



台灣免疫暨腫瘤學會

Taiwan Society for Immunotherapy of Cancer

# 癌症免疫副作用 治療指引

Immune-Related Adverse Events  
— Introduction and management guidance

【醫師專家版】



# 前言

感謝出版委員會主委及多位專家醫師審視多個免疫相關副作用的治療指引(NCCN、ASCO、ESMO、SITC)，並多次開會共同擬訂能夠落地在台灣，並實現本學會宗旨，促進免疫治療在台灣安全有效使用於每位病患的目標。本手冊的出版，結合了專家醫師們的意見、智慧與經驗，提供台灣臨床實用、教育用途及保險給付或公共政策制定時的參考，更希望藉此與各個學會交流，促進大家對於免疫治療安全性的關注，提供將來研發更多免疫策略來治療癌症。本手冊呈現許多免疫副作用的治療指引，更特別加入急診、眼科、心臟科等少被強調的部分，希望藉此引起更多科別專家醫師的參與，提供病人更大的安全保障。最後，希望在此免疫治療大爆發的年代，能有更多的人關注未來免疫治療可能帶來的新型副作用，促使免疫治療的蓬勃發展，造福更多的癌症患者。

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





# CONTENTS

第一章、免疫相關不良反應之監測	04
第二章、免疫相關不良反應－心臟	12
第三章、免疫相關不良反應－肺炎	17
第四章、免疫相關不良反應－腹瀉及結腸炎	23
第五章、免疫相關不良反應－胰臟、膽道及肝臟	27
第六章、免疫相關不良反應－腎臟	33
第七章、免疫相關不良反應－神經系統	37
第八章、免疫相關不良反應－肌肉、骨骼及關節	43
第九章、免疫相關不良反應－眼睛	47
第十章、免疫相關不良反應－內分泌系統	53
第十一章、免疫相關不良反應－皮膚	63
第十二章、免疫相關不良反應－血液類副作用	75
第十三章、免疫相關不良反應－疲倦	83
第十四章、免疫檢查點抑制劑引發之輸注反應	87
第十五章、免疫治療再次治療的原則	91
第十六章、急診與免疫相關不良反應	97





# TOPIC 01

## 第一章

### 免疫相關不良反應之監測



# 第一章

## 免疫相關不良反應之監測

馬偕紀念醫院血液腫瘤科 張義芳醫師

免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 從西元 2010 年開始用於癌症的治療以來，十幾年的時間，迅速地取得了數十個適應症，這是前所未有的癌症藥物發展奇蹟。隨著 ICI 藥物的使用經驗累積，它所造成的免疫相關不良反應 (immune-related adverse event, irAE) 也逐漸的為人所熟知跟警惕在心。而 irAE 的發生率則從一開始的個位數百分比到近年的臨床試驗報告有高達 80-90 的百分比。

使用 ICI 藥物之所以會有 irAE，其機轉主要包括有 T 細胞的活性增加、原存在的自體抗體增加、增強了補體介入的發炎反應以及引發了細胞激素的發炎。ICI 藥物與過去用於癌症治療藥物不同的是會引發內分泌系統的不良反應，也有一些不常發生但的確會致命的 irAE 被報導。至今十多年來的經驗累積，我們知道 ICI 藥物導致的 irAE 是全面性的，是可立即發生在輸注時或延緩到 ICI 藥物停用後的幾年。不同的 irAE 與癌別位置、ICI 種類，併用藥物等等有某些程度的相關性。因此要如何監測 ICI 藥物使用的安全性就很重要。

歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 建議：

1. 在 ICI 藥物使用前，應該先做一個基準線的評估，包括病人病史及病人家族史 (如自體免疫疾病)、一般理學檢查、實驗室檢查以及影像檢查。實驗室檢查項目包括全血球計數、肝腎功能、血糖、電解質、LDH、ESR、胰酵素檢測、荷爾蒙軸 (hormone axis) 檢測等 (若只用抗 PD-1/PDL-1 藥物，則只先測甲狀腺功能即可。若含抗 CTLA-4 藥物，則建議做全荷爾蒙軸功能檢測)。
2. 影像檢查，開始接受 ICI 治療前應有含胸腹、骨盆腔電腦斷層掃描以及腦部核磁共振檢查，之後建議電腦斷層掃描每 12 週追蹤一次。腦部核磁共振若在治療前檢查有問題時也該如此。
3. 實驗室檢查的追蹤，以抗 CTLA-4 藥物來說，建議在前 12 週每次注射時都要做監測檢查，然後每 6 週檢查一次直到最後一次注射的三個月。接著每三個月一次

的追蹤檢測。若是使用兩週一次的抗 PD-1/PDL-1 藥物，則建議前 12 週每兩週一次檢測，若無異常則接著每四週檢測一次直到注射最後劑量後的三個月。然後每三個月追蹤檢測一次。若是使用三週一次的抗 PD-1/PDL-1 藥物，則建議每三週一次檢測，直到注射最後劑量後的三個月，然後每三個月追蹤檢測一次。而同時併用抗 PD-1/PDL-1 與抗 CTLA4 藥物，則建議在每次施打前都要做檢測（不論是施打抗 PD-1/PDL-1 藥物或抗 CTLA-4 藥物），之後（單用時）每六週做一次追蹤檢測直到最後一次施打劑量後的三個月，然後再每三個月追蹤一次。

美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 對於 ICI 藥物使用有建議的監測指引（參見表一），可以看出與 ESMO 建議的內容有些不同（例如追蹤頻率）。但是無論是 NCCN 或 ESMO 的監測頻率建議，都是建立在病人之前的檢查是正常的情況下。一旦病人發生了 irAE，就必須依照病人臨床實際需要來做調整。

台灣地區 ICI 藥物的使用已經非常普遍，對於如何監測 irAE，各家醫院雖然有相似的想法，但是卻沒有真正共識整合過。所幸，因為病歷電子化在台灣醫院是常態，所以這些 irAE 的監測也常被資訊化來執行。如台灣北部某家醫學中心對於開處 ICI 藥物時，建議伴隨適當的監測檢查頻率（使用前、每次以及每三個月），對 irAE 做安全性追蹤與紀錄（參見圖一、圖二）。另外，ICI 藥物常與其他抗癌藥物合併使用，所以在記錄 irAE 的同時，也必須登錄併用的其它抗癌用藥，當發生不良反應時，可做不同分類區分（參見圖三）。

總結而言，ICI 藥物是近年來新免疫機轉的抗癌用藥，而使用 ICI 藥物產生的不良反應也是新的議題。如何監測 ICI 藥物使用的安全性是相當重要的，雖然目前對於如何監測 irAE 還沒有絕對的一致性項目，但在病歷電子化記載的要求下，以及對於使用 ICI 藥劑會產生 irAE 的了解跟警惕於心，將來我們應該很快會凝聚出有實證依據的監測共識。

表一、NCCN 對於使用免疫檢查點抑制劑 (ICI) 的監測指引

治療前評估	治療中監測頻率	追蹤異常指標與症狀
<b>臨床上</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>理學檢查</li> <li>病史跟家族史，包含自體免疫疾病以及內分泌或感染疾病等</li> <li>神經學檢查</li> <li>大便習慣 (頻率/稠硬度)</li> <li>感染病篩選 (如 HIV、各類肝炎)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>在每一次做irAE症狀評估時都要做理學檢查。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>根據檢查結果的發現，症狀需要做追蹤。</li> </ul>
<b>影像上</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>橫切影像</li> <li>必要時可做腦部核磁共振</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>視需要，週期性的安排。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>視檢查結果需要追蹤。</li> </ul>
<b>血液檢查</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>全血球數(complete blood count；CBC)</li> <li>綜合代謝套組(comprehensive metabolic panel；CMP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫治療時，每次治療前或每四週一次，然後視需要 6-12週一次。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>如果血糖有升高，需要加測糖化血色素。</li> </ul>
<b>皮膚</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果有皮膚不良反應史，檢查皮膚跟黏膜</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>根據症狀需要追蹤檢查。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>照會皮膚科醫師。</li> <li>監測皮膚病灶範圍型態，照相甚至切片。</li> </ul>
<b>胰臟</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>不需要使用前的檢查</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>如果沒症狀就不需要常規性監測。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>如果有懷疑胰臟炎，就要檢測amylase，lipase，甚至腹部打顯影劑的電腦斷層掃描或核磁共振膽胰道攝影術。</li> </ul>
<b>甲狀腺</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>甲狀腺刺激賀爾蒙跟游離型甲狀腺素</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫治療中4-6週追蹤一次，然後視需要12週一次。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>功能低下: 無症狀，每 4-6週追蹤free T4跟TSH。</li> <li>有症狀者會內分泌醫師，使用甲狀腺藥物，每 4-6週追蹤TSH並排除腎上腺功能不足。</li> </ul>

治療前評估	治療中監測頻率	追蹤異常指標與症狀
<b>腦下垂體/腎上腺</b> • 檢測可體松跟上述甲狀腺功能	• 免疫治療中4-6週追蹤一次，然後視需要12週一次。	• LH, FSH, testosterone(男), estradiol (女), ACTH與可體松。 • 必要時施行 cosyntropin test。
<b>肺部血氧濃度</b> • 如有 ILD, COPD, 或之前有治療相關肺傷害病史者，加做肺功能檢查	• 根據症狀需要追蹤血氧濃度。	• 打顯影劑的胸部電腦斷層掃描，來評估免疫性肺炎，必要時安排切片，支氣管鏡檢查加上支氣管肺泡灌洗檢查(bronchoalveolar lavage, BAL)來鑑別診斷。
<b>心臟血管常規性心電圖</b> • 視個別需要會診心臟科醫師	• 當有異常心電圖或有症狀時，需要定期追蹤檢查。	• 視個別需要會診心臟科醫師。
<b>肌肉骨骼</b> • 有存在病史者做關節功能的評估檢查	• 如無症狀，不必常規性檢查。	• 依據臨床症狀檢測 CRP, ESR, CK • 可會診風濕免疫科醫師。



## 圖一、使用 ICI 藥物需監測之檢驗項目與監測頻率

醫師您好：開立免疫腫瘤藥物所需監測檢驗項目如下，  
請勾選本次欲一併開立之檢驗項目。

Baseline	3 months	Everytime cycle	全選	全不選
<input type="checkbox"/> Anti-HBs	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> CBC, WBC/DC, ...	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
<input type="checkbox"/> Anti-HCV	<input type="checkbox"/> Mg	<input type="checkbox"/> BUN	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
<input type="checkbox"/> Anti-HBV	<input type="checkbox"/> HbA1c	<input type="checkbox"/> Cr.	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
<input type="checkbox"/> NT-proBNP	<input type="checkbox"/> Cortisol	<input type="checkbox"/> AST	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
<input type="checkbox"/> CK	<input type="checkbox"/> Free T4	<input type="checkbox"/> ALT	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
<input type="checkbox"/> Troponin-I	<input type="checkbox"/> T3	<input type="checkbox"/> T-Bil	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
<input type="checkbox"/> C-peptide	<input type="checkbox"/> ACTH	<input type="checkbox"/> Lipase	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
<input type="checkbox"/> Echocardiography	<input type="checkbox"/> GH	<input type="checkbox"/> Sugar	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
<input type="checkbox"/> PET	<input type="checkbox"/> FSH	<input type="checkbox"/> TSH	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
<input type="checkbox"/> EKG	<input type="checkbox"/> LH	<input type="checkbox"/> Na	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
	<input type="checkbox"/> Testosterone	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
	<input type="checkbox"/> PRL	<input type="checkbox"/> Ca	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
	<input type="checkbox"/> Anti-TPO Ab	<input type="checkbox"/> U/A	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
	<input type="checkbox"/> LDH	<input type="checkbox"/> CXR PA View	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
	<input type="checkbox"/> r-GT	<input type="checkbox"/> Free T4	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
	<input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> Amylase	<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選
	<input type="checkbox"/> MRI		<input type="checkbox"/> 全選	<input type="checkbox"/> 全不選

請確認病人是否有自體免疫疾病史？

## 圖二、紀錄發生 irAE 的項目與程度分級

免疫治療相關不良反應 用藥時機：

Skin rash (Dermatitis)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Hepatitis (Transaminitis)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Diarrhea (Colitis)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Pneumonitis	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Hyperglycemia	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Acute Pancreatitis	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Lipase increased	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Serum amylase increased	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Hypophysitis	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Hypothyroidism	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Renal insufficiency	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Anemia	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Thrombocytopenia	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Leukopenia	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Leukocytosis	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Infection	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Immune system disorders - Other, specify	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

圖三、紀錄合併其他治療及 irAE 發生情形

醫師您好，以下為您開立的藥品，請勾選癌症用藥並指定用藥時機，如無癌症用藥請直接按下方「非癌症用藥」按鈕。

	選	藥品代號	
1	<input checked="" type="checkbox"/>	37544	■■■KEYTRUDA*inj 100 mg/4mL (pembrolizumab) vial

用藥時機：

如有癌症用藥，請選擇須帶入動態病例之ICD

	選	ICD10	ICD10NAME	ICD9	ICD9NAME
1	<input checked="" type="checkbox"/>	C4372		1727	MELANOMA OF SKIN,
2	<input checked="" type="checkbox"/>	C4372	Malignant melanoma of left lower	1727	Malignant melanoma of skin
3	<input checked="" type="checkbox"/>	C672	Malignant neoplasm of lateral wall	1882	Malignant neoplasm of

是否有副作用：無 有 尚未評估

合併其他治療：無  
有 化療 標靶 抗病毒 放療 免疫檢查點抑制劑  
類固醇 其他





# TOPIC 02

## 第二章

### 免疫相關不良反應－心臟



## 第二章 免疫相關不良反應—心臟

林口長庚紀念醫院血液腫瘤科 彭夢婷醫師

### 心臟毒性

#### 臨床症狀

可能是胸悶、胸痛、喘、端坐呼吸困難、陣發性夜呼吸間困難或疲勞。約有 23%-63% 比例的患者會合併其他免疫相關副作用，如「肌肉炎」、「重症肌無力」等等，或者其他系統的免疫相關副作用，需謹慎確認！

#### 發生率

發生率 <0.1%，然而真實世界數據則報導過 0.5-3.3% 不等 (參考文獻 1)。

#### 發病時間

81% 發生在治療的前三個月，中位數是在第一劑後第 34 天，案例報告裡一個月內到超過一年都曾發生過。

#### 危險因子

糖尿病、睡眠中止、肥胖 (high BMI, 例如 BMI=29 vs. BMI=26)。

按：心肌炎為 2020 年本學會秋季會之海報競賽投稿件數「最多」的「罕見」的免疫相關副作用。

#### 檢測

- 94% 的心肌炎患者有心肌旋轉蛋白 (Troponin-I) 上升、89% 的患者有心電圖異常。
- 僅有 49% 的患者起始心臟超音波呈現異常，故心臟超音波正常「不能」作為排除條件！
- 46% 的心肌炎患者會有室性心律不整 (Ventricular arrhythmia)、心臟傳導完全阻斷 (complete heart block)、心跳停止或心因性死亡等等的重大心臟不良事件 (MACE, major adverse cardiac events)。

- 14% 的心臟毒性，可能以 Takotsubo cardiomyopathy 表現，其診斷方式由診斷性心導管判定。

### 診斷條件

免疫相關心肌炎為一臨床診斷，任何一個十二週內接受過免疫檢查點治療的患者，只要有上述臨床症狀，佐以心肌旋轉蛋白 (Troponin-I) 上升或心電圖異常者，都需高度懷疑。診斷時需以「心導管」排除急性冠心病、以電腦斷層血管攝影 (CTA) 影像檢查排除肺栓塞，並以「病毒血清學檢查」抽血排除病毒性心肌炎，當心 COVID-19 疫苗造成的心肌炎。可考慮「心臟核磁共振」或／與「心肌切片」輔助診斷，然此兩者非診斷必要條件。

### 抽血

Troponin I or Troponin T, high sensitivity-Troponin I, CPK isoenzyme, NT-pro-BNP/BNP, WBC, ESR, CRP。

按：心臟核磁共振，需病患可平躺超過四十分鐘，且須配合閉氣數十次，需評估臨床疑似免疫相關心肌炎的病人是否能配合檢查。可藉由 T1/T2 影像訊號，評估是否符合「Modified Lake Louise Criteria」。

按：關於心肌切片，一般診斷性心導管，多從橈動脈進入，少數從股動脈進入，照相後若無冠狀動脈嚴重狹窄阻塞則結束檢查，一般大多十五至三十分鐘內結束。但若要執行「心肌切片」，則需再從右頸靜脈穿刺進入，以導管在心室中膈切片。且心肌切片有其風險，需視當時病患配合度、凝血狀況等因素與心臟科醫師討論是否適合做心肌切片。

### 治療準則

- 心肌炎毒性的評估與治療參見下表一（按：若類固醇使用滿一個月以後，可考慮預防性口服 Baktar 撲菌特錠<sup>®</sup> 一天一顆預防 PJP）。
- 若能在到院二十四小時內給予類固醇，可有效降低重大心臟不良事件 (MACE) 的發生。根據一個 126 位免疫相關心肌炎的回溯性分析，在到院 24 小時內、24-72 小時、超過 72 小時給予類固醇，其發生中大心臟不良事件的比例是 7.0%、34.3% 與 85.1%，

且據統計上的顯著性差異 (參考文獻 2)。

- 臨床文獻上，曾報導過緩解的個案，即使已停止免疫檢查點抑制劑 (ICI)，且心臟功能恢復後，心肌炎又再發的案例報告，故須謹慎追蹤。

表一、心肌炎毒性的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	無症狀	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 系列性追蹤心肌酵素與心電圖</li> </ul>	緩解後可使用	無相關建議
2	中度活動時有症狀	<ul style="list-style-type: none"> <li>· WBC, ESR, CRP</li> </ul>	永久停用	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 照會心臟科</li> <li>· 考慮加護病房監測與照護</li> <li>· 脈衝性類固醇治療：1g methylprednisolone 或效價相同之「高劑量類固醇」，給予三到五天，待 Troponin I 正常後，降到 1-2mg/kg prednisolone，再花四到六週 (SITC) 或六到十二週 (NCCN) 的時間逐漸減量至終止類固醇。</li> <li>· 倘若使用類固醇無效，則可以考慮 ATG, MMF, abatacept 或 alemtuzumab 甚至血漿置換。</li> </ul>
3	靜止時有症狀	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 心臟超音波</li> <li>· CTA 排除肺栓塞</li> </ul>		
4	有生命危險症狀需緊急處理	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 心導管排除冠狀動脈疾病</li> </ul>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>· 考慮 Cardiac MRI</li> <li>· 考慮 Endomyocardial biopsy</li> </ul>		

### 急性心臟衰竭的評估與治療

請照會心臟內科醫師處理

按：急性心臟衰竭治療為心臟內科醫師之臨床專業，然何時該給予脈衝性類固醇治療，有時需仰賴臨床醫師與心臟科醫師溝通。

### 血栓栓塞症的評估與治療

免疫檢查點抑制劑是否會引發寫血栓，其因果關係相當難以認定，因癌症本身亦會導致血栓，據統計血栓可見於 4%-20% 的癌症病人。使用免疫檢查點抑制劑的病患，若經診斷確認有血栓栓塞症，則依一般血栓栓塞症治療。

### 參考文獻

1. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*. 2016;375:1457-1467.
2. Lili Zhang, *et al*. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Myocarditis. *Circulation*. 2020;141:2031-2034.





