


# Immuno-oncology Premium Collection Volume 2



Recent advances in cancer immunotherapy and  
safety management

December 2016



# 目錄

<b>1</b>	<b>前言</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>免疫腫瘤學 (Immuno-Oncology, I-O) 療法的機制與安全性</b> .....	<b>3</b>
	2.1 了解 I-O 免疫療法	3
	2.1.1 抗 CTLA-4 單株抗體 — 觀念與機制	9
	2.1.2 抗 CTLA-4 單株抗體目前核准之適應症	10
	2.1.3 抗 PD-1 與抗 PD-L1 單株抗體 — 觀念與機制	10
	2.1.4 抗 PD-1 單株抗體目前核准之適應症	12
	2.2 免疫相關不良反應與處理方式	13 - 22
<b>3</b>	<b>臨床試驗文獻導讀</b> .....	<b>23</b>
	3.1 Nivolumab vs. Docetaxel 用於晚期鱗狀非小細胞肺癌的臨床試驗 (CheckMate-017)	23
	3.2 Nivolumab vs. Docetaxel 用於晚期非鱗狀非小細胞肺癌的臨床試驗 (CheckMate-057)	26
	3.3 Pembrolizumab vs. Docetaxel 用於先前已接受治療並且 PD-L1 表現陽性之晚期非小細胞肺癌的隨機對照臨床試驗 (KEYNOTE-010)	29
	3.4 Nivolumab 合併現行晚期非小細胞肺癌第一線標準治療方案 (含鉑類藥物為基礎加化療藥物雙重合併) 的臨床試驗 (CheckMate-012)	32
	3.5 Nivolumab 合併Ipilimumab 用於晚期非小細胞肺癌第一線治療的臨床試驗 (CheckMate-012)	35
<b>4</b>	<b>案例評析</b> .....	<b>39</b>
	4.1 案例 1：免疫檢查點抑制劑需注意可能誤判的假性惡化病程	39
	4.2 案例 2：癌症免疫治療需注意可能誘發的自體免疫疾病風險	41
	4.3 案例 3：使用免疫檢查點抑制劑藥物需定期監測甲狀腺功能	43
	4.4 案例 4：Nivolumab 用於晚期轉移性非小細胞肺癌的療效	45
<b>5</b>	<b>總結</b> .....	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>參考文獻</b> .....	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>索引</b> .....	<b>52</b>

## 1 前言

肺癌一直是台灣和全球癌症死亡原因的頭號殺手，導因於肺癌的高發生率以及發現時經常已是晚期。在過去的 20 年內，由於在大多數肺腺癌癌症病患身上找到了驅動致癌基因，得以應用標靶治療在這些病患身上，提供較長的存活時間。

過去的幾年間，免疫檢查點的發現與應用，並顯著延長再復發或轉移性的晚期非小細胞肺癌患者整體存活的初步成功，不僅為廣大病患捎來了好消息，也在肺癌治療上建立了新的里程碑。

在今年的美國臨床癌症醫學會與歐洲腫瘤醫學會，已有多個臨床試驗持續檢視免疫檢查點抑制劑如何相互整合應用，或是合併其他免疫治療的可行性，免疫檢查點抑制劑無疑的正在改變現行肺癌的治療模式。

本期刊引領我們從認識免疫系統談起，如何應用機體自身的免疫系統對抗癌症，以及提供最新的臨床文獻導讀，學會同時商請三位優秀的臨床同仁，透過案例分享如何克服應用免疫檢查點抑制劑時的各種副作用，以協助病人順利的渡過療程，進而從免疫治療中獲益。

隨著更多的免疫治療方案在臨床試驗驗證其療效與安全性，期待在未來數年能夠看到免疫治療能更靈活、適切地整合於臨床治療上，不只是解決肺癌治療的瓶頸，讓更多患者能夠受惠，也冀望繼續改寫肺癌存活率，協助患者拿回生命主導權！

台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長  
余忠仁

癌症的診斷與治療，對病患、家屬、與醫師來說，都是一條漫長的路。從癌症治療的發展史來看，初始的焦點都放在癌細胞，進而發展毒殺性治療，設想利用化學藥物消滅體內腫瘤，然而不但成效不彰，其副作用亦同時傷害病患本身。

過去 10 年，標靶治療的成功振奮人心，然而，醫學界無法以此為滿足，因為標靶治療只能短暫延長病患生命。隨著治療方法的演進，大家從原來都只看癌細胞，開始將視線轉移到了人體自身最強大的武器「免疫系統」，直至 2011 年開始應用免疫學在癌症的治療，被《科學 (Science) 》期刊榮稱為重大發展的一年，持續到今天，「免疫腫瘤學 (immuno-oncology, I-O)」變成最眾所矚目的議題，帶給醫者有治癒癌症、或是長期存活的希望。

回顧過去癌症治療，一切都為了能給患者更好的治療，以照顧患者的生命與健康為使命。每一次的重大突破都使醫者興奮、使病患有希望。本期刊秉持著發揚醫學新知、推動學術、進修專業的原則，期待與各位先進一同成長，帶來助益，造福更多病患。

臨床腫瘤醫學會 理事長  
高尚志

## 2 免疫腫瘤學 (Immuno-Oncology, I-O) 療法的機制與安全性

### 2.1 了解 I-O 免疫療法

#### 癌症與免疫反應之間的攻防

免疫系統在幫助人體抵禦癌症及對抗感染性疾病方面，扮演關鍵性的角色。免疫系統所具有的辨識和消滅癌細胞的能力，構成了免疫腫瘤學的基礎。化療和標靶治療用藥會作用在腫瘤上，而免疫療法則可操縱患者自身的免疫系統以抵禦癌症，而且有機會成為重要的治療方式。免疫系統能夠透過一種稱為「免疫監測」(immunosurveillance)的過程，辨識並消滅癌細胞。而癌細胞則會透過一種稱為「免疫編輯」(immunoediting)的過程，對免疫系統所媒介的消滅作用產

生抗性；免疫編輯係由三階段組成：清除(elimination)、平衡(equilibrium)及逃脫(escape)<sup>1</sup>。腫瘤可透過呈現變異抗原、釋出免疫抑制因子、正向調控檢查點分子，以及召集免疫抑制細胞(例如：T regulatory cell, Treg)等策略，避開免疫系統的攻擊。因此I-O免疫療法的機制原理簡而言之，即為針對腫瘤抑制免疫細胞的攻擊路徑進行阻斷，以使得免疫細胞的監測功能不受腫瘤細胞的阻擾，進而最終達到治療效果，例如：運用免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitors)相關藥物。

圖 2.1-1 對抗腫瘤的先天與後天免疫反應<sup>2-4</sup>

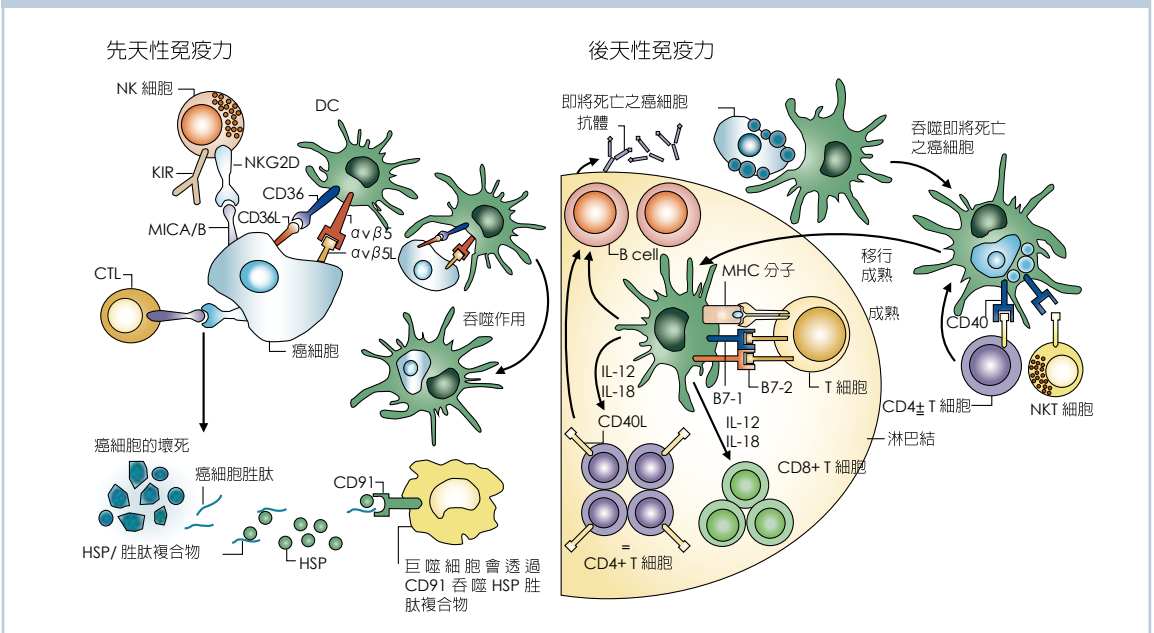


表 2.1-1 NK 細胞引發的癌症免疫監測機制<sup>1,2</sup>

機制
1. 透過活化性受體，辨識宿主細胞上由腫瘤所誘發、可活化免疫系統的配體
2. 對已經不表現 MHC 或其他免疫抑制性配體的腫瘤細胞產生反應
3. 對腫瘤細胞或腫瘤細胞所刺激之其他免疫細胞所產生的活化性細胞激素 (IFN- $\alpha/\beta$ 、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21) 產生反應
4. 與腫瘤浸潤性及腫瘤相關免疫細胞 (例如樹突細胞或巨噬細胞) 產生交互作用



### 癌症免疫監測

一般相信每個人終其一生於體內形成的許多小型腫瘤，而免疫系統會消滅這些小型腫瘤，也會消滅從已形成之腫瘤逃脫出來進入循環系統中的許多腫瘤細胞。雖然罕見，但腫瘤的自發性退化大多數就是由抗免疫腫瘤反應所引發<sup>2</sup>。此一概念稱為免疫監測，其定義為免疫系統搜尋並消滅腫瘤細胞的能力<sup>1,2</sup>。

有證據顯示在人體對腫瘤細胞產生的免疫反應中，先天性和適應性免疫都扮演重要的角色 [圖 2.1-1]<sup>2-4</sup>。作為先天性反應的一部分，NK 細胞 (natural killer cell) 可能受到活化並進行擴增現象，藉此清除癌細胞<sup>2-4</sup>。舉例來說，NK 細胞 (若正常細胞表現出 MHC 第 I 類，就不會攻擊正常細胞) 可能排斥帶有負向調控之 MHC 第 I 類的腫瘤細胞，將其視為「非我」細胞<sup>2</sup>，由 NK 細胞所引發的癌症免疫監測機制的實例歸納於 [表 2.1-1]<sup>1,2</sup>。

儘管適應性免疫中的細胞媒介型和體液

反應都會因應腫瘤而自發性產生，細胞毒殺性 T 淋巴細胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 仍是免疫系統用以消滅腫瘤細胞的主要機制<sup>2</sup>。T 細胞辨識腫瘤抗原的過程，一般認為與辨識其他抗原時所採用的機制相類似<sup>1</sup>。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，進而導致腫瘤專屬 T 細胞分化，輔助型 T 細胞會分泌細胞激素以活化 CTL，而腫瘤專屬 CTL 則會辨識腫瘤細胞所呈現的抗原 (透過這些腫瘤細胞表面的 MHC 第 I 類表現作用)，並促使腫瘤細胞死亡 [圖 2.1-2]<sup>2</sup>。

腫瘤也可能表現出會被宿主免疫系統視為異物、進而引發適應性免疫反應的抗原。腫瘤抗原係依其表現模式分成以下兩類<sup>2</sup>：

1. 腫瘤專屬抗原，會表現在腫瘤細胞但不表現於正常細胞上
2. 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，只是程度不同

在近期，腫瘤抗原的分類是以抗原的分子結構及來源為依據<sup>2</sup>。有些腫瘤抗原是正常細胞基因的致癌變異型態（致癌基因）之產物。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。部分腫瘤抗原是由正常組織所未表現的基因所衍生，或由發育初期有表現、但因細胞惡性轉變而失調的基因所衍生。

### 癌症免疫編輯以及腫瘤的各種機制

免疫編輯是癌細胞形成免疫抗性的過程分為三個階段 [圖 2.1-3]<sup>1</sup>：

1. 清除階段：免疫系統辨識並消滅腫瘤細胞。
2. 平衡階段：清除階段內未根除的腫瘤細胞，會因為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：腫瘤細胞不被免疫系統所辨識，而在臨床上變得明顯可見。

圖 2.1-2 對腫瘤產生的免疫反應<sup>2</sup>

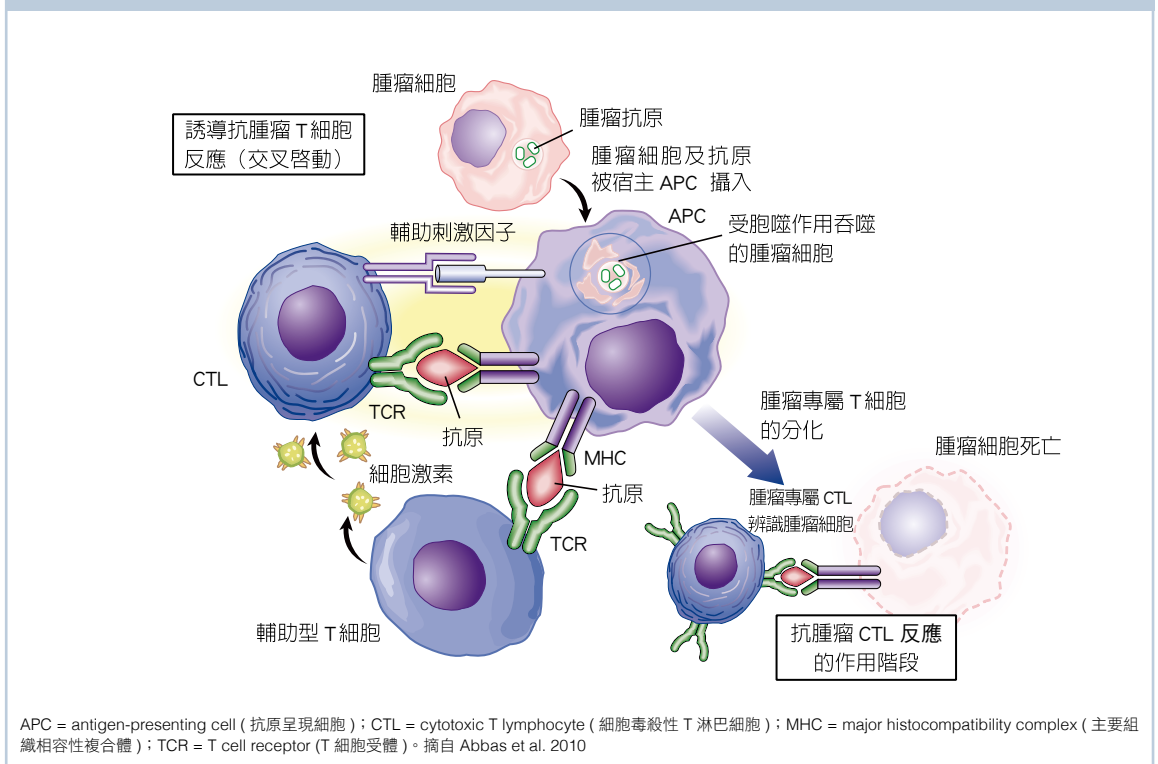
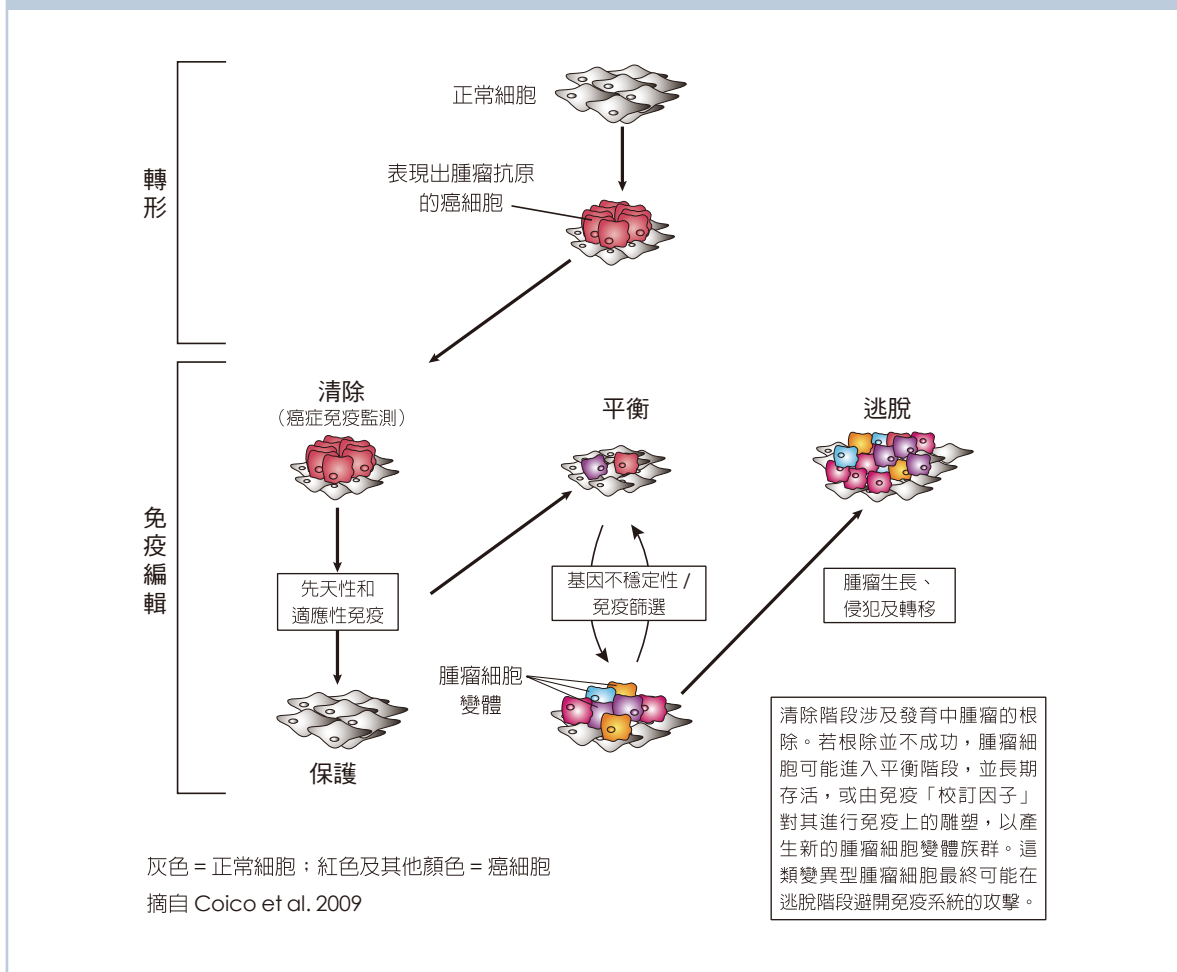


