combined positive score, CPS) ≥1% 組的療效顯著優於 PD-L1 陰性組，其客觀反應率分別為 15.5% 及 6.4% (表1)。整體不分等級的 TRAEs 發生率為 60.2%，3-5 級為 17.8%，大部分副作用亦為輕至中度可治療的，常見如疲倦、搔癢、甲狀腺功能低下、食慾減退、貧血、噁心、腹瀉和關節痛。

- 單一使用作為第二、三線治療 (對照組為化療)

第 III 期臨床試驗 *JAVELIN Gastric 300*⁸ 比較 *avelumab* (抗 PD-L1 抗體) 與化療作為晚期胃癌三線治療之療效與安全性，結果顯示 *avelumab* 於患者存活期並未優於化療，整體存活期中位數分別為 4.6 個月及 5.0 個月；無疾病存活期分別

為 1.4 個及 2.7 個月 (表2)，但 avelumab 的安全性優於化療，與治療相關之副作用發生率，不分等級分別為 48.9% 及 74%， ≥ 3 級為 9.2% 及 31.6%。

第 III 期臨床試驗 KEYNOTE-061⁹ 中，PD-L1 CPS $\geq 1\%$ 的患者次族群，使用 pembrolizumab (n=196) 與 paclitaxel (n=199) 者的療效。二組整體存活期中位數分別為 9.1 個月及 8.3 個月 (HR=0.82, 95% CI 0.66-1.03; one side p=0.0421)。因預設的顯著閾值為 one side p=0.0135，故本研究結果未能顯示 pembrolizumab 做為二線治療有顯著優於與 paclitaxel 的結果。無疾病惡

化存活期中位數分別為 1.5 個月及 4.1 個月 (HR=1.27, 95% CI 1.03-1.57)(表2)。出現等級 3-5 TRAEs 比例分別為 14% 及 35%。對 pembrolizumab 有效的患者，其反應持續期長，與化療組之反應持續期中位數分別為 18 個月及 5.2 個月。

• 單一使用或合併化療作為第一線治療

第 III / IIII 期臨床試驗 ATTRACTION-04¹⁰，第一部分為評估 nivolumab 合併第一線化療的可行性。隨機分配受試者使用 nivolumab + SOX (n=21) 或 nivolumab + CapeOX (n=19)，持續治療直到病人出現疾病惡

表 1. 抗 PD-1 抗體單一使用作為晚期 / 轉移性胃癌第三線治療之療效評估

Trial	ATTRACTION-2 ⁵ (phase III, $\geq 3^{\text{rd}}$ Line) Medium follow up:		KEYNOTE-059 ^{6,7} (phase II, $\geq 3^{\text{rd}}$ Line) Medium follow up: 5.8 months		
	8.87 months	8.59 months	Pembrolizumab		
	Nivolumab (n=330)	Placebo (n=163)	All (n=259)	PD-L1 positive (n=148)	PD-L1 negative (n=109)
Survival data (months/95% CI)					
Median overall survival (mOS)	5.26 (4.60-6.37)	4.14 (3.42-4.86)	5.6 (4.3-6.9)	5.8 (4.5-7.9)	4.9 (3.4-6.5)
	HR=0.63, 95%CI 0.51-0.78; p<0.0001				
Median progression-free survival (mPFS)	1.61 (1.54-2.30)	1.45 (1.45-1.54)	2.0 (2.0-2.1)	2.1 (2.0-2.1)	2.0 (1.9-2.0)
	HR=0.60, 95% CI 0.49-0.75; p<0.0001				
Tumor response (%/95% CI)					
Objective response rate (ORR)=CR+PR	11.2 (7.7-15.6)	0 (0-2.8)	11.6 (8.0-16.1)	15.5 (10.1-22.4)	6.4 (2.6-12.8)
	p<0.0001				
Disease control rate (DCR)=CR+PR+SD	40.3 (34.4-46.6)	25 (18.0-33.5)	27.0 (21.7-32.9)	33.1 (25.6-41.3)	19.3 (12.3-27.9)
Complete response (CR)	0	0	2.3 (0.9-5.0)	2.0 (0.4-5.8)	2.8 (0.6-7.8)
Partial response (PR)	11	0	9.3 (6.0-13.5)	13.5 (8.5-20.1)	3.7 (1.0-9.1)
Stable disease (SD)	29	25	16.2 (11.9-21.3)	17.6 (11.8-24.7)	14.7 (8.6-22.7)
Progressive disease (PD)	46	60	56.0 (49.7-62.1)	53.4 (45.0-61.6)	59.6 (49.8-68.9)
Not evaluable (NE)	13	15	2.7 (1.1-5.5)	2.0 (0.4-5.8)	2.8 (0.6-7.8)
No assessment	NA	NA	13.5 (9.6-18.3)	11.5 (6.8-17.8)	16.5 (10.1-24.8)
Median time to response, months (range)	1.61 (1.4-3.0)	NA	2.1 (1.7-6.6)	NA	NA
Median duration of response, months (range)	9.53 (6.14-9.82)	NA	8.4 (1.6+-17.3+)	16.3 (1.6+-17.3+)	6.9 (2.4-7.0+)

化、嚴重副作用或病人決定退出治療。結果顯示 nivolumab 搭配一線化療 (SOX 或 CapeOX) 的耐受性佳，沒有發生因治療導致死亡之案例。二組療效差異不大，nivolumab + SOX 與 nivolumab + CapeOX 的客觀反應率與疾病控制率分別為 67% 及 71%，86% 及 82% (表3)；減少腫瘤負荷 (tumor burden) 比例分別為 90% 及 100%。第二部分則收治無法經手術切除、未曾接受化療及 HER2 陰性者，目前實驗仍在進行中。

第 II 期臨床試驗 KEYNOTE-059 cohort 2¹¹ 則是評估 pembrolizumab 結合 5-FU+cisplatin 之療效 (n=25)，整體客觀反應率為 60%，PD-L1 陽性組的客觀反應率為 68.8%；PD-L1 陰性組的客

觀反應率為 37.5%。有 12% 位病人因化療副作用而終止治療，但沒有病人因免疫相關的副作用 (immune-related adverse effects, irAEs) 而終止治療。Cohort 3¹² 評估單獨使用 pembrolizumab 作為晚期胃癌與胃食道交接處癌之第一線治療 (naïve therapy) (n=31) 的療效：客觀反應率為 25.8%，整體存活期與反應持續期仍未達平均數 (not reached) (表 3)。

結論

根據 ATTRACTION-2 臨床試驗結果，nivolumab 已在日本、台灣與韓國取得晚期胃癌與胃食道交接處癌之三線治療適應症，並進行非亞洲族群的療效評估。Pembrolizumab 也因為 KEYNOTE-059