# TOPIC 03

## 第三章

### 免疫相關不良反應－肺炎



## 第三章

# 免疫相關不良反應－肺炎

中山醫大附設醫院腫瘤內科 吳銘芳醫師

### 肺臟不良反應

- 肺炎是不常見卻具潛在嚴重性的免疫相關不良反應 (irAE)。
- 使用抗 PD-1/PD-L1 抗體而發生肺炎的機率，各研究結果不一致，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% versus 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 (參考文獻 1)。
- 發生肺炎的時間範圍為 2~24 個月，中位數約 3 個月。
- 發生肺炎經評估可依症狀分級並給予適當的處置 (參見下表一)。

**表一、肺臟不良反應的評估與治療**

分級	症狀	評估	免疫藥物
<b>1 輕度</b>	沒有症狀	臨床或診斷觀察局限於單一肺葉或<25%的肺實質區。	可考慮暫停
<p><b>處置</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 一週內複檢，若出現新症狀或惡化建議提早複檢：問診和理學檢查、脈搏、血氧飽和度測量(靜態和行走)胸部X光檢查或考慮胸部電腦斷層影像檢查(可不顯影)。</li> <li>• 四週內複檢胸部影像或依臨床狀況檢查。</li> </ul>			
<b>2 中度</b>	出現新症狀或惡化	呼吸短促、咳嗽、胸痛、發燒或需氧量增加。	暫停
<p><b>處置</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 會診胸腔專科</li> <li>• 考慮感染檢查<sup>註1</sup>：痰、血液、尿液微生物培養，血液 HSV CMV IgM IgG 檢測，鼻腔檢體病毒採樣<sup>註2</sup>(respiratory virus, COVID-19 PCR)、小便pneumococcus、legionella 抗原試驗，痰液或支氣管肺泡灌洗液PJP檢測。</li> <li>• 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的可能性，以及支氣管鏡切片檢查。</li> <li>• 考慮胸部電腦斷層影像檢查(顯影，排除肺動脈栓塞)，3-4週內再複檢。</li> <li>• 建議至感染科評估免疫功能與感染，若未完全排除感染風險，可給予經驗性抗生素。</li> <li>• 給予methylprednisolone/prednisone 1-2 mg/kg/day，直到症狀減輕至≤第一級後，逐漸降低用量持續4-6週。</li> <li>• 每3-7天檢查、問診和理學檢查和脈搏血氧飽和度測量(靜態和行走)。</li> <li>• 若給予類固醇48-72小時後無改善，則依照第三級處置。</li> </ul>			

分級	症狀	評估	免疫藥物
<b>3/4 嚴重或 危及生命</b>	嚴重呼吸症狀	包含整個肺葉或>50% 肺實質區域浸潤；自我照顧和日常生活活動(ADL)受限制；第四級肺功能損害危急生命。	永久停用
<p><b>處置</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 住院治療。</li> <li>• 會診胸腔專科及感染專科。</li> <li>• 感染評估：須考慮病患可能會免疫功能低下，檢測項目同第2級的感染檢查建議項目。</li> <li>• 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的可能性</li> <li>• 若未完全排除感染風險，可給予經驗性抗生素。</li> <li>• 給予methylprednisolone 1-2 mg/kg/day 並在48小時內評估療效，然後計畫逐漸減量使用≥6週。</li> <li>• 48小時後若未改善，可考慮加上以下處置： <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 給予靜脈注射 infliximab 5 mg/kg，14 天後評估是否給予第二次劑量。</li> <li>✓ 給予 mycophenolate mofetil (MMF)<sup>註3</sup> 1-1.5g，每天2次，在胸腔科醫師的評估下逐漸減量。</li> <li>✓ 靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)，總劑量為 2g/kg 並依據仿單建議分次投藥。</li> </ul> </li> </ul>			

**註 1**：感染評估可以先驗血液 HSV CMV IgM IgG 做為篩檢，如果抗體陽性懷疑病毒感染，再驗定量分析。

**註 2**：鼻腔檢體病毒採樣可送 FilmArray Respiratory Panel (呼吸道病原體多標的核酸檢測) 健保給付 9800 點。

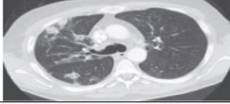
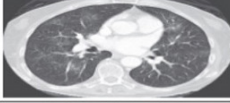
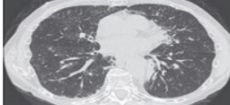
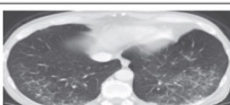
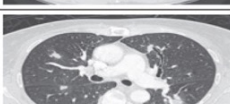
**註 3**：MMF 雖然無法立即改善對類固醇無反應的肺炎，但是它對於難以戒斷類固醇使用的病人，可以有臨床上的好處。

## FilmArray Respiratory Panel

### ( 呼吸道病原體多標的核酸檢測 ) 健保給付 9800 點

- 此 Panel 同時進行下列上呼吸道病毒及細菌的檢測與鑑定：腺病毒、冠狀病毒 229E、冠狀病毒 HKU1、冠狀病毒 NL63、冠狀病毒 OC43、A 型流感病毒 ( 具有血凝素基因 H1、H1-2009 及 H3 的亞型 )、B 型流感病毒、人類間質肺炎病毒、副流感病毒第一型、副流感病毒第二型、副流感病毒第三型、副流感病毒第四型、呼吸道融合性病毒、鼻病毒 / 腸病毒、百日咳桿菌、肺炎披衣菌及肺炎黴漿菌。檢測的結果為檢測到 (Detected) 或未檢測到 (Not Detected)。
- 如果單一檢體中，有兩種以上的物種檢測結果顯示為檢測到 (Detected)，建議再次檢測該份檢體，以確認此多重微生物檢測。

圖一、ICI 治療後誘發肺炎的五種不同的表型

Radiologic Subtypes	Representative Image	Description
<b>Cryptogenic organizing pneumonia-like</b> (n = 5, 19%)		Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms Predominantly peripheral or subpleural distribution
<b>Ground glass opacities</b> (n = 10, 37%)		Discrete focal areas of increased attenuation Preserved bronchovascular markings
<b>Interstitial</b> (n = 6, 22%)		Increased interstitial markings, interlobular septal thickening, peribronchovascular infiltration, subpleural reticular pattern Honeycomb pattern in severe patient cases
<b>Hypersensitivity</b> (n = 2, 7%)		Centrilobular nodules Bronchiolitis-like appearance Tree-in-bud micronodularity
<b>Pneumonitis not otherwise specified</b> (n = 4, 15%)		Mixture of nodular and other subtypes Not clearly fitting into other subtype classifications

J Clin Oncol 35:709-717, 2017

### 參考文獻

- Naidoo J, *et al.* Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol. 2017;35(7):709-717.





# TOPIC 04

## 第四章

### 免疫相關不良反應－腹瀉及結腸炎

## 第四章

# 免疫相關不良反應－腹瀉及結腸炎

台北榮民總醫院腫瘤醫學部 陳三奇醫師

### 腹瀉

#### 發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：11% (1%  $\geq$  3 級)
- 使用 CTLA-4 抑制劑：36% (8%  $\geq$  3 級)
- 使用兩種免疫抑制劑組合：44% (10%  $\geq$  3 級)

腹瀉的產生可能是結腸炎的表現，若腹瀉合併結腸有發炎現象，則判斷為免疫藥物相關的結腸炎，若僅有腹瀉，無腸道發炎的現象，則判斷為免疫藥物相關的腹瀉。

### 結腸炎

**症狀：**最常見的症狀包括腹瀉，疼痛和血便。

**發病時間：**5~10 週。

#### 發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：1% (1%  $\geq$  3 級)。
- 使用 CTLA-4 抑制劑：8% (5%  $\geq$  3 級)。
- 使用兩種免疫抑制劑組合：16% (11%  $\geq$  3 級)。

#### 檢驗

- 糞便乳鐵蛋白 (lactoferrin) 和糞便鈣衛蛋白 (calprotectin) 陽性 ( $>150\mu\text{g/g}$ - 糞便)，但此項檢查目前尚未有足夠證據力。
- 大腸鏡檢：結腸發炎的病灶可能出現在大腸中的多個位置，且可能以多種形態表現。
- 組織學：切片的組織學分析可能顯示慢性、急性或淋巴細胞性的免疫浸潤模式。



### 嚴重併發症

腸穿孔、缺血、壞死、出血、和毒性巨結腸症。

### 罕見併發症

- 新發生的乳糜瀉 (麩質 (麥膠) 不耐受症)，包括十二指腸炎的幾個症狀：腹痛、維生素缺乏、疱疹性皮膚炎、肝指數 (轉胺酶) 升高和全身症狀。
- 診斷：根據血中檢測組織轉麩醯胺酸酶抗體 (tissue transglutaminase IgA, tTG-IgA) 的存在。
- 治療：提供無麩質飲食。

表一、結腸炎的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	沒有症狀或症狀輕微	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全血球計數，綜合代謝檢查，糞便常規檢查，可加驗糞便乳鐵蛋白 (lactoferrin) 及糞便鈣衛蛋白 (calprotectin)</li> </ul>	可考慮暫停	水分補充，止瀉藥物。
2	腹痛，血便或黏液便	同上，增加： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 糞便感染分析 (蟲卵、寄生蟲、困難梭狀桿菌)</li> <li>• 考慮大腸鏡檢查 +/- 切片</li> </ul>	暫停	Methylprednisolone (或等效) 初始劑量：1 mg/kg/天
3	嚴重腹痛，腹膜炎症狀	同上 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 建議大腸鏡檢查 +/- 切片</li> </ul>	暫停	Methylprednisolone (或等效) 初始劑量：1-2 mg/kg/天 建議點滴注射
4	危及生命，須緊急處置	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腹部斷層掃描：當有結腸炎併發症 (如腸穿孔或是毒性巨結腸症) 的症狀或徵象時</li> </ul>	永久暫停	同上

### 類固醇治療療效評估

- 症狀預計會在 1-2 週內改善或緩解。
- 如果症狀穩定 ( $\leq 1$  級或和用藥前一樣) 以及每天接受的類固醇  $< 10\text{mg}$ ，可以考慮加回免疫藥物。

### 類固醇難治性結腸炎

**定義：**在逐漸減少皮質類固醇後腹瀉或結腸炎症狀再次出現，或者在 3-5 天內對皮質類固醇治療沒有反應。

#### 治療：

- 腫瘤壞死因子 - $\alpha$  抗體：應在 0、2 和 6 週，給予 3 劑單株抗體類克 Remicade<sup>®</sup> (infliximab) (5mg/kg) 以治療結腸炎及減少復發的風險。
- 如 infliximab 治療失敗，應在 0、2 和 6 週時，給予 3 劑安潰悠 Entyvio<sup>®</sup> (vedolizumab) 單抗 (300mg)，且須重複的內視鏡檢查及感染檢查 (困難雖狀桿菌和巨細胞病毒)。
- 使用 infliximab 或 vedolizumab 之前，患者必須檢驗 B 肝、人類免疫不全病毒、以及結核菌 (因有結合潛伏或病毒再活化的風險)。



# TOPIC 05

## 第五章

免疫相關不良反應—胰臟、膽道及肝臟

# 第五章

## 免疫相關不良反應－胰臟、膽道及肝臟

台北榮民總醫院腫瘤醫學部 陳三奇醫師

### ■ 胰臟炎

#### Amylase 或 lipase 升高

部分使用 ICI 治療的患者會有 amylase 或 lipase 指數上升的現象，其中超過一半的患者沒有胰臟炎的症狀，診斷為 " 免疫治療引起的 amylase 或 lipase 升高 "，此時可以持續免疫治療，只須持續追蹤指數，並密切監測胰臟炎的症狀。若患者出現腹痛，或影像學有胰臟發炎的變化，則須考慮診斷為免疫治療相關的急性胰臟炎。

**症狀：**上腹痛。

#### 發病時間

從治療到 lipase 達到最高值的時間，約為 146 天 (PD-(L)1 抑制劑)，69 天 (CTLA-4 抑制劑) 及 110 天 (兩種免疫抑制劑組合)。

**發生率：**相當少見 (參考文獻 1)

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：4% ( $\geq 3$  級)
- 使用 CTLA-4 抑制劑：2% ( $\geq 3$  級)
- 使用兩種免疫抑制劑組合：8% ( $\geq 3$  級)

#### 檢驗

Amylase, lipase, CBC, comprehensive metabolic panel (CMP), 腹部電腦斷層掃描。

#### 診斷

需至少符合二個條件 (1) lipase 超過正常值 3 倍 (2) 上腹痛 (3) 影像學變化。

**治療** 參見下表一。

## 預後

- Lipase 上升的程度與急性胰臟炎的程度、預後無關。
- $\geq 3$  級胰臟炎使用類固醇治療似乎沒有較好的預後。
- 預後因子：長時間的 ICI 治療、抽煙史和高血脂症為不良預後因子。在急性胰臟炎期間給予靜脈點滴注射有較好的預後。

表一、胰臟炎的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
2	輕微	amylase, lipase, CBC, comprehensive metabolic panel (CMP), 腹部電腦斷層掃描。	考慮暫停	靜脈點滴注射、止痛藥。
3	中度	同上	暫停	靜脈點滴注射、止痛藥 Prednisolone (或等效) 初始劑量：0.5–1 mg/kg/天，建議點滴注射，會診胃腸專科醫師。
4	嚴重	同上	永久暫停	Prednisolone (或等效) 初始劑量：1–2mg/kg/天，建議點滴注射，會診胃腸專科醫師。

## 類固醇治療療效評估

- 不管有無類固醇治療，約在 50 天左右症狀緩解。
- 若使用靜脈點滴及止痛藥物 3-5 天，急性胰臟炎症狀仍無緩解的患者，可以考慮給予 prednisolone (0.5-1 mg/kg/day) 或同等劑量類固醇，並考慮會診腸胃科專科。

### 類固醇抗性胰臟炎

若急性胰臟炎持續 (>4 週) 或症狀復發的患者，應追蹤腹部電腦斷層掃描以評估急性胰臟炎的可能併發症，並且鑑別診斷其它造成 amylase 或 lipase 升高的病因。

## 膽道炎

### 膽囊炎 / 膽管炎

**症狀：**黃疸、右上腹痛。

**發病時間：**尚不清楚

**發生率：**相當少見，不超過 1-3%。(參考文獻 2)

**檢驗：**total bilirubin、GGT、ALKP 顯著上升，AST、ALT 些許上升。

### 診斷

由於病例數較少，目前的研究尚無法斷定急性膽囊炎 / 膽管炎的發病和與免疫治療的因果關係，但也有報告顯示膽道併發症與 ICI 治療的相關性。(參考文獻 3,4) 鑑別診斷包括膽管阻塞、病毒性肝炎或膽道感染、自體免疫膽管炎、腫瘤轉移浸潤、或藥物 ( 中草藥、酒精或肝毒性之藥物 )，此外，也可以考慮肝臟切片輔助診斷。

### 治療

- 目前對於是否使用類固醇治療尚無共識，因為 ICI 相關的膽道併發症可能較容易出現類固醇抗性，也可以考慮合併其他免疫抑制劑，如 mycophenolate mofetil。
- 建議遵循急性膽囊炎 / 膽管炎的常規治療建議，包括考慮禁食、靜脈點滴補充、抗生素、ursodeoxycholic acid，或引流管治療。
- 應會診肝膽腸胃科醫師，或外科醫師評估治療方式。
- 目前有使用 tocilizumab (IL-6 抑制劑) 成功改善的案例報告。(參考文獻 5,6)

### 參考文獻

1. Abu-Sbeih H, Tang T, Lu Y, Thirumurthi S, Altan M, Jazaeri AA, Dadu R, Coronel E, Wang Y. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):31.
2. Abu-Sbeih H, Tran CN, Ge PS, Bhutani MS, Alasadi M, Naing A, Jazaeri AA, Wang Y. Case series of cancer patients who developed cholecystitis related to immune checkpoint inhibitor treatment. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):118.