圖 2.1-3 癌症免疫編輯的三個階段<sup>1</sup>



腫瘤已發展出數種複雜、互相交疊的方法，藉以避免誘發免疫反應，或避開複合式免疫反應 (腫瘤在平衡階段中所展現者)，可大致分為四大類型 [圖 2.1-4]<sup>1,2</sup>：

1. 抑制腫瘤上的抗原呈現
2. 分泌免疫抑制性因子

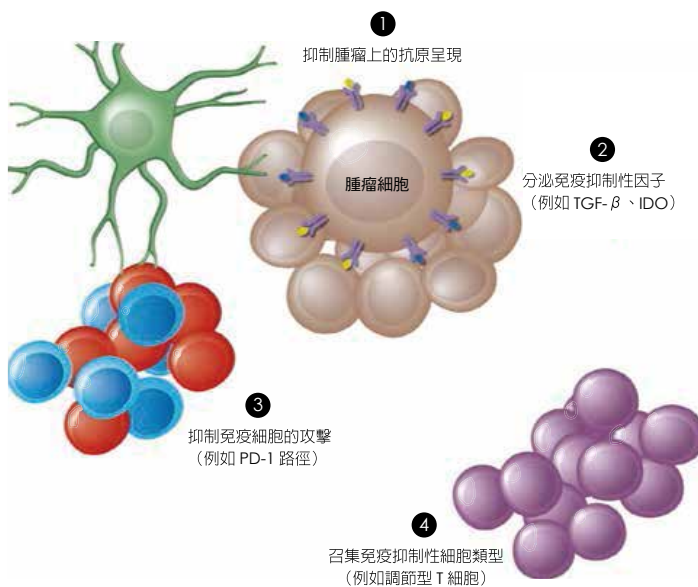
3. 抑制免疫細胞的攻擊
4. 召集免疫抑制性細胞類型

● 抑制腫瘤上的抗原呈現

由於腫瘤細胞的複製速度相當高且其基因不穩定，因此可轉譯出腫瘤抗原的基因常



圖 2.1-4 對腫瘤細胞產生免疫耐受的過程<sup>1-5,8</sup>



棕色 = 腫瘤細胞；綠色 = 樹突細胞；藍色 = CD4+ T 細胞；紅色 = CD8+ T 細胞；紫色 = 調節型 T 細胞；IDO = indoleamine-2,3-dioxygenase (吲哚胺 2,3-雙加氧酶)；PD-1 = programmed death protein-1 (計畫死亡蛋白-1)；TGF-β = transforming growth factor-β (轉化生長因子-β)。

出現突變或刪除的現象。此一腫瘤抗原表現消失的現象，賦予了腫瘤細胞在生長上的優勢<sup>2</sup>。即使抗原有表現且免疫系統對腫瘤產生反應，免疫反應仍然可能相當微弱。其中一項原因在於淋巴細胞可能將腫瘤抗原視為自體抗原，進而產生微弱的反應或無反應，因為可辨識自體抗原的淋巴細胞會被中央耐受的機制所清除<sup>2,5</sup>。

此外，腫瘤細胞通常缺乏表面 B7，這是一種啟動 T 細胞活化所需之第二道訊號中的必要分子<sup>1,2</sup>。因此，如果要誘發有效的免疫反應，就必須要有專業的 APC (例如樹突

細胞，其上有表面 B7) 將腫瘤相關抗原呈現給 T 細胞<sup>2</sup>。多種癌症患者身上的樹突細胞都曾有 MHC 表現程度減少及缺乏 B7 輔助刺激分子之 B7-2 異構物，進而導致 T 細胞活化狀況不佳<sup>6</sup>。有證據顯示樹突細胞在癌症中可有功能缺陷，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<sup>2</sup>。非典型 MHC 第 I 類分子 (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出免疫監測。非典型 MHC 第 I 類分子可藉由與表現在作

用細胞 (如 CTL 和 NK 細胞) 上的抑制性受體相結合，關閉免疫系統的活性，以避免細胞毒殺作用<sup>7</sup>。

### ● 分泌免疫抑制性因子

腫瘤細胞也可能分泌免疫抑制性細胞激素，例如 TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ )<sup>2</sup>。TGF- $\beta$  會抑制淋巴細胞和巨噬細胞的增生和作用功能，進而抑制抗免疫腫瘤反應<sup>2</sup>。此外，許多的人類腫瘤都會產生免疫抑制性酵素吲哚胺 2,3 - 雙加氧酶 (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)<sup>8</sup>。IDO 可藉由耗盡局部的色胺酸 (T 細胞生長和存活所需的一種必需胺基酸) 來抑制 T 細胞的活化<sup>8</sup>。各種腫瘤衍生型可溶性因子的分泌，可能與樹突細胞分化作用 (也可能具有免疫抑制效果) 的失調有關。這類分泌現象包括：血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的濃度上升至病態程度<sup>9</sup>、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<sup>10</sup>，以及生成其他多種細胞激素媒介物質，包括 TGF- $\beta$  1<sup>2</sup>、IL-6<sup>11</sup> 和 IL-10<sup>12</sup>。

### ● 抑制免疫細胞的攻擊

腫瘤也可能表現出能夠抑制抗免疫腫瘤反應的調節性分子，藉此迴避免疫攻擊。舉例來說，腫瘤能夠操控 PD-L/PD-1 檢查點路徑以避開免疫反應。腫瘤對 PD-L1 表現程度的正向調控，可能因為誘導 PD-1+ TIL

(tumor infiltrating lymphocyte) 的細胞凋亡，或形成「護盾」以避免 CTL 媒介型腫瘤細胞溶解作用，從而幫助腫瘤避開免疫系統<sup>13</sup>。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<sup>14</sup>。PD-L2 則主要表現於活化後的巨噬細胞和樹突細胞上<sup>14,15</sup>。雖然目前對 PD-L2 在免疫腫瘤逃脫中所扮演的角色了解較少，但有證據顯示 PD-L2 可以受到正向調控，甚至常態表現於腫瘤微觀環境中，包括於肺癌之中<sup>15</sup>。

### ● 召集免疫抑制性細胞類型

有研究曾指出免疫抑制性 Treg 參與腫瘤的免疫逃避作用，是藉由腫瘤所驅動、直接將輔助型細胞轉變成調節型表現型的作用 (此種作用是由腫瘤生成大量 TGF- $\beta$  1 所媒介)<sup>16</sup>。除了能夠抑制作用 T 細胞外，Treg 也能抑制 NK 細胞的功能，藉此進一步鞏固腫瘤的免疫耐受力<sup>17</sup>。研究顯示，起源為髓樣細胞的免疫抑制細胞 (名稱為髓樣衍生型抑制細胞 [myeloid-derived suppressor cell, MDSC]) 會大量累積於腫瘤小鼠及癌症患者體內<sup>16,18</sup>。這些細胞是由於身體因應多種腫瘤衍生型細胞激素所生成，是一群處於不同分化階段的髓樣細胞所組成的異質性混合物<sup>18</sup>。它們能夠抑制 CD8+ 和 CD4+ T 細胞、NK 細胞及樹突細胞的成熟作用，因此同時會抑制先天性和適應性抗免疫腫瘤<sup>16,18</sup>。

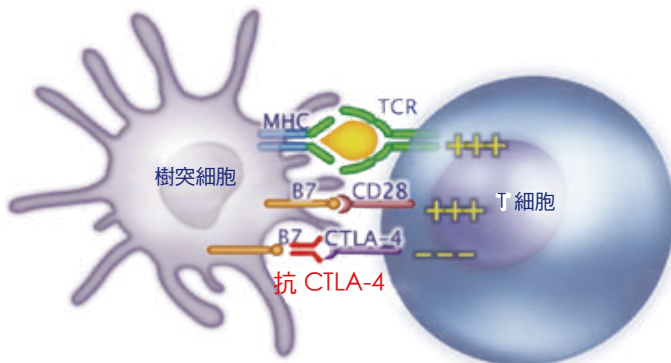
## 2.1.1 抗 CTLA-4 單株抗體 — 觀念與機制

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) 是一種 T 細胞專一性檢查點分子，會在 T 細胞活化期間受到誘發，功能是作為 T 細胞媒介型反應的恆定性調節物質。在小鼠模型中，輸注 CTLA-4 阻斷性單株抗體 (monoclonal antibody, mAb) 後，會導致免疫活化作用持續進行，並誘發強力的抗腫瘤反應 (自體免疫反應則有限)<sup>19</sup>。其背後的作用機制目前已至少有兩種被提出，用以說明此一抗腫瘤效果：第一種是，CTLA-4 阻斷性單株抗體會避免 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 [圖 2.1-5]<sup>20,21</sup>；第二種則是，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-4<sup>19</sup>。

免疫反應的消退主因是抗原已經受到清除，淋巴細胞存活及活化所必需的刺激因而也被清除。淋巴細胞在缺少這類刺激的條件下，會因為細胞激素、生長因子及輔助刺激分子的減少而進行細胞凋亡作用<sup>2</sup>。免疫恆定所涉及的傳訊路徑包括 Fas 及 CTLA-4 路徑<sup>2</sup>，其中 CTLA-4 路徑也可能對免疫反應造成限制。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需的第二個訊號，因此在

實際上會對 T 細胞產生「踩煞車」的效果<sup>2,20,21</sup>。CTLA-4 是 CD28 的同源分子，也是 CD28-B7 免疫球蛋白超家族的一員<sup>21</sup>。

圖 2.1-5 CTLA-4 單株抗體能阻斷 CTLA-4 檢查點路徑<sup>20</sup>



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CTLA-4單株抗體目前核准之適應症

第一個抗CTLA-4單株抗體為ipilimumab，是一種人類免疫球蛋白(Ig) G1單株抗體，2011年美國食品和藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)核准可用於以下適應症：

1. 治療無法切除或轉移性黑色素瘤(melanoma)。
2. 輔助性療法(adjunct treatment)用於皮膚黑色素瘤，需為經過完全切除大於1 mm的區域淋巴結，包含完整淋巴結切除術(lymphadenectomy)。

Ipilimumab也由歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)在2013年，台灣衛生福利部食品藥物管理署(Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)在2014年，批准用於治療晚期(無法切除或轉移性)黑色素瘤。

另一個抗CTLA-4單株抗體tremelimumab，於2015年美國FDA接受認定為孤兒藥(orphan drug designation)用於治療惡性間皮瘤(malignant mesothelioma)<sup>22</sup>。

## 2.1.3 抗PD-1與抗PD-L1單株抗體—觀念與機制

PD-1 (programmed cell death protein-1, 計畫細胞死亡蛋白-1)是一種細胞表面共同抑制或檢查點受體，PD-1訊息傳導可引起免疫反應期間的自體免疫耐受性與限制<sup>13,14</sup>。PD-1主要由免疫細胞(T與B細胞)表現，包括可抑制T細胞反應的調節性T細胞(Tregs)<sup>13,14</sup>。重要的是，PD-1可表現於活化T細胞，而PD-1可在此引起T細胞增生減少、細胞激素製造減少、CD8+ T細胞之細胞溶解功能減少、變應性缺失增加與T細胞存活率降低<sup>13,14,20,21</sup>。使用抗PD-1或抗PD-L1單株抗體阻斷此一結合，可強化T細胞反應[圖2.1-6]<sup>20</sup>。

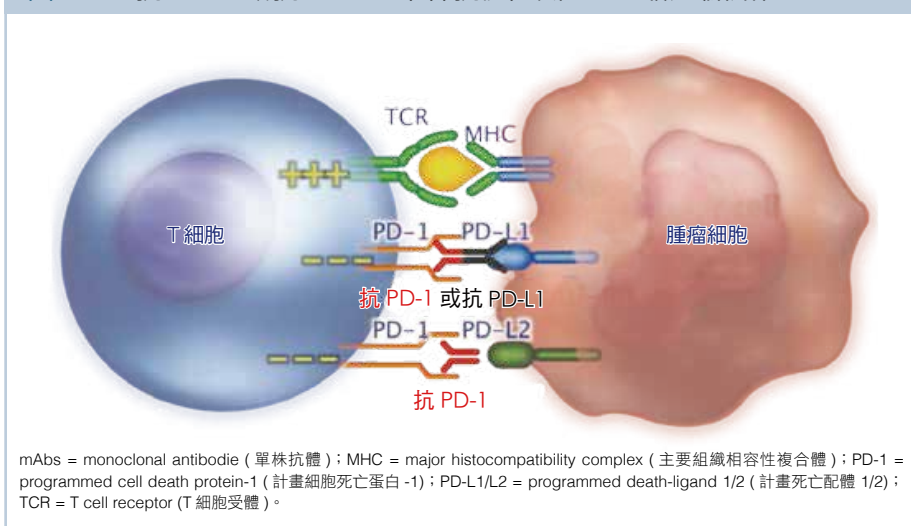
PD-1的二種已知配體為表現於免疫細胞與其他組織(包括腫瘤細胞)的PD-L1(B7-H1)與PD-L2(B7-DC)<sup>13,14</sup>。PD-L1為一種表現於T細胞、巨噬細胞、髓系樹突細胞、B細胞、上皮細胞與血管內皮細胞的跨膜蛋白<sup>13,14</sup>。PD-L2也是一種跨膜蛋白，但表現遠較PD-L1有限<sup>15</sup>。PD-L2的持續表現低於PD-L1，但PD-L2表現可由細胞激素，例如：顆粒球巨噬細胞聚落刺激因子(GM-CSF)、介白素(IL)-4與干擾素(IFN)- $\gamma$ 在多種免疫細胞上誘導產生。PD-L2持續表現於特定未活化B細胞，且可能由樹突細胞、單核球、巨噬細

胞與骨髓衍生肥大細胞所誘導<sup>13-15</sup>。PD-L1 與 PD-L2 兩者均已於 CD4+ 及 CD8+ T 細胞中表現出持續的周邊耐受性。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，以維持自我耐受性，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<sup>13-15</sup>。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 (TCR) 調節之 IL-2 製造與 T 細胞增生活化作用<sup>20</sup>。

其分子結合的差異可說明各 PD-1 配體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 的結合親和力高於 PD-L1 二至六倍，且可直接結合 PD-1<sup>13-15</sup>。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，依據這種較高的結合親和力，同時表現兩種配體的腫瘤在 PD-L2 可能更易於結合至 PD-1。然而，此作用的生理顯著性目前並不明確<sup>13-15,20,21</sup>。

圖 2.1-6 抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體阻斷 PD-1 檢查點路徑<sup>20</sup>



## 2.1.4 抗PD-1單株抗體目前核准之適應症

第一個抗 PD-1 單株抗體為 nivolumab，於 2014 年日本 PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) 首先核准用於無法切除的黑色素瘤，2014 年底之後美國 FDA 陸續也核准了以下適應症：

1. 用於治療 *BRAF* V600 突變原生型 (wild-type) 無法手術或轉移性黑色素瘤。
2. 用於治療患有無法切除或轉移性黑色素瘤，並接受 ipilimumab 和 *BRAF* 抑制劑 (若為 *BRAF* V600 突變陽性) 治療後疾病惡化的成人患者。
3. 與 ipilimumab 合併使用於治療患有無法切除或轉移性黑色素瘤。
4. 適用於治療接受含鉑化療時或之後惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 成人患者。
5. 對於晚期腎細胞癌 (renal cell carcinoma) 患者既往接受過抗血管新生治療 (anti-angiogenesis therapy)。
6. 用於曾接受自體造血幹細胞移植 (autologous HSCT [hematopoietic stem cell transplantation]) 和 brentuximab vedotin 治療後惡化的典型何杰金氏淋巴瘤 (classical Hodgkin Lymphoma, cHL) 患者。
7. 適用於接受含鉑類藥物化療後復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma of the head and neck)。

在 2015 年，EMA 也核准了 nivolumab 用於治療晚期 (無法切除或轉移性) 黑色素

瘤，以及用於治療先前化療失敗的局部晚期或轉移性鱗狀非小細胞肺癌的成人患者。

另一個抗 PD-1 單株抗體 pembrolizumab 於 2014 年後美國 FDA 陸續核准了以下適應症：

1. 用於治療無法手術切除或轉移性黑色素瘤。
2. 適用於治療腫瘤高度表達 PD-L1 (腫瘤比例分數，TPS  $\geq 50\%$ )，且其 *EGFR* (epidermal growth factor receptor) 與 *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) 基因未有突變，也未曾接受過全身性化療之轉移性非小細胞肺癌。治療前須經美國 FDA 核准之伴隨式診斷 (companion diagnostics) 試劑檢測 PD-L1 判定腫瘤比例分數。
3. 適用於治療腫瘤表達 PD-L1 (腫瘤比例分數，TPS  $\geq 1\%$ ) 且接受含鉑化療時或之後惡化的轉移性非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)；患者若具有 *EGFR* 或 *ALK* 腫瘤基因突變者，則須經 *EGFR* 或 *ALK* 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。治療前須經美國 FDA 核准之伴隨式診斷試劑檢測 PD-L1 判定腫瘤比例分數。
4. 適用於接受含鉑類藥物化療後疾病進展復發或轉移性頭頸部鱗細胞癌 (squamous cell carcinoma of the head and neck)。

在 2015 年 EMA 也核准 pembrolizumab 用於治療無法手術或轉移性黑色素瘤的成人患者。

## 2 免疫腫瘤學 (Immuno-Oncology, I-O) 療法的機制與安全性

### 2.2 免疫相關不良反應與處理方式

CTLA-4 受體與 PD-1 平時負責緩和免疫反應以防止自體免疫，故透過癌症免疫治療抑制這兩項因子的作用後，可能會在各種器官引起免疫相關的不良反應 (immune-related adverse events, irAE)。所幸絕大部分的 irAE 經由停藥和適度投予類固醇即可改善，早期發現並遵循公式進行管理也有助於降低衝擊。

根據美國國家癌症中心的標準，不良反應可分為輕度 (第 1 級)、中度 (第 2 級)、重度 (第 3 級)、危及生命 (第 4 級)、死

亡 (第 5 級) 等五級，而臨床試驗結果顯示 CTLA-4 抗體僅會在 10-15% 的受試者引發第 3-4 級的 irAE，以腹瀉最為常見<sup>23</sup>。嚴重但極為罕見的 irAE 包含藥疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)、中樞神經系統肉芽腫性發炎、及無菌性腦膜炎等<sup>24</sup>。PD-1 抗體被認為耐受度優於 CTLA-4 抗體<sup>25</sup>，約在 5-19% 受試者引起第 3-4 級的 irAE，以疲倦、搔癢症、噁心、腹瀉、皮疹、食慾下降、和乏力為主<sup>26-32</sup>。