表 2. 抗 PD-1/ PD-L1 抗體單一使用與化療之療效比較

Trial	JAVELINE Gastric 300 ⁸ (phase III, 3 rd line) Median follow up:10.6 months		KEYNOTE-061 ⁹ (phase III, 2 nd line) Median follow up:8.5 months PD-L1 CPS ≥1%	
	Avelumab (n=185)	Chemotherapy (irinotecan or paclitaxel or BSC) (n=186)	Pembrolizumab (n=196)	Paclitaxel (n=199)
Survival data (months/95% CI)				
Median overall survival (mOS)	4.6 (3.6-5.7)	5.0 (4.5-6.3)	9.1 (6.2-10.7)	8.3 (7.6-9.0)
	R=1.1, 95% CI 0.9-1.4; p=0.81		HR=0.82, 95% CI 0.66-1.03; one sided, p=0.0421	
Median progression-free survival (mPFS)	1.4 (1.4-1.5)	2.7 (1.8-2.8)	1.5 (1.4-2.0)	4.1 (3.1-4.2)
	HR=1.73, 95% CI 1.4-2.2; p>0.99		HR=1.27, 95% CI 1.03-1.57	
Tumor response (%/95% CI)				
Objective response rate (ORR)=CR+PR	2.2 (0.6-5.4)	4.3 (1.9-8.3)	16 (11-22)	14 (9-19)
Disease control rate (DCR)=CR+PR+SD	22.2 (16.4-28.8)	44.1 (36.8-51.5)	NA	NA
Complete response (CR)	0.5	0.5	4	3
Partial response (PR)	1.6	3.8	12	11
Stable disease (SD)	16.2	33.3	NA	NA
Progressive disease (PD)	50.8	31.7	NA	NA
Not evaluable (NE)	27.0	24.2	NA	NA
Median time to response, weeks (range)	12.2 (5.7-17.6)	11.6 (4.3-23.6)	NA	NA
Median duration of response, months (range)	Not determined (1.4-5.5)	5.5 (1.5-7.0)	18.0 (8.3-NE)	5.2 (3.2-15.3)

臨床試驗結果，獲得美國 FDA 及台灣 TFDA 核准，用於腫瘤有表現 PD-L1 (CPS $\geq 1\%$) 的晚期胃癌及胃食道交接處癌之第三線治療。

多項各期臨床試驗正持續探究免疫檢查點抑制劑單一使用或合併療法的療效與安全性，期望能提供晚期胃癌患者治療之新選擇。

參考文獻

1. Ferlay J et al. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386.
2. Bang YJ et al. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
3. Chen Y et al. *Immunol Res*. 2016;64(1):251-259.
4. Choi YY et al. *Yonsei Med J*. 2015;56(5):1177-1185.
5. Kang YK et al. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-2471.
6. Fuchs CS et al. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013.
7. Fuchs CS et al. *J Clin Oncol*. 2017;35 (suppl; abstr 4003).
8. Bang YJ et al. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2052-2060.
9. Shitara K et al. *Lancet*. 2018;392(10142):123-133.
10. Kang et al. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_5).
11. Bang YJ et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):4012.
12. Catenacci DVT et al. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_3).

表 3. 抗 PD-1 抗體單一使用或合併化療作為第一線治療之療效

Trial	ATTRATION-4 ¹⁰ (phase II/III, 1 st Line) Median follow up: 8.3 months		KEYNOTE-059 ^{11,12} (phase II, 1 st Line) Median follow up:	
			12.2 months	14.5 months
	Nivolumab + SOX (n=21)	Nivolumab + CapeOX (n=19)	Pembrolizumab + 5 FU + cisplatin (n=25)	Pembrolizumab (n=31) PD-L1 CPS $\geq 1\%$
Survival data (months / 95% CI)				
Median overall survival, months (mOS)	NA	NA	13.8 (7.3-NE)	Not reached (9.2-NE)
Median progression-free survival (mPFS)	NR (4.4-NE)	7.2 (5.7-NE)	6.6 (5.9-10.6)	3.3 (2.0-6.0)
Tumor response (%/95% CI)				
Objective response rate (ORR)=CR+PR	67 (43-85)	71 (44-90)	60 (38.7-78.9) PD-L1+:68.8 (41.3-89) PD-L1-:37.5 (8.5-75.5)	25.8 (11.9-44.6)
Disease control rate (DCR)=CR+PR+SD	86	82	NA	NA
Complete response (CR)	5	0	NA	3.2
Partial response (PR)	62	71	NA	NA
Stable disease (SD)	19	12	32 (14.9-53.5)	NA
Progressive disease (PD)	10	12	4 (0.1-20.4)	NA
Not evaluable (NE)	5	6	4 (0.1-20.4)	NA
Median time to response, months (range)	2.1 (1.2-4.3)	1.4 (1.2-4.3)	NA	NA
Median duration of response, months (range)	Not reached (NR) (4.3-NE)	5.8 (2.8-NE)	4.6 (2.6-14.4+) PD-L1+:4.6 (3.2-14.4+) PD-L1-:5.4 (2.8-8.3+)	Not reached (range 2.1-13.7+)

4 案例評析

案例 1：晚期肝癌合併 B 型肝炎感染之患者接受 nivolumab 治療之病毒量與肝炎監測及療效評估

黃怡翔 / 臺北榮民總醫院 胃腸肝膽科

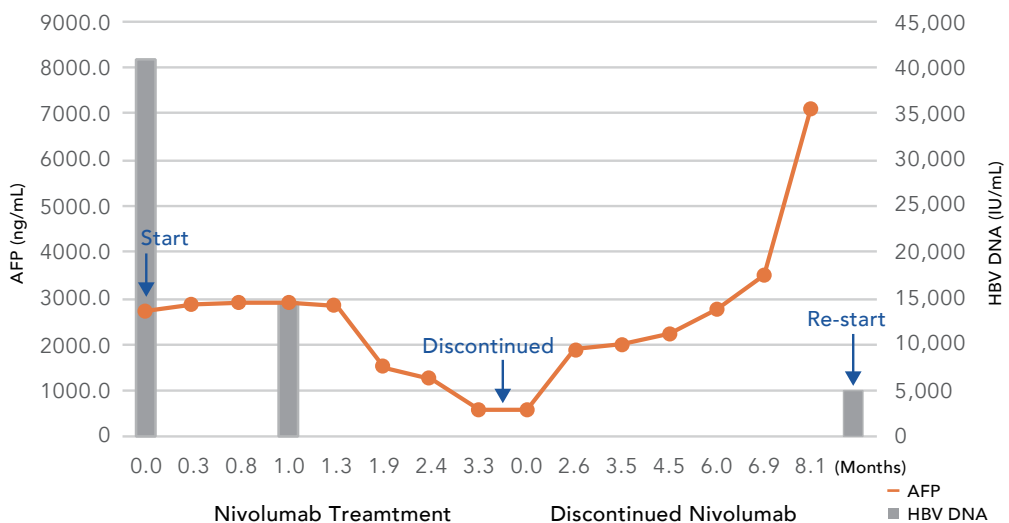
案例背景

40 歲男性病患，患有 B 型肝炎，沒有接受定期追蹤，於 2017 年初就診時被診斷為晚期肝癌，電腦斷層掃描 (computed tomography, CT) 顯示肝臟多處有腫瘤 (S4、S5、S6、S7)，最大的腫瘤為 8.8 公分，已侵犯右肝靜脈且門靜脈血流受阻塞。病患接受栓塞治療 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 4 個月後，發現左側門靜脈也遭受腫瘤侵犯，給予標靶藥物 sorafenib 治療，但因無法接受藥物副作用，而改以 nivolumab 治療。病患在開始 nivolumab 治療之時，胎兒蛋白