3. Kashima J, Okuma Y, Shimizuguchi R, Chiba K. Bile duct obstruction in a patient treated with nivolumab as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a case report. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(1):61-65.
4. Cho JH, Sun JM, Lee SH, *et al.* Late-onset cholecystitis with cholangitis after avelumab treatment in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13(3):e34–e36.
5. Laura Moi, Hasna Bouchaab, Nuria Mederos, Tu Nguyen-Ngoc, Matthieu Perreau, Craig Fenwick, Julien Vaucher, Christine Sempoux, Solange Peters, Michel Obeid. Personalized Cytokine-Directed Therapy With Tocilizumab for Refractory Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cholangiohepatitis, *Journal of Thoracic Oncology*, 2021;16(2):318-326.
6. Corrado Campochiaro, Nicola Farina, Alessandro Tomelleri, Roberto Ferrara, Chiara Lazzari, Giacomo De Luca, Alessandra Bulotta, Diego Signorelli, Anna Palmisano, Davide Vignale, Giovanni Peretto, Simone Sala, Antonio Esposito, Marina Garassino, Vanesa Gregorc, Lorenzo Dagna. Tocilizumab for the treatment of immune-related adverse events: a systematic literature review and a multicentre case series. *European Journal of Internal Medicine*, 2021;93:87-94.

## 肝 炎

**症 狀：**早期通常是無症狀的，或 ALT、AST 數值升高。

**發 病 時 間：**

1-15 週，也可能在數月或數年的延遲後發生。

**發 生 率：**

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：5% (1% ≥ 3 級)
- 使用 CTLA-4 抑制劑：5% (2% ≥ 3 級)
- 使用兩種免疫抑制劑組合：19% (9% ≥ 3 級)

**檢 測：**

每次 ICI 輸注前應檢查 ALT, AST。

**診 斷：**

須排除病毒性肝炎(包括：HBV, HCV, CMV, EBV)，autoimmune hepatitis (可檢測 IgG4, ANA, ASMA, anti-LKM-1, ALC-1, anti-SLA/LP)，其他藥物、酒精造成的肝毒性。

**治 療：**參見下表二。

表二、肝炎的評估與治療

分級	ALT / AST	評估	免疫藥物	處置
1	<3 x ULN or 1.5-3.0 x BV <sup>(註)</sup>	視指數上升的幅度，每 1-3 周追蹤 ALT、AST、bilirubin	可考慮暫停	觀察
2	3-5 x ULN or 3-5 x BV	<ul style="list-style-type: none"> <li>每 3-5 天追蹤指數</li> <li>檢測：ALK-P, PT/INR, bilirubin, iron, CK (鑑別診斷：肌炎/心肌炎), autoimmune hepatitis panel (antinuclear antibody (ANA), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), anti-mitochondrial antibody (AMA), peripheral ANCA (p-ANCA), and anti-smooth muscle antibody (ASMA)</li> </ul>	暫停	考慮 prednisolone 0.5-1 mg/kg/天
3	5-20 x ULN or 5-20 x BV	<ul style="list-style-type: none"> <li>每 1-5 天追蹤指數</li> <li>檢測項目同上</li> <li>考慮腹部掃描，例如 CT、MI。</li> </ul>	暫停	Prednisolone(或等效)初始劑量 1-2 mg/kg/天，建議點滴注射、考慮住院照護，會診肝膽專科醫師
4	>20 x ULN or >20 x BV	<ul style="list-style-type: none"> <li>每天追蹤指數</li> <li>餘同上</li> </ul>	永久暫停	住院照護、考慮肝臟切片，餘同上

註：如果 baseline value (BV) 在檢驗值的正常範圍 (ULN) 內，以 ULN 的倍數作為分級參考；若 BV 超過 ULN，則以 BV 的倍數作為分級參考。

### 類固醇治療療效評估

- ALT/AST 預計會在 3-5 天內改善或緩解，10-14 天後改善至≤1 級。
- ALT/AST 恢復至 ≤1 級後，應在 4-6 週內逐漸減少皮質類固醇。

### 類固醇抗性肝炎

- 定義：在 3-5 天內對皮質類固醇治療沒有反應；ALT 或 AST 在皮質類固醇開始後 10-14 天內沒有改善至≤1 級；在類固醇逐漸減量後肝毒性再次出現。
- 檢驗：
  - 應重新評估肝炎的鑑別診斷。
  - 肝臟切片：用於診斷類固醇抗性的肝炎，以鑑別診斷類固醇抗性的原因。
- 治療：
  - 加上 Mycophenolate mofeti (MMF) (1-2 g，每天兩次)。
  - 其他可以考慮的藥物包括 tacrolimus and antithymocyte globulin (ATG)。
  - 考慮到 Infliximab 具有肝毒性，不用於肝毒性患者。





# TOPIC 06

## 第六章

### 免疫相關不良反應－腎臟

# 第六章

## 免疫相關不良反應－腎臟

雙和醫院血液腫瘤科 謝耀宇醫師

### 腎毒性

#### 發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：1-2%，使用後 3~12 個月出現均有可能。
- 使用 CTLA-4 抑制劑：1-2%，使用後 6~12 週出現。
- 使用兩種免疫抑制劑組合：~5%。
- 3/4 級的發生率約 0.6% (可能低估)。

#### 臨床表現

腎臟表現不外乎 nephrotic syndrome(以蛋白尿表現)或是 nephritis(以血尿表現)或兩者兼具。

- 最常見是兩者兼具的 tubulointerstitial nephritis(TIN)：一半病人表現出三樣症狀：Cr 上升，低度蛋白尿及無菌性膿尿。若無其他合理原因可解釋腎功能異常，則須懷疑 TIN。
- 亦可以腎絲球病變為主要表現，以腎病症候群 (nephrotic syndrome) 表主要表現。
- 若以 nephritic lesion 表現為主，則會出現血尿、Cr 上升或是 subnephrotic proteinuria。

#### 分級

- 以 CTCAE 為主，主要看 Cr 上升的比率。
- 因為相對少的發生率，因此當併用其他療法時，排除其他引起腎毒性的藥物或原因是非常重要的。若發生時，正在使用 NSAID、PPI、利尿劑或是腎毒性抗生素，請記得停藥。若抗生素為目前治療感染之必須，則建議更換其他不影響腎功能之抗生素。

## 相關檢驗或檢查

**一般尿液分析：**必要，但一般尿液分析並無法排除 TIN 的可能。

**尿蛋白定量：**經由單次尿液的尿蛋白與肌酸酐比值。若懷疑腎絲球病變，可由重度蛋白尿證實。

**腎臟切片：**若條件允許建議會診腎臟科醫師執行，特別是當懷疑有其他致病原因時或是以腎絲球病變為主要表現時。

## 治療

- 一般使用類固醇即有效果，若使用類固醇無效可用 Infliximab 或是 MMF。
- 腎絲球病變患者可合併使用對應腎絲球病變之藥物（建議會診腎臟科醫師），治療持續到至  $\leq 1$  級或和用藥前一樣。

**註記：**有鑑於使用免疫檢查點抑制劑（特別是 anti-PD(L)1）可能會因為增強免疫系統因而誘發排斥反應，腎移植病患使用此類藥物必須經過詳細評估且病人需了解後續長期透析之風險。

表一、腎臟毒性的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1 輕微	Cr較基礎值上升1.5-2.0X或是數值上升 $\geq 0.3$ mg/dL	• 尿液分析	可考慮 暫停	• 每3-7天追蹤尿中蛋白與肌酸酐的比值。 • 兩週後無改善建議會診腎臟科。
2 中度	Cr較基礎值上升2.0-3.0X	加上： • 腎臟切片 (類固醇使用前)	暫停	• 會診腎臟科。 • Prednisolone (或等效)初始劑量：0.5-1 mg/kg/天。一週後仍然Gr 2 可加量至1-2 mg/kg/天。

<p><b>3/4</b> <b>嚴重或</b> <b>危及生命</b></p>	<p>Gr3 : Cr較基 礎值上升&gt;3.0X 或是數值超過 4.0 mg/dL Gr4 : Cr較基 礎值上升&gt;6.0X 或是需要洗腎</p>	<p>同上</p>	<p>永久 暫停</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 會診腎臟科。</li> <li>• Prednisolone (或等效)初始劑量： 1-2mg/kg/天。 一週後仍然Gr 3/4 可合併使用下列藥物：</li> <li>✓ Azathioprine</li> <li>✓ Cyclophosphamide (每月)</li> <li>✓ Cyclosporine</li> <li>✓ Infliximab</li> <li>✓ MMF</li> </ul>
--	--	-----------	------------------	--

#### 類固醇治療療效評估

- 症狀預計會在 1-2 週內改善或緩解。
- 治療持續至 ≤1 級或和用藥前一樣，然後在 4-6 週內把類固醇減到每天小於 10mg。

#### 重新使用免疫節點抑制劑

- 當腎毒性回到小於一級時，可以合併類固醇或無類固醇使用。
- 重新開始使用時，應每 2-3 週追蹤肌酸酐。
- 若是從 2-3 級以上的腎毒性恢復後，重新使用應至少間隔 2 個月。在建議永久停用時，若要重新使用需與病人徹底討論效益與風險。
- 若病人副作用進展到需要長期透析時，可考慮繼續使用免疫節點抑制劑，惟需與病人徹底討論效益與風險再行之。

#### 參考文獻

1. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO clinical practiceguidelines. Ann Oncol 2017;28 (suppl 4):iv119-iv142.
2. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2021;39:4073-4126.
3. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, *et al.* Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: A narrative review. Am J Nephrol 2017;45:160-169.
4. Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, *et al.* Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: Update 2020. Kidney360 2020;1:130-140.



# TOPIC 07

## 第七章

### 免疫相關不良反應－神經系統

# 第七章

## 免疫相關不良反應—神經系統

台大醫院腫瘤醫學部 梁逸歆醫師

### 神經學副作用總論

神經學併發症通常在使用免疫治療的前三個月發生，在一篇回溯性研究中指出目前因使用 anti-PD(L)1，anti-CTLA-4，與免疫合併治療而引發神經學併發症的機率分別為 6%、4% 與 12%，但大多數症狀都是非特異性的表現，且絕大部分嚴重程度僅有第一或第二級，嚴重（大於第三級）的神經學併發症總共加起來的發生率低於 1%，而在另一篇單一中心研究中，在 1,834 個使用免疫治療患者追蹤六年後的分析，嚴重程度大於第三級的神經學併發症僅有 28 位 (1.5%)，即使如此，神經學併發症仍然有可能致命或是不可逆，而且症狀往往重疊或是無法區分，也可能同時侵犯周邊神經與中樞神經，舉例來說，重症肌無力與周邊神經病變都會造成肌肉無力，這同時也是肌炎的表現，因此無論嚴重程度，一旦併發神經學副作用，都需照會專家，有眼或眼球侵犯時則需要腦部核磁共振，副作用處置請參照共通之章節，若對高劑量類固醇無效，則可使用 IVIG(總劑量 2g/kg 分五天施行)，或血漿置換(每兩天一療程共 5-7 療程)，或 rituximab 每週 375mg/m<sup>2</sup> 共四週。

### 重症肌無力 (Myasthenia gravis)

- 死亡率高
- 症狀：
  - (1) 肌肉容易疲勞，近端肌肉（例如脖子或肩膀）又比末梢肌肉（例如手指或腳趾）更容易有症狀。
  - (2) 發病於橫膈膜容易造成呼吸衰竭。
  - (3) 影響至眼球肌肉或眼內肌肉等則容易造成眼瞼下垂，複視，甚至臉半癱或吞嚥困難。
  - (4) 常用對重症肌無力的檢測，包括乙醯膽鹼自體抗體以及肌特異酶抗體 (anti-MuSK (muscle-specific kinase) antibodies) 可作為診斷參考，但自體抗體陰性仍不能排除此診斷。

(5) 一個小型回溯型分析發現乙烷膽鹼自體抗體陽性率約三分之二，而肌特異酶抗體僅約 5%。

- 重症肌無力也可能同時合併心肌炎或肌炎。且須與 GBS 的 Miller Fisher 變種做鑑別診斷，因為都會造成上行性肌肉無力以及眼部肌肉侵犯。
- 任何等級的重症肌無力都需要照會神經專科醫師，必須檢測自體抗體，且必須考慮合併肌炎，心肌炎以及甲狀腺功能異常的可能性，肌電圖檢查可用來辨識肌炎的鑑別診斷，此外也可檢測肺功能，尤其是負壓吸力 (negative inspiratory force) 以及肺活量 (Vital capacity)，此外也須進行核磁共振以排除。
- 使用 anti-PD-1/Anti-PD-L1 比 anti-CTLA-4 更容易引發重症肌無力。
- 若併發任何等級重症肌無力則須永久停用免疫治療，並且合併類固醇治療與 IVIG 或血漿置換來治療，並使用 pyridostigmine，需頻繁檢測肺功能，第二級重症肌無力的話需照會神經專科醫師，類固醇劑量可使用 1-1.5mg/kg/ 天，pyridostigmine 起始劑量為 30mg 每天三次，可調整劑量直到最高 120mg 每天四次。
- 第三級以上重症肌無力則需住院甚至加護病房，類固醇須維持，並加上 IVIG 總劑量 2g/kg(0.4/kg/ 天) 分五天施行或血漿置換五天，需頻繁評估肺功能且每日評估神經學檢查。
- 嚴重程度小於第二級的眼肌肉無力需接受 0.5-1mg/kg/ 天之 prednisone 或相當之類固醇劑量。

## 腦炎 (Encephalitis)

- **盛行率**：<1%
- **症狀**：廣泛的神經病變，包括行為改變、意識混亂、記憶混亂、認知失調、言語障礙以及癲癇等。
- 使用 anti-PD-1/anti-PD-L1 單獨治療或合併治療比 anti-CTLA-4 更容易引發腦炎。
- 懷疑腦炎需檢測腦部與腦垂體核磁共振，脊髓液化驗，全方位內分泌檢測，自體免疫腦病變檢查，腫瘤伴隨症候群，全血球分析，感染性腦炎相關 PCR，腦電波，以及甲狀腺功能檢查，此外需經驗性使用抗病毒藥物直到感染性腦炎可以完全排除。
- 自體免疫抗體極少狀況下可以被檢驗出。
- 任何等級的腦炎需要高劑量 methylprednisolone 每日 1,000mg 連續三到五天，並且需考慮 IVIG 或血漿置換。

## ■ 周邊神經病變

- **症狀：**表現變異極大，從細微感覺神經疼痛病變，腦神經病變，以及典型的 Guillain-Barré syndrome(GBS)。
  - (1) 發病初期容易併發下背痛或大腿疼痛。
  - (2) 隨後併發上行性肌肉無力，感覺喪失，以及反射消失
  - (3) 臉半癱或眼外肌的麻痺也可能伴隨發生。
  - (4) 交感神經失調也是常常伴隨的症狀。
- 使用 anti-CTLA-4 單獨治療或合併治療比 anti-PD-1/anti-PD-L1 更容易引發 GBS。
- GBS 或是上行多發性神經根炎 (ascending polyradiculoneuropathy) 可在使用免疫治療後迅速引發，尤其好發在前三個療程。
- 影像學檢查可能會見到神經根顯像增強或是增厚。
- 其他神經病變，例如感覺神經疼痛病變或是腦神經單一神經病變，例如面神經或外旋神經也可能發生，此時需要疼痛治療，疼痛性周邊神經病變可使用神經痛藥物，例如 gabapentin、pregabalin 或 duloxetine。
- 懷疑 GBS 需檢測脊椎核磁共振以排除腫瘤壓迫，脊髓液化驗，肌電圖，神經傳導檢查，血液以及腦脊髓液中抗神經節醣苷 (ganglioside) 抗體。
- 懷疑周邊神經病變需檢測脊椎核磁共振以排除腫瘤壓迫，肌電圖，神經傳導檢查，血液中 B12、B6、葉酸、蛋白質電泳、糖化血紅素、ESR 與 CRP。
- 嚴重程度小於第二級的多發神經病變需接受 0.5-1mg/kg/ 天之 prednisone 或相當之類固醇劑量。
- 一旦併發 GBS 則永久停用免疫治療，並且合併類固醇治療與 IVIG 或血漿置換來治療，需頻繁檢測肺功能。
- 任何等級的 GBS 則需要高劑量 methylprednisolone 每日 1,000mg 連續三到五天，並且需考慮 IVIG 或血漿置換。