## 2.2.1 安全監視與管理原則

---

患者延遲回報症狀以及難以區分 irAE 和其他因素引起的不良反應為安全管理的主要障礙，不過臨床實證顯示遵循以下原則將有助於降低發病率和住院率：

- ◆ 儘管 irAE 多在治療期間發生，但仍有治療結束後數月出現 irAE 的零星報導。
- ◆ 皮疹、腹瀉、排便次數增加、血便、內分泌失調、和肝指數升高均應視為與發炎和治療相關，除非已確定有其他病因。
- ◆ 其他疑似 irAE 包含嗜伊紅血症、脂酶 / 澱粉酶血中濃度升高、虹膜炎、溶血性貧血、和多重器官衰竭等。
- ◆ **病患衛教**：患者、眷屬、和看護人員均需知道常見 irAE 的主要症狀，若出現新症狀或惡化情形均應回報。
- ◆ **早期篩檢**：在治療及給予每劑藥物之前均應評估患者是否有自體免疫症狀。
- ◆ **頻繁監視**：建議醫師於用藥後 16 週內應每週致電患者，若出現 irAE 則至少每兩週致電患者追蹤；而若患者前往他院接受 irAE 治療，醫師亦須與該院主治醫師保持密切聯繫。
- ◆ **早期介入**：面對輕中度 irAE 可先延後或中斷治療至症狀好轉，而第 3-4 級的 irAE 則建議先停藥並投予類固醇，亦可視情況搭配較強效的免疫抑制劑。
- ◆ **適時通報**：所有不良反應均須通報主管機關（在台灣為全國藥物不良反應通報中心）。
- ◆ 針對特定 irAE 的處置建議可參考後述各項管理公式<sup>33,34</sup>。



## 2.2.2 停藥或暫緩給藥指引

治療期間若出現以下 irAE，建議永久停藥或暫緩給藥 [表 2.2-1]。切記患者在進行免疫抑制療法期間不可接受癌症免疫治療，必要時也可提供預防性抗生素治療防止感染。

整體而言，可採用相似的方式處理任何相關器官系統之相關不良反應。病患應接受充分的診斷檢查，以評估可能的藥物相關與非藥物相關診斷。疑似發生相關不良反應時，可能需要依據事件的嚴重程度給予免疫抑制劑進行處置。整體而言，延遲給藥與觀察足以處理輕微程度的不良反應。應以皮質類固醇為中度與重度不良反應進行免疫抑制治療。若不良反應開始獲得改善，可在約 3-6 週期間漸減皮質類固醇（依據不良反應的嚴重程度而定）。

表 2.2-1 停藥或暫緩給藥指引

發生位置	永久停藥	暫緩給藥
消化道	第 3-4 級的腹瀉或腸道炎等 irAE	不受藥物控制、持續 5-7 天、或復發之第 2 級腹瀉 / 腸道炎
腎臟	第 3 級以上的腎炎等 irAE	
肺部	第 3 級以上的肺炎等 irAE	
肝臟	肝指數 > 8 x ULN 或膽紅素 > 5 x ULN 等 irAE	肝指數 > 5-8 x ULN 或膽紅素 > 3-5 x ULN
內分泌系統	第 4 級的 irAE	不受藥物控制之第 3 級 irAE
皮膚	第 4 級皮疹或第 3-4 級搔癢症	第 2-3 級皮疹或大面積搔癢症
神經系統	第 3-4 級神經病變	持續超過四天、第 2 級不明神經病變、肌肉無力、或感覺神經病變
其他	其他器官發生之第 3-4 級 irAE 和不受局部免疫抑制治療控制之第 2-4 級眼部 irAE	其他器官發生之第 2 級 irAE

ULN：正常值最高上限

## 2.2.3 消化道不良反應之處置

第 3-5 級消化道 irAE 可能於用藥 5-13 週後出現 (中位數：8 週)，治癒時間中位數為 4 週。相關症狀包含腹瀉、排便次數增加、腹痛、血便等，可能會伴隨發燒；而腸道炎可能有黏膜發炎和淋巴球及中性球浸潤情形。治療後出現之腹瀉和腸道炎均應立即評估是否為 irAE，處置公式請見 [圖 2.2-1]<sup>33,34</sup>。

圖 2.2-1 腹瀉或大腸炎的建議處置方式<sup>33,34</sup>

排除非發炎性原因。若確認非發炎性原因，應進行適當治療，並持續進行 I-O 治療。鴉片類 / 麻醉劑可能會遮掩穿孔症狀。Infliximab 不得使用於穿孔或敗血症病例。

腹瀉 / 大腸炎等級 (NCI CTCAE 版本 4)	處置	追蹤
<b>第 1 級</b> 腹瀉：每日排便自基期增加 < 4 次； 大腸炎：無症狀	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計劃書繼續 I-O 治療</li> <li>症狀性治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>密切監測惡化症狀</li> <li>教育病患應立即通報惡化</li> </ul> 若惡化： <ul style="list-style-type: none"> <li>依據等級 2 或 3-4 進行治療</li> </ul>
<b>第 2 級</b> 腹瀉：較基期每日增加 4-6 次排便； 需要 IV 液體 < 24 hr； 未干擾 ADL 大腸炎：腹痛；便中帶血	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計劃書延後 I-O 治療</li> <li>症狀性治療</li> </ul>	若改善至等級 1： <ul style="list-style-type: none"> <li>依據計劃書恢復 I-O 治療</li> <li>若持續 &gt;5 至 7 天或復發：</li> <li>Methylprednisolone 0.5 - 1.0 mg/kg/day 或口服相當劑量</li> <li>當症狀改善至等級 1 時，應於至少 1 個月期間漸減類固醇，並考量為伺機性感染進行預防性抗生素治療，且依據計劃書恢復 I-O 治療。</li> </ul> 若口服類固醇時惡化或持續 > 3 至 5 天： <ul style="list-style-type: none"> <li>依據等級 3-4 進行治療</li> </ul>
<b>第 3-4 級</b> <b>腹瀉 (第 3 級)</b> ：較基期每日增加 ≥ 7 次排便；IV 液體 ≥ 24 hr；干擾 ADL <b>大腸炎 (第 3 級)</b> ：嚴重腹痛；需要醫療介入，腹膜徵象 <b>第 4 級</b> ：危及生命，穿孔	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計劃書停止 I-O 治療</li> <li>IV methylprednisolone 1.0 - 2.0 mg/kg/day 或 IV 相當之治療</li> <li>為伺機性感染增加預防性抗生素</li> <li>考量下消化道內視鏡</li> </ul>	若改善： <ul style="list-style-type: none"> <li>持續給予類固醇直至等級 1，隨後於至少 1 個月期間漸減。</li> <li>若持續 &gt; 3 至 5 日，或於改善後復發：</li> <li>增加 infliximab 5 mg/kg (若無禁忌症)。注意：Infliximab 不得使用於穿孔或敗血症病例。</li> </ul>

接受 IV 類固醇的病患在觀察到持續出現臨床改善時，便可於開始漸減或更早以前改為口服相當劑量的皮質類固醇 (例如：prednisone)。在轉換為口服相當劑量的皮質類固醇時，應考量口服皮質類固醇的生體可用率較低。

NCI CTCAE = 美國國家癌症研究院；ADL = 日常活動；I-O = 免疫 - 腫瘤學；IV = 靜脈輸注。

早期發現與治療對於腹瀉及大腸炎的處置相當重要。應指示病患在發生新的腹瀉、便中帶血或嚴重腹痛時或者若其基期腹瀉惡化時尋求醫療評估。由於癌症病患經常發生胃腸道症狀，重要的是，應進行評估 / 檢查，以區分非藥物相關原因 (例如：感染、疾病惡化) 與可能的藥物相關不良反應，因為其處置方式可能相當不同。嚴重程度腹瀉與大腸炎的主要治療為皮質類固醇。麻醉劑應謹慎使用於腹瀉、大腸炎或腹痛病患，因為止痛藥物可能會遮掩大腸穿孔的徵象。

## 2.2.4 腎臟不良反應之處置

治療期間應注意腎炎、腎小球腎炎、和腎衰竭相關症狀，而這類 irAE 的早期指標為無症狀之血中肌酸酐濃度上升，故應定期追蹤患者的肌酸酐濃度。相關 irAE 的處置公式請見 [圖 2.2-2]<sup>33,34</sup>。

由於患有癌症與其他共病的病患經常發生肌酸酐異常，重要的是，應進行評估 / 檢查，以區別非藥物相關原因（例如：脫水、合併藥物、低血壓、疾病惡化）與可能的藥物相關不良反應，因為處置方式可能相當不同。腎毒性的主要治療為皮質類固醇。

圖 2.2-2 腎毒性的建議處置方式<sup>33,34</sup>

排除非發炎性原因。若有非發炎性原因，應進行適當治療，並繼續給予 I-O 治療。

肌酸酐升高的等級 (NCI CTCAE 版本 4)	處置	追蹤
第 1 級 肌酸酐 > ULN 且 > 基期值，但 ≤ 1.5 基期值	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計畫書繼續 I-O 治療</li> <li>每週監測肌酸酐一次</li> </ul>	<p>若恢復至基期程度：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>依據計畫書恢復例行性肌酸酐監測</li> </ul> <p>若惡化：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>依據等級 2 或 3-4 進行治療</li> </ul>
第 2-3 級 肌酸酐 > 1.5 x 基期數值至 ≤ 6 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計畫書延後 I-O 治療</li> <li>監測肌酸酐，每 2-3 日一次</li> <li>Methylprednisolone 0.5 - 1.0 mg/kg/day IV 或口服相當劑量</li> <li>考慮腎臟切片</li> </ul>	<p>若恢復至等級 1：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以至少 1 個月期間漸減類固醇，考量為何機性感染給予預防性抗生素，並依據計畫書恢復 I-O 治療與例行性監測。</li> </ul> <p>若升高持續 &gt; 7 日或惡化：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>依據等級 4 進行治療</li> </ul>
第 4 級 肌酸酐 > 6 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計畫書停止 I-O 治療</li> <li>每日監測肌酸酐一次</li> <li>IV methylprednisolone 1.5 - 2.0 mg/kg/day 或 IV 相當之治療</li> <li>諮詢腎臟科醫師</li> <li>考慮腎臟切片</li> </ul>	<p>若恢復至等級 1：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>於至少 1 個月期間漸減類固醇，為何機性感染加入預防性抗生素</li> </ul>

接受 IV 類固醇的病患在觀察到持續出現臨床改善時，便可於開始漸減或更早以前改為口服相當劑量的皮質類固醇 (例如：prednisone)。在轉換為口服相當劑量的皮質類固醇時，應考量口服皮質類固醇的生體可用率較低。

NCI CTCAE = 美國國家癌症研究院；I-O = 免疫 - 腫瘤學；IV = 靜脈輸注；ULN = 正常值上限。

## 2.2.5 肺部不良反應之處置

肺部 irAE 相當罕見且絕大多數為第 1-2 級，不過有少數第 3-5 級之肺炎和間質性肺病的報導，故應注意患者是否出現 X 光顯影異常（如毛玻璃樣陰影或斑塊狀浸潤）、喘不過氣、缺氧、或其他肺炎症狀。相關處置公式請見 [圖 2.2-3]<sup>33,34</sup>。

圖 2.2-3 肺炎的建議處置方式<sup>33,34</sup>

肺炎等級 (NCI CTCAE 版本 4)	處置	追蹤
第 1 級 僅有放射線影像變化	<ul style="list-style-type: none"> <li>考慮延後 I-O 治療</li> <li>監測症狀，每 2-3 日一次</li> <li>考量肺部與 ID 諮詢</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重新造影，至少每 3 週一次</li> <li>若惡化： • 依據等級 2 或 3-4 進行治療</li> </ul>
第 2 級 輕微至中度的新症狀	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計畫書延後 I-O 治療</li> <li>肺部與 ID 諮詢</li> <li>每日監測症狀，考量住院</li> <li>IV methylprednisolone 1.0 mg/kg/day 或口服相當劑量</li> <li>考量支氣管鏡檢查，肺部切片</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重新造影，至少每 1-3 天一次</li> <li>若改善： • 若症狀恢復至接近基期程度，應於至少 1 個月期間漸減類固醇，隨後依據計畫書恢復 I-O 治療，並考量給予預防性抗生素。</li> <li>若於 2 週後未改善或出現惡化： • 依據等級 3-4 進行治療</li> </ul>
第 3-4 級 嚴重的新症狀； 新增 / 惡化的缺氧； 危及生命	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計畫書停止 I-O 治療</li> <li>住院</li> <li>肺部與 ID 諮詢</li> <li>IV methylprednisolone 2 - 4 mg/kg/day 或 IV 相當之治療</li> <li>為伺機性感染增加預防性抗生素</li> <li>考量支氣管鏡檢查，肺部切片</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>若改善至基期程度： • 於至少 6 週期間漸減類固醇</li> <li>若於 48 小時後未改善或出現惡化： • 增加其他免疫抑制劑（例如：infiximab、cyclophosphamide、IVIG 或 mycophenolate mofetil）</li> </ul>

接受 IV 類固醇的病患在觀察到持續出現臨床改善時，便可於開始漸減或更早以前改為口服相當劑量的皮質類固醇 (例如：prednisone)。在轉換為口服相當劑量的皮質類固醇時，應考量口服皮質類固醇的生體可用率較低。

NCI CTCAE = 美國國家癌症研究院；I-O = 免疫-腫瘤學；ID = 感染性疾病；IV = 靜脈輸注；IVIG = IV 免疫球蛋白。

早期發現與治療對於肺炎的處置相當重要。應建議病患在發生新的呼吸困難、咳嗽或發燒時，或者其基期症狀出現惡化時，立即尋求醫療評估。由於非小細胞肺癌病患經常發生呼吸道症狀，重要的是，應進行評估 / 檢查以區分非藥物相關原因（例如：感染、疾病惡化）以及可能的藥物相關肺部毒性，因為這些事件的處置方式相當不同。藥物引起的相關肺炎的主要治療為皮質類固醇。

## 2.2.6 肝臟不良反應之處置

肝臟 irAE 非常罕見 (臨床試驗出現率 < 0.1%)，但仍有少數嚴重肝毒性和致死性肝衰竭的案例。第 2-5 級肝臟 irAE 的出現時機在治療後 3-9 週，經適當處置後 [圖 2.2-4]<sup>33,34</sup> 多可於 0.7-2 週痊癒。值得注意的是，多重不良反應可能會同時發生，而即使有其他致病因素存在，醫師也不應忽略與藥物治療相關的可能性；此外，肝臟 irAE 雖可快速痊癒，但若有使用全身性類固醇則仍需花至少一個月逐漸減量方能停藥。

圖 2.2-4 肝毒性的建議處置方式<sup>33,34</sup>

排除非發炎性原因。若有非發炎性原因，應進行適當治療，並繼續給予 I-O 治療。考量為阻塞部位造影。

肝臟檢測升高等級 (NCI CTCAE 版本 4)	處置	追蹤
第 1 級 AST 或 ALT > ULN 至 3.0 x ULN 及 / 或 T. bili > ULN - 1.5 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計劃書繼續 I-O 治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>持續依據計劃書監測 LFT</li> <li>若惡化：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>依據等級 2 或 3-4 進行治療</li> </ul> </li> </ul>
第 2 級 AST 或 ALT > 3.0 至 ≤ 5 x ULN 及 / 或 T. bili > 1.5 至 ≤ 3 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計劃書延後 I-O 治療</li> <li>每 3 日增加監測頻率一次</li> </ul>	<p>若恢復至基期程度：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>恢復例行性監測，依據計劃書恢復 I-O 治療</li> </ul> <p>若評估持續 &gt; 5 至 7 日或惡化：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Methylprednisolone 0.5 至 1.0 mg/kg/day 或口服相當劑量，當 LFT 恢復至等級 1 或基期時，應於至少 1 個月期間漸減類固醇，考慮為何機性感染給予預防性抗生素，並依據計劃書恢復 I-O 治療。</li> </ul>
第 3-4 級 AST 或 ALT > 5 x ULN 及 / 或 T. bili > 3 x ULN 級 肌酸酐 > 6 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>停止 I-O 治療</li> <li>增加監測頻率至每 1 至 2 日一次</li> <li>IV methylprednisolone 1.0 - 2.0 mg/kg/day 或 IV 相當之治療</li> <li>為何機性感染增加預防性抗生素</li> <li>諮詢胃腸科醫師</li> </ul>	<p>若恢復至等級 2：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>於至少 1 個月期間漸減類固醇</li> </ul> <p>若未於 ≤ 3 - 5 日內改善，惡化或復發時：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>增加 mycophenolate mofetil 1 g BID</li> <li>若於另外 3-5 日內無反應，應依據地方準則考量其他免疫抑制劑</li> </ul>

接受 IV 類固醇的病患在觀察到持續出現臨床改善時，便可於開始漸減或更早以前改為口服相當劑量的皮質類固醇 (例如：prednisone)。在轉換為口服相當劑量的皮質類固醇時，應考量口服皮質類固醇的生體可用率較低。

若 AST/ALT ≤ 8 x ULN 與 T. bili ≤ 5 x ULN，則可延後 I-O 治療，而非停止治療。

等級 4 肝炎的建議初始劑量為 IV methylprednisolone 2 mg/kg/day

NCI CTCAE = 美國國家癌症研究院；BID = 每日二次；I-O = 免疫 - 腫瘤學；IV = 靜脈輸注；LFT = 肝功能檢測；ULN = 正常值上限；T.bili = 總膽紅素。

早期發現與治療對於肝功能檢測 (liver function tests, LFT) 升高與肝炎的處置相當重要。應建議病患在發現黃疸 (皮膚或鞏膜變黃) 時或發生瘀血、出血或右側腹痛時尋求醫療評估。醫師應在進行每次治療前監測 LFT。由於癌症病患經常發生 LFT 異常，重要的是，應進行評估 / 檢查，以區分非藥物相關原因 (例如：感染、疾病惡化、併用藥物、飲酒) 與可能的藥物相關不良反應，因為其處置方式可能相當不同。嚴重等級 LFT 升高與肝炎的主要治療為皮質類固醇。