(alpha-fetoprotein, AFP) 高達 2,719.18 ng/mL，B 型肝炎病毒量為 35,900 IU/mL，Child-Pugh score 為 A6，但因肝指數正常，沒有達到健保給付的標準，故未接受過抗病毒藥物治療。

開始接受 nivolumab 治療後，AFP 先是略為上升，治療 3 個多月後就明顯下降至 968 ng/mL (圖 1)，期間肝指數 (AST、ALT、膽紅素) 維持正常 (表 1)，沒有出現任何的治療相關副作用，且病毒量下降至 12,000 IU/mL (圖 1)，右上腹的腫瘤顯著縮小 (圖 2)。病患在 nivolumab 治療 8 次後 (約 4 個月)，因經濟因素而暫停用藥，每 3 個月回診一次定期追蹤。停藥後電腦斷層檢

圖 1. 使用 nivolumab 治療，AFP 先是略為上升，治療 3 個多月後就明顯下降為 968 ng/mL；停藥後六個月 AFP 顯著上升。此外，nivolumab 具抗病毒活性



查顯示腫瘤並沒有變大，但 AFP 出現上升趨勢，六個月後最為顯著 (圖1)，與臨床試驗結果相符，停藥後療效約可持續半年¹。停藥後 8.9 個月再次使用 nivolumab 治療，HBV 病毒量剩下 1,280 IU/mL (圖 1)。

案例分析

一般而言，使用 nivolumab 需要觀察大約 2 個月以上的時間，才能判定療效。本案例對於 nivolumab 的治療反應良好，除去經濟因素的考量，會建議持續使用 nivolumab。若在腫瘤還殘存的狀況下停藥，腫瘤還是會有重新生長的可能。

根據 nivolumab 臨床試驗收納標準，B 型肝炎患者應先接受抗病毒藥物治療，將 HBV DNA 維持在 <100 IU/mL，以避免肝炎病毒再活化或發生嚴重肝炎副作

用；C 型肝炎患者則不論病毒量的高低都可以使用 nivolumab¹。本案例並未併用抗病毒藥物，但有頻繁檢測 HBV viral load，每 2-3 個月檢測一次 HBV 病毒量，nivolumab 治療期間肝功能指數維持正常。根據臨床上經驗，B、C 型肝炎患者使用 nivolumab 治療而造成病毒量異常的機率不高，具安全性。但未來使用上還是最好做預防性治療 (prophylaxis)，若沒有做 prophylaxis 也建議密切追蹤病毒量。

肝硬化程度的考量上，Child-Pugh score A6 以內的病患會有較好的存活率，若肝硬化程度為 B7 以上，病患肝功能較差，存活率亦會受到影響。

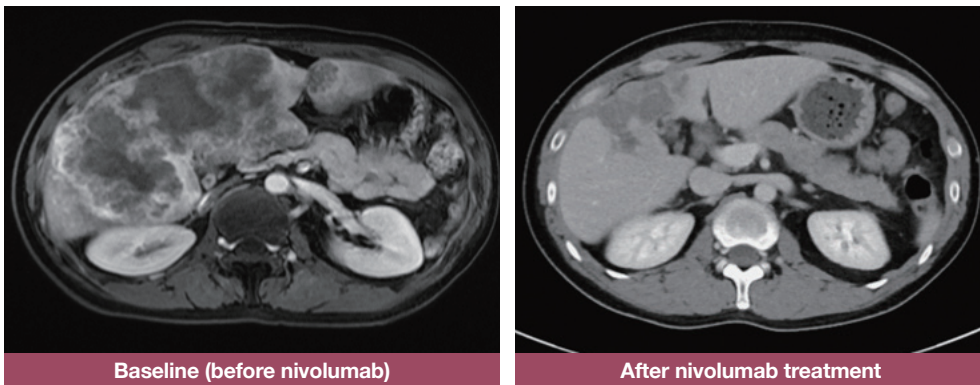
參考文獻

1. El-Khoueiry AB et al. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-2502.

表 1. Nivolumab 治療期間肝指數維持正常

treatment time (months)	0.1	0.3	0.8	1.3	1.9	2.4	3.3	3.5
Albumin (mg/dL)	3.6		3.6		3.6	3.8	3.7	4.3
Total bilirubin (mg/dL)	0.29		0.41	0.29	0.25	0.34	0.39	0.43
ALT (U/L)	56	74	60	56	63	50	37	45
AST (U/L)	88	81	62	49		37	22	33

圖 2. 使用 nivolumab 治療 6 個月，腫瘤顯著縮小



案例 2：晚期轉移性肝癌患者使用免疫治療獲得長期存活及安全性處理探討

侯明模 / 林口長庚紀念醫院 腫瘤科

案例背景

59 歲男性病患，過去有長期喝酒與抽煙習慣，具高血壓及中度脂肪肝病，無慢性 B 型或 C 型肝炎。2014 年 8 月診斷為肝癌第 2 期，予以手術切除。隔年 3 月肝癌復發伴隨腹膜後淋巴轉移，因此開始給予全身性治療 (sorafenib)，治療初期達腫瘤縮小後，疾病保持穩定，開始治療約半年後，因疾病惡化而停止 sorafenib 治療，之後同意接受每兩週一次的 nivolumab 治療並曾合併 4 次 ipilimumab 治療。

病患在輸注 3 次免疫藥物後 (約 1.5 個月)，開始出現療效，腫瘤逐漸縮小 (圖 1)、疾病維持穩定。同時亦出現皮膚搔癢症狀，範圍遍及雙手、雙腿、背、腹部，影響生活品質。經照會皮膚科及病理切片檢查，確定為與免疫治療相關之不良反應 (immune-related adverse events, irAE)，給予局部類固醇與抗組織胺藥膏後症狀明顯緩解，於是持續接受免疫治療。約第 7 次治療後，病人由家人陪同回診，主訴疲憊與怕冷，經照會內分泌科醫師協助處理，並安排血液與核磁共振檢查結果顯示病人出現甲狀功能低下與腦下垂體發炎之現象，給予類固醇及甲狀腺素 2 週後，病患恢復正常狀態，精神及氣色明顯獲得改善 (圖 2)。症狀緩解後，逐漸調降類固醇的劑量，隨後改以補充生理劑量之可體松及持續使用的甲狀腺素，就再也無出現低甲狀腺及低腎上腺之症狀，患者自覺接受免疫治療後明顯改善生活品質，即使出現副作用，在接受適當處置後也能使其獲得緩解，病患持續接受免疫治療第 19