## ■ 無菌性腦膜炎 (Aseptic meningitis)

---

- 症狀：頭痛、頸部僵硬、畏光、輕微發燒、噁心。
- 相較於腦炎，腦膜炎通常意識依舊是清楚的。
- 必須謹慎排除感染性腦膜炎以及腫瘤的腦膜轉移作為鑑別診斷。
- 若有頭痛的話則也必須同時排除腦下垂體炎。
- 懷疑無菌性腦膜炎需檢測腦部與腦垂體核磁共振，脊髓液化驗，以及 ACTH/Cortisol，此外需經驗性使用抗生素直到細菌性腦膜炎可以完全排除。
- 使用 anti-CTLA-4 單獨治療或合併治療比 anti-PD-1/anti-PD-L1 更容易引發。
- 嚴重程度不分等級的無菌性腦膜炎，需接受 0.5-1mg/kg/ 天之 prednisone 或相當之類固醇劑量。





# TOPIC 08

## 第八章

### 免疫相關不良反應-肌肉、骨骼及關節



# 第八章 免疫相關不良反應－肌肉、骨骼及關節

台大醫院腫瘤醫學部 陳偉武醫師

## 肌肉發炎 (myositis)

- 嚴重 irAE 比例統計上 <1%，可能發生在 anti-PD1 以及 anti-CTLA4 的治療。但是實際數字可能更高。
- 心肌發炎占有所有嚴重 irAE myositis 的 9%。
- irAE myositis 可能致命的原因包括心肌發炎造成心臟衰竭、呼吸肌肉（包括橫膈膜肌肉）的衰竭。
- 其他肌肉發炎的症狀包括眼睛睫狀肌無法控制瞳孔大小、說話或是吞嚥困難以及四肢肌肉疼痛或是無力。
- Creatinine kinase(CK) 的數值可能會與 myositis 一起增高。但是有些 irAE myositis 不會伴隨著 CK 升高。
- irAE myositis 要持續追蹤，有可能高達 50% 的病患有持續性的 myositis 或有後續的相關併發症。
- 肌肉發炎的評估與治療參見下表一。

表一、肌肉發炎的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	沒有症狀或症狀輕微	• CBC/DC, BCS • Creatinine kinase (CK) • CRP, ESR 以及各種風濕免疫相關指數	可考慮暫停	• 觀察或可考慮口服類固醇或止痛藥物。 • Grade 1 若有合併 CK 上升應視同 grade 2。
2	輕微疼痛合併肌肉無力、局部影響日常生活	同上	可考慮暫停	• 可考慮口服類固醇以及止痛藥物。

<p>3</p> <p>嚴重疼痛及肌肉無力、明顯影響日常生活</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBC/DC, BCS + CK</li> <li>• CRP, ESR以及各種風濕免疫相關指數</li> <li>• 評估是否有心肌發炎、呼吸以及吞嚥肌肉之影響</li> <li>• 照會神經科或風濕免疫科重症肌無力之可能性</li> </ul>	<p>暫停直到至少恢復到Grade 1且已無需使用免疫抑制劑</p>	<p>Methylprednisolone (或等效) 初始劑量：1–2mg/kg/天 methylprednisolone IV or higher dose bolus。也可考慮 plasmapheresis or intravenous immunoglobulin (IVIG)。</p>
<p>4</p> <p>危及生命，須緊急處置</p>	<p>同上</p>	<p>永久暫停</p>	<p>同上。</p>

#### 附註說明

- 如果肌肉無力症況或是 CK 指數 4-6 週內無法改善，應考慮其他免疫抑制劑如 methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil。
- Grade 1 若有合併 CK 上升應視同 grade 2。
- 如果症狀穩定 ( $\leq 1$  級或和用藥前一樣)，可以考慮加回免疫藥物。
- 若有心肌發炎之症狀建議永久暫停。
- Rituximab 有一些使用在 irAE myositis 的經驗，但須注意 rituximab 長時間的對於免疫的生物抑制性。

## 肌肉及骨骼關節的其他副作用

### 肌痛及關節痛 (Myalgia and arthralgia)

- 肌肉與關節疼痛可能是 irAE 症狀，但是其他的藥物治療如化療也有可能造成相關症狀，所以不易區別。
- 因不易鑑別診斷為 irAE 肌痛及關節痛，所以發生率可能在 2% 到 40% 之間。

### 風濕性多肌痛 (Polymyalgia rheumatica, PMR)

- PMR 多為肩膀或是髖骨關節附近的肌肉疼痛以及緊繃症狀。
- 發生時間多為 ICI 開始治療 12 週後。
- 須注意可能合併 giant cell arteritis (GCA) (見後)。

### 口乾症 (dry mouth) 及乾燥症 (sicca syndrome)

- 口腔乾燥也須列入口腔感染當作鑑別診斷。
- 口腔乾燥可能單獨表現也可能合併其他乾燥症症狀如乾眼症等狀況同時出現。
- irAE 會進展到有 Sjogren syndrome 的機會 <1%。
- 從開始治療到有乾燥症症狀的平均時間約為 70 天。
- 一旦有 irAE 有明顯的乾燥症症狀出現，要完全緩解相對困難。

### 血管炎 (vasculitis)

- 各種型態的血管皆有報導過發生免疫不良反應性血管炎。
- 血管炎多發生在開始使用藥物約三個月後。
- Giant cell arteritis(GCA) 與 anti-PD-1 以及 anti-CTLA4 的藥物皆有相關，可能也會合併有風濕性多肌痛。
- 因有可能會造成視力損傷，若有懷疑 GCA 應儘快切片確診並開始類固醇藥物治療。

### 參考文獻

1. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2021;9:e002435. doi:10.1136/jitc-2021-002435



# TOPIC 09

## 第九章

### 免疫相關不良反應－眼睛

## 第九章 免疫相關不良反應—眼睛

林口長庚紀念醫院眼科部 馬惠康醫師

與其他的器官相較，因為使用 ICI 抑制劑而導致的眼部併發症比例雖然較低，但是根據 Mayo Clinic 針對 996 名病患 10 年的追蹤發現，有 2.8% 的病人經歷了眼部的併發症，其中由 Pembrolizumab 所造成者最多，占 43%。最常見的併發症是乾眼症 (佔 57%)，其次是葡萄膜炎 (佔 14%)。在該系列中，絕大部分的眼部併發症皆可被治療而控制症狀，僅有一例全葡萄膜炎的病患必須停止治療 (參考文獻 1)。另外一份根據美國國家癌症研究所資料庫的回溯性研究顯示，在所登錄的 7727 位病人中，有 3.3% 報導了眼部的不良反應 (參考文獻 2)。眼科併發症除乾眼症及葡萄膜炎，其他較罕見之神經眼科併發症，包括視神經病變、眼眶炎症、鞏膜炎、甲狀腺樣眼病、症肌無力樣眼病、眶尖綜合徵、腦下垂體炎和急性視力喪失 (參考文獻 3)。考量實際需要，本文將聚焦於乾眼症及葡萄膜炎。

### ■ 乾眼症

---

乾眼症比例：1-4%

結膜炎比例：0.4-6.7%

在眼表副作用出現之前使用檢查點抑制劑的持續時間差異很大，從幾天到幾個月不等 (參考文獻 4)。考量到乾眼症在中老年人族群的高盛行率，以及使用 ICI 抑制劑之後產生乾眼及結膜炎症狀的時間長短不一，針對病患外眼部的抱怨，宜轉介眼科醫師檢查以釐清究係原有之疾病抑或新增加之併發症。下表一為乾眼症之分級、症狀、檢查以及相對應之處置。



表一、乾眼症的分級與治療

(參考 2007 DEWS II Workshop, Ocular Surf 2007; 5: 65-204)

乾眼症分級	一	二	三	四
不適感、嚴重程度及頻率	輕微、偶發；有環境壓力時才發生	中度偶發性或慢性，有或無壓力時均發生	嚴重、經常或長期存在，無環境壓力時也會發生	嚴重以及/或造成失能，長期存在
視力症狀	無或偶發之輕度疲勞	惱人的、以及/或偶發之影響日常活動	惱人的、慢性的以及/或經常影響日常活動	經常的，以及/或可能造成失能
結膜充血	無到輕微	無到輕微	+/-	+ / ++
結膜染色	無到輕微	多變的	中度到顯著的	顯著的
角膜染色 (嚴重程度 / 位置)	無到輕微	多變的	顯著的、中央	嚴重點狀破皮
角膜/淚液徵象	無到輕微	微量淚液殘留物、淚液層高度降低	絲狀角膜炎、黏液積聚、淚液殘留物變多	絲狀角膜炎、黏液積聚、淚液殘留物變多、角膜潰瘍
眼瞼/瞼板腺	板腺炎不一定有	板腺炎不一定有	經常的	倒睫毛、角質化、眼瞼粘連
淚膜破裂時間 (TBUT)(秒)	多變的	≤ 10	≤ 5	立即的
淚液分泌量 (mm/5分鐘)	多變的	≤ 10	≤ 5	≤ 2
治療(第一級)	去除環境或藥物因子、人工淚液、控制過敏、調整飲食 (Omega-3 脂肪酸)			
治療(第二級)	無防腐劑之人工淚液 / 淚膠、環孢素眼藥水、短期之類固醇眼藥水、淚小管栓塞、口服四環素治療板腺炎			
治療(第三級)	自體血清、濕房鏡、促分泌劑			
治療(第四級)	免疫抑制劑 他命A眼膏 治療性隱形眼鏡手術(眼瞼縫合)			

## ■ 葡萄膜炎 (虹彩炎)

- 使用 ICI 抑制劑 (不分類) 之發生率：3.7%
- 使用 Ipilimumab(CTLA-4 抑制劑)：8.2%
- 使用 Nivolumab(PD-1 抑制劑)：2.5%
- 使用 Pembrolizumab(PD-1 抑制劑)：2.4%
- 使用兩種免疫抑制劑組合 (Ipilimumab 加 Nivolumab)：5.6% (參考文獻 5)

在 ICI 治療後，大多數情況下葡萄膜炎會在 20 天內發病，而使用 CTLA-4 抑制劑比 PD-1 抑制劑治療時葡萄膜炎發病更快。與 CTLA-4 單藥治療相比，CTLA-4 和 PD-1 雙重治療後的葡萄膜炎發作較延遲。葡萄膜炎常見的症狀包括眼紅、痛、畏光、眩光、飛蚊、視力下降等。使用 ICI 抑制劑併發之葡萄膜炎包括前葡萄膜炎與後葡萄膜炎，前者以侵犯虹膜而後者以侵犯玻璃體視網膜為主。一般而言，前葡萄膜炎以眼紅、痛、畏光、眩光等症狀為主；而後葡萄膜炎以飛蚊、視力下降症狀為多。發病速度與所產生症狀有關。急性發病者，通常較易有紅、痛等明顯症狀；如果是慢性發病者，病人就不見得有明顯的不舒服，但視力卻慢慢減退。因此，門診時發病症狀的詳細描述，對葡萄膜炎病因診斷具有相當的重要性，眼睛以外的症狀，如皮膚紅斑與關節炎等，是診斷出病因的重要線索。使用 ICI 抑制劑發生葡萄膜炎之病患，其詳細病史及藥物史對眼科醫師正確診斷至為重要。為排除病患之葡萄膜炎係由其他原因所造成，可利用我國葡萄膜炎專家對逐步診斷葡萄膜炎之共識流程如下表二 (參考文獻 6)。

**表二、台灣葡萄膜炎患者推薦的逐步全身檢查**

步驟 1 <sup>a</sup> 最少的常規檢查	步驟 2 <sup>b</sup> 藉由下列指引之調查： 1. 解剖位置上的分類 2. 臨床或臨床前發現 3. 病史	步驟 3 藉由下列指引之調查： 1. 解剖位置上的分類 2. 臨床或臨床前發現 3. 病史
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ 全血細胞計數(CBC)</li> <li>→ 梅毒螺旋體和非梅毒螺旋體之梅毒檢測(例如，TPPA + RPR)</li> <li>→ 胸部 X 光片</li> <li>→ 紅血球沉降率</li> <li>→ C反應蛋白</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ HLA-B27(若無疱疹感染跡象)</li> <li>→ 弓形蟲之血清學檢查</li> <li>→ 類肉瘤病的胸部CT</li> <li>→ ANA/抗磷脂ANCA(用於單獨的視網膜血管炎)</li> <li>→ CMV/VZV/HSV 的PCR 用於抗類固醇性的前葡萄膜炎或患有復發/慢性前葡萄膜炎但 HLAB27基因檢測陰性)</li> </ul>	<p><b>影像研究</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ 腦部核磁共振</li> <li>→ PET或全身錄掃描</li> </ul> <p><b>組織病理學</b></p> <p>對於類肉瘤病：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ 支氣管灌洗液</li> <li>→ 結膜/淚腺</li> <li>→ 皮膚肉芽腫切片</li> <li>→ VATS/EBUS</li> </ul> <p>對於淋巴瘤：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ 玻璃體切除</li> </ul>

**步驟 1<sup>a</sup>的可選擇性測試：**結核菌素測試、抗核抗體(ANA)、風濕因子(RF)、C3、C4、巨細胞病毒之IgG 或 IgM、單純疱疹病毒和水痘-帶狀疱疹病毒、HLA-B27、HLA-B51、弓形蟲的 IgG 或 IgM。

**步驟 2<sup>b</sup>的可選擇性測試：**血管緊張素轉換酶(ACE)水平，分枝桿菌或普遍病原體的PCR 測試。縮寫：VATS: video-assisted thoracic surgery。EBUS: endobronchialultrasound。

### 參考文獻

1. Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: the Mayo Clinic experience. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(9):1263-1271.
2. Young L, Finnigan S, Streicher H, Chen HX, Murray J, Sen HN, Sharon E. Ocular adverse events in PD-1 and PD-L1 inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002119.
3. Braun D, Getahun D, Chiu VY, Coleman AL, Holland GN, Yu F, Gordon LK, Sun MM. Population-Based Frequency of Ophthalmic Adverse Events in Melanoma, Other Cancers, and After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Am J Ophthalmol*, 2021;224:282-291.
4. Park RB, Jain S, Han H, Park J. Ocular surface disease associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Ocul Surf*. 2021;20:115-129.
5. Michel M, Sun, Scott P, Kelly, Apoorva L, Mylavarapu, BS, Gary N, Holland, Anne L, Coleman, Fei Yu, Stephen Hsu, MS, Flora Lum, Lynn K, Gordon. Ophthalmic Immune-Related Adverse Events after Anti-CTLA-4 or PD-1 Therapy Recorded in the American Academy of Ophthalmology Intelligent Research in Sight Registry. *Ophthalmology*, 2021;128(6):910-919.
6. Hwang DK, Hung JH, Chang YC, Chen CL, Chen SN, Cheng CK, Hwang YS, Kuo HK, Li AF, Lin CJ, Yang CH, Sheu SJ, Lin CP. Step-wise diagnostic approach for patients with uveitis - Experts consensus in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022;55(4):573-580.