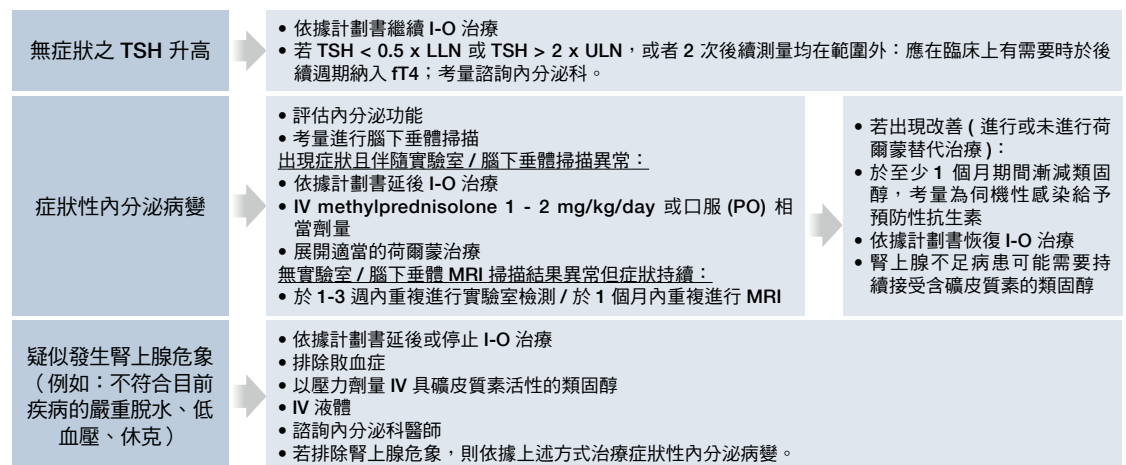
## 2.2.7 內分泌系統不良反應之處置

免疫檢查點抑制療法可能會引起腦下垂體炎、腦垂體前葉功能減退、腎上腺機能不全、或甲狀腺功能低下等 **irAE**，但目前相關臨床經驗很有限，內分泌 **irAE**、腦部轉移、和癌症併發症往往也很難區分。最常見的症狀為頭痛和疲倦，患者也可能出現視野缺陷、行為變化、電解質異常、或低血壓。嚴重內分泌 **irAE** 非常少見，但如果患者持續有疲倦或無力等問題，則可尋求內分泌專科醫師會診。診斷時應考慮並確實排除腎上腺危象 (**adrenal crisis**)，而相關處置公式請見 [圖 2.2-5]<sup>33,34</sup>。

早期發現與治療對於內分泌病變的處置相當重要。應建議病患在發現新發生的疲倦、頭昏眼花、視力障礙時或者若基期疲倦惡化時尋求醫療評估。由於癌症病患經常發生疲倦，重要的是，應進行評估 / 檢查，以區分非藥物相關原因 (例如：疾病惡化、貧血、合併藥物、憂鬱) 與可能的藥物相關不良反應，因為處置方式相當不同。內分泌病變的主要處置方式為皮質類固醇與荷爾蒙替代治療。發生中度或嚴重事件的病患也可使用皮質類固醇。

圖 2.2-5 內分泌病變的建議處置方式<sup>33,34</sup>

排除非發炎性原因。若有非發炎性原因，應進行適當治療，並繼續給予 I-O 治療。考量進行視野檢測、內分泌學諮詢與造影檢查。



接受 IV 類固醇的病患在觀察到持續出現臨床改善時，便可於開始漸減或更早以前改為口服相當劑量的皮質類固醇 (例如：prednisone)。在轉換為口服相當劑量的皮質類固醇時，應考量口服皮質類固醇的生體可用率較低。

NCI CTCAE = 美國國家癌症研究院；fT4 = 游離甲狀腺素；I-O = 免疫 - 腫瘤學；IV = 靜脈輸注；PO = 口服；LLN = 正常值下限；TSH = 促甲狀腺激素；ULN = 正常值上限。

## 2.2.8 皮膚不良反應之處置

免疫檢查點抑制療法會引起一系列的皮膚 irAE，包含可能致死的 DRESS、SJS (Stevens-Johnson syndrome)、和 TEN (toxic epidermal necrolysis)。皮疹和搔癢症是最常見的 irAE，約在治療後 0.9-16 週 (中位數：3 週) 出現，治癒時間中位數為 5 週。DRESS 可能會伴有發燒、淋巴腺病變、臉部水腫、和其他器官問題；而皮疹和搔癢症多在軀幹、背部、和四肢以集中性斑狀丘疹的形式呈現。相關處置公式請見 [圖 2.2-6]<sup>33,34</sup>。

圖 2.2-6 皮膚毒性的建議處置方式<sup>33,34</sup>

排除非發炎性原因。若有非發炎性原因，應進行適當治療，並繼續給予 I-O 治療。考量進行視野檢測、內分泌學諮詢與造影檢查。

皮疹等級 (NCI CTCAE 版本 4)	處置	追蹤
第 1-2 級 覆蓋 ≤ 30% BSA <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計畫書症狀性治療 (例如：抗組織胺、局部類固醇)</li> <li>依據計畫書繼續 I-O 治療繼續 I-O 治療</li> </ul>	<p>若持續 &gt; 1 至 2 週或復發：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>考量皮膚切片</li> <li>依據計畫書延後 I-O 治療</li> <li>考量 IV methylprednisolone 0.5 - 1.0 mg/kg/day，或口服相當劑量。在出現改善時，應以至少 1 個月時間漸減類固醇，考量為伺機性感染給予預防性抗生素，並依據計畫書恢復 I-O 治療</li> </ul> <p>若惡化：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>依據等級 3-4 進行治療</li> </ul>
第 3-4 級 覆蓋 > 30% BSA；危及生命的結果 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計畫書症狀性治療 (例如：抗組織胺、局部類固醇)</li> <li>依據計畫書繼續 I-O 治療繼續 I-O 治療</li> </ul>	<p>若恢復至等級 1：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>於至少 1 個月期間漸減類固醇，為伺機性感染加入預防性抗生素</li> <li>依據計畫書恢復 I-O 治療</li> </ul>

接受 IV 類固醇的病患在觀察到持續出現臨床改善時，便可於開始漸減或更早以前改為口服相當劑量的皮質類固醇 (例如：prednisone)。在轉換為口服相當劑量的皮質類固醇時，應考量口服皮質類固醇的生體可用率較低。

<sup>a</sup> 有關特定詞彙的分級標準，請參閱 NCI CTCAE 版本 4。

NCI CTCAE = 美國國家癌症研究院；BSA = 身體表面積；I-O = 免疫-腫瘤學；IV = 靜脈輸注。

應建議病患在發現新出現皮疹時尋求醫療評估。若皮疹原因不明或者若有與之相關的任何不尋常外觀或臨床特性，應考量進行切片。在可能的情況下，應在鑑別診斷時考量可能引起皮疹的其他藥物並停藥。皮疹與搔癢的主要治療包含症狀性處置。輕微至中度局部皮疹可使用局部皮質類固醇。症狀性皮質類固醇應使用於泛發性與嚴重程度的皮疹。

## 2.2.9 神經系統不良反應之處置

神經性 irAE 極為罕見但有致死的可能性，目前已有 Guillian-Barré 症候群、腦脊髓膜神經根神經炎、腸神經病變、腦水腫併發痙攣、和類似重症肌無力症狀的案例報導。患者可能有頭暈、無精打采、頭痛、共濟失調、顫抖等症狀，而出現超過 4 天之不明運動神經病變、肌肉無力、或感覺神經病變即應進行調查。如果運動神經病變持續惡化就應視為 irAE，並按公式建議進行處置 [圖 2.2-7]<sup>33,34</sup>。

早期發現與治療對於神經性不良反應的處置相當重要。應建議病患在發現運動功能不全 (例如：無力)、感覺改變 (例如：麻木) 或有顯示可能發生中樞神經系統異常的症狀 (例如：新發生的頭痛或心理狀態改變) 時，應尋求醫療評估。由於癌症病患經常發生神經症狀，重要的是，應進行評估 / 檢查，以區分非藥物相關原因 (例如：疾病惡化、合併藥物、感染) 與可能的藥物相關不良反應，因為處置方式可能相當不同。神經毒性的主要治療為延後給藥、皮質類固醇與 IV 免疫球蛋白。

圖 2.2-7 神經毒性的建議處置方式<sup>33,34</sup>

排除非發炎性原因。若有非發炎性原因，應進行適當治療，並繼續給予 I-O 治療。

神經毒性等級 (NCI CTCAE 版本 4)	處置	追蹤
第 1 級 無症狀或輕微症狀；無 需介入治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計劃書繼續 I-O 治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>持續監測病患</li> <li>若惡化：               <ul style="list-style-type: none"> <li>依據等級 2 或 3-4 進行治療</li> </ul> </li> </ul>
第 2 級 中度症狀；工具性 ADL 受限	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計劃書延後 I-O 治療</li> <li>依據地方準則治療症狀</li> <li>考量 IV methylprednisolone 0.5 - 1.0 mg/kg/day，或 IV 相當劑量。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>若改善至基期程度：               <ul style="list-style-type: none"> <li>在改善至基期程度時，依據計劃書恢復 I-O 治療</li> </ul> </li> <li>若惡化：               <ul style="list-style-type: none"> <li>依據等級 3-4 進行治療</li> </ul> </li> </ul>
第 3-4 級 嚴重症狀；自我照護 ADL 受限；危及生命	<ul style="list-style-type: none"> <li>依據計劃書停止 I-O 治療</li> <li>進行神經學諮詢</li> <li>依據地方準則治療症狀</li> <li>IV methylprednisolone 1.0 - 2.0 mg/kg/day 或 IV 相當之治療</li> <li>為伺機性感染增加預防性抗生素</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>若恢復至等級 2：               <ul style="list-style-type: none"> <li>於至少 1 個月期間漸減類固醇</li> </ul> </li> <li>若惡化或出現非典型表現：               <ul style="list-style-type: none"> <li>依據地方準則考量 IVIG 或其他免疫抑制治療</li> </ul> </li> </ul>

接受 IV 類固醇的病患在觀察到持續出現臨床改善時，便可於開始漸減或更早以前改為口服相當劑量的皮質類固醇 (例如：prednisone)。在轉換為口服相當劑量的皮質類固醇時，應考量口服皮質類固醇的生體可用率較低。

NCI CTCAE = 美國國家癌症研究院；ADL = 日常活動；I-O = 免疫 - 腫瘤學；IV = 靜脈輸注；IVIG = IV 免疫球蛋白。



### 3 臨床試驗文獻導讀

## 3.1 Nivolumab vs. Docetaxel 用於晚期鱗狀非小細胞肺癌的臨床試驗 (CheckMate-017)

### Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer

Brahmer J, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:123-35.

#### 試驗目的及設計

CheckMate-017 是以 PD-1 免疫檢查點阻斷劑 nivolumab 作為單一療法 (monotherapy) 的跨國性、開放隨機、第三期臨床試驗，對照組藥物為 docetaxel，用於第二線後的晚期鱗狀非小細胞肺癌。試驗設計的病患收錄條件為 stage IIIb/IV 與先前使用含鉑類藥物治療復發的鱗狀非小細胞肺癌病患，以 1:1 比例隨機分配至以下二個組別：(1) nivolumab 3 mg/kg 每二週一劑 (Q2W)；(2) docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 每三週一劑 (Q3W)。主要試驗指標為整體存活期 (overall survival, OS)，次要指標為整體反應率 (objective response rate, ORR)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、腫瘤表現 PD-L1 和療效的差異性。試驗病患的特性及基線資料為 nivolumab 有 135 位病患，docetaxel 有 137 位病患，從平均年齡、性別、體能狀態、腦轉移比率、抽煙比率、先前的治療反應、最近完成治療的間隔

劑 (Q2W)；(2) docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 每三週一劑 (Q3W)。主要試驗指標為整體存活期 (overall survival, OS)，次要指標為整體反應率 (objective response rate, ORR)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、腫瘤表現 PD-L1 和療效的差異性。試驗病患的特性及基線資料為 nivolumab 有 135 位病患，docetaxel 有 137 位病患，從平均年齡、性別、體能狀態、腦轉移比率、抽煙比率、先前的治療反應、最近完成治療的間隔

圖 3.1-1 nivolumab vs. docetaxel 的一年存活率及中位整體存活期

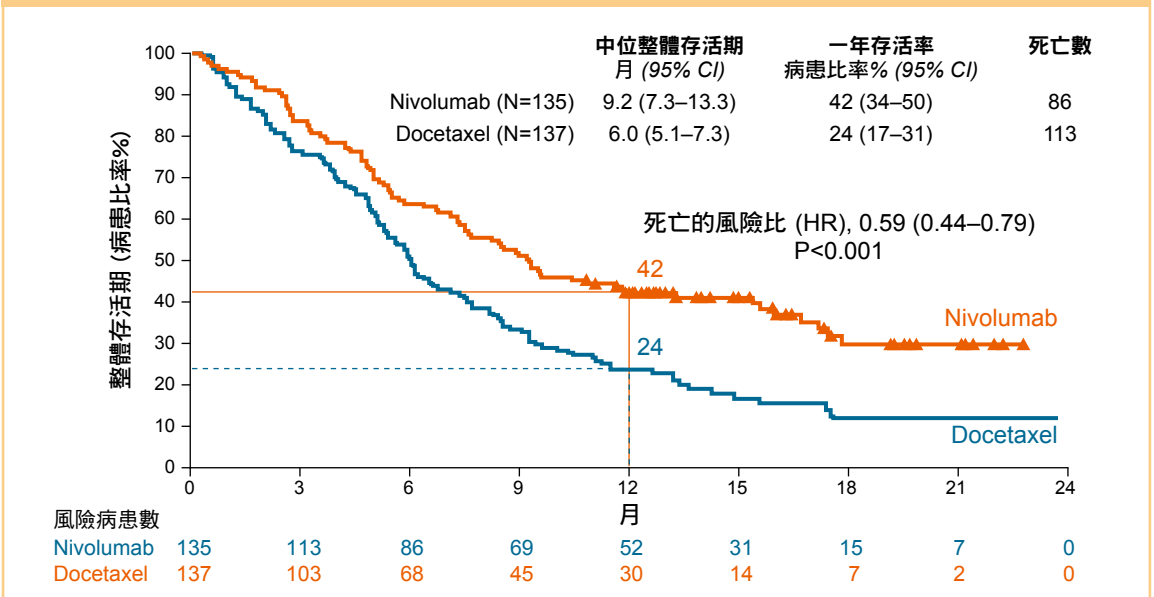
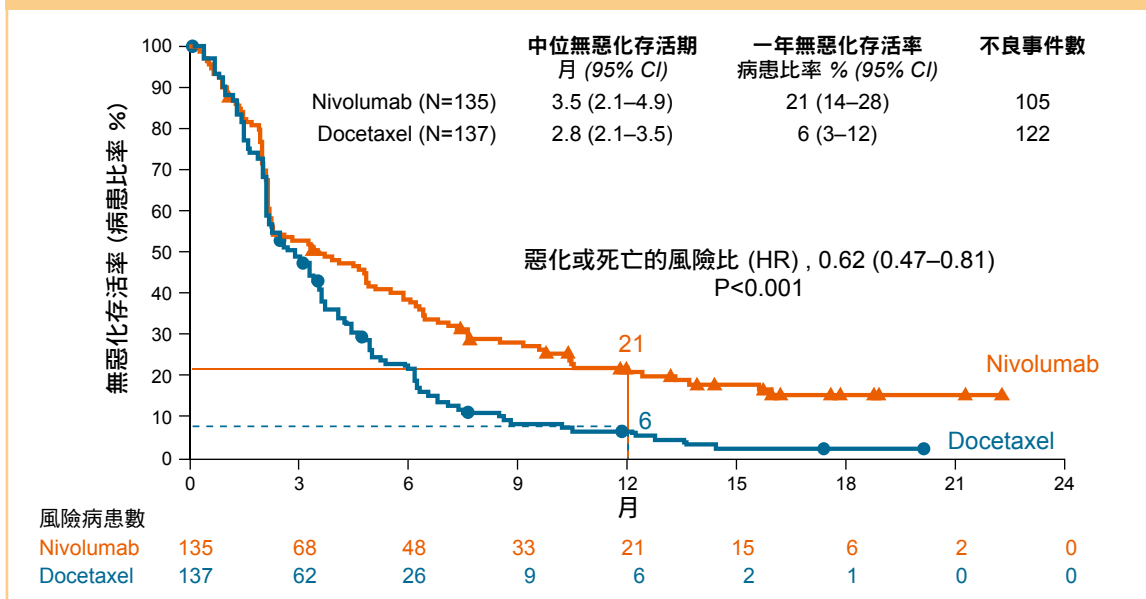


圖 3.1-2 nivolumab vs. docetaxel 的一年無惡化存活率及中位無惡化存活期



時間，都可以看到這二個組別的病患特性是很接近的。

### 試驗結果

相較於 docetaxel 一年存活率為 24%；中位整體存活期 6 個月，nivolumab 的一年存活率為 42%；中位整體存活期 9.2 個月，明顯優於 docetaxel，且 Hazard ratio (HR) 為 0.59 達到顯著差異 [圖 3.1-1]。從治療反應的指標來看，相較於 docetaxel 的整體反應率為 9%，nivolumab 的整體反應率為 20%，達到完全緩解 (complete response, CR) 在 nivolumab 有 1 位；docetaxel 為 0 位，部分緩解 (partial response, PR) 在 nivolumab 有 26 位 (19%)；docetaxel 為 12 位 (9%)。因此從治療反應 nivolumab 都明顯優於 docetaxel。從治療反應持續

時間 (duration of response, DoR) 來看，nivolumab 有持續反應的患者有 63%，而 docetaxel 有持續反應的患者為 33%，也再驗證了 nivolumab 療效優於 docetaxel。從無惡化存活期 (PFS) 的數據來看，相較於 docetaxel 一年無惡化存活率 6%；中位無惡化存活期 2.8 個月，nivolumab 一年無惡化存活率 21%；中位無惡化存活期 3.5 個月，明顯優於 docetaxel，且 HR 為 0.62 也有達到顯著差異 [圖 3.1-2]。另一方面，在治療前腫瘤以活組織檢查測定 PD-L1 的表達，有 83% (225/272) 的患者有進行 PD-L1 的表達量化。若以 PD-L1 表現的程度來分析是否有較好的 OS 及 PFS，從分析的統計數據顯示不論治療指標 OS 及 PFS 的結果，並沒有因為 PD-L1 的表現量高低而出現不同的療效差異。

## 安全性結果

在藥物不良事件的數據，docetaxel 所有的不良反應 86%，以及第 3-4 級的 55%，在 nivolumab 明顯不良反應較少，所有的不良反應為 58% 與第 3-4 級僅有 7%。最常見的不良反應是疲勞、食慾下降。從篩選治療相關的不良事件 (treatment-related adverse events) 數據，可以看到 nivolumab vs. docetaxel 在所有不良反應的甲狀腺功能低下為 4% vs. 0%；在胃腸道相關的腹瀉為 8% vs. 20% 可以看到 nivolumab 比率明顯較低；在任何等級中引發的肺炎為 5% vs. 0%；腎功能相關的血中 creatinine 升高為 3% vs. 2%；皮膚相關的不良反應為皮疹 4% vs. 6%。不過這些 nivolumab 治療相關的不良反應發生在第 3-4 級都小於 1%，顯示出 nivolumab 良好的安全性。

## 總結與討論

Nivolumab 單一療法作為第二線治療的臨床試驗 CheckMate-017 總結重點：

◆ 相較於標準治療的 docetaxel，證實 nivolumab 對於晚期鱗狀非小細胞肺癌的治療有改善存活的益處

1. 降低 41% 的死亡風險 (HR 0.59; P < 0.001) 並達統計顯著意義
2. nivolumab vs. docetaxel 一年存活率 42% vs. 24%
3. nivolumab vs. docetaxel 一年中位整體存活期 9.2 個月 vs. 6.0 個月

◆ 試驗次要療效指標中也證實 nivolumab 的優越性

1. nivolumab vs. docetaxel 的整體反應率為 20% vs. 9% (P = 0.008) 達統計顯著意義

2. nivolumab vs. docetaxel 的一年無惡化存活率為 21% vs. 6%；中位無惡化存活期為 3.5 個月 vs. 2.8 個月 (HR 0.62; P < 0.001) 達統計顯著意義

◆ nivolumab 治療的效益與 PD-L1 的表現量無相關性

◆ 相較於 docetaxel，試驗結果為 nivolumab 的安全性較高，與現有的研究一致

從美國 Medicare 資料顯示，現有鱗狀非小細胞肺癌 第二線標準治療效果不佳，第一年整體存活期只有 6.4 個月；存活率 22%，至第二年存活率更僅存 5%。在 docetaxel 合併 ramucirumab 的第三期臨床試驗雖然能看到存活率的改善，然而外加 ramucirumab 的治療方式卻也對病患增加了藥物毒性。因此，本試驗以 nivolumab 單一療法，除了看到一年存活率將近是 docetaxel 的兩倍之外，單一療法也有著更好的藥物安全性。另一方面，雖然本試驗結果發現治療效益與 PD-L1 表現量無關，與其他腫瘤的研究結果不同，推測可能是 PD-L1 檢測方法較難呈現出免疫系統與腫瘤間的複雜關係。未來還需進一步的研究來探討，是否有更精準與靈敏的生物標記 (biomarker) 可作為疾病預後的預測指標。

### 3 臨床試驗文獻導讀

## 3.2 Nivolumab vs. Docetaxel 用於晚期非鱗狀非小細胞肺癌的臨床試驗 (CheckMate-057)

### Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer

Borghaei H, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-39.