個月後才因為腫瘤變大而停止 nivolumab 治療，之後給予放射線治療，目前疾病仍維持穩定狀態。

案例分析

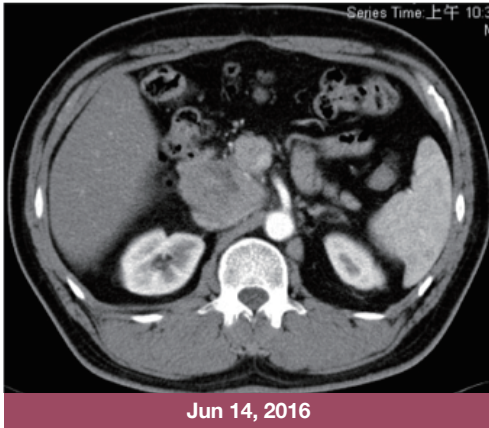
此位晚期肝癌患者本身的營養、體能、肝功能狀態尚佳 (Child-Pugh score A)，其肝癌轉移之病灶，對於免疫治療反應佳。於治療 1.5 個月時，腫瘤逐漸縮小，療效持續長達 19 個月，維持疾病穩定無惡化狀態。在 1.5-2 月左右出現皮膚癢副作用，與臨床試驗結果相符¹，經適當治療後可維持良好的生活品質。在治療期間，出現甲狀腺功能低下與腦下垂體發炎之不良反應，雖然甲狀腺素低下為持續性，但經適當藥物補充仍可得到良好控制，病人主訴接受免疫治療與適當使用局部類固醇和口服甲狀腺素治療後，生活品質獲得改善，可回歸正常上班生活。

對於無法接受局部治療的晚期肝癌患者而言，全身性的免疫治療有機會使病人腫瘤縮小，有利於局部治療，使疾病獲得良好控制。本案例即為一個例子，在使用免疫治療 19 個月期間腫瘤縮小維持疾病穩定，雖然之後出現惡化，但仍可藉由放射線治療使疾病獲得有效控制，使晚期肝癌病人獲得一個長期存活的機會。

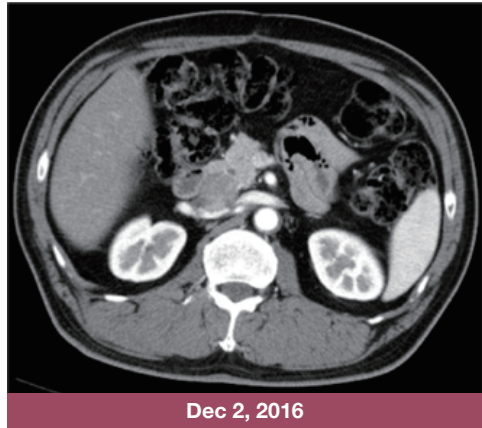
參考文獻

1. Haanen JBAG et al. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.

圖 1. CT scan



Jun 14, 2016



Dec 2, 2016

圖 2. 病人整體表現及眼神於治療前後差異對照



回診當日，病患身穿厚重羽絨大衣，自述近日容易疲倦畏寒且食慾不振，外觀上，臉色蒼白且雙眼呆滯無神，反應略為遲緩；給予適當治療兩週後回診，病患身穿輕薄短袖，自述恢復往日食慾，外觀上，面色紅潤且雙眼有神，精神飽滿面帶笑容。為顯示副作用發生前與適當處置後差異，已取得病患同意張貼其照片

案例 3：免疫檢查點抑制劑治療需要注意可能誘發的關節炎

姜乃榕 / 國家衛生研究院 癌症研究所暨成大醫院內科

案例背景

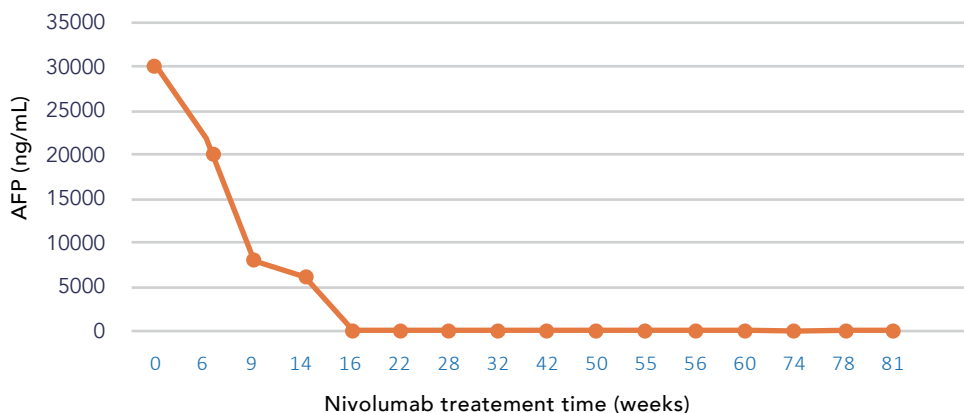
38 歲女性病患，有慢性 B 型肝炎，沒有定時追蹤，因為腹脹與肚子變大而到醫院檢查。2016 年 3 月診斷為肝癌第 3 期 (BCLC stage B)，腫瘤大小為 14 公分。4 月予以救援手術 (salvage operation) 治療，仍有病灶殘留，術後給予肝動脈灌注化療 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)，化療藥物為 doxorubicin + cisplatin。5 月復發，6 月給予肝動脈栓塞治療 (transarterial chemoembolization, TACE) 合併載藥微球 (HepaSphere)，7 月再次給予 HAIC。因病毒量高，同時給予抗病毒藥物治療。病毒量由 1.32×10^2 IU/mL 慢慢下降至目前完全偵測不到，持續抗病毒藥物治療並且每 3 個月追蹤一次。

同年 8 月出現肺轉移，給予 sorafenib 治療，患者對於 sorafenib 耐受性差且治療反應不佳，二線不建議使用 regorafenib。在與患者溝通討論之後，決定嘗試免疫療法，11 月開

始給予 nivolumab 治療， α -胎兒蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 值即顯著下降 (圖 1)，肺部病灶對於 nivolumab 反應良好，於是在手術切除肺轉移病灶後，持續給予 nivolumab 作為維持性 / 輔助性治療，目前已使用將近 2 年。整體來看，在 multimodality 治療下，腫瘤控制穩定。

病患在使用 nivolumab 第 8 個月左右出現右膝關節腫脹、疼痛，行動輕度受限制，會診風濕免疫科，檢測關節液，結果顯示無微生物反應，排除感染之可能。WBC 數值為 $7,540/\text{mm}^3$ (正常值 $<200/\text{mm}^3$)，macrophage/monocyte 比例佔 78%，淋巴球比例佔 21%，懷疑可能為反應性滑膜炎 (synovitis) 或關節炎 (arthritis)。進一步分析自體免疫相關因子，類風濕因子 (RF) 為 <20 IU/mL、C-反應蛋白 (CRP) 為 3.1、補體 C3/C4 為 87/10、紅血球沉降率為 42 mm/hr、與自體免疫相關的抗體檢測：AMA、ANA、ASMA、anti-CCP、anti-nDNA、cardiolipin (IgG 和 IgM)、SmDP/RNP Ab、RPR/VDRL、

圖 1. 經 nivolumab 治療後，AFP 值顯著下降



beta 2 glycoprotein I Ab 皆為陰性。膝關節核磁共振結果顯示關節位置正常 (normal alignment)，但有關節液蓄積。

排除感染與自體免疫疾病後，認為應該是免疫相關之關節炎，給予一次關節內類固醇治療，之後每日使用口服非類固醇消炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)，關節炎控制在可耐受範圍內，目前計劃持續使用 nivolumab，預計使用 2 年後停藥觀察。