# TOPIC 10

## 第十章

### 免疫相關不良反應-內分泌系統



# 第十章

## 免疫相關不良反應－內分泌系統

高雄長庚紀念醫院血液腫瘤科 吳佳哲醫師

### 甲狀腺亢進及甲狀腺低下

#### 甲狀腺低下發生率略高於甲狀腺亢進

##### 甲狀腺低下發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：8%。
- 使用 CTLA-4 抑制劑：3%。
- 使用兩種免疫抑制劑組合：15% (0-2% ≥ 3 級)。

##### 甲狀腺亢進發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：5%。
- 使用 CTLA-4 抑制劑：4%。
- 使用兩種免疫抑制劑組合：15% (0-2% ≥ 3 級)。

##### 致病機轉

- 當甲狀腺賀爾蒙上升，可能發會展出暫時性的甲狀腺亢進，類似甲狀腺炎引發甲狀腺毒症，此時破壞甲狀腺濾泡，隨後有機會變成甲狀腺低下。
- 發生至甲狀腺毒症約 5 週；發生至甲狀腺低下約 10 週。

##### 症狀

- 甲狀腺低下：不耐冷、皮膚乾燥、便秘、體重增加、疲倦。
- 甲狀腺亢進：不耐熱、心悸、失眠、體重減輕、輕微震顫。

##### 檢驗

- 一般建議每 4-6 週驗一次 TSH 和 free T4，即便停止免疫治療後，也建議半年至一年驗一次。
- 亞臨床甲狀腺低下 (subclinical hypothyroidism) 是指 TSH 上升，但 free T4 正常；亞臨床甲狀腺亢進 (subclinical hyperthyroidism) 是指 THS 下降，但 free T4 正常。
- 凡有甲狀腺功能低下，應同時檢測早上 cortisol 以區分是否同時合併腎上腺缺乏。

- 若為甲狀腺亢進，需加驗 anti-thyroglobulin (Tg) Ab 和 anti-thyroid peroxidase (TPO) Ab 來排除甲狀腺炎或是驗 thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TRAb) 和 thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) 來排除 Graves 氏疾病。

## 治療

見下表一及表二。

表一、甲狀腺低下的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>沒有症狀且 <math>10 &gt; \text{TSH} &gt; 4.5 \text{ mIU/L}</math></li> <li>亞臨床甲狀腺低下</li> </ul>	繼續 4-6 週追蹤 TSH 和 free T4	可繼續使用	通常不需要特別處理
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>中度症狀，可維持日常生活</li> <li><math>\text{TSH} &gt; 10 \text{ mIU/L}</math> 但 free T4 正常</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>在調整 levothyroxine 時，每 4-6 週追蹤 TSH 和 free T4</li> <li>一旦經治療，仍須 6-12 個月追蹤一次 TSH 和 free T4</li> </ul>	可考慮暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>照會新代科</li> <li>補充 levothyroxine</li> </ul>
3/4	嚴重症狀、甚至危害生命、無法維持日常生活		暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>照會新代科</li> <li>一旦有黏液水腫發生，就需住院治療</li> <li>同時驗早上 cortisol 以排除合併腎上腺缺乏</li> <li>其餘治療如上</li> </ul>

- 風險因子評估：年紀低於 70 歲、沒有很脆弱、沒有心臟疾病及其他共病，則為無風險因子。
- 若無風險因子，levothyroxine 起始劑量可以用理想體重計算，劑量為 1.5-1.6mcg/kg/d。
- 若有風險因子，levothyroxine 起始劑量可以用比較低劑量開始，例如 25-50 $\mu$ g 開始。
- 服用 Levothyroxine 時，每 4 至 6 週追蹤 TSH，根據其 TSH 數值調整劑量，以達到 TSH 於正常數值範圍。
- TSH 上升時，可能正在甲狀腺炎的恢復期，若無症狀且 free T4 在正常值，可以先追蹤；若有症狀或是惡化，則可以根據第二級方式治療。
- 治療時若發生 TSH 降低，可能是治療過頭或是甲狀腺功能正在恢復，可以考慮減少劑量或是停止補充，並密集追蹤。

表二、甲狀腺亢進的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	沒有症狀或症狀輕微	繼續 2-3週追蹤TSH和free T4	可繼續使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 乙型阻斷劑來緩解症狀</li> <li>• 若甲狀腺毒症持續 6 週以上，則考慮照會新代科做後續評估</li> </ul>
2	中度症狀，可維持日常生活		可考慮暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 照會新代科</li> <li>• 乙型阻斷劑來緩解症狀</li> <li>• 適當的補充水分</li> <li>• 若甲狀腺毒症持續 6 週以上，則考轉介新代科做後續治療</li> </ul>
3/4	嚴重症狀、甚至危害生命、無法維持日常生活		暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 照會新代科</li> <li>• 乙型阻斷劑來緩解症狀</li> <li>• 適當的補充水分</li> <li>• 考慮住院治療</li> </ul>



- 甲狀腺毒症通常會自癒，一般來說是不需要使用抗甲狀腺藥物 (methimazole，propylthiouracil) 治療，但有 50-90% 會進展到甲狀腺低下，此時則照甲狀腺低下治療。
- 若有甲狀腺亢進合併症狀或是高的 free T4，可以給乙型阻斷劑 propranolol 10-20 mg q4-6h。若同時有慢性阻塞性肺病或是氣喘，可以改給 atenolol 或是 metoprolol
- 甲狀腺炎通常是自癒性，且一開始甲狀腺亢進通常在數週內會緩解，通常會回復至正常或是原發性甲狀腺低下。若持續甲狀腺低下或有症狀，則照上述甲狀腺低下治療。
- 若診斷為 Graves 疾病時，則須早日轉介至新代科。

## 原發性腎上腺缺乏

### 發生率

- 使用 PD-(L)1 或 CTLA-4 抑制劑：1%。
- 使用兩種免疫抑制劑組合：5%。

### 症狀

非特異性。包含噁心、胃口差、體重減輕、疲倦、頭暈目眩、低血糖或低血壓。

**發病時間**：約 10 週。

### 檢驗

- 抽血：檢驗早上 ACTH 及 cortisol，通常會呈現很高 ACTH 及低 cortisol。
- 若早上 cortisol 為介於 3-15  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，則考慮做 ACTH 刺激試驗。
- 若是採取隨機血清 cortisol，其數值若小於 25  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，則要考慮是腎上腺缺乏。
- 監測血型動力學，以提早診斷腎上腺危象。

### 嚴重併發症

- 腎上腺危象：主要因嚴重缺乏 cortisol，造成低血壓、低血糖、意識混亂等症狀，會造成死亡。除了補充 hydrocortisone 及積極給予水分，並須照會新代科。

### 治療

見下表三。

表三、腎上腺缺乏的評估與治療

分級	症狀	免疫藥物	處置
all			<ul style="list-style-type: none"> <li>照會或轉介至新代科</li> <li>衛教病人如何自我照護</li> </ul>
1	沒有症狀或症狀輕微	可考慮暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hydrocortisone 15-20 mg/day 作為起始劑量，若有症狀可增加至 30mg</li> <li>若造成醫源性 Cushing 症候群症狀，則減少維持劑量</li> </ul>
2	中度症狀，可維持日常生活	可考慮暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>評估是否住院、補充水分及支持療法需求</li> <li>若有急性症狀可給予皮質類固醇 (Hydrocortisone 30-50 mg/day 或是等量 prednisone)</li> <li>約 2 天後可以嘗試減少劑量至維持劑量</li> </ul>
3/4	嚴重症狀、甚至危害生命、無法維持日常生活	暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>需住院治療，給予生理食鹽水補充 (至少 2L)，並給予壓力性類固醇 hydrocortisone 50-100 mg q6-8h 作為起始劑量</li> <li>約 5-7 天後可嘗試降低至維持劑量</li> </ul>

- 原發性或次發性腎上腺缺乏，可以透過 ACTH 及 cortisol 相關性來區別。若為低的 ACTH 及 cortisol 時，可以當作因腦下垂體炎造成次發性腎上腺缺乏治療之。
- 當使用 hydrocortisone 時，通常 2/3 劑量在早上給予，1/3 劑量在中午給予。使用長效型 prednisone 相較於短效型 hydrocortisone，會帶來比較高劑量過高的風險。

## 腦下垂體炎

### 發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：1% (0% 3 級)。
- 使用 CTLA-4 抑制劑：4% (2% 3 級)。
- 使用兩種免疫抑制劑組合：9-11% (10% ≥ 3 級)。

**發病時間**：約 76 天 (11 週)。

### 症狀

- 頭痛、視力異常、疲倦、噁心、嘔吐、無力、性腺激素缺乏 (包含性慾降低及勃起困難)
- 若症狀為多尿、多渴且高血鈉時，需考慮是否為比較罕見的尿崩症，且通常轉移造成較常見。
- 若有頭痛或視力異常時，同時需和腦轉移、腦膜轉移、腦血管疾病鑑別診斷。
- 最常見的是 ACTH 缺乏引發的次發性腎上腺缺乏。

### 檢驗

- 一般先檢驗 ACTH、早上 cortisol、TSH、free T4 和電解質。一般會呈現低 ACTH、低 cortisol、低 TSH、低血鈉以及一些腦下垂體賀爾蒙異常。
- 當低 TSH 且正常或是稍低 free T4，需抽 ACTH 和早上 cortisol 以辨別是否為腦下垂體炎。
- 若早上 cortisol 為介於 3-15  $\mu\text{g/dL}$ ，則考慮做 ACTH 刺激試驗。
- 若 ACTH 及早上 cortisol 呈現偏低，需加驗 TSH、free T4、性賀爾蒙以評估腦下垂體炎的可能性。
- 若有疲倦、性慾降低、情緒改變，男性可以驗 LH 和 testosterone，女性驗 FSH 和 estrogen。
- 影像學：包含腦下垂體的腦部核磁共振，以鑑別腦下垂體轉移或是其他腦轉移。

### 治療

見下表四。

表四、腦下垂體炎的評估與治療

分級	症狀	免疫藥物	處置
all			<ul style="list-style-type: none"> <li>照會或轉介至新代科。</li> <li>衛教病人如何自我照護。</li> </ul>
1	沒有症狀或症狀輕微	可考慮暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>若腎上腺缺乏，給予 hydrocortisone 15-20 mg/day。</li> <li>若甲狀腺低下，則給予 levothyroxine，治療目標 free T4 至正常值，並定期追蹤 free T4 以調整劑量。</li> <li>若性腺低下，可以根據臨床需求且無禁忌症，可補充 Testosterone 或 estrogen。</li> </ul>
2	中度症狀，可維持日常生活	可考慮暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>評估補充水分和賀爾蒙必要性，其原則如同第一級治療。</li> <li>當核磁共振呈現水腫或是視交叉壓迫，則給予口服脈衝類固醇 prednisone 1mg/kg/day，約 1-2 週後可視情況調降至生理維持性劑量，約 prednisone 5mg。</li> </ul>
3/4	嚴重症狀、甚至危害生命、無法維持日常生活	暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>需住院治療。</li> <li>若有尿崩症，則給予生理食鹽水(至少 2L)或是監測水平衡。</li> <li>給予壓力性類固醇，起始劑量為 hydrocortisone 50-100 mg q6-8h。</li> <li>其餘治療如同上面。</li> </ul>

- ACTH 刺激檢驗可能有偽陰性，若臨床仍無法確診，可以先給予賀爾蒙治療，並 3 個月後再檢測其必要性。
- 針對輕症或中度症狀病患使用類固醇時，考慮早日降低劑量，主要是因為有文獻報導高劑量會降低存活機率。
- 若病患因其他免疫造成副作用而服用高劑量類固醇時，也是有可能會造成腎上腺缺乏。若病人罹患腎上腺缺乏且無其他賀爾蒙缺乏時，當類固醇降低至維持劑量三個月後，應評估是否有影響到內分泌系統。
- 早上 cortisol 會受到類固醇治療影響，若需要評估賀爾蒙功能，可以先暫停使用 hydrocortisone 24 小時再來評估，其他類固醇則可能要更久的時間。

## 糖尿病

免疫檢查點抑制劑相關糖尿病發生率：1

症狀：多尿、易渴、體重減輕及疲倦。

發病時間：任何時候。

### 嚴重併發症

症狀：異常口渴、頻尿、全身無力、嘔吐、意識混亂、皮膚乾燥、口乾。

### 檢驗

- 可在一開始及治療中定期監測血糖，並根據其病況來做調整。
- 若有以下任一項，則需考慮是否為第一型糖尿病，並評估酮酸中毒。
  - ◆ 新發高血糖且  $>200$  mg/dL。
  - ◆ 隨機血糖  $>250$  mg/dL。
  - ◆ 本有第二型糖尿病且血糖  $>250$  mg/dL。
- 若剛診斷免疫檢查點抑制劑相關糖尿病，應該同時驗 HbA1c、C-peptide、autoantibody( 麩胺酸脫羧酶抗體，GAD-Ab) 測、抗胰島細胞自體抗體 (islet cell autoantibody, ICA) 及胰島素抗體 (insulin autoantibody, IAA)。
- 若懷疑免疫造成糖尿病，應該加驗尿液或血清酮酸。

### 治療

見下表五。

表五、糖尿病的評估與治療

分級	症狀	免疫藥物	處置
all			<ul style="list-style-type: none"> <li>轉介至新代科。</li> <li>衛教病人對於低血糖的應對、運動、碳水化合物計算。</li> <li>飲食及生活型態衛教調整。</li> </ul>
1	<ol style="list-style-type: none"> <li>沒有症狀或症狀輕微</li> <li>空腹血糖 &gt; 160 mg/dL 沒有免疫相關糖尿病的證據</li> </ol>	可繼續使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>若為新發第二型糖尿病則可給口服藥物治療，若是惡化則需積極治療。</li> </ul>
2	<ol style="list-style-type: none"> <li>中度症狀，可維持日常生活</li> <li>空腹血糖介於 160-250 mg/dL</li> </ol>	可考慮暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>若為免疫相關的糖尿病則立刻照會新代科，且用胰島素作為起始治療。</li> <li>若有酮酸血症、治療不穩定或是免疫相關糖尿病則住院治療，並暫停免疫藥物。</li> </ul>
3/4	<ol style="list-style-type: none"> <li>嚴重症狀、甚至危害生命、無法維持日常生活。</li> <li>G3：血糖介於 250-500 mg/dL G4：血糖 &gt; 500 mg/dL</li> <li>酮酸血症</li> </ol>	暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>住院治療酮酸血症，水分及電解質補充及胰島素給予。</li> <li>照會新代科。</li> <li>可以用胰島素作為治療。</li> </ul>

- 任何時候都可以考慮用胰島素作為起始治療，其劑量為 0.3-0.4 U/kg/d。
- 可將整天胰島素劑量一半分成三次來針對三餐飯後，另外一半則用一天施打一次長效型胰島素，此方法需要病患一天監測血糖 4 次或是更多。
- 滑尺度胰島素注射法 (sliding scale insulin) 可以針對測量的血糖做調整。
- 類固醇會讓血糖上升，胰島素的劑量需要根據類固醇治療稍做調整。



# TOPIC 11

## 第十一章

### 免疫相關不良反應-皮膚



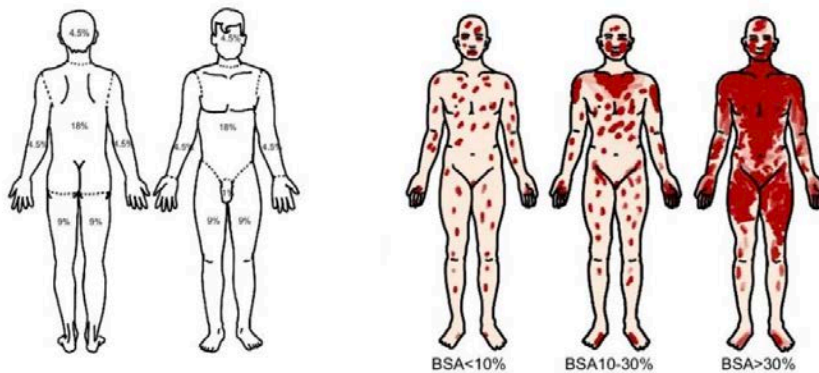
# 第十一章

## 免疫相關不良反應－皮膚

撰寫：林口長庚皮膚部 吳吉妮醫師

審稿：林口長庚皮膚部 鐘文宏教授、陳俊賓醫師

皮膚副作用是最常見的免疫治療相關不良反應 (irAE)，發生率依免疫治療藥物之不同而有差異，是最早發生的不良反應之一，依照 CTCAE 5.0 嚴重度主要是依照影響到的體表面積大小 (body surface area, BSA) 來區分 (參見圖一)。



圖一、體表面積的大小是將身體表面積估為一百等份，再將身體各部位所佔相對面積劃分為數個 9%，會陰部為 1%，依此估算，便可計算出發生 irAE 的面積。(改編自參考文獻 1, 2)

### 皮膚紅疹 (rash)

#### 紅疹型態

包括斑丘疹 (maculopapular rash/ morbilliform rash)、濕疹 (eczema) 或異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、苔蘚樣疹 (lichenoid rash)、水泡病 (blistering disorders)、搔癢 (pruritus) 等。



### 發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：10% (<1% ≥ 3 級)
- 使用 CTLA-4 抑制劑：23% (1% ≥ 3 級)
- 使用兩種免疫抑制劑組合：41% (5% ≥ 3 級)

發病時間：2-5 週

斑丘疹的評估與治療參見表一

皮膚紅疹常伴隨搔癢

## 搔癢 (pruritus)

---

**臨床表現：**很常見，可伴隨其他皮膚不良反應發生，也可單獨發生 (50%)

**發病時間：**4-6 週或以上

### 發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：15% (0% ≥ 3 級)
- 使用 CTLA-4 抑制劑：25% (1% ≥ 3 級)
- 使用兩種免疫抑制劑組合：34% (2% ≥ 3 級)

搔癢的評估與治療參見表二

## 白斑 (vitiligo)

---

### 發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：6-9% (0% ≥ 3 級)
- 使用 CTLA-4 抑制劑：1-9% (0% ≥ 3 級)
- 使用兩種免疫抑制劑組合：6-11% (0% ≥ 3 級)