#### 試驗目的及設計

CheckMate-057 是以 nivolumab 作為單一療法的跨國性、開放隨機、第三期臨床試驗，對照組藥物為 docetaxel，用於第二線後的晚期非鱗狀非小細胞肺癌。試驗設計的病患收錄條件為 stage IIIb/IV 與先前使用含鉑類藥物治療復發的鱗狀非小細胞肺癌病患，以 1：1 比例隨機分配至以下二個組別：(1) nivolumab 3 mg/kg Q2W；(2) docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Q3W。主要試驗指標為整體存活期 (overall survival, OS)，次要指標為整體反應率 (objective response

rate, ORR)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、腫瘤表現 PD-L1 和療效的差異性。試驗病患的特性及基線資料，nivolumab 有 292 位病患，docetaxel 有 290 位病患，從平均年齡、男性比率、抽煙比率、體能狀態、先前的治療方式，以及 *EGFR* (epidermal growth factor receptor)、*ALK* (anaplastic lymphoma kinase)、*KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue) 基因突變陽性率，都可以看到這二個組別的病患特性是很接近的。

圖 3.2-1 nivolumab vs. docetaxel 的一年存活率及中位整體存活期

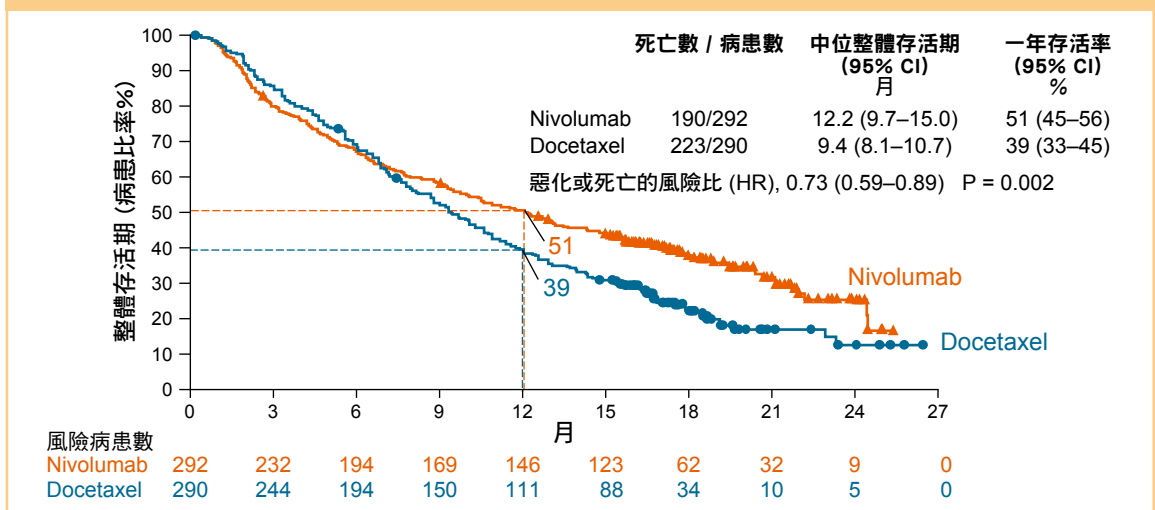
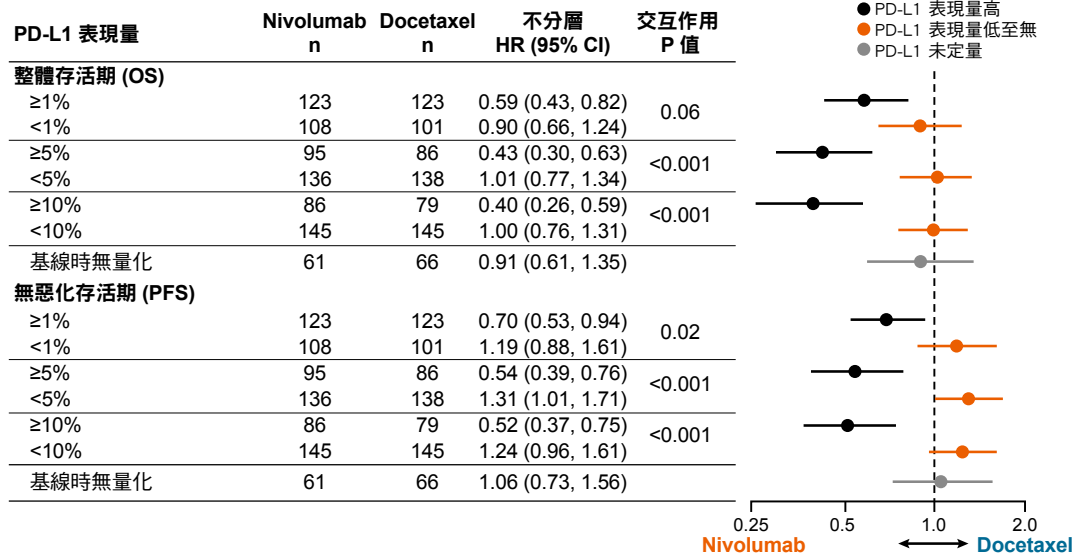


圖 3.2-2 當 PD-L1 表現量在  $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$  時 OS 及 PFS 均為 nivolumab 較佳



### 試驗結果

相較於 docetaxel 一年存活率 39%；中位整體存活期 9.4 個月，nivolumab 的一年存活率為 51%；中位整體存活期 12.2 個月，明顯優於 docetaxel [圖 3.2-1]。後續第 18 個月的存活率 docetaxel 為 23%；nivolumab 為 39%。從整體反應率的數據可以看到，nivolumab 為 19% 高於 docetaxel 的 12%，達到完全緩解 (CR) 在 nivolumab 為 4 位；docetaxel 為 1 位，部分緩解 (PR) 在 nivolumab 有 52 位 (18%)；docetaxel 為 15 位 (12%)，以及治療反應持續時間也可以看到，nivolumab 為 17.2 個月高於 docetaxel 的 5.6 個月，以上都顯示出 nivolumab 的療效較佳。然而，從無惡化存活期的數據來看，docetaxel 一年無惡化存活率為 8%；中位無惡化存活期 4.2 個月，nivolumab 一年無惡化存活率 19%；中位

無惡化存活期 2.3 個月，無惡化存活期在這二組未能達到統計顯著差異。另一方面，試驗中有 78% 的患者有進行 PD-L1 表現量的定量，當 PD-L1 表現量在  $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$  時，HR 分析圖可以看出 PD-L1 表現程度較高的病患，可由 nivolumab 治療獲得較佳的 OS 及 PFS 療效 [圖 3.2-2]。

### 安全性結果

治療相關的不良事件中，在所有的不良反應 nivolumab 為 69%；docetaxel 為 88%，而在第 3-4 級方面 nivolumab 為 10%；docetaxel 為 54%。治療相關的嚴重不良反應，在所有等級 nivolumab 為 7%；docetaxel 為 20%，nivolumab。因治療不良反應導致停藥的比率，在所有等級 nivolumab 為 5%；docetaxel 為 15%，以上都數據顯示 nivolumab 的安全性相對

**docetaxel** 較好。**Nivolumab** 較常見的不良反应為疲勞、噁心、食慾下降、乏力及腹瀉，從篩選的治療相關不良事件數據，可以看到 **nivolumab** 在任何等級的甲狀腺功能低下為 7%；第 3-4 級則無，而在胃腸道相關的腹瀉為 8% 相對 **docetaxel** 的 23% 低。皮膚相關的不良反应為皮疹 9%。不過以上不良反应發生在第 3-4 級的情況都小於 1%，顯示出 **nivolumab** 良好的安全性。

## 總結與討論

**Nivolumab** 單一療法作為第二線治療的臨床試驗 **CheckMate-057** 總結重點：

◆ 相較於標準治療的 **docetaxel**，已證實 **nivolumab** 對於非鱗狀非小細胞肺癌的治療有改善存活的益處。

1. 降低 27% 的死亡風險 (HR 0.73; P = 0.002) 達統計顯著意義
2. **nivolumab** vs. **docetaxel** 一年存活率 51% vs. 39%
3. **nivolumab** vs. **docetaxel** 一年中位整體存活期 12.2 個月 vs. 9.4 個月

◆ 次要指標也證實 **nivolumab** 的整體反應率顯著優於 **docetaxel**

1. **nivolumab** vs. **docetaxel** 的整體反應率為 19% vs. 12% (P = 0.02) 達統計顯著意義

◆ **nivolumab** 的療效與 **PD-L1** 的表現量呈現正相關性，表現量臨界值最低可達 1%

1. 若是腫瘤表現 **PD-L1**，相較於 **docetaxel**，在 **nivolumab** 的 OS 高出近一倍
2. 若是腫瘤無表現 **PD-L1**，則 OS 無差異

◆ 相較於 **docetaxel**，試驗結果為 **nivolumab** 的安全性較高，與現有的研究一致

過去非小細胞肺癌的治療對於 **EGFR**、**ALK** 基因突變陽性的病患族群，未能獲得較好的整體存活期，而本試驗也有納入此類病患族群，不過因西方病患帶有 **EGFR** 突變比例不高故未能從此試驗下定論。對於 **nivolumab** 能顯著延長整體存活期，但是 **PFS** 卻未能達統計顯著差異，並非是 **nivolumab** 的療效不佳所造成，因為在其他的研究中也相同看到 **PFS** 數據為 2.3 個月，可能是在此試驗觀察到 **docetaxel** 的 **PFS** 可達 4.2 個月，表現較好。另一個原因，可能是由於次族群 (subgroup) 的不同所導致，例如：相較於未抽煙的原生型 (wild-type) **EGFR**，突變陽性的族群在 **docetaxel** 組能得較好的療效，以生物理論來說明此現象，可能是未抽煙的 **EGFR** 突變陽性族群有較低的突變異質性 (heterogeneity) 或者是整體突變率 (mutation load)，對於免疫檢查點抑制劑而言在具有較多突變的腫瘤比較能看到效果，不過本試驗並沒有設計相關實驗來驗證以上的假設。最重要的是 **nivolumab** 的療效與 **PD-L1** 的表現量呈現正相關性，意味著用 **PD-L1** 的表現來選擇病人，可能不會出現 **docetaxel** **PFS** 比 **nivolumab** **PFS** 長的情況出現。此與 **CheckMate-017** 的結果截然不同，或許也暗示了鱗狀與非鱗狀的非小細胞肺癌有著不同的免疫環境內在差異。整體而言，本試驗證實了 **nivolumab** 對於二線後的晚期非鱗狀非小細胞肺癌有著優異的治療效果。

### 3 臨床試驗文獻導讀

## 3.3 Pembrolizumab vs. Docetaxel 用於先前已接受治療並且 PD-L1 表現陽性之晚期非小細胞肺癌的隨機對照臨床試驗 (KEYNOTE-010)

Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial

Herbst RS, et al. *Lancet*. 2016;387:1540-50.

#### 試驗目的及設計

KEYNOTE-010 是以 pembrolizumab 作為單一療法的跨國性、開放隨機、第二及第三期臨床試驗，對照組藥物為 docetaxel。試驗設計的病患收錄條件為先前已接受含鉑類藥物治療並且 PD-L1 表現  $\geq 1\%$  之非小細胞肺癌病患，以 1:1:1 比例隨機分配至以下三個組別：(1) pembrolizumab 2 mg/kg Q3W；(2) pembrolizumab 10 mg/kg Q3W；(3) docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Q3W，主要試驗指標為整體存活期 (overall survival, OS)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 分析在全部病患族群與腫瘤細胞  $\geq 50\%$  表

現 PD-L1 的族群。試驗病患的特性及基線資料，pembrolizumab 2 mg/kg 有 345 位病患；pembrolizumab 10 mg/kg 有 346 位病患；docetaxel 有 343 位病患。從平均年齡、男性比率、體能狀態、鱗狀及非鱗狀比率、抽煙比率、先前的治療方式，以及 *EGFR*、*ALK* 基因突變比率，都可以看到這三個組別病患特性是很接近的。

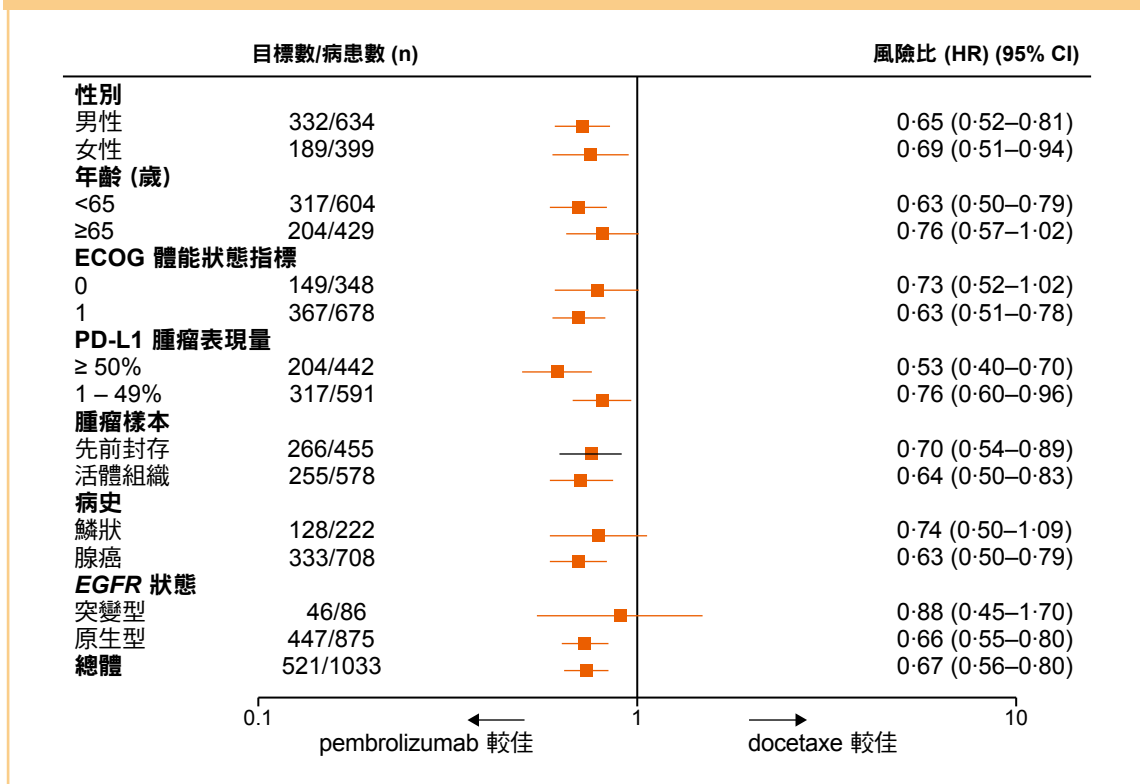
#### 試驗結果

Pembrolizumab 2 mg/kg 及 10 mg/kg 的試驗主要療效指標的 OS 都較 docetaxel 優異並達到統計顯著差異，數據分別為 pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel

表 3.3-1 Pembrolizumab 2 mg/kg 及 10 mg/kg 相較於 docetaxel 的 OS 及 PFS

族群類型	全部病患族群			腫瘤細胞 $\geq 50\%$ 表現 PD-L1 族群		
	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=344)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=346)	Docetaxel (n=343)	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=139)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=151)	Docetaxel (n=152)
median OS	10.4 個月	12.7 個月	8.5 個月	14.9 個月	17.3 個月	8.2 個月
HR for OS	0.71 (p=0.0008)	0.61 (p<0.0001)	-	0.54 (p=0.0002)	0.50 (p<0.0001)	-
median PFS	3.9 個月	4.0 個月	4.0 個月	5.0 個月	5.2 個月	4.1 個月
HR for PFS	0.88 (p=0.07)	0.79 (p=0.004)	-	0.59 (p=0.0001)	0.59 (p<0.0001)	-