案例分析

關節炎不是一個急性、嚴重的副作用，不像肺炎或肝炎棘手，容易被忽略，特別是在年紀大的病人，容易被誤診為退化性關節炎而忽視免疫不良反應的潛在風險。如果患者在治療過程中發生關節疼痛，則需要進一步檢查，應利用排除方式來確定是否為免疫相關之不良反應。

本文中患者因為年紀較輕，當主訴關節腫脹與疼痛時，馬上警覺可能為免疫相

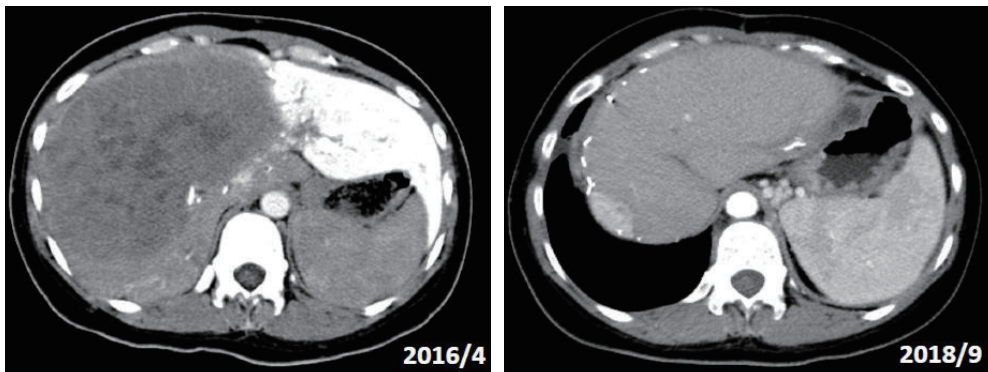
關不良反應，經過檢查排除了痛風性關節炎、類風溼性關節炎、紅斑性狼瘡及感染等關節炎的可能性，最後認為此關節炎是因免疫治療所致的副作用。文獻也指出使用免疫檢查點抑制劑可能出現關節炎之相關副作用¹，一般為輕微症狀，但若沒有及時治療可能影響日常生活能力與品質。本案中的患者發生輕度關節炎，在給予 NSAID 治療及定期復健下，關節炎控制良好，得以持續使用 nivolumab 治療。除了關節炎外，還定時檢測患者之甲狀腺、內分泌、肝臟功能及 HBV、HCV 病毒量。

患者在初次診斷時已為晚期肝癌，肝腫瘤 >10 公分，在適度地運用各種療法下 (包含免疫療法)，目前肝臟無可見的殘存腫瘤 (圖 2)。對於晚期癌症患者來說，適度合併各種療法仍有機會良好控制疾病。

參考文獻

1. Brahmer JR et al. *J Oncol Pract.* 2018;14(4):247-249.

圖 2. 治療前後肝臟電腦斷層影像比較



案例 4：經第三線治療失敗之晚期 / 轉移性胃癌使用 nivolumab 之療效與安全性探討

陳仁熙 / 林口長庚紀念醫院 血液腫瘤科系主任

案例背景

75 歲男性患者，務農為生，向來健康狀況良好，無相關疾病史、無慢性 B、C 型肝炎，因上腹不適、食慾不振、二個月內體重下降 8 公斤，到當地診所就醫懷疑為腸胃腫瘤，2014 年 5 月下旬轉介到本院經上消化道內視鏡檢查 (Esophagogastroduodenoscopy, EGD) 判定為胃癌 (gastric adenocarcinoma)，Bormann type IV，病理報告顯示為 HER2 陰性、分化不良之胃腺癌。電腦斷層掃描 (CT scan) 發現多處肝與淋巴結 (>16 顆) 轉移，癌症指數 (CEA、CA19-9) 偏高。

由於病灶無法手術切除，於是給予第一線化學藥物治療。2014 年 6 月上旬開始使用 modified capecitabine + oxaliplatin，每 2 週為一療程，治療二個月後腫瘤縮小，但在治療約八個月疾病開始惡化，於 2015 年 2 月更換為 paclitaxel 做為二線治療，雖然副作用不大，但治療 3 個月後疾病持續惡化，2015 年 6 月開始第三線化療 cisplatin + mitomycin+ 5-FU，但治療二個月仍無法有效控制腫瘤生長。

此時正逢 ATTRITION-2 臨床試驗招募試驗對象，患者於 2015 年 8 月加入，並在 9 月 1 日開始接受 nivolumab 治療。第一次注射 nivolumab 當晚即出現發燒、疲憊且需臥床等症狀，5-6 天後血色素 (Hb) 突然下降至 6.7 g/dL、糞便有潛血反應，檢查並未發現腸胃道出血，血液培養結果為陰性，給與輸血 1 次及抗生素預防治療，住院一週後上述症狀即緩解、消失。出院後可正常下田工作，並持續 nivolumab 治療，使用 6 週後腫瘤

開始縮小，半年腫瘤縮小超過 30%，達部分緩解 (partial response, PR) (圖 1)，治療期間無其它不良反應發生。病人對於 nivolumab 反應良好，持續治療十三個月後，因疾病惡化退出試驗，病人自費追加一次 nivolumab 治療，但病情急速惡化，腫瘤轉移至肺與頸部淋巴結，並於 2016 年 11 月因呼吸衰竭而死亡。