需注意防曬，一般不需要治療

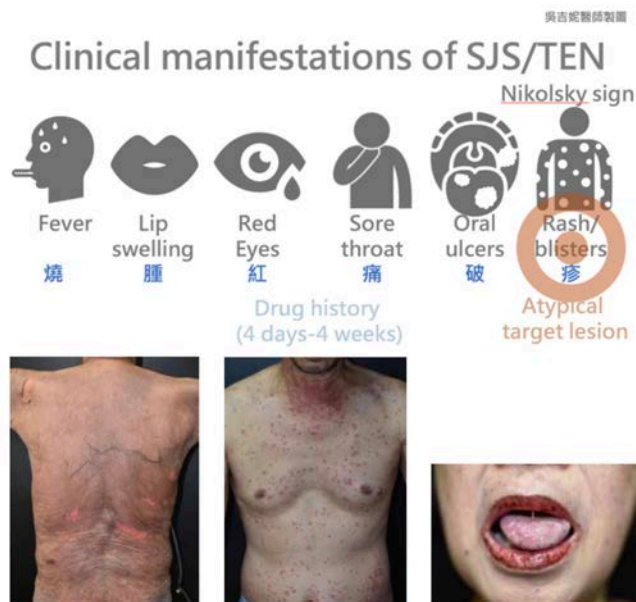
## 其他較少見之皮膚不良反應

### 型態

包括天皰瘡 (pemphigus)、類天皰瘡 (bullous pemphigoid)、苔蘚樣疹 (lichenoid rash)/ 乾癬樣疹 (psoriasisiform rash)/ 異位性皮膚炎樣疹 (atopic dermatitis)、史蒂文生－強生症候群 / 毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson syndrome, SJS / toxic epidermal necrolysis, TEN)、DRESS 症候群。

## 嚴重藥物不良反應 (SCARs) 的重要臨床表現：

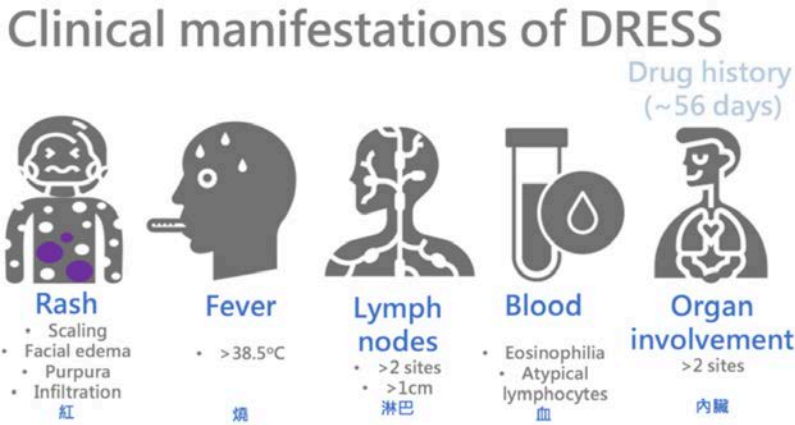
史蒂文生－強生症候群 / 毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson syndrome, SJS / toxic epidermal necrolysis, TEN) (參見圖二)



圖二、史蒂文生－強生症候群 (SJS)/ 毒性表皮溶解症 (TEN) 臨床表現，包括發燒、嘴唇腫、紅眼、喉嚨痛、口腔潰瘍、廣泛分布的靶心狀紅疹 (target lesion)、紫斑或水泡，會出現 Nikolsky's 表徵，則是要發展成毒性表皮壞死的徵兆。SJS/TEN 通常在 ICI 治療後約 4 天 ~ 4 週發生，臨床病例顯示自左至右分別為水泡、皮疹、口腔潰瘍。

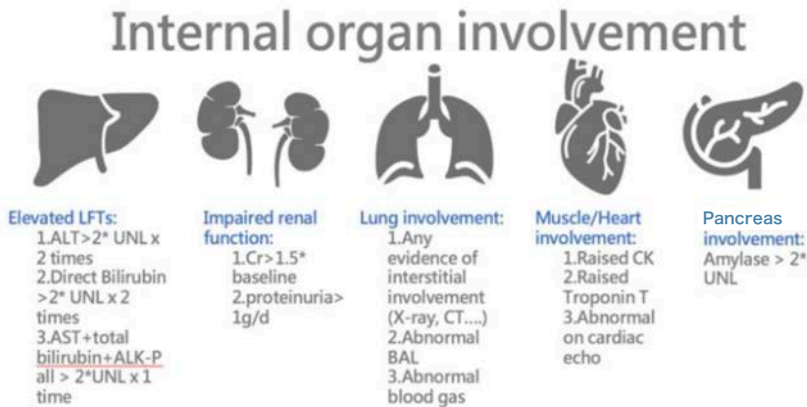
DRESS 症候群 (參見圖三與圖四)

吳吉妮醫師製圖



圖三、DRESS 症候群的臨床表現為皮膚廣泛性發紅脫屑、臉部水腫或全身水腫，有時會出現紫斑或水泡、發燒超過攝氏 38 度、多處淋巴結腫大、嗜酸性白血球大量增生、非典型型淋巴血球增生、內臟器官 (大於 2 處) 的侵犯，通常在 ICI 治療後約 56 天發生。

吳吉妮醫師製圖



圖四、嚴重藥物不良反應 (SCARs) 可能造成多處內臟器官的侵犯，包括肝臟、腎臟、肺臟、肌肉、心臟及胰臟等。

### 專科照會

- 三級或治療反應不彰之二級皮膚不良反應建議照會皮膚科及其他專科。
- 若出現水泡或破皮，臨床懷疑水泡病或疑似史蒂文生－強生症候群 / 毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson syndrome(SJS)/ toxic epidermal necrolysis(TEN)) 或 DRESS 症候群時，建議立即照會皮膚科並安排皮膚切片檢查，史蒂文生－強生症候群 / 毒性表皮溶解症可能影響角膜造成嚴重後遺症甚至失明，需同時照會眼科，儘早診斷與治療。(參見表三與表四)

### 檢驗與檢查

#### 血液 / 血清學及生化檢查

- CBC、WBC/DC、eosinophil count、肝功能、腎功能及 IgE 等。
- 疑似水泡病可做特殊血清學檢查如 anti-BP180，BP230 或 anti-basement membrane zone Ab 及 intercellular space Ab 等。

#### 皮膚切片檢查

疑似水泡病建議加上免疫螢光染色檢查。

### 嚴重併發症

水泡病 (天皰瘡、類天皰瘡) 及嚴重藥物不良反應 (SCARs) 如史蒂文生－強生症候群 / 毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson syndrome, SJS/toxic epidermal necrolysis, TEN)、DRESS 症候群等可造成四級不良反應，嚴重時可能導致感染及死亡。

### 治療

- 斑丘疹及搔癢的治療以外用類固醇及全身性類固醇為主。
- 搔癢、特殊型態之皮膚疹、水泡病及嚴重藥物不良反應 (SCARs) 或類固醇治療效果不彰的皮膚不良反應，建議照會皮膚科，依照疾病特性使用照光治療、生物製劑或其他免疫抑制藥物治療。

**表一、斑丘疹 (maculopapular rash) 的評估與治療**

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
<b>1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>斑疹/丘疹範圍&lt;10%體表面積(BSA)</li> <li>無症狀或有症狀輕微(搔癢、灼熱感、緊繃感)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚及粘膜評估</li> <li>評估過去發炎性皮膚病病史</li> <li>有疑慮時考慮皮膚切片</li> <li>血液(嗜伊紅球數、血清IgE 和組織胺、周邊血液抹片)及生化檢驗(肝、腎功能)</li> </ul>	繼續	<ul style="list-style-type: none"> <li>外用保濕劑</li> <li>搔癢時口服抗組織胺</li> <li>外用中效類固醇</li> </ul>
<b>2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>斑疹/丘疹範圍10-30%體表面積無症狀或有症狀輕微(搔癢、灼熱感、緊繃感)</li> <li>影響工具性日常生活活動(iADLs)</li> </ul>		繼續	<ul style="list-style-type: none"> <li>同上</li> <li>外用中-強效類固醇</li> <li>如外用類固醇效果不彰，考慮prednisolone (或等效) 初始劑量：0.5mg/kg/day</li> </ul>
<b>3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>斑疹/丘疹範圍&gt;30%體表面積</li> <li>無症狀或有症狀</li> <li>影響日常生活活動(ADLs)</li> </ul>		暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>外用強效類固醇</li> <li>prednisolone (或等效) 初始劑量：0.5-1 mg/kg/day，如效果不彰，可增加至 2mg/kg/day</li> <li>依據皮疹的特殊型態(如乾癬樣、苔蘚樣、蕁麻疹)建議照會皮膚科，研議使用生物製劑、其他免疫抑制藥物或照光治療</li> <li>急照會皮膚科，考慮做皮膚切片檢查</li> <li>考慮住院治療</li> </ul>

**類固醇治療療效評估**

- 症狀預計會在 1-2 週內改善或緩解。
- 如果症狀改善至嚴重度 ≤1 級 (僅剩局部病灶或症狀輕微僅需外用藥物控制)，可以考慮加回免疫藥物。

- 停用全身性類固醇宜緩慢降低用量，約 4-6 週漸進性降低劑量，以免反彈。
- 若類固醇治療療效不彰或特殊型態之皮疹，建議照會皮膚科，研議使用生物製劑、其他免疫抑制藥物或照光治療：乾癬樣皮疹可考慮生物製劑如 anti-TNF-alpha、anti-IL23、anti-IL12/23 及照光治療 (narrow-band UVB)；苔蘚樣皮疹可考慮生物製劑如 anti-TNF-alpha、tocilizumab 及照光治療 (narrow-band UVB)；濕疹樣皮疹可考慮 dupilumab 治療；蕁麻疹可考慮 omalizumab 治療。

表二、搔癢 (pruritus) 的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 症狀輕微</li> <li>• 僅局部病灶</li> <li>• 僅需外用藥物控制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 皮膚及粘膜評估</li> <li>• 評估過去發炎性皮膚病病史</li> <li>• 有疑慮時考慮皮膚切片</li> <li>• 血液(嗜伊紅球數、血清IgE 和組織胺、周邊血液抹片)及生化檢驗(肝、腎功能)</li> </ul>	繼續	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 保濕乳霜/油膏</li> <li>• 口服抗組織胺</li> <li>• 外用中-強效類固醇</li> </ul>

<p>2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>強烈的/廣泛性病灶</li> <li>陣發性症狀</li> <li>出現搔抓引起的皮膚變化(水腫、丘疹、抓痕、苔癬化、滲液/結痂)</li> <li>需口服藥物控制</li> <li>影響工具性日常生活活動(iADLs)</li> </ul>	<p>考慮做水泡病之血清學檢驗(如 BP180, BP230或 anti-basement membrane zone Ab, intercellular space Ab 等)以排除水泡病的可能性</p>	<p>繼續/ 可考慮 暫停</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>口服抗組織胺</li> <li>外用強效類固醇</li> <li>口服 GABA agonist (gabapentin, pregablin)</li> <li>照光治療 (narrow band-UVB)</li> <li>照會皮膚科</li> </ul>
<p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>強烈的/廣泛性病灶</li> <li>持續性病症</li> <li>出現搔抓引起的皮膚變化</li> <li>斑疹/丘疹範圍&gt;30%體表面積</li> <li>無症狀或有症狀</li> <li>影響日常生活活動(ADLs)</li> </ul>		<p>暫停</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>口服抗組織胺</li> <li>外用強效類固醇</li> <li>口服 GABA agonist</li> <li>prednisolone (或等效) 初始劑量：0.5-1 mg/kg /day</li> <li>考慮 aprepitant, dupilumab, omalizumab, narrow-band UVB 照光治療</li> <li>急照會皮膚科</li> <li>考慮住院治療</li> </ul>

### 類固醇治療療效評估

- 如果症狀改善至嚴重度 ≤1 級 (僅剩局部病灶或症狀輕微僅需外用藥物控制), 可以考慮加回免疫藥物。
- 停用全身性類固醇宜緩慢降低用量, 約 4-6 週漸進性降低劑量, 以免反彈。
- 若類固醇治療療效不彰或有禁忌症, 建議照會皮膚科, 研議使用生物製劑或照光治療。

表三、水泡病 (Bullous dermatoses) 的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>無症狀或水泡範圍&lt;10% BSA</li> <li>無紅疹</li> </ul>		繼續/ 可考慮 暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>外用強效類固醇</li> <li>照會皮膚科</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>水泡範圍10-30% BSA疼痛的水泡 / 傷口</li> <li>影響工具性日常生活活動 (iADLs)</li> </ul>		暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>外用強效類固醇</li> <li>prednisolone (或等效) 初始劑量： 0.5-1 mg/kg/day</li> <li>若三天沒進步，考慮加上rituximab</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>水泡/傷口範圍&gt;30% BSA</li> <li>伴隨疼痛</li> <li>影響日常生活活動(ADLs)</li> </ul>		暫停/ 停用	<ul style="list-style-type: none"> <li>prednisolone (或等效) 1-2 mg/kg/day</li> <li>rituximab ( +/--IVIg 1g/kg /day x 2 days monthly)</li> <li>住院治療</li> <li>急照會皮膚科</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>水泡/傷口範圍&gt;30% BSA</li> <li>伴隨體液或電解質異常</li> <li>需要ICU/burn unit 照護</li> </ul>		停用	<ul style="list-style-type: none"> <li>prednisolone (或等效) 1-2 mg/kg/day</li> <li>rituximab ( +/--IVIg)</li> <li>ICU/burn unit 住院治療</li> <li>急照會皮膚科</li> </ul>

### 類固醇治療療效評估

- 如果症狀改善至嚴重度 ≤1 級 ( 僅剩局部病灶或症狀輕微僅需外用藥物控制 ) ，可以考慮加回免疫藥物。
- 停用全身性類固醇宜緩慢降低用量，約 4-6 週漸進性降低劑量，以免反彈。
- 嚴重度三級以上或調降全身性類固醇劑量有困難時，考慮加上 rituximab 治療 (+/-IVIg) 治療。
- Rituximab 用法：Rituximab 1000mg once Q2W for 2 doses → maintenance rituximab 500mg at month 12 and 18 as needed



表四、史蒂文生－強生症候群 / 毒性表皮溶解症  
(Stevens-Johnson syndrome (SJS)/ toxic epidermal  
necrolysis (TEN)) 及其他嚴重藥物不良反應 (SCARs) 的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>水泡/傷口範圍&lt;10% BSA</li> <li>非典型標靶樣紅疹伴隨粘膜徵象(紅眼、紅疹、紫斑、表皮分離、粘膜破皮)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>急照會皮膚科和眼科，視臨床症狀照會泌尿科/婦產科/耳鼻喉科等專科</li> <li>皮膚切片檢查及直接免疫螢光檢查</li> <li>水泡病血清學檢查以排除水泡病(如 BP180，BP230或 anti-basement membrane zone Ab，intercellular space Ab 等)</li> </ul>	暫停使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>IV methylprednisolone (或等效) 1-2mg/kg/day</li> <li>可考慮 etanercept (50mg BIW 1-2週)，cyclosporine (3-5mg/kg/day 1-2 週)，IVIg (1g/kg/day 3-4 天) 等藥物或其他免疫抑制藥物</li> <li>住院治療</li> <li>急照會皮膚科和眼科、視臨床症狀照會泌尿科/婦產科/耳鼻喉科等專科</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>水泡/傷口範圍≥10%BSA</li> <li>非典型標靶樣紅疹伴隨粘膜徵象(紅眼、紅疹、紫斑、表皮分離、粘膜破皮)</li> <li>伴隨全身性症狀及血液檢驗異常</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液檢驗(CBC、WBC/DC、肝功能、腎功能、血液細菌培養等)</li> <li>可使用ALDEN score 評估免疫治療藥物以外之共藥引起過敏的可能性</li> </ul>	永久停用	<ul style="list-style-type: none"> <li>IV methylprednisolone (或等效) 1-2mg/kg/day</li> <li>可考慮 etanercept (50mg BIW 1-2週)，cyclosporine (3-5mg/kg/day 1-2 週)，IVIg (1g/kg/day 3-4 天) 等藥物或其他免疫抑制藥物</li> <li>考慮ICU/burn unit 住院治療</li> </ul>

參考文獻

- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl\_4):iv119-iv142.
- Harr, T. and French, L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis, 2010;5:39-49.



3. NCCN Guideline Version 1. 2022 - Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities
4. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95.
5. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv264-iv266.
6. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1255-1268.
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073-4126.
8. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021;9(6):e002435.