圖 3.3-1 次族群分析 OS 的 HR 顯示 pembrolizumab 相較於 docetaxel 能獲得較佳治療效果



(10.4 個月 vs. 8.5 個月; HR 0.71;  $p=0.0008$ )、pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel (12.7 個月 vs. 8.5 個月; HR 0.61;  $p<0.0001$ )。也顯示出 pembrolizumab 使用高劑量 10 mg/kg 比 2 mg/kg 療效佳，並且腫瘤細胞 PD-L1 表現  $\geq 50\%$  的族群更能看到 pembrolizumab 在 OS 的治療效果，數據分別為 pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel (14.9 vs. 8.2 個月; HR 0.54;  $p=0.0002$ )、pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel (17.3 vs. 8.2 個月; HR 0.50;  $p<0.0001$ )。然而，在療效指標 PFS 的結果

不論是 pembrolizumab 2 mg/kg 及 10 mg/kg 在全部病患族群中相較於 docetaxel 未能達顯著差異，僅在腫瘤細胞 PD-L1 表現  $\geq 50\%$  的族群能看到顯著的療效差異 [表 3.3-1]。次族群分析 OS 的 HR 顯示各族群從 pembrolizumab 治療中取得一定的臨床效益，另數據也顯示由活體組織或是先前封存的腫瘤樣本分析並不影響 PD-L1 表現的評估；以及對於鱗狀非小細胞肺癌的族群雖然是偏向 pembrolizumab 能獲得較佳的療效，但未能達到統計顯著差異 [圖 3.3-1]。



## 安全性結果

第 3-5 級的治療相關不良事件總比率 pembrolizumab 2 mg/kg 為 13%；pembrolizumab 10 mg/kg 為 16%；docetaxel 為 35%。因治療不良反應導致停藥的比率，pembrolizumab 2 mg/kg 為 4%；pembrolizumab 10 mg/kg 為 5%；docetaxel 為 10%。由於治療導致的死亡案例，分別為 pembrolizumab 2 mg/kg 為 3 位 (2 位肺部發炎、1 位感染性的肺炎)；pembrolizumab 10 mg/kg 為 3 位 (心肌梗塞、肺部發炎、感染性的肺炎各 1 位)；docetaxel 為 5 位 (急性心臟衰竭、脫水、嗜中性球低下發燒、間質性肺病、呼吸道感染各 1 位)。Pembrolizumab 較常見的不良反應為食慾下降、乏力、噁心、皮疹、腹瀉，在各項第 3-5 級的治療相關不良事件，僅肺部發炎及嚴重皮膚不良反應為 2%，其他不良事件都小於 1%。

## 總結與討論

Pembrolizumab 單一療法作為第二線後治療，臨床試驗 KEYNOTE-010 總結重點：

◆ 相較於標準治療的 docetaxel，已證實 pembrolizumab 對於非小細胞肺癌的治療在全部病患族群中有改善存活的益處。

1. 劑量 10 mg/kg 降低 39% 的死亡風險 (HR 0.61;  $p < 0.0001$ ) 達統計顯著意義
2. pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel (整體存活期 10.4 個月 vs. 8.5 個月;  $p = 0.0008$ )

3. pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel (整體存活期 12.7 個月 vs. 8.5 個月;  $p < 0.0001$ )

4. 針對腫瘤細胞 PD-L1 表現  $\geq 50\%$  的族群，pembrolizumab 延長整體存活期

◆ 針對腫瘤細胞 PD-L1 表現  $\geq 50\%$  的族群，無惡化存活期優於 docetaxel

1. pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel (5.0 個月 vs. 4.1 個月; HR 0.59;  $p = 0.0001$ )

2. pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel (5.2 個月 vs. 4.1 個月; HR 0.59;  $p < 0.0001$ )

◆ pembrolizumab 的療效與 PD-L1 的表現量呈現正相關性

◆ 相較於 docetaxel，試驗結果為 pembrolizumab 的安全性較高

在全部病患族群未能看到 pembrolizumab 延長無惡化存活期達顯著意義，此結果類似於 CheckMate-057 試驗的 nivolumab 用於非鱗狀非小細胞肺癌，也未能達到顯著延長無惡化存活期。本試驗的結果再次驗證了 PD-1 免疫檢查點阻斷劑對於非小細胞肺癌的療效，以及 pembrolizumab 如同 nivolumab 能顯著延長整體存活期，本試驗收錄的病患是涵蓋第一線化學治療後或者是標靶藥物加上第一線化療藥物的病患。本試驗結果也顯示出高達三分之二病患的腫瘤 PD-L1 表現量  $\geq 1\%$ ；四分之一  $\geq 50\%$ ，並且 PD-L1 高度表現與 pembrolizumab 臨床獲益之間的密切關係。

### 3 臨床試驗文獻導讀

## 3.4 Nivolumab 合併現行晚期非小細胞肺癌第一線標準治療方案(含鉑類藥物為基礎加化療藥物雙重合併)的臨床試驗 (CheckMate-012)

### Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Rizvi NA, et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:2969-79.

#### 試驗目的及設計

CheckMate-012 是以 nivolumab 合併目前晚期非小細胞肺癌第一線標準治療方案—含鉑類藥物為基礎加化療藥物雙重合併 (platinum-based doublet chemotherapy, PT-DC) 的多群組研究 (multicohort study)、第一期臨床試驗，評估 nivolumab 合併 PT-DC 用於第一線晚期非小細胞肺癌的益處。試驗設計的病患收錄條件為 stage IIIb/IV 的非小細胞肺癌病患共 56 位，區分為四個組別：(1) nivolumab 10 mg/kg + gemcitabine-cisplatin (Gem-Cis) 用於 12 位鱗狀型病患；(2) nivolumab 10 mg/kg + pemetrexed-cisplatin (Pem-Cis) 用於 15 位非鱗狀型病患；(3) nivolumab 10 mg/kg + paclitaxel-carboplatin (Pac-Carb) 用於 15 位不分型病患；(4) nivolumab 5 mg/kg + Pac-Carb 用於 14 位不分型病患。主要試驗指標為安全性及耐受性 (tolerability)，次要指標為整體反應率 (objective response rate, ORR)、24 週無惡化存活率 (progression-free survival rate, PFS rate)、整體存活率 (overall survival, OS)、腫瘤表現 PD-L1 和療效的差異性。試驗病患的特性及基線資

料，病患 96% 疾病等級為 stage IV、14% 未抽煙、11% *EGFR* 突變、18% *KRAS* 突變、5% 先前接受過 erlotinib，試驗中位追蹤期長度為 19.0 個月。

#### 安全性結果

試驗起始 6 週未觀察到 nivolumab 10 mg/kg + PT-DC 有劑量限制性毒性 (define dose-limiting toxicity, DLT) 的發生。全體的治療相關不良事件在任何等級為 95%，第 3-4 級為 45%，其中肺部發炎比率最多為 7%，而最常見 ( $\geq 30\%$  病患出現) 的不良反應為疲勞、噁心、食慾不振、脫髮。從篩選治療相關的不良事件，最常見的為皮膚、腸胃道、腎、肺相關的不良反應，以及全體發生過敏 / 輸注反應 (infusion reactions) 的比率為 23%。因治療不良反應導致停藥的全體比率為 21% (12/56)，其中 nivolumab 10 mg/kg + Pem-Cis 為 33% (5/15)；nivolumab 5 mg/kg + Pac-Carb 為 29% (4/14)；nivolumab 10 mg/kg + Pac-Carb 為 13% (5/15)，以及 nivolumab 10 mg/kg + Gem-Cis 為 8% (1/12)。

### 試驗結果

從整體反應率的數據可以看到，nivolumab 10 mg/kg + Gem-Cis 為 33%；nivolumab 5 mg/kg + Pac-Carb 為 43%；nivolumab 10 mg/kg + Pac-Carb 為 47%；nivolumab 10 mg/kg + Pem-Cis 為 47%，其中 nivolumab 10 mg/kg + Pem-Cis 有 1 位病患達到完全緩解 (CR)。各組達到疾病穩定 (stable disease, SD) 的比率為 27%-58%，SD 比率最高的組別為 nivolumab 10 mg/kg + Pem-Cis。並且發生疾病進展 (progressive disease, PD) 惡化的比率極低。有治療反應者其中 71% 的病患可維持 10 週，42% 的病患可維持至超過試驗中位追蹤期 19.0 個月，各組別從

基線開始的腫瘤負荷 (tumor burden) 改善變化率於 [圖 3.4-1]。nivolumab 10 mg/kg + Gem-Cis；nivolumab 10 mg/kg + Pem-Cis；nivolumab 10 mg/kg + Pac-Carb；nivolumab 5 mg/kg + Pac-Carb 各組別的 24 週無惡化存活率分別為 51%、71%、38% 及 51%；一年存活率分別為 50%、87%、60% 及 86%；二年存活率分別為 25%、33%、27% 及 62%，以上試驗結果彙整於 [表 3.4-1]。試驗中 44 位 (79%) 病患已知腫瘤表現 PD-L1，其中 23 位 (52%) 病患 PD-L1 表現量  $\geq 1\%$ ，分析表現 PD-L1 和療效的差異性結果為 ORR、PFS、OS 都未與 PD-L1 表現量有相關性。

圖 3.4-1 nivolumab + PT-DC 各組別從基線開始的目標病灶 (target lesion) 變化率

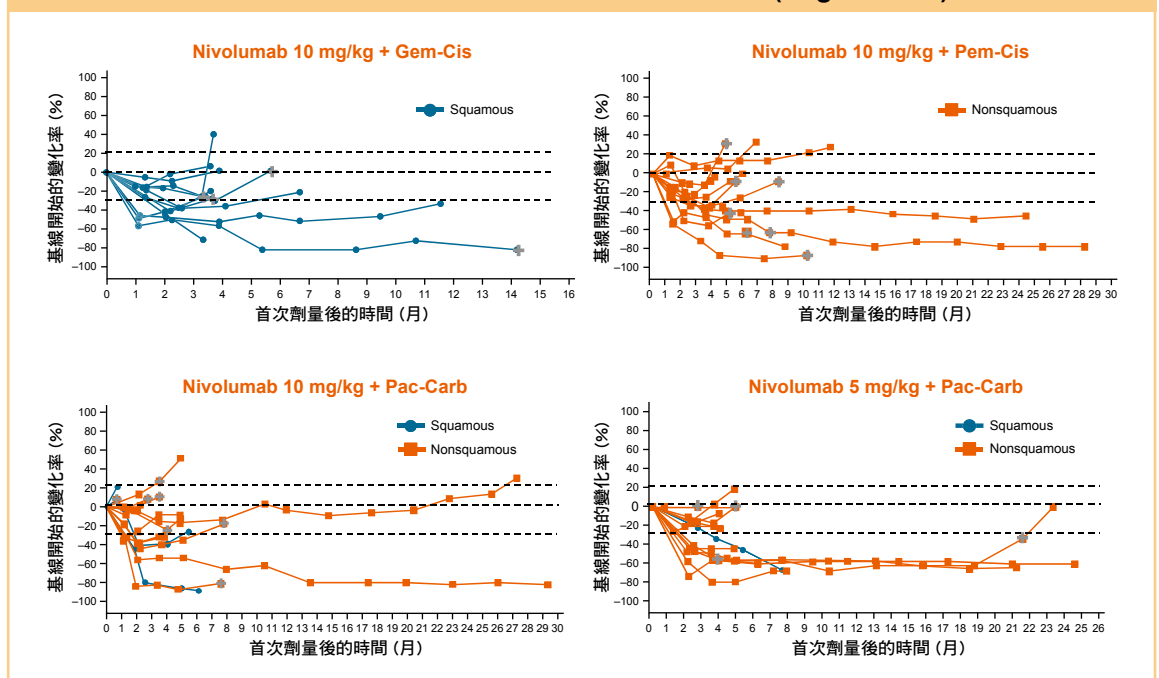


表 3.4-1 nivolumab + PT-DC 作為晚期非小細胞肺癌第一線治療的 ORR、PFS 及 OS 結果

療效指標	ORR	PFS		OS		
		Median PFS	24-Week PFS, %	Median OS	1-Year OS, %	2-Year OS, %
Nivolumab 10 mg/kg + Gem-Cis (n=12)	33%	5.7 個月	51%	11.6 個月	50%	25%
Nivolumab 10 mg/kg + Pem-Cis (n=15)	47%	6.8 個月	71%	19.2 個月	87%	33%
Nivolumab 10 mg/kg + Pac-Carb (n=15)	47%	4.8 個月	38%	14.9 個月	60%	27%
Nivolumab 5 mg/kg + Pac-Carb (n=14)	43%	7.1 個月	51%	not reached	86%	62%

## 總結與討論

nivolumab + PT-DC 作為晚期非小細胞肺癌第一線治療，試驗 CheckMate-012 總結重點：

### ◆ nivolumab + PT-DC 對於晚期非小細胞肺癌的治療的安全性及耐受性與各別藥物相近

1. 試驗起始 6 週未觀察到有劑量限制性毒性 (DLT) 的發生
2. 第 3-4 級不良事件為 45%，其中肺部發炎比率最多為 7%
3. 全體因治療不良反應導致停藥的比率為 21%

### ◆ nivolumab + PT-DC 對於晚期非小細胞肺癌有改善存活及治療反應的益處

1. 相較於原本 PT-DC 療法的整體存活期為 8.1-10.3 個月；二年存活率 10-18.9%，nivolumab + PT-DC 整體存活期可達 11.6-19.2 個月；二年存活率可達 25-62%
2. 相較於原本 PT-DC 療法的整體反應率為 15-32%，nivolumab + PT-DC 的整體反應率可達 33-47%；24 週無惡化存活率可達 38-51%

### ◆ nivolumab + PT-DC 治療的效益與 PD-L1 的表現量無相關性

試驗安全性數據指出 nivolumab + PT-DC 的合併治療與肺部發炎的不良反應風險相關連，然而，因肺炎而停止用藥的事件是發生於 nivolumab 後續單獨使用的期間，此結果顯示在合併化療期間，用藥前預防性 (premedication) 給予類固醇或許能夠預防及減少部分肺部發炎的不良反應，但在 nivolumab 後續單獨使用期間類固醇為非常規性給予，這可能是導致肺炎風險的因素。Nivolumab + PT-DC 的合併治療相較於 nivolumab 單獨療法是否能夠有效延長整體存活期目前仍不清楚，然而本試驗在 nivolumab 5 mg/kg + Pac-Carb 有著令人鼓舞的結果，二年整體存活率可達 62%。關於合併治療的效益與 PD-L1 的表現量無相關性，可能因素為本試驗的樣本數量較少。整體而言，nivolumab + PT-DC 提供了晚期非小細胞肺癌治療另一項選擇，但未來進一步的大型臨床試驗是相當必要的。

### 3 臨床試驗文獻導讀

## 3.5 Nivolumab 合併 Ipilimumab 用於晚期非小細胞肺癌第一線治療的臨床試驗 (CheckMate-012)

### CheckMate 012: Safety and Efficacy of First line Nivolumab and Ipilimumab in Advanced NSCLC

Hellmann MD, et al. 2016 ASCO Annual Meeting.

#### 試驗目的及設計

CheckMate-012 中以 nivolumab (Nivo) 加上 ipilimumab (Ipi) 作為晚期非小細胞肺癌第一線治療的第一期臨床試驗。該試驗設計的病患收錄條件為 stage IIIb/IV 與先前未接受過化療者。先前的研究顯示若降低 ipilimumab 的劑量與使用頻率，可以改善合併療法安全性與耐受性；以及過去的研究已指出 Nivo 3 mg/kg (Nivo 3) 的劑量，能獲得較好的臨床療效，因此本篇針對優化

劑量後的 Nivo 3 + Ipi (1 mg/kg, Q6W or Q12W) 合併療法之數據報告。區分二個組別：(1) Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W 有 38 位；(2) Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W 有 39 位。主要試驗指標為安全性及耐受性 (tolerability)，次要指標為第 24 週的整體反應率 (objective response rate, ORR) 及無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、整體存活期 (overall survival, OS)、腫瘤表現 PD-L1 和療效的差異性。試驗病患的特性及基線

圖 3.5-1 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W 從基線開始的目標病灶 (target lesion) 變化率

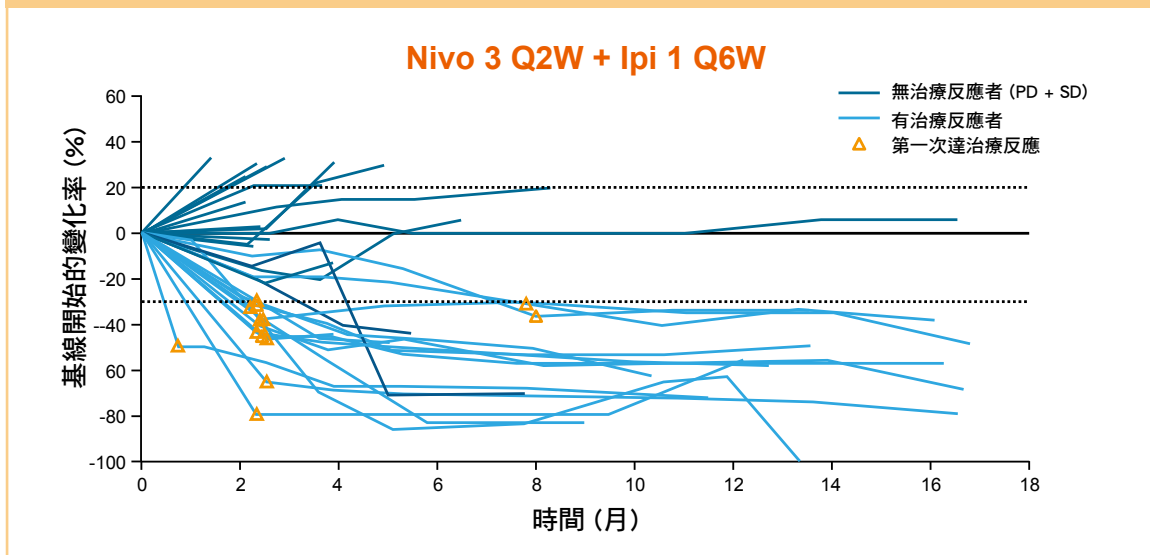
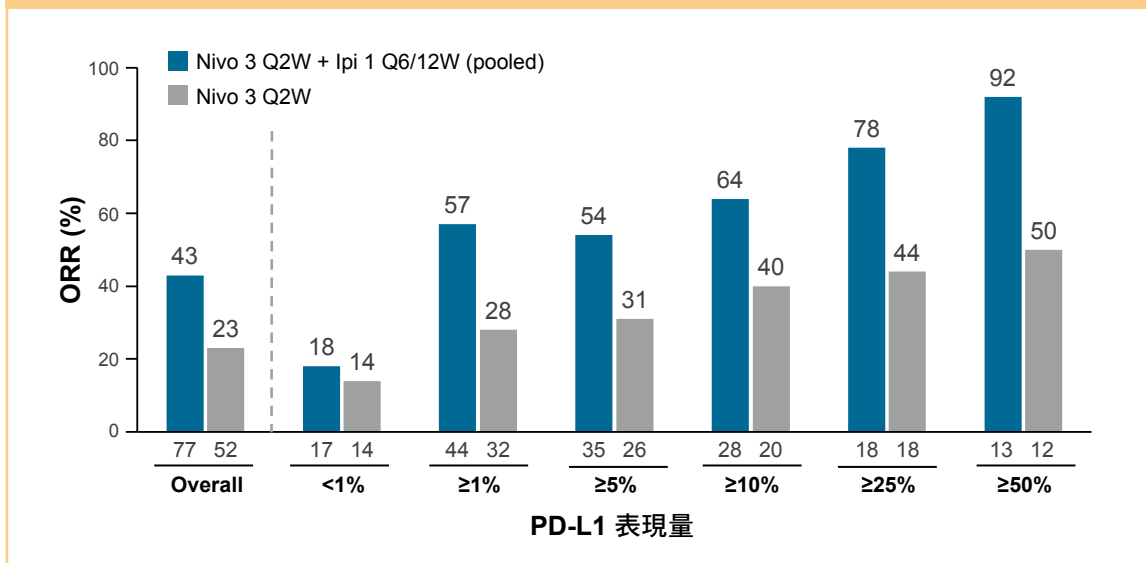