案例分析

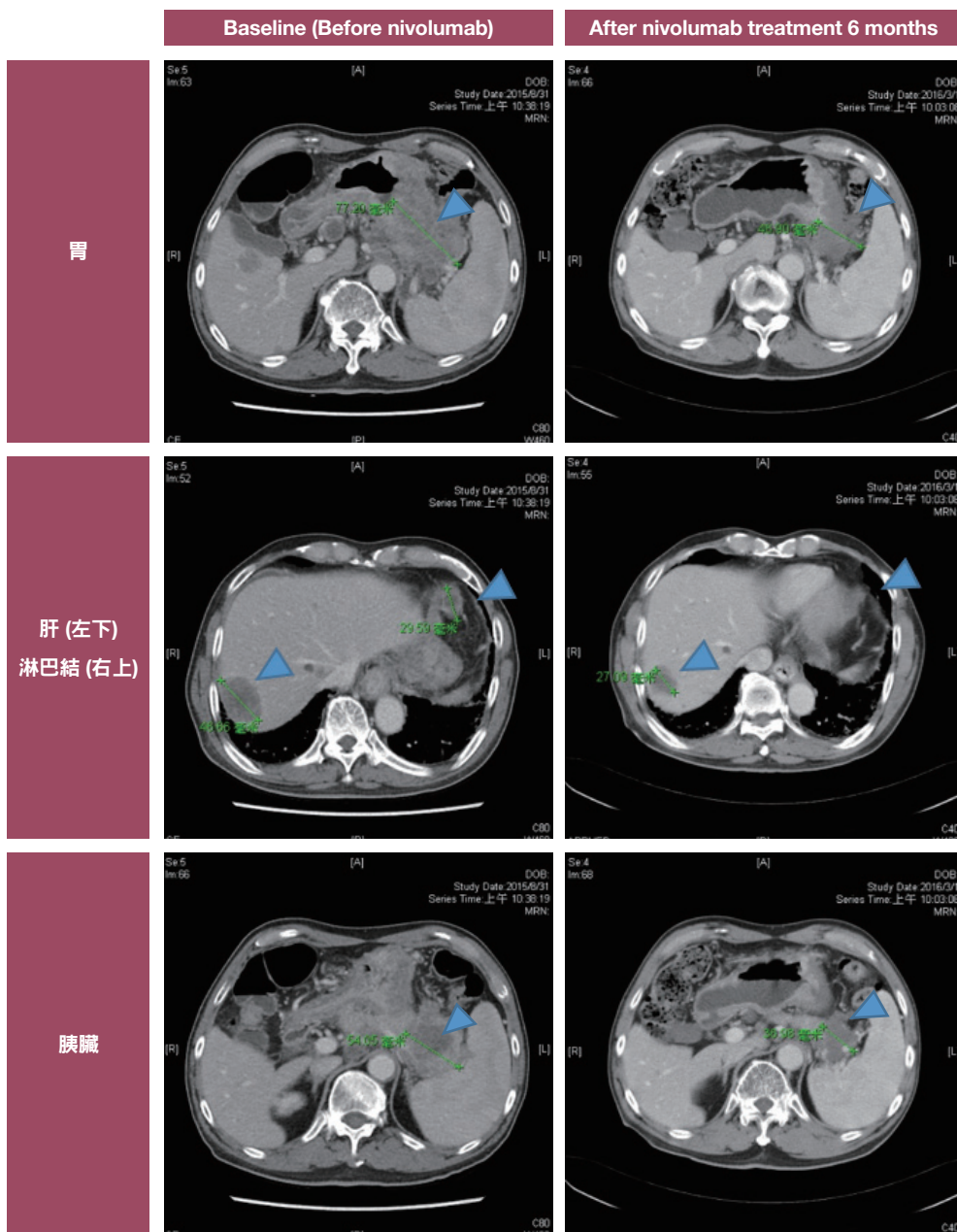
第 III 期臨床試驗 ATTRITION-2 結果顯示，nivolumab 做為晚期胃癌第三線治療，有 11.2% 患者達到客觀緩解 (objective response, OR)，29.1% 疾病穩定 (stable disease, SD)，整體存活期 (overall survival, OS) 中位數為 5.26 個月 (placebo 為 4.14 個月)，1 年存活率為 26.2%¹。目前臨床上仍沒有良好的生物標記可做為免疫治療效果的預測因子。此個案對 nivolumab 反應佳，延長了約 1 年的存活期，生活品質也得到改善，但對於病情突然急遽惡化的原因則無法解釋。

個案在第一次注射 nivolumab 後出現的發燒、疲憊等不適，有可能是 T 細胞被活化後開始毒殺腫瘤細胞所致，血色素降低只出現過一次，之後每次施打後僅出現 1 天即緩解的輕微疲憊感。發燒、疲憊、出血應該為免疫相關之不良反應 (irAEs)。治療初期的不良反應緩解後，患者的腸胃道功能與體力都獲得明顯改善，臨床上也有明確的治療反應，為一個晚期胃癌患者受益於 nivolumab 治療的範例。

參考文獻

1. Kang YK et al. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-2471.

圖 2. 治療前後肝臟電腦斷層影像比較



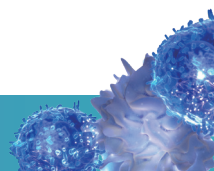
腫瘤縮小比例：

胃部腫瘤由 7.72 cm 縮小至 4.69 cm (39.2%)

肝轉移腫瘤由 4.67 cm 縮小至 2.71 cm (42%)

淋巴結轉移腫瘤由 2.96 cm 至消失 (100%)

胰臟轉移腫瘤由 5.41 縮小至 3.70 cm (36%)



案例 5：Nivolumab 用於骨骼轉移胃癌的療效

陳明晃 / 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部藥物治療科

案例背景

34 歲女性病患，無家族病史與相關病史，因食慾不振、胃悶痛、疲累感、半年內體重減輕等症狀就醫，於 2010 年 1 月診斷為第三期胃癌。手術後，使用輔助性化療藥物 tegafur + gimeracil + oteracil 1 年，之後定期門診追蹤。第一次復發於 2012 年 8 月，轉移至左卵巢，隨即接受摘除；第二次復發於 2013 年 11 月，轉移至右卵巢，摘除右卵巢與子宮並給予 capecitabine + oxaliplatin 治療 1 年，之後因手腳發麻副作用而停藥並定期追蹤。2016 年 8 月因腰背疼痛、腫瘤指數略高而進行 T-spine MRI (thoracic spine magnetic resonance imaging) 檢查，發現頸椎第二節到腰椎第四節有瀰漫性骨轉移，病理報告顯示為轉移性腺癌。

給予 37.5 Gy 的放射性治療合併使用 capecitabine / + oxaliplatin，使用第二次後，出現了 oxaliplatin 引發的遲發性過敏 (皮膚癢、紅疹)，先前手腳發麻症狀也尚未恢復，於是停止化療。患者 HER2 陰性不適用標靶藥物治療；腫瘤基因變異檢測顯示具高度腫瘤突變負荷 (tumor mutation burden, TMB) : 18.9 mutations/megabase，微衛星不穩定性 (microsatellite instability, MSI) 檢測顯示無高度不穩定性，TMB 的結果顯示患者應可受益於 I-O 治療，經病患同意後，決定跳過第二線的紫杉醇，改以 nivolumab 治療，至今共接受 20 次 nivolumab 治療，預計持續使用 2 年。目前，骨骼掃描 (圖 1a)、核磁共振 (圖 1b)、腫瘤指標皆顯示疾病持續維持穩定、沒有惡化情形。在 nivolumab 治療期間，除了因腫瘤骨轉移造成的高

變矮之外，並沒有發生其他副作用。日前病患出現疲累感，懷疑是內分泌相關的副作用，皮質類固醇與甲狀腺功能檢測已排除可能性，目前仍持續用藥及觀察。

案例分析

此案例對於 nivolumab 的療效佳，可能的原因為 (1) 腫瘤的生長速度緩慢，(2) TMB 程度高有利於 I-O 治療，但仍需進一步研究證實，目前沒有生物標記可預估胃癌患者對於 I-O 的療效反應。此外，患者的 22 個基因突變中，CDH1 與 PALB2 突變與瀰漫性胃癌及其它癌症具相關性¹，PALB2 突變可能有利於標靶藥物 (rucaparib、olaparib 等) 之治療，但也需要進一步實驗證實。