# TOPIC 12

## 第十二章

### 免疫相關不良反應－血液類副作用

# 第十二章

## 免疫相關不良反應－血液類副作用

柳營奇美醫院血液腫瘤科 蕭聖諺醫師

雖然血液類副作用相當少見 (all grade 3-5%, SAE<1%)，但包含的範圍廣泛，包含血球低下、凝血功能異常及巨細胞活化相關疾病，其中最常見的依序是血小板低下、全血球低下或再生性不良貧血、嗜中性白血球低下及溶血性貧血。

Anti-PD-1 or PD-L1 agent 比 anti-CTLA4 agent 有較高的比例產生血液類副作用；發生時間可能平均約在 5.7 週左右，但個案間差異可能很大；此外可能需要 2-9 週或更長的時間才能恢復。如發生血液類副作用，建議照會血液專科醫師，討論治療藥物的使用。

### 1. 溶血性貧血 (Hemolytic anemia)

- 以免疫性溶血：autoimmune hemolytic anemia (AIHA) 為主。
- 發病時間：平均約開始治療後 50 天。
- 使用 anti-PD-(L)1 ICIs 比起 anti-CTLA-4 ICIs 有較高的風險引發溶血性疾病。
- 平均約 2 週症狀才能改善至 grade 2 以下。
- 溶血性貧血的評估與治療參見表一。

### 2. 血小板低下 (Thrombocytopenia)

- 臨床上有許多因素會造成癌症患者血小板低下，如包含化療在內的各式藥物、放射線治療、感染或瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation : DIC)，因此需與 ICIs 造成的免疫性血小板低下詳細區分。
- 需再 ICIs 治療前確認治療前的血小板數目。
- 平均發生約治療後 41 天。
- 類固醇治療為首選，無效的病患可考慮使用 rituximab 治療。
- 平均約需 4 週時間使症狀緩解至 grade 2 以下。
- 血栓型血小板低下紫斑症 (TTP) 的評估與治療參見表二。
- 免疫性血小板減少症 (ITP) 的評估與治療參見表三。

### 3. 嗜血症候群及巨嗜細胞活化症候群 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis /macrophage activation syndrome: HLH/MAS)

- HLH/MAS 臨床上可能是致命的情況。  
臨床表現有：全血球低下、高鐵蛋白血症、發燒、脾臟腫大、凝血功能異常、肝功能異常及血中 soluble IL2 receptor 上升。
- 需靠骨髓檢查診斷。
- 平均發生時間約在 ICIs 使用後 26 天。
- 使用 anti-CTLA-4 ICIs 比起 anti-PD-(L)1 ICIs 有著較高的風險。
- 治療 HLH/MAS 的藥物包含 etoposide、免疫調節劑如 anti-IL-6 及類固醇。

### 4. 再生性不良貧血 (Aplastic anemia)

- 再生性不良貧血多是因為免疫相關的骨髓病變，曾發生於黑色素細胞瘤病患接受 dual PD-1/CTLA-4 抑制劑後。
- 促血球增生劑 (G-CSF) 或輸血治療失敗後可考慮使用 ATG 治療，但缺乏足夠的臨床證據。
- 另一種類似的情形是純紅血球低下症 (Pure red cell aplasia: PRCA)，平均發生於接受 ICIs 後 89 天。
- 再生性不良貧血的評估與治療參見表四。

### 5. 嗜中性白血球低下 (Neutropenia)

- 約發生在接受 ICIs 後 10.5 週，會增加臨床上感染的風險。
- 平均 ANC (absolute neutrophil count) 小於 500/mm<sup>3</sup> 的時間約 16.5 天。
- 治療上考慮使用 G-CSF，另外需考慮使用 Steroid、IVIG、cyclosporin 或 rituximab。

### 6. 後天型血友病 (acquired hemophilia A)

- 如有異常出血需考慮是否為後天型血友病，典型為 isolated aPTT prolongation。
- 須檢測 mix-aPTT test，coagulation factor titer and Bethesda unit level of inhibitor。
- 治療上使用 bypass agent、steroid、cyclophosphamide 或 Rituximab。

表一、溶血性貧血的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	Hb : LLN-10g/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 病史及身體檢查，注意用藥紀錄</li> <li>• 全血球計數、血液抹片檢查、DIC profiles、LDH、reticulocyte count</li> <li>• 溶血性貧血須檢測 Comb's test、PNH screening、G6PD、protein electrophoresis、cryoglobulin</li> <li>• BM failure syndrome：iron、B12、folate、copper、thyroid、infection</li> </ul>	可持續用藥	
2	Hb : 8-10 g/dL		暫停	0.5-1 mg/kg/d prednisolone equivalents
3	Hb : <8 g/dL		永久暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolone : 1-2 mg/kg/d</li> <li>• Folic acid 1 mg/d</li> </ul>
4	有生命危險 症狀需緊急處理		永久暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolone : 1-2mg/kg/d</li> <li>• 類固醇抗性病人須考慮 Rituximab、IVIg、cyclosporine、MMF、infiximab、ATG</li> </ul>

類固醇治療療效評估

副作用回到 grade 1 可考續重新用藥。

表二、血栓型血小板低下紫斑症 (TTP) 的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without anemia, renal insufficiency, or thrombocytopenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 需注意是否合併引起 TTP 的藥物</li> <li>• ADAMTS13 activity</li> <li>• LDH、haptoglobin、reticulocyte count、DIC profile</li> </ul>	暫停	0.5-1 mg/kg/d prednisolone
2	Evidence of RBC destruction without clinical G2 anemia or thrombocytopenia			
3	G3 thrombocytopenia、anemia and renal insufficiency >2		永久 暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma exchange</li> <li>• Methylprednisolone 1 g IV for 3 days</li> <li>• 需考慮 Rituximab</li> </ul>
4	Life-threatening condition : CNS hemorrhage、thrombosis or renal failure			

表三、免疫性血小板減少症 (ITP) 的評估與治療

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
1	PLT : 75-100/uL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全血球計數，血液抹片檢查</li> <li>• HBV/HCV、HIV and H. pylori</li> <li>• 需考慮骨髓檢查</li> </ul>	可繼續藥物治療	
2	PLT : 50-75/uL		暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolone 1mg/kg/d</li> <li>• IVIG if rapid increase is required</li> </ul>
3	PLT : 25-50/uL		暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 如 G2 處理</li> <li>• 可考慮 dexamethasone 40 mg/d for 4 days</li> <li>• 可考續 rituximab , TPO RA</li> </ul>
4	PLT : <25/uL		暫停	

**類固醇治療療效評估**

血小板回升至 75/UI( grade I ) 以上可考續重新用藥。



**表四、再生性不良貧血的評估與治療**

分級	症狀	評估	免疫藥物	處置
<b>1</b>	Hypocellular marrow with <25% marrow cellularity , ANC:>500/uL , reticulocyte count>20,000 , PLT >20,000/uL		暫停	
<b>2</b>	Hypocellular marrow with <25% marrow cellularity , 合併以下其中兩種 : ANC : <500/uL , reticulocyte count<20,000 , PLT <20,000/uL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全血球計數，血液抹片檢查，reticulocyte count , renal function</li> <li>• Iron、B12、folate、copper</li> <li>• 骨髓檢查</li> <li>• PNH screening</li> <li>• 病毒學檢查：CMV , EBV , parvovirus</li> </ul>	永久 暫停	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GCSF and transfusion support</li> <li>• ATG plus cyclosporine</li> <li>• 考慮 transplantation candidate</li> <li>• 對於 Refractory患者，考慮 eltrombopag with supportive care</li> </ul>
<b>3-4</b>	Hypocellular marrow with <25% marrow cellularity , 合併ANC : <200/uL, reticulocyte count<20,000 , PLT <20,000/uL			

**參考文獻**

1. Schneider BJ, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol, 2021;39(36):4073-4126.
2. Brahmer JR, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer, 2021;9(6):e002435.
3. Michot JM, *et al.* Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? Eur J Cancer, 2019;122:72-90.





# TOPIC 13

## 第十三章

### 免疫相關不良反應－疲倦

# 第十三章

## 免疫相關不良反應—疲倦

馬偕紀念醫院血液腫瘤科 洪家燕醫師

### 疲倦

為最常見之副作用。

#### 發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：21% (1% 患者 $\geq$ 第 3 級)。
- 使用 CTLA-4 抑制劑：25% (2% 患者 $\geq$ 第 3 級)。
- 使用兩種免疫抑制劑組合：36%。
- 最可能發生在開始免疫治療後 1 個月內出現。
- 機轉上推測可能跟體內的發炎反應有關係；此外跟社會心理的因素也有很強的相關性，如憂鬱症病史或孩童時期發生過的不幸事件等可能有影響。
- 即便結束免疫治療，許多患者仍有長期的疲倦留存。

#### 檢驗

- 建議對臨床上有新的或加重的疲倦患者做相關評估跟檢查
- 全血球、全代謝檢驗 CMP (comprehensive metabolic panel)、甲狀腺功能 (TSH 和 free T4)、早晨的腎上腺指數 (Cortisol 和 ACTH)、針對男性患者加檢測早晨的睪固酮素 (Testosterone)。
- 須同時評估是否有其他合併症狀，如疼痛、失眠、憂鬱、焦慮等。
- 其他可能加重疲倦之共病症的評估，如低血氧、阻塞性睡眠呼吸中止、貧血、心衰竭、肝腎功能衰退、肺功能下降、電解質不平衡、甲狀腺功能失調、腎上腺不足、營養缺乏、或鎮靜藥物使用等。

#### 治療

- 如排除其他器官相關毒性，建議以癌因性疲憊的方式治療免疫治療相關的患者。
- 藥物的治療效果證據不明確。
- 但非藥物的部分，如運動 (中強度有氧運動)、心理治療介入 (認知行為治療)、能量儲存 (如 energy-level diaries)、營養評估、及針灸療法等從臨床試驗觀察起來可提供一些臨床效果。

**表一、疲倦的評估與治療**

分級	症狀	免疫藥物	處置
<b>1 輕微</b>	藉由休息 可減緩	可持續 免疫治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 考慮根據檢查的異常報告進行相關會診。</li> </ul>
<b>2 中度</b>	藉由休息無 法減緩，且 日常活動因 此受到限制	可持續 免疫治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 如日常生活受影響的情形可藉由相關處置而有所改善，可續用。</li> <li>• 若無其他可以治療之成因，考慮給予 2 週低劑量類固醇。</li> <li>• 或考慮暫時停止免疫治療以觀察疲倦改善之情形。</li> <li>• 5-7 天後再追蹤。</li> <li>• 須排除疾病惡化、其他內科問題或其他免疫相關副作用。</li> </ul>
<b>3/4 嚴重或 危及生命</b>	藉由休息無 法減緩，甚 至連自行照 護能力都受 到限制	暫停或 停用使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 根據檢驗之異常報告進行相關會診或治療。</li> <li>• 須排除疾病惡化、其他內科問題、或其他免疫相關副作用。</li> </ul>





# TOPIC 14

## 第十四章

### 免疫檢查點抑制劑引發之輸注反應

# 第十四章

## 免疫檢查點抑制劑引發之輸注反應

馬偕紀念醫院血液腫瘤科 洪家燕醫師

### 輸注反應

為相對上比較不常見之副作用。

### 發生率

- 使用 PD-(L)1 抑制劑：4% ( $\leq 1\%$  患者  $\geq$  第 3 級)。  
輸注反應發生率在不同免疫製劑的少數研究中會有比較大的起伏，可能跟藥物特性或輸注反應定義不同有關係。
  - ◆ 接受 Avelumab 治療之患者有 21-29% 的發生率 (0-3% 患者  $\geq$  第 3 級)。
  - ◆ Nivolumab 在何杰金氏淋巴瘤患者發生比例為 14-20% (0% 患者  $\geq$  第 3 級)。
- 使用 CTLA-4 抑制劑：2-6% (2% 患者  $\geq$  第 3 級)。
- 使用兩種免疫抑制劑組合發生  $\geq$  第 3 級：0%。

### 發病時間

通常發生時間很短，可能立即發生在開始輸注後到輸注結束後 1 小時內出現。

大多發生在初次輸注時發生，剩餘患者也幾乎都在前 4 次治療時發生。

### 症狀

胸悶、咳嗽、哮喘、寒顫、背痛、舌頭腫脹、頭暈、皮疹、發癢、發燒、喘、黏膜水腫 (angioedema)、心跳加速、低血壓或高血壓、偶爾可見嚴重過敏反應 (anaphylaxis)。  
症狀通常不嚴重，很少超過第 2 級，但極少數可能因為發生嚴重過敏反應而致死。

### 治療

免疫治療應暫停至少半個小時併同步評估給予治療藥物 (如下)，直到  $\leq$  第 2 級才再次評估重啟輸注。

- 類固醇、抗組織胺、Acetaminophen、非類固醇消炎止痛劑 (NSAIDs) 或點滴輸液。
- 若曾發生過輸注反應的患者，考慮在後面免疫治療輸注前給予預防性的藥物，含類固醇、抗組織胺、Acetaminophen、或非類固醇消炎止痛劑 (NSAIDs)。或考慮轉換為其他具有相同臨床適應症之免疫治療藥物以減少後續輸注反應的發生。
- 在部分臨床指引中指出類固醇的預防性使用有可能會降低免疫治療之療效。



表一、輸注反應的評估與治療

分級	評估	免疫藥物	處置
1 輕微		可持續 免疫治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>不須特別給予臨床處置。</li> <li>考慮在下次療程前給予預防性藥物(Acetaminophen或抗組織胺)。</li> </ul>
2/3 中度 (第3級只比較慢才對緩解藥物產生效果或改善後又症狀惡化)	<ol style="list-style-type: none"> <li>理學檢查(含生命徵象)</li> <li>脈搏血氧</li> <li>若胸痛或持續性心跳過快者安排心電圖檢查</li> </ol>	應暫停免疫治療或延長輸注時間(考慮加倍輸注時間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>依臨床需求給予抗組織胺、非類固醇消炎止痛劑(NSAIDs)、嗎啡、點滴輸液以緩解症狀。</li> <li>考慮在後面免疫治療輸注前給予預防性的抗過敏藥物。</li> <li>第3級患者應建議住院處理後續併發症。</li> </ul>
4 嚴重或危及生命		永久停用 使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>應評估住院並採緊急處置。</li> <li>考慮給予針劑型類固醇。</li> <li>臨床症狀有可能在初步減緩後再次加劇。</li> <li>症狀持續時間相對較久，對治療反應也比較有限。</li> </ul>





# TOPIC 15

## 第十五章

### 免疫治療再次治療的原則



# 第十五章

## 免疫治療再次治療的原則

台大醫院腫瘤醫學部 高祥豐醫師

### 一般原則

- 若病患曾發生嚴重免疫治療相關副作用，但仍考慮再次治療 (rechallenge) 時，應特別注意並密切監控病患的副作用。
  - ◆ 若再次治療後，副作用再次發生，則應永久停用該類免疫治療藥物。
  - ◆ 在再次治療前，應評估病患的腫瘤狀況。如果有達到客觀緩解，因可能的副作用會再次發生，應考慮不要再次治療。應與病患詳細討論再次治療的利弊。
- 若病患發生重度免疫治療相關副作用，或發生某些中度免疫治療相關副作用，則應考慮是否要永久停用此類免疫治療藥物。例如，若病患使用 ipilimumab，且發生 grade 3 or grade 4 的副作用，則當病患副作用緩解時，可考慮使用 anti-PD1 or anti-PD-L1。
- 除了某些例外狀況，病患發生 grade 2 的副作用，可以考慮當副作用緩解至 grade 1 的時候，再次使用免疫治療。
- 在發生免疫治療相關反應時，可先照會相關器官專科的專家一起協同治療追蹤。

### 免疫治療再次治療的處置原則 (各器官別)

#### 心臟

- Grade 1 心肌炎：可考慮待症狀緩解後再次使用免疫治療。
- Grade 2-4：永久停用。

#### 內分泌

##### A. 甲狀腺

- 甲狀腺功能低下：grade 1-2 不須停藥，grade 3-4 暫停用藥，待症狀改善後可繼續使用。
- Graves-like disease：grade 2 可考慮先停，grade 3-4 暫停用藥，待完成初步診斷治療，且症狀及甲狀腺功能有改善後，再開始治療。

## 內分泌

### B. 腦下垂體炎 (hypophysitis)

- 甲狀腺功能低下：grade 1-2 不須停藥，grade 3-4 暫停用藥，待症狀改善後可繼續使用。
- Graves-like disease：grade 2 可考慮先停，grade 3-4 停用藥，待完成初步診斷治療，且症狀及甲狀腺功能有改善後，再開始治療。

C. 第一型糖尿病，合併糖尿病酮酸血症：grade 3-4 暫停用藥，待酮酸血症緩解且血糖獲得控制後，可考慮再次治療。

D. 原發性腎上腺低下症：grade 3-4 暫停用藥，適當補充治療後，可考慮再次治療。

## 眼

Grade 2-4：根據 guideline 停藥，照會眼科。當副作用達到等於或小於 Grade 1 的時候，可考慮再次治療。

## 腸胃道

### A. Anti-PD1/anti-PD-L1

- Grade 2-3：當症狀緩解到 grade 1 或以下時，可考慮再次治療。少部份病患無法完全停用類固醇時，可考慮當類固醇劑量調整到 prednisolone 10mg/day 或同等劑量或以下時，可考慮再次治療。可於再次治療時同時考慮使用 vedolizumab。
- Grade 4：永久停用。