圖 3.5-2 合併療法與單一療法在 PD-L1 表達量與 ORR 的關係分析



資料，從平均年齡、性別、非鱗狀比率、疾病分級、體能狀態、PD-L1 表現量，可以看到這二個組別的病患特性是很接近的，不過差異較大的為，抽煙比率是 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W (95%) 高於 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W (74%)。

### 安全性結果

Nivolumab 加上 ipilimumab 作為第一線合併療法的安全性數據，在這二個組別的不良事件比率相近為 11-13%，其中沒有任何因治療引起的死亡。因為第 3-4 級不良反應而導致停藥的比率，是先前試驗使用 ipilimumab 劑量及頻率較高時的三分之一。與之前單用 Nivo 3 Q2W 的安全性數據比較，合併療法在第 3-4 級的不良反應多出約二倍 (33%-37% vs. 19%)，但因不良反應而停藥的比率在單用 (10%) 及合併療法 (5%-8%)

二者是很接近的。從篩選的治療相關不良事件數據可以看到，合併療法二組的不良事件分布類型很接近，相較於單一療法在皮膚相關的不良反應稍多，而所有治療相關的肺部不良事件都為肺炎。第 1-2 級的過敏 / 輸注反應，在 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W 為 5%，而單一療法為 6%，二者的結果也很接近。

### 試驗結果

療效數據在 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W 組的 ORR 為 47%；Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W 組的 ORR 為 39%，均高於 Nivo 3 Q2W 單一療法的 23%，然而在 DoR (duration of response) 的部分沒有達到較佳的效果。從反應動力學數據 (kinetics of response) 的結果，有治療反應者的目標病灶尺寸從基線開始隨著治療時間縮小 [圖 3.5-1]，其中 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W 組有

80% (12/15) 以及 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W 組有 78% (14/18)，在第一次檢查的時間第 11 週，就達到治療反應。並且 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W 組有 80% (12/15) 和 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W 組有 67% (12/18)，在追蹤結束的時間仍維持治療反應。

合併療法與 PD-L1 表達量的關係分析數據結果，先前研究已知 Nivo 3 Q2W 單一療法的 ORR 與 PD-L1 表達量有正相關 (CheckMate-057)，而在合併療法也看到相似的結果，PD-L1 表達量在 Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W 組  $\geq 1\%$  為 57% 優於  $<1\%$  的 30%；Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W 組  $\geq 1\%$  為 57% 優於  $<1\%$  的 0%。單一療法與合併療法的 PFS 與 PD-L1 表達量雖然沒有達到統計顯著差異，但是 PD-L1 表達量高仍然有療效較佳的趨勢。另一方面，在 PD-L1 表達量  $\geq 1\%$  的一年存活率可達 83%-90%。合併療法與單一療法在 PD-L1 表達量與 ORR 的關係分析圖，可以看到 PD-L1 表達量  $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ ，都顯示 ORR 高於  $<1\%$  的趨勢並隨著表達量增高，以及在所有等級的 PD-L1 表達量也顯示合併療法的 ORR 優於單一療法 [圖 3.5-2]。進一步分析是否有抽煙，以及 EGFR 為突變型或原生型，也可以看到合併療法 ORR 優於單一療法的趨勢。

### 總結與討論

Nivolumab 加上 ipilimumab 作為晚期非小細胞肺癌第一線治療，總結重點：

◆ nivolumab 3 mg/kg Q2W 加上 ipilimumab 1 mg/kg 不論是 Q6W 或 Q12W 都有良好的耐受性。

1. 因治療不良反應而停藥的比率，合併療法與單一療法接近，為 11%-13%。
2. 沒有治療相關的死亡。

◆ nivolumab 加上 ipilimumab 合併療法有良好的治療效果。

1. ORR 為 39%-47%，但在 DoR 的部分沒有達到較佳的效果。

◆ nivolumab 加上 ipilimumab 合併療法的效果與 PD-L1 表現量有正相關。

1. PD-L1 表現量  $\geq 1\%$ ，ORR 為 57%，一年存活率為 83%-90%。
2. PD-L1 表現量  $\geq 50\%$ ，ORR 可達 92% (12/13)。

◆ nivolumab 3 mg/kg Q2W 加上 ipilimumab 1 mg/kg Q6W 的療程，會進一步於 CheckMate 227 第三期臨床試驗中持續評估。

為何要使用二種不同免疫檢查點抑制劑 nivolumab 加上 ipilimumab 作為合併療法的理由，其一為這兩個藥物增強 T 細胞的作用機制有所不同，其二為兩個藥物的合併療法已被美國和歐盟核准在轉移性黑色素瘤的治療，並顯示出不同類型都能獲得不錯的臨床益處。本研究第一期臨床試驗也證實合併療法的安全性與單一療法相近，並且 ORR 的療效數據也顯著優於單一療法，未來 CheckMate 227 的第三期臨床試驗結果將更令人期待。





## 4 案例評析

### 4.1 案例 1： 免疫檢查點抑制劑需注意可能誤判的假性惡化病程

張文震 主任 / 黃振洋 醫師 | 林口長庚醫院 免疫腫瘤學卓越中心 / 腫瘤科

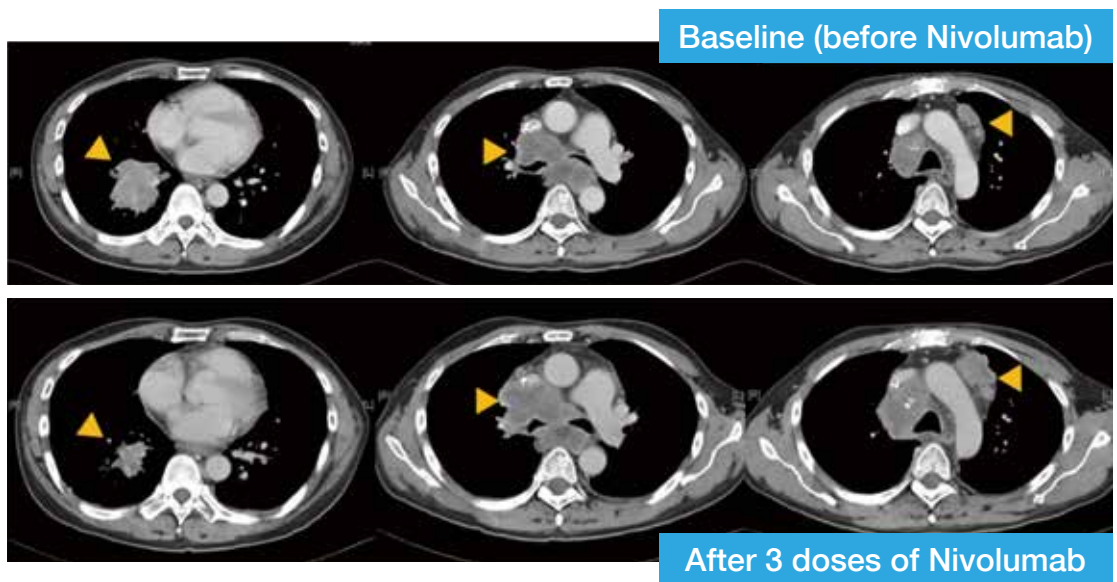
#### 案例背景

44 歲男性的抽煙患者，2015 年 9 月診斷第四期非小細胞肺癌，合併腦部轉移，組織切片結果為鱗狀型，*EGFR* 基因沒有突變、*ALK* 基因沒有融合。初始症狀因嚴重暈眩至神經外科就診才發現腦部腫瘤，在接受腦部手術治療及放射線治療後，患者的身體狀況良好，後續接受含鉑類藥物為基礎加化

療藥物雙重合併 (platinum-based doublet chemotherapy, PT-DC) 的標準療程，使用 cisplatin 及 gemcitabine 六次療程後，肺部腫瘤明顯縮小，達到部分緩解 (partial response, PR)。

然而，四個月之後在 2016 年 3 月疾病復發，當時患者的身體狀況仍良好，進而開

圖 4.1-1 接受 nivolumab 的第三次療程後，主要右下肺葉的肺腫瘤明顯縮小，但是在中隔腔的淋巴結以及對側淋巴結卻稍微變大



始第二線治療，臨床試驗已證實第二線治療使用 **nivolumab** 比 **docetaxel** 的療效較佳，因此選擇單用 **nivolumab 3 mg/kg** 每二週一次 (Q2W) 作為第二線療程。在接受第三次療程後，右下肺葉的主要肺腫瘤明顯縮小，但是在縱隔腔的淋巴結以及對側淋巴結卻稍微變大 [圖 4.1-1]。患者接受 **nivolumab** 治療期間並沒有發生明顯的副作用，僅有輕微的疲倦、腹瀉、皮膚搔癢，目前病患仍持續用藥及觀察。

### 案例分析

應用免疫檢查點抑制劑治療腫瘤，常出現部分腫瘤病灶短期增大或出現新病灶的情況，稱之為假性惡化 (**pseudoprogression**)。其發生的原因是因免疫檢查點抑制劑活化免疫細胞，使得治療過程中腫瘤被免疫細胞所大量浸潤 (**infiltration**)，因而導致影像學和外觀上呈現病灶體積短暫變大，但實際上患者的症狀仍有得到控制。過去臨床試驗也曾報導，不論是在 **nivolumab**、**ipilimumab** 或 **pembrolizumab** 都有假性惡化的現象發生，不過發生的頻率並不高。依據以往 **RECIST** 標準判斷治療反應，遇到部分病灶增大的情況，可能會直接判定為治療無效而停藥，或

許當使用免疫治療時不能如此輕率論斷為治療無效，應該要進一步追蹤，同時觀察患者治療後的整體徵象，確認是否為假性惡化，再決定是否停止治療。

在 **nivolumab** 單一療法安全性方面，此案例的藥物副作用低，對於患者生活品質而言十分有益處，針對免疫療法可能引發的肝功能、肺炎或內分泌疾病的不良事件，定期二週給藥回診時都應持續追蹤。

## 4 案例評析

### 4.2 案例 2： 癌症免疫治療需注意可能誘發的自體免疫疾病風險

施金元 教授 / 主任 | 臺大醫院 內科部胸腔科

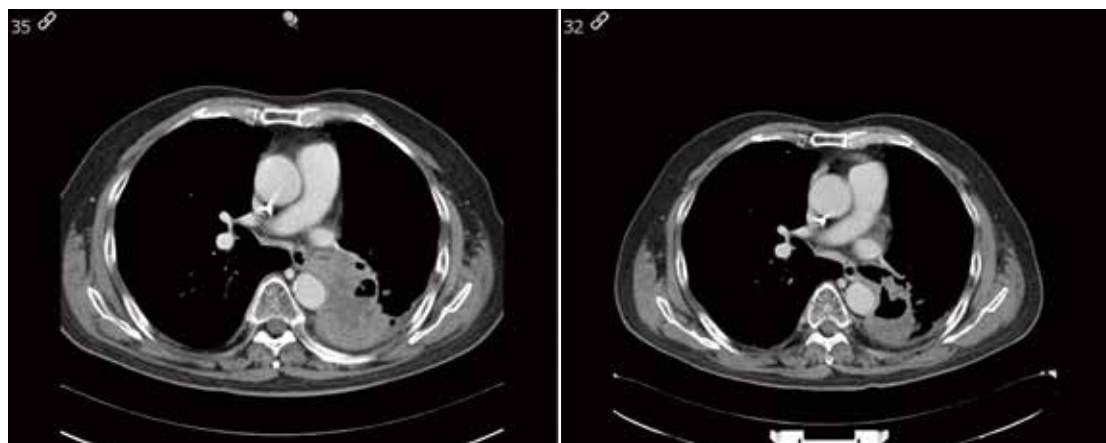
#### 案例背景

72 歲男性，煙齡 40 年 (3 包 / 天)，陳舊性肺結核 (約 40 年前)、乾癬 (約 20 年前，已 10 年未發作) 及高血壓病史 (約 10 年)。2011 年 12 月開始有咳嗽伴隨少量痰液、食量減少、二個月內體重驟減 7 公斤，2012 年 1 月出現呼吸困難，影像學檢查發現左下肺葉腫瘤，2012 年 2 月診斷為第四期鱗狀上皮肺癌，前後共接受過六線化學治療，2016 年 4 月開始使用 nivolumab 每二

週一次 (Q2W) 治療，施打第三次 nivolumab 後，全身出現第二級皮膚紅疹及搔癢，至第五療程，經皮膚科診斷乾癬復發，開始服用類固醇及藥膏。施打至第七療程時，電腦斷層顯示左下肺葉腫瘤達部分緩解 (partial response, PR) [圖 4.2-1]。

至第十次療程後，電腦斷層顯示左下肺葉腫瘤變大，且包住左側主支氣管合併阻塞情形，左側支氣管鏡切片之病理報告亦顯

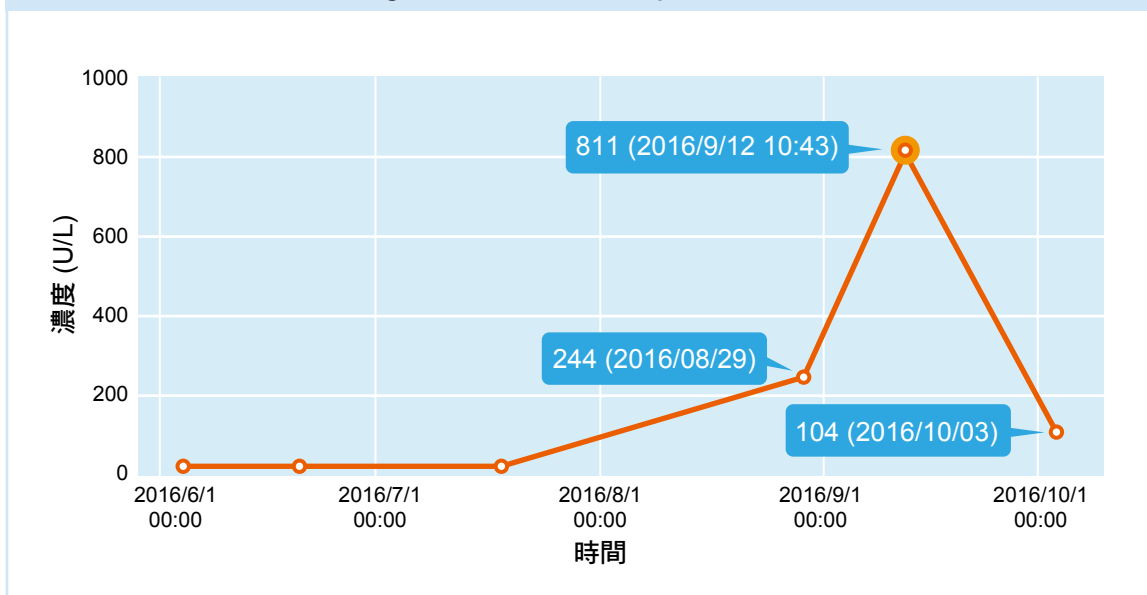
圖 4.2-1 接受 nivolumab 第七次療程後，左下肺葉腫瘤達部分緩解 (PR)



2016 年 4 月

2016 年 7 月

圖 4.2-2 由 nivolumab 更換 gemcitabine 治療後 lipase 回復



示有鱗狀上皮細胞癌。第十一次療程時抽血檢驗發現解脂酵素 (lipase) 異常：244 U/L，但病人無相關症狀，之後 lipase 異常升高至 811 U/L，且後來因疾病惡化，停止 nivolumab，更換 gemcitabine 治療，之後 lipase 降至 104 U/L [圖 4.2-2] 且乾癬改善。

### 案例分析

免疫治療會引起自體免疫疾病，也可使之前已經康復的自體免疫疾病復發。約 40% 病人使用 PD-1/PDL1 抗體會引起皮膚相關的副作用，大部份都是輕微且會改善。最常見的是紅疹及皮膚癢，大部份使用局部類固醇及口服抗組織胺就可控制，並不影響 PD-1/PD-L1 抗體的使用。最近有少數病

例報告顯示乾癬的病患使用 nivolumab 或 pembrolizumab 後，新發生乾癬或乾癬復發。大部份病例在使用皮膚科用藥後仍可繼續使用 PD-1/PD-L1 抗體，就像本案例一樣。病人因停止 nivolumab 後，乾癬症狀就改善。

使用 CTLA-4 或 PD-1 抑制劑，許多病人會有澱粉酵素 (amylase)、lipase 高的情況。所以對沒有症狀的病人，是不需要定期監測 amylase 或 lipase。此病人產生無症狀的胰臟炎 (第二級)，PD-1/PD-L1 引起的 lipase 高，大多沒有症狀，也不需要治療，如有症狀就需要使用口服類固醇，大多數如同此病人，停止 nivolumab 後，lipase 就會下降。