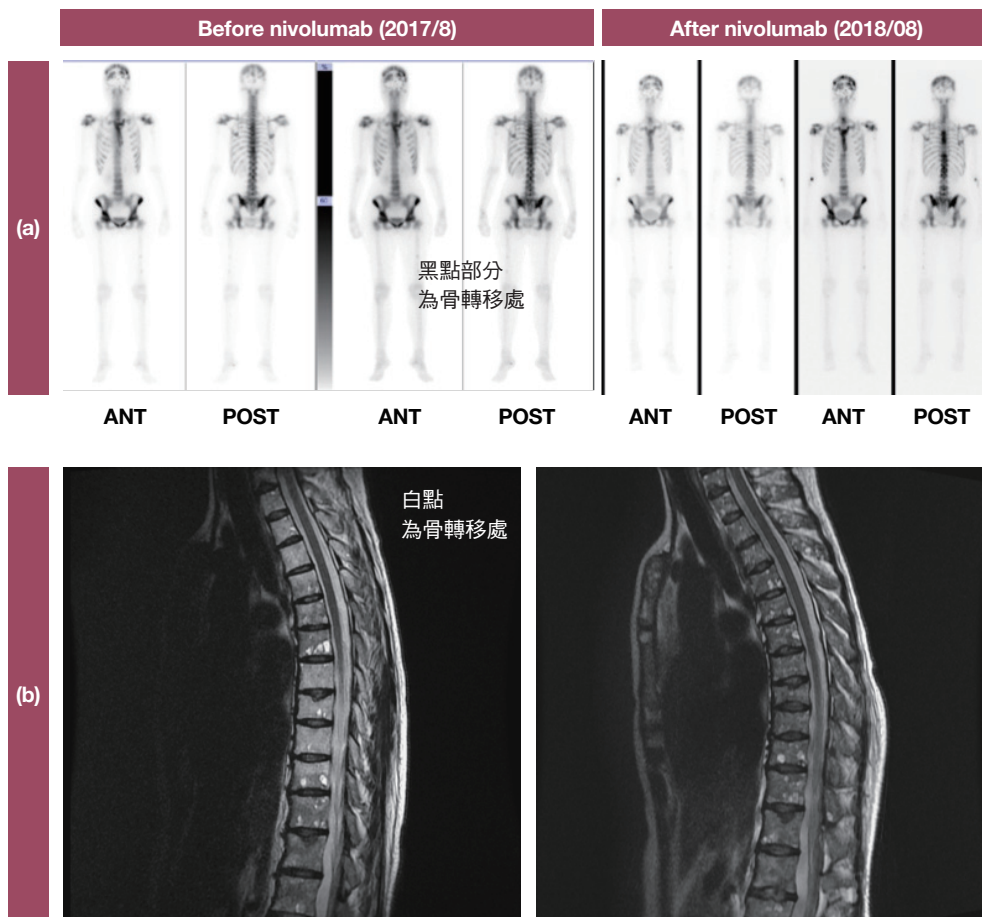
ATTRACTION-2² 試驗結果顯示，nivolumab 的療效不會受到 PD-L1 表現量的影響，故臨床使用上不需檢測 PD-L1，核准的適應症也不受限於 PD-L1 之表現。Nivolumab 已在日本、台灣、南韓取得晚期胃癌第三線治療之適應症，做為晚期胃癌第一線用藥的試驗也正在進行中，預估明年可得知結果。

免疫療法可能會在各器官 (如消化道、腎臟、肺臟、肝臟、內分泌系統、皮膚與神經系統) 引發免疫相關的不良反應 (immune-related adverse events, irAE)^{3,4}。一般會發生在治療後 2 至 3 個月內，但也有可能在停藥之後才發生。Nivolumab 產生第 3 級以上 irAE 的機率小於 10%。此病患至今共接受 20 次 nivolumab 治療，目前沒有任何不良反應，但還是需要密切追蹤，特別是關於內分泌方面的狀況。

參考文獻

1. Fewings E et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(7):489-498.
2. Kang YK et al. *Lancet.* 2017;390(10111):2461-2471.
3. Brahmer JR et al. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-1768.
4. Haanen JBAG et al. *Ann Oncol.* 2017;28 (suppl_4):iv119-iv142.

圖 1. 骨骼掃描 (a)、核磁共振 (b) 顯示經 nivolumab 治療疾病維持穩定



脊椎 C1-C7、T1-T12、L1-L5 和 S1-S4 節多處有骨轉移，有或無遍及後神經弓 (posterior neural arches)，經 nivolumab 治療疾病維持穩定

5 總結

葉坤輝 教授

傳統化療對於晚期或轉移性肝癌治療，病人耐受性與預後皆不佳。以肝癌來說，多數患者有 B、C 型肝炎與肝硬化，因此肝功能與血液像（白血球、血小板等）較差，對於化學治療的耐受度不如一般肝功能正常的癌症病患，全身性化療在肝癌沒有太大的助益。臨床上對於晚期肝癌的治療主要以手術、動脈栓塞為主。2009 年代出現第一個第一線標靶藥物 sorafenib，sorafenib 為一個多激酶抑制劑 (multi-kinase inhibitor)，可抑制腫瘤血管新生與其他多重功能，被證實可顯著延長患者的存活期，但僅約 2.8% 的患者具腫瘤縮小的緩解反應。直到 2017 年之後才陸續有標靶藥物 lenvatinib [第一線]、regorafenib、ramucirumab (α -FP > 400 ng/mL) 以及 cabozantinib [第二線] 的出現，但治療緩解率仍然為個位數¹。而晚期胃癌的治療主要以化療為主，有中上的緩解率，且可延長整體存活期。*HER2* 陽性患者合併標靶藥物 trastuzumab 治療統計上可延長存活期，為目前 *HER2* 陽性病人的建議療法，但台灣病人的 *HER2* 陽性率特別低 (5.0%-6.1%)，臨床重要性有限。第二線的 ramucirumab 併用 paclitaxel 雖統計上延長病人存活，但經濟的負擔巨大，除此之外胃癌標靶治療仍進展有限。整體而言，晚期肝癌 / 胃癌治療方式仍有很大的努力空間 (unmet medical needs)。

近年來免疫檢查點抑制劑，如抗 PD-1 抗體 (如：nivolumab、pembrolizumab) 在晚期肝癌 / 胃癌的治療上有些突破，用於晚期 / 轉移型肝癌的第二線治療有約 20% 患者可以受益^{2,3}。第 III 期臨床試驗 ATTRACTION-2 則是針對胃癌發生率高的

三個亞洲國家—日本、台灣、南韓共同進行的研究，證實了 nivolumab 作為晚期或復發性胃癌 (gastric cancer, GC)、胃食管接合處腺癌 (gastro-esophageal junction adenocarcinoma, GEJC) 之第三線以上治療，可有效改善患者的存活率，客觀反應率 (objective response rate, ORR) 為 11.2%⁵。根據試驗結果 nivolumab 已在日本、台灣與韓國取得晚期胃癌第三線 (或更後線) 治療之適應症。另一項第 II 期臨床試驗 KEYNOTE-059，收治對象僅 13% 為東亞族群，結果顯示 pembrolizumab 作為晚期 GC/GEJC 三線治療，其 ORR 為 11.6%⁶。二項試驗都看出抗 PD-1 抗體對於晚期 GC/GEJC 患者具有臨床效益。此外，在罹患錯配修復缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) / 或高度微衛星不穩定性 (microsatellite instability-high, MSI-H) 之轉移性大腸直腸癌，nivolumab、pembrolizumab 治療反應率佳，ORR 約為 31.1%-32.0%^{7,8}，美國 FDA 已核准此二種藥物作為經化療後仍復發的 MSI-H/dMMR 之轉移性大腸直腸癌之治療。早期小型臨床試驗也看到抗 PD-1 抗體對於晚期食道癌 (鱗狀細胞或腺癌) 具臨床效益 (Phase Ib ORR 為 30%⁹，Phase II ORR 為 10.0%-17.2%^{10,11})，仍待進一步研究。