### B. Anti-CTLA4

若副作用嚴重，應停用 anti-CTLA-4。

## 腎臟

- 應根據治療準則停用免疫治療。當副作用緩解到 grade 1 或以下時，可考慮再次治療，可考慮併用類固醇。
- 若開始再次治療，應密切追蹤腎功能（每兩到三週追蹤一次，或更密集）。若 creatinine 正常，可考慮延長追蹤間隔。
- 若發生 Grade 3-4 蛋白尿，可考慮永久停用。
- 對於 Grade 2-3 腎臟相關免疫治療副作用，可考慮併用類固醇，在副作用緩解，且停藥超過兩個月以上再次治療。
- 若病人副作用進展到需要長期透析時，可考慮繼續使用免疫節點抑制劑，惟需與病人徹底討論效益與風險再行之。

### 肝 臟

- Grade 2：AST/ALT 上升，但 bilirubin 沒有上升：可考慮當 AST/ALT 降到 grade 1，且類固醇減至同等劑量 prednisolone 10mg/day 或以下時再次使用。
- Grade 3：再次使用的原則同上。若發生在 anti-PD1/PD-L1 和 anti-CTLA4 合併使用時，可考慮於再次治療時僅使用 anti-PD1/PD-L1。
- Grade 4：永久停用。

### 肺 臟

- Grade 1：應停藥，當放射學相關檢查有進步後，可考慮再次治療。
- Grade 2：暫停用藥。可考慮當病患症狀緩解至 grade 1 或以下，且類固醇調整至同等劑量 prednisolone 10mg/day 或以下時再次使用。
- Grade 3-4：永久停藥。

### 肌肉骨骼

發炎性關節炎：在適當治療且症狀緩解穩定時，考慮再次治療。若有嚴重症狀，且導致生活功能受影響時，應暫停用藥直到至少恢復 Grade 1 且無需使用免疫抑制劑時，可考慮再次治療，若危及生命應永久停藥。

### 神經系統

- 重症肌無力：任何等級都應永久停藥，並合併類固醇與 IVIG 或血漿置換治療。
- Guillain-Barre Syndrome：任何等級都應永久停藥，並合併類固醇與 IVIG 或血漿置換治療。
- 周邊神經病變：Grade 1-2：應先停藥，待症狀緩解至 grade 1 或以下時，或症狀可忍受時，可再次治療。
- Aseptic meningitis：可考慮當症狀完全緩解時，再次治療。
- Encephalitis：Grade 2-4：永久停藥。
- Transverse myelitis：任何等級的副作用都應永久停藥。

### 胰 臟

- Grade 1-2：當症狀緩解至無臨床或影像學證據的胰臟炎，且 amylase/lipase 有改善時，可考慮再次治療。可考慮照會胰臟相關專家。
- Grade 3：考慮永久停藥
- Grade 4：永久停藥

## 皮膚

- Maculopapular rash and/or pruritus：當副作用緩解至 grade 1 或以下時，可考慮再次治療。
- Grade 3-4，bullous disease (Steven-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis)：永久停藥。









# TOPIC 16

## 第十六章

### 急診與免疫相關不良反應



# 第十六章

## 急診與免疫相關不良反應

馬偕紀念醫院血液腫瘤科 張義芳醫師

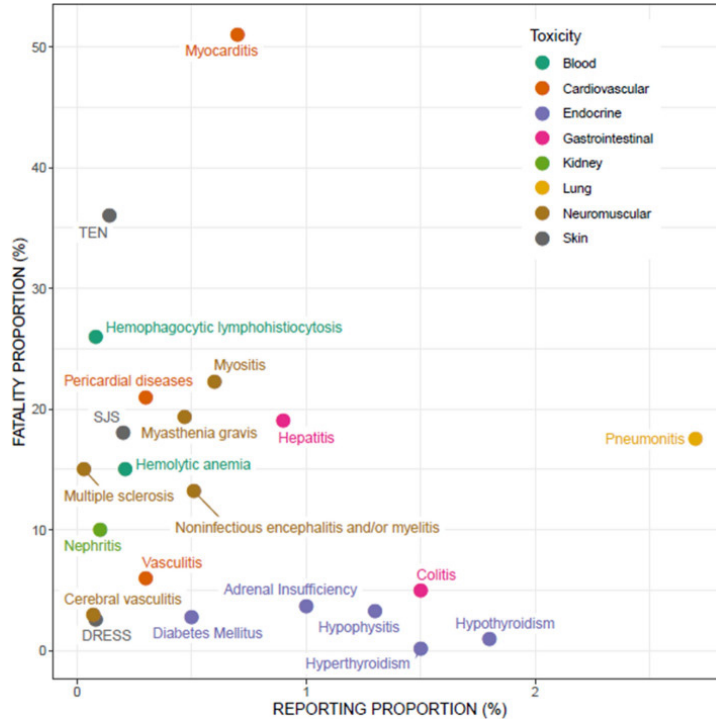
隨著新的癌症治療進展與支持性照護的進步，讓癌症病人的存活時間顯著的延長。在這延長生命的病程軌跡中，病人常會癌病的惡化、治療或因治療引起的不良反應來腫瘤照顧單位或急診部門就醫。最近十年來，免疫檢查點抑制劑 (ICIs) 使用在包含了十幾種癌別的數十種適應症患者，導致這種藥物的不良反應 (irAE) 發生率也隨之高漲。irAE 可以發生在人體的任何部位或組織器官，包含了腸胃道，皮膚肌肉骨骼系統，呼吸道，內分泌系統，心臟血管系統，神經系統，造血系統以及腎臟泌尿道系統等等。irAE 的症狀表現 (參見表一) 跟常見的一般疾病並沒有太大不同，但是一但病人出現這些症狀加上正在使用或剛結束使用，通常可推到最後一劑 ICI 使用後的 6 個月或更久一些，就該懷疑病人是否發生了 irAE。致死的 irAE 發生率不高，antiCTLA-1 為 1.08%，anti-PD1/PDL-1 的發生率約在 0.36%~0.38%，兩者並用的話則提高為 1.27%。以心因性的比率最高，如心肌炎，而嚴重的皮膚 irAE 如 TEN 或 SJS 的死亡率也不低，此外 irAE 導致的肺炎、肝炎也會有造成死亡的機率。神經性跟肌肉骨骼系統的 irAE 不容易在急診第一時間判斷出來，導致病人的不可逆結果 (參見圖一，參考文獻 1)。

台灣的回顧資料發現，治療期間的癌症患者，平均會有約 2 次掛急診就醫，而在歐洲的幾篇文獻中則指出，有 32%~40% 接受 ICIs 治療的癌症病人會到急診就醫，這些病人有 15%~32% 是因為出現了 irAE。若是病人是合併使用兩種 ICIs，則在急診就醫時，診斷有 irAE 的情況高達 42%。這些到急診就醫的病人，他們的 irAE 有高達 29% 需要用到第二線的免疫抑制劑治療。irAE 的處置簡單來說可分觀察、停藥、類固醇 / 免疫抑制劑的使用跟支持性 / 症狀緩解治療，至於各分類不同 irAE 的處理細節請參閱本治療指引的相關章節。

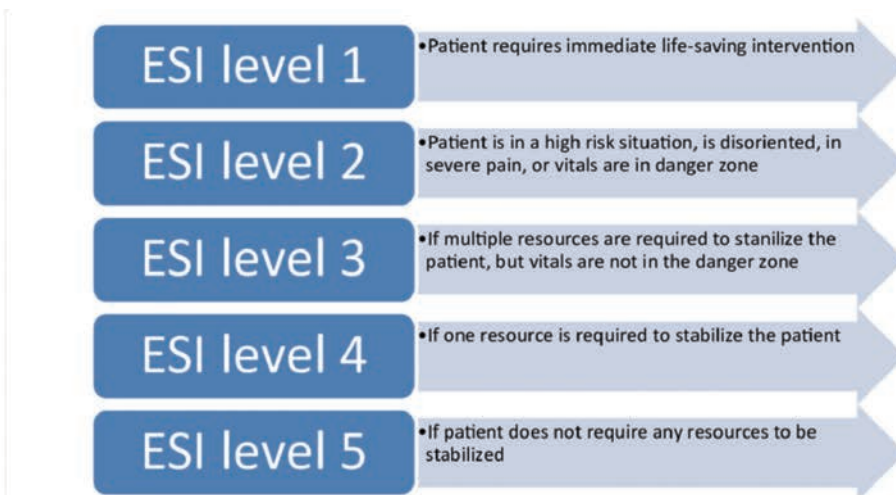
總括來講，irAE 嚴重的程度導致死亡的情況雖然不常見，但前提是 irAE 必須要能夠盡早辨識診斷跟處理。有研究報導顯示，病人發生 irAE 到急診就醫時，不少病人未能被診斷出來，因此臨床症狀及可能性鑑別診斷 (參見圖二、表二，參考文獻 2, 3) 就相當重要。建議急診醫師如果能夠跟主治的腫瘤科醫師即時聯繫，或許能更及時發現 irAE 的發生，進而做出適當的處理。

表一、免疫檢查點抑制劑 (ICI) 治療引起的免疫相關不良反應

免疫相關副作用		癥兆與症狀
心血管毒性	心肌炎	胸痛、呼吸短促、疲倦、心律不整
皮膚毒性	斑丘疹	斑疹與丘疹
	搔癢	搔癢的感覺
	水泡	史蒂文生－強生症候群、毒性表皮溶解症
內分泌毒性	高血糖	極度口渴、多尿、虛弱、嘔吐、皮膚乾、譫妄、腹痛、增加心跳、呼氣有水果味
	甲狀腺功能低下	通常無症狀、疲倦、昏睡、感覺冷、可能便秘
	甲狀腺毒症	心搏過速、顫抖、少見甲狀腺腫大
	腦下垂體炎	頭痛、恐光症、疲倦、肌無力、低血壓
	腎上腺功能不足	促腎上腺皮質素高，皮質醇低
胃腸道毒性	腹瀉/結腸炎	水瀉、痙攣、尿急、腹痛、發燒、便血
	肝毒性	肝酵素(AST & ALT)異常
	胰臟炎	上胃部痛、噁心和嘔吐、增加澱粉酵素及解肢酵素
肌肉骨骼毒性	關節炎	關節痛、水腫、發炎、關節僵硬、熱敷可改善
	肌肉痛/肌炎	肌痛症、骨化性肌炎
神經系統毒性	重症肌無力	進行性或波動性肌肉無力、從近端至遠端、眼瞼下垂、眼外肌異常、複視、吞嚥困難、臉部及呼吸肌肉無力
	格林-巴利症候群 (GBS)	急性、對稱性、弛緩性肢體癱瘓、初發多為下背痛
	周邊神經病變	對稱性或非對稱性感覺運動缺損、疼痛或無痛性麻痹、潛在有生命危險的自主神經障礙、反射降低或無反射、腸胃道麻痺可能引發嚴重腸阻塞
	無菌性腦膜炎	頭痛、畏光、頸部僵硬、通常不會發燒但也可能發燒、噁心嘔吐、神智狀態可能正常
	腦炎	精神混亂、行為異常、頭痛、癲癇、短期記憶消失、意識水平低下、局部性無力、言語異常
	橫貫性脊髓炎	急性、亞急性無力或雙側感覺改變、通常增加深腱反射
	眼部毒性	視野改變
肺部毒性	肺炎	乾咳、喘、發燒、胸痛
腎臟毒性	急性腎傷害	肌肝酸及尿素氮升高、尿量減少、酸鹼及電解質失衡



圖一、散點圖顯示免疫檢查點抑制劑 (ICI) 的不同毒性的報告比例 (即發生 irAE 的個案數與總報告個案數的比率) 和致死率。(本圖源自參考文獻 1)



圖二、緊急嚴重度指數 (Emergency Severity Index, ESI)，根據患者醫療保健問題的嚴重程度以及預計需要醫護資源數量做分級，ESI 級別從 1 到 5 編號，第 1 級表示最緊迫。(本圖源自參考文獻 2)

表二、臨床症狀及可能性鑑別診斷

臨床症狀	可能性鑑別診斷
發燒 (Fever)	肺炎、肝炎、甲狀腺功能亢進症 少見診斷： 噬血症候群 (HLH)、嗜中性白血球低下症 細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome)
呼吸費力或急促 (shortness of breath)	肺炎 心臟：心肌炎、心臟衰竭、心包膜炎、 心包膜積水、心律不整 甲狀腺功能亢進症、糖尿病酮症酸中毒 急性腎損傷 格林－巴利症候群 (GBS, Guillain-Barré syndrome) / 重症肌無力症 溶血性貧血
疲倦 (Fatigue)	甲狀腺機能低下症、腎上腺功能不全 高血糖、心臟衰竭、肝炎、肌肉病變 格林－巴利症候群 (GBS, Guillain-Barré syndrome) / 重症肌無力症 (MG)、貧血
腹痛 (Abdominal pain)	胃炎、胰臟炎、膽囊炎、結腸炎、腹水 心肌炎、心包膜炎 糖尿病酮症酸中毒 (DKA)
胸痛 (Chest pain)	肺炎、心肌炎、心包膜炎、心臟衰竭
精神狀態改變 (Altered mental status)	腦膜炎、腦炎 甲狀腺機能低下症、腎上腺功能不全 高血糖、糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 高血糖高滲透壓狀態 (HHS) 急性腎損傷、肝性腦病變、肝炎 細胞激素釋放症候群 (CRS)



### 參考文獻

1. Raschi E, Gatti M, Gelsomino F, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Lessons to be Learnt from Real-World Studies on Immune-Related Adverse Events with Checkpoint Inhibitors: A Clinical Perspective from Pharmacovigilance. *Target Oncol.* 2020;15(4):449-466.
2. Veronica Tucci, Syed Moiz Ahmed, David R. Hoyer, Jr, Spencer Greene, Nidal Moukaddam. Stabilizing Intentional Overdoses in Freestanding Emergency Departments: A Good Idea? *J Gen Emerg Med.* 2017;2(1):007-011.
3. Yeung, S-CJ, Qdaisat, A, Chaftari, P, *et al.* Diagnosis and management of immune-related adverse effects of immune checkpoint therapy in the emergency department. *JACEP Open.* 2020;1:1637-1659.

## 癌症免疫副作用治療指引【醫師專家版】

### 出版代表人

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

### 執行編輯

張義芳 馬偕紀念醫院血液腫瘤科 主治醫師  
台灣免疫腫瘤醫學會 監事暨出版主委  
朱彥 林口長庚紀念醫院醫學研究發展部 助理教授

### 共同作者 (依姓氏筆劃排列)

吳吉妮 林口長庚紀念醫院皮膚部 主治醫師  
吳佳哲 高雄長庚紀念醫院血液腫瘤科 主治醫師  
吳銘芳 中山醫大附設醫院腫瘤內科 主治醫師  
洪家燕 馬偕紀念醫院血液腫瘤科 主治醫師  
陳三奇 台北榮民總醫院腫瘤醫學部 主治醫師  
高祥豐 台大醫院腫瘤醫學部 主治醫師  
陳偉武 台大醫院腫瘤醫學部 主治醫師  
馬惠康 林口長庚紀念醫院眼科部 主治醫師  
梁逸歆 台大醫院腫瘤醫學部 主治醫師  
張義芳 馬偕紀念醫院血液腫瘤科 主治醫師  
彭夢婷 林口長庚紀念醫院血液腫瘤科 主治醫師  
蕭聖諺 柳營奇美醫院血液腫瘤科 主治醫師  
謝耀宇 雙和醫院血液腫瘤科 主治醫師

### 編審委員 (依姓氏筆劃排列)

陳俊賓 林口長庚紀念醫院皮膚部 主治醫師  
張義芳 馬偕紀念醫院血液腫瘤科 主治醫師  
鐘文宏 林口長庚紀念醫院皮膚部 主治醫師

## 癌症免疫副作用治療指引 – 醫師專家版

出版單位：台灣免疫暨腫瘤學會  
版權所有：台灣免疫暨腫瘤學會  
版次：初版一刷 2023 年 6 月  
ISBN：978-986-98100-6-7 (平裝)  
專業編修：康橋醫學科技有限公司  
Cambridge Biomed Advisor  
<http://www.cambridgebiomedadvisor.com>  
印刷：加恩企業社



台灣免疫暨腫瘤學會

Taiwan Society for Immunotherapy of Cancer

地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號

電話：0905-911325 信箱：taiwanimmunotherapy@gmail.com

官網：<http://www.TSITC.org.tw>



林口長庚紀念醫院 免疫腫瘤學卓越中心

Immune-Oncology Center of Excellence

地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號

電話：03-3281200 ext. 8475



版權所有 本刊物未經發行者的書面許可，不得進行複製、儲存於檢索系統，或以任何形式包含以電子、機械、影印、錄影或其他方式傳送。



All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any way form or by any means of electronic, mechanical, photocopy, or record without written permission to the publisher.





台灣免疫暨腫瘤學會  
Taiwan Society for Immunotherapy of Cancer