尋找有效的預測因子，以精確篩選患者，提高免疫治療效果，並使無效的患者免於昂貴的治療費用與副作用負擔，是仍需努力的目標。目前，對於肝癌與胃癌仍然沒有經臨床試驗證實 (valid) 的生物標記 (biomarker)，可以有效預測免疫檢查點抑制劑之療效。免疫檢查點抑制劑之治療反應通常在使用約 6 週後出現，在缺乏有效的生物標記下，可作為一種替代

性 (surrogate) 體內 (in vivo) 評估，以思考是否繼續治療。MSI-H、dMMR、TMB (tumor mutation burden)、PD-L1 在某些癌症中看到與特定藥物之療效具相關性，但對於肝癌與胃癌只能做為學術研究的參考，仍待進一步的臨床試驗證實。

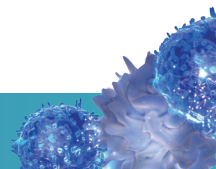
免疫檢查點抑制劑合併其他療法以提高治療效果，也是未來的方向之一。

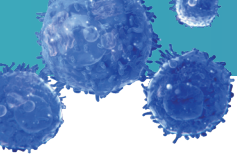
第 I/II 期之臨床試驗結果顯示 atezolizumab 合併 bevacizumab 做為晚期肝癌之一線治療，其 ORR 可達 61%¹² (最新 2018 ESMO 發表 ORR 為 31%¹³)；抗 PD-1 抗體 (nivolumab、pembrolizumab) 合併化療藥物做為晚期胃癌一線治療，小型早期研究 ORR 達 60%-68.4%^{14,15}，但有相當的毒性。第 III 期臨床試驗正持續進行中，期望未來能為晚期肝癌 / 胃癌患者提供治療的新選擇。

雖然免疫檢查點抑制劑在對抗腫瘤有些小突破的進展，但藥物的作用機制會導致持續性的免疫反應，而可能造成自體免疫或免疫相關不良反應，影響多種器官，患者與醫師應隨時保持警覺。為此 ESMO、ASCO、NCCN 對於各器官之不良反應擬定治療指引可做為臨床處置之參考。治療時需密切監控患者任何新出現之副作用，及時給予適當之處置，適時評估治療的風險效益，以提供病人最理想的用藥指引。

文獻來源

1. Llovet JM et al. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-390.
2. Cheng AL et al. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34.
3. El-Khoueiry AB et al. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-2502.
4. Zhu AX et al. *Lancet Oncol*. 2018;(7):940-952.
5. Kang YK et al. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-2471.
6. Fuchs et al. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013.
7. Overman MJ et al. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-1191.
8. Le et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl_15):3514.
9. Doi T et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):61-67.
10. Shah et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl_15):4049.
11. Kudo et al. *Lancet Oncol*. 2017;18:631-639.
12. Stacey Stein et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl_15):4074.
13. Pishvaian MJ et al. Presented at ESMO 2018 (abstract LBA 26).
14. Kang et al. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_5):v209-v268.
15. Bang et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl_15):4012.





Immuno-Oncology

Premium collection for hepatocellular carcinoma and gastric cancer

發行單位及代表人：

- 張文震 林口長庚紀念醫院 免疫腫瘤學卓越中心主任
台灣免疫暨腫瘤學會理事長
- 吳明賢 臺大醫院 內科部主任
台灣消化系醫學會理事長
- 林錫銘 林口長庚紀念醫院 胃腸肝膽科 教授級主治醫師
台灣肝癌醫學會理事長

執行編輯：許朝偉 林口長庚紀念醫院 胃腸肝膽科

編審委員：張文震 林口長庚紀念醫院 免疫腫瘤學卓越中心主任

共同作者，依姓氏筆畫排序：

- 侯明模 林口長庚紀念醫院 腫瘤科
- 姜乃榕 國家衛生研究院 癌症研究所暨成大醫院內科
- 陳仁熙 林口長庚紀念醫院 血液腫瘤科主任
- 陳立宗 國家衛生研究院 癌症研究所
- 陳明晃 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部藥物治療科
- 黃怡翔 臺北榮民總醫院 胃腸肝膽科
- 葉坤輝 臺大癌醫中心醫院 副院長
- 趙毅 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部主任
- 蘇勇曄 國家衛生研究院 癌症研究所

版權所有：2019 © 台灣免疫暨腫瘤學會 / 林口長庚紀念醫院免疫腫瘤學卓越中心



台灣免疫暨腫瘤學會

聯絡地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號
電話：0905-911-325
E-mail：taiwanimmunotherapy@gmail.com
網址：www.tsitc.org.tw



台灣消化系醫學會

聯絡地址：100 台北市中正區忠孝西路一段 50 號
電話：02-2311-9062
傳真：02-2311-4181
E-mail：gest@gest.org.tw
網址：http://www.gest.org.tw/



台灣肝癌醫學會

聯絡地址：333 桃園市龜山區復興街 5 號 6J 胃腸肝膽科系辦公室
電話：0979-459-248
傳真：03-3272-236
網址：http://www.tlcaweb.org.tw/



林口長庚紀念醫院免疫腫瘤學卓越中心

聯絡地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號
電話：03-328-1200 ext. 8475
傳真：03-328-1200 ext. 5109

版權所有。本刊物未經發行者的書面許可，不得進行複製、儲存於可檢索系統，或以任何形式包括但不限於以電子、機械、影印、錄製或其他方式傳送。

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means including but not limited to electronic, mechanical, photocopying, or recording without written permission of the publisher.

台灣必治妥施貴寶股份有限公司與台灣小野藥品工業股份有限公司 贊助
福瑞斯整合行銷 編輯製作



台灣免疫暨腫瘤學會

聯絡地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號

電話：0905-911-325

E-mail：taiwanimmunotherapy@gmail.com

網址：www.tsitic.org.tw



台灣消化系醫學會

聯絡地址：100 台北市中正區忠孝西路一段 50 號

電話：02-2311-9062

傳真：02-2311-4181

E-mail：gest@gest.org.tw

網址：http://www.gest.org.tw/



台灣肝癌醫學會

聯絡地址：333 桃園市龜山區復興街 5 號 6J 胃腸肝膽科系辦公室

電話：0979-459-248

傳真：03-3272-236

網址：http://www.tlcaweb.org.tw/



林口長庚紀念醫院免疫腫瘤學卓越中心

聯絡地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號

電話：03-328-1200 ext. 8475

傳真：03-328-1200 ext. 5109