## 4 案例評析

### 4.3 案例 3： 使用免疫檢查點抑制劑藥物需定期監測甲狀腺功能

施金元 教授 / 主任 | 臺大醫院 內科部胸腔科

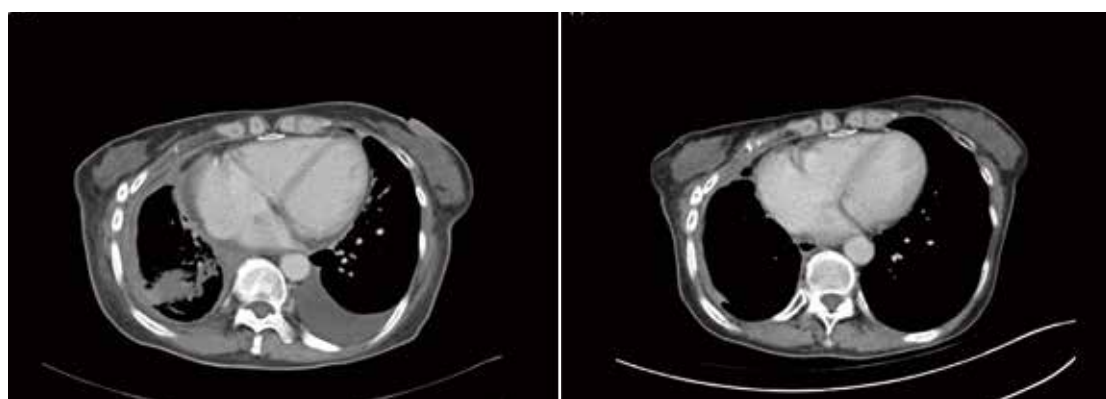
#### 案例背景

65 歲女性，無菸酒史，有心房撲動病史，於 2010 年因咳嗽就診，確診肺腺癌第一期，接受右下肺葉切除，於 2012 年惡性肋膜積水，肺腺癌復發，有 *EGFR Del19* 突變，使用標靶治療，之後經過八線藥物治療，腫瘤惡化後，於 2016/05/09 開始使用 nivolumab 治療 (3mg/Kg, Q2W)，到目前為第 11 療程。在第七個療程時電腦斷層

顯示腫瘤縮小且肋膜積水減少，為部分緩解 (partial response, PR) [圖 4.3-1]。

使用 nivolumab 前，促甲狀腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 為正常，使用 nivolumab 第 10 個療程後，發現 TSH 升高至 13  $\mu$ IU/ml (正常值:0.39-4.20)，但三碘甲狀腺素 (T3)、四碘甲狀腺素 (T4) 仍在正常範圍。

圖 4.3-1 接受 nivolumab 第七次療程後，腫瘤縮小且肋膜積水減少達部分緩解 (PR)



2016 年 3 月

2016 年 7 月

## 案例分析

使用免疫檢查點抑制劑藥物約有 1-2% 病人會發生甲狀腺低下，如果是像此病人無症狀（第一級）並不需要停止藥物，小心追蹤即可。但是甲狀腺低下的症狀通常不太明顯，也可能是患者有些疲累，所以必須定期監測甲狀腺功能。如果發生有症狀之甲狀腺低下，就需補充甲狀素。同時也要小心有無其他內分泌腺體的問題，需要監測其他內分泌激素。

通常 *EGFR* 突變或 *ALK* 轉置的肺癌對 *PD-1/PD-L1* 抑制劑的效果不佳。在一篇迴溯性研究發現，在 *EGFR* 突變或 *ALK* 轉置的病人，客觀反應率 (ORR)，只有 3.6% (1/28)。不過此案例經過三種 *EGFR*-TKIs 及多種化學治療，仍對 nivolumab 有良好的效果。

## 4 案例評析

### 4.4 案例 4： Nivolumab 用於晚期轉移性非小細胞肺癌的療效

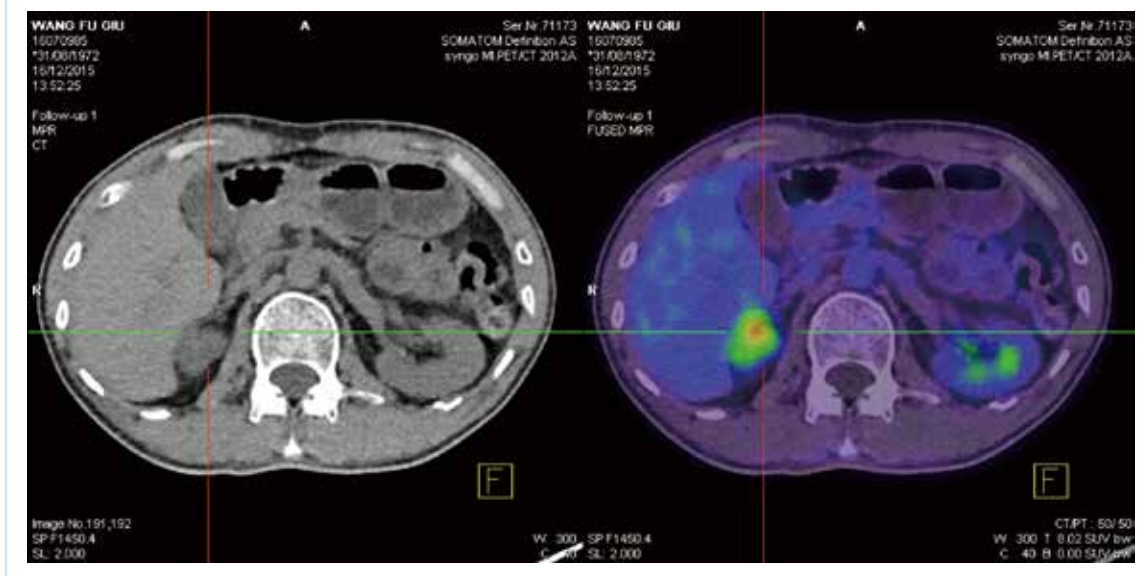
高尚志 部主任 / 鄭景元 醫師 | 新光醫院 健康管理部 / 胸腔內科

#### 案例背景

45 歲男性病患，過去抽菸 40 包年 (pack-year)。患者在 2009 年 7 月診斷出第 IIIA 期肺腺癌 (T3N2M0, satge IIIA) 後接受 docetaxel 合併 cisplatin 的同步化放療 (concomitant chemo-radio-therapy, CCRT)。之後接連因為骨頭、腦部、以及左側腎上腺轉移，陸續接受了 vinorelbine、pemetrexed、erlotinib 的治療。2015 年 11

月時因為 CEA (carcinoembryonic antigen) 升高，安排全身 PET-CT (positron emission tomography - computed tomography) 檢查發現右側腎上腺又有轉移的跡象 [圖 4.4-1]。因此開始使用第五線的 nivolumab (3mg/Kg, Q2W) 的治療。經過 10 次的治療後 CEA 下降 [圖 4.4-2]，電腦斷層追蹤顯示腎上腺轉移的病灶穩定 [圖 4.4-3]。

圖 4.4-1 CEA 升高後以 PET-CT 檢查發現右側腎上腺有轉移的跡象



## 案例分析

此病診斷肺腺癌至今已存活超過七年，期間因為癌細胞四處蔓延陸續接受各式治療，嘗盡放化療的種種副作用。第五線 nivolumab 的治療期間只觀察到輕微的疲倦感，並未發生任何免疫相關不良反應

(immune related adverse effect)。根據研究顯示，nivolumab 在治療後線的轉移性肺癌比 docetaxel 有更好的反應率、無惡化存活期、整體存活期，以及更輕微的副作用。對於癌症末期體況逐漸下降的病人，nivolumab 提供了一個有效而安全的治療選擇。

圖 4.4-2 第五線 nivolumab (3mg/Kg, Q2W) 經過 10 次的治療後 CEA 下降

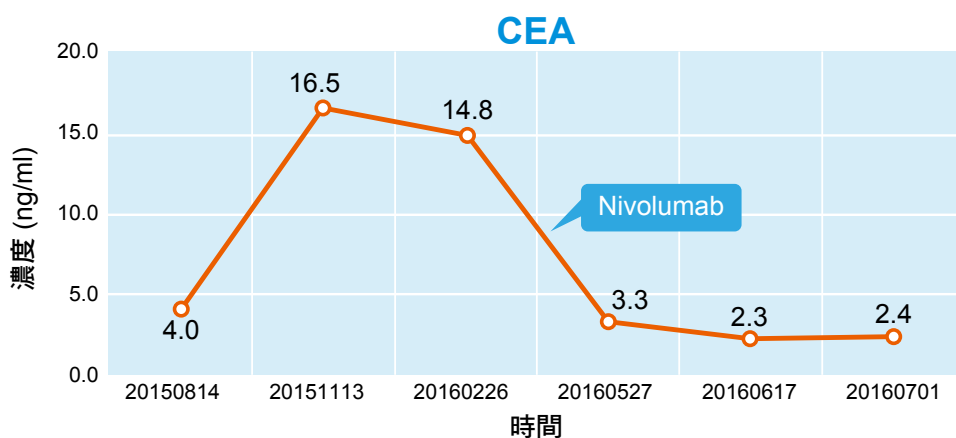
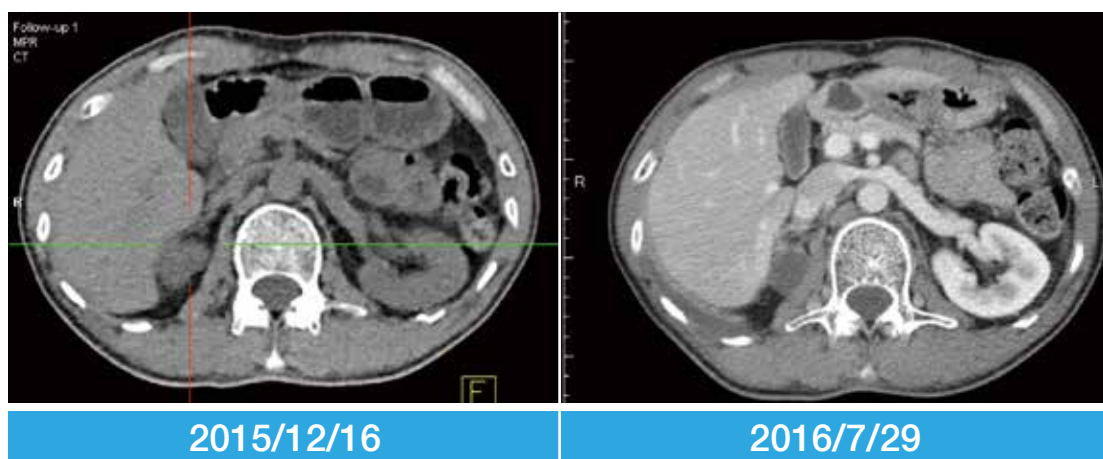


圖 4.4-3 nivolumab 治療後電腦斷層追蹤顯示腎上腺轉移的病灶穩定





## 5 總結

抗 CTLA-4<sup>23,35,36</sup> 與抗 PD-1<sup>26-32</sup> 單株抗體已證實對轉移性黑色素瘤具有良好的療效，第三期臨床試驗也看到免疫檢查點抑制劑在非小細胞肺癌及腎細胞癌的療效，對於預後不良與沒有太多治療選擇的晚期病患，帶來了新的治療希望。相較於原本第一線標準化學療法，免疫檢查點抑制劑療法有著毒性較低並且耐受性較佳的優勢。然而，抑製免疫檢查點的功能，會導致持續性的免疫反應，而可能造成自體免疫或是免疫相關不良反應。但有趣的是，最近一項研究分析與 CTLA-4 路徑阻斷有關的罕見嚴重免疫相關不良反應，發現這些不良事件傾向發生在對治療具有快速和強力反應的患者中<sup>24</sup>。也有證據指出，在抗 CTLA-4 單株抗體治療期間，相較於未有免疫相關不良反應的患者，發生結腸炎的患者具有更高的治療反應<sup>37</sup>。因此，關鍵意義在於我們應該將免疫相關不良反應，視為免疫檢查點抑制劑療法整體中的一部分，患者和醫師應在治療期間保持警惕，並根據既定的方法與公式，處置與治療免疫相關不良反應。此外，當管理免疫相關不良反應，必要時患者和醫師應該暫停免疫檢查點抑制劑療法，並啟用免疫抑制劑。研究也表明，不論免疫相關不良反應為何種類型或嚴重程度，以及是否使用全身性皮質類固醇，患者的整體存活不受影響<sup>38,39</sup>。有鑑

於此，患者和醫生不應過分擔心使用免疫抑制劑來治療免疫相關不良反應，會損害免疫檢查點抑制劑的治療益處。

重要的是大多數免疫相關不良反應可以通過提供支持性照護、暫停或停用免疫檢查點抑制治療，以及施用皮質類固醇和免疫抑制劑，以獲得症狀改善。若能早期識別和適當管理，大多數免疫相關不良反應是可逆的，並且應沒有持久性的影響。一項回顧性研究對 30 位已有自體免疫疾病的晚期黑色素瘤患者，接受抗 CTLA-4 單株抗體治療後，發現僅有 27% 的患者自身免疫病症惡化，33% 發生 3-5 級免疫相關不良反應，並且大多數施用皮質類固醇或 infliximab 治療可逆<sup>40</sup>。這些研究結果表明，適當的監測和管理，大多數患者能夠使用免疫檢查點抑制療法，即使已有預先存在的自體免疫疾病。

總結 I-O 免疫療法是抗癌治療的下一步新發展，現今矚目的免疫檢查點抑制劑療法，如抗 CTLA-4 單株抗體的 ipilimumab，以及抗 PD-1 單株抗體的 nivolumab 和 pembrolizumab，都已證實對轉移性黑色素瘤、非小細胞肺癌及腎細胞癌有良好的療效。這些藥物對於其他類型癌症的有效性，也在幾個進行中的臨床試驗持續探索。相較

於標準治療免疫檢查點抑制劑有更好的耐受性，但是患者和醫生應對潛在的免疫相關不良反應保持警惕，有幸大多數免疫相關不良反應都很輕微，以支持性照護、暫停或停用免疫檢查點抑制劑，以及施用皮質類固醇或免疫抑製劑，即能處置管理。適當的監測和管理機制，可以顯著減少免疫相關不良反應的潛在影響，讓免疫檢查點抑制治療的益處最大化並可用於更廣泛的患者群體。藉由免疫檢查點抑制治療的臨床經驗在世界各地繼續增加，可預期未來會有更多的突破和令人振奮的進步。本手冊提供了免疫檢查點抑制劑的機制概述，以及最新的有效性和安全性數據，希望能作為接受 I-O 免疫療法患者的方便與有效管理的指南。

# Long-Term Survival

# demonstrated statistically significant and durable in metastatic melanoma



YERVOY + gp100 vs gp100: HR=0.68 (95% CI: 0.55, 0.85,  $P=0.0004$ )<sup>3</sup>  
YERVOY vs gp100: HR=0.66 (95% CI: 0.51, 0.87,  $P=0.0026$ )<sup>3,4</sup>  
YERVOY + gp100 vs YERVOY: HR=1.04 (95% CI: 0.83, 1.30,  $P=0.76$ )<sup>5</sup>  
<sup>3</sup>Not adjusted for multiple comparisons.

— YERVOY<sup>®</sup>  
— YERVOY<sup>®</sup> + gp100  
— gp100

Near doubling of survival at 1 and 2 years in pretreated patients<sup>1</sup>

46% 1-YEAR survival rate<sup>1</sup>

24% 2-YEAR survival rate<sup>1</sup>

## 益伏® YERVOY® (ipilimumab)

**適應症：**益伏® YERVOY®適用於治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤。**用法用量：**益伏® YERVOY®的建議劑量為每隔3週以90分鐘的時間靜脈輸注3毫克/公斤，總共授予4劑。**禁忌症：**目前未知。**警語及使用注意事項：**益伏® YERVOY®可能會因促使T細胞活化及增生而導致嚴重和致死的免疫相關反應。這些免疫相關反應可能涉及任何器官系統；然而，最常見的嚴重免疫相關不良反應為腸炎(enterocolitis)、肝炎、皮膚炎(包括毒性表皮壞死溶解症)、神經病變及內分泌病變。這些免疫相關反應大部份在益伏® YERVOY®治療期間就會出現，但也有少部份會在停藥數週至數個月後才出現。如果發生嚴重的免疫相關反應，請永久停用益伏® YERVOY®，並開始使用全身性高劑量皮質類固醇治療。開始治療前及每次給藥前應評估病患是否出現腸炎、皮膚炎、神經病變或內分泌病變的徵象及症狀，並進行臨床生化評估(包括肝功能和甲狀腺功能檢驗)。**不良影響：**益伏® YERVOY®可能會引起的不良反應與免疫相關反應有關，包括免疫相關腸炎(enterocolitis)、免疫相關肝炎、免疫相關皮膚炎、免疫相關神經病變、免疫相關內分泌病變和其他免疫相關不良反應，包括眼部症狀。在臨床試驗中，最常見的不良反應(≥5%)為疲倦、腹瀉、搔癢、皮疹和結腸炎。**藥物交互作用：**尚未針對益伏® YERVOY®進行過正式的藥物動力學藥物交互作用研究。

**References :** 1. YERVOY® Summary of Product Characteristics. 2. Hodi FS *et al.* *N Engl J Med.* 2010;363:711–23. 3. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report For YERVOY® (ipilimumab) 19 September 2013. 4. Margolin KA *et al.* Abstract submitted to the European Cancer Congress (ECCO-ESTRO), 27 Sep-1 Oct 2013, Amsterdam, Netherlands. 5. Patt D *et al.* Abstract submitted to the European Cancer Congress (ECCO-ESMO-ESTRO), 27 Sep-1 Oct 2013, Amsterdam, Netherlands. 6. Eggermont AM *et al.* *Eur J Cancer.* 2011;47:2150-7.

使用前請詳閱說明書、警語及注意事項 詳細處方資料備索

北市衛藥廣字第104120344號  
北市衛食藥字第10443691300號



Change Expectations, Start With

# 保疾伏<sup>®</sup> 靜脈輸注 20mg, 100mg

Nivolumab (基因重組) 製劑  
人類型 PD-1 單株抗體

**OPDIVO**<sup>™</sup>  
(nivolumab)

## 適應症

### 無法切除或轉移性黑色素瘤

適用於治療患有無法切除或轉移性黑色素瘤，並接受 ipilimumab 和 BRAF 抑制劑 (若為 BRAF V600 突變陽性) 治療後疾病惡化的成人患者。  
適用於治療患有無法切除或轉移性 BRAF V600 野生型 (wild-type) 黑色素瘤的成人患者。  
適用於治療接受含鉑化療時或之後惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人患者。

**【用法】** OPDIVO 的建議劑量為 3mg/kg 連續靜脈輸注 60 分鐘，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。**【禁忌症】** 無。**【警語及注意事項】** ●**免疫媒介性肺炎：** 使用 OPDIVO 治療曾發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因的免疫媒介性肺炎或間質性肺病，包括死亡病例。應監測患者的肺炎徵兆及症狀。●**免疫媒介性結腸炎：** 使用 OPDIVO 治療有可能發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因的免疫媒介性結腸炎。應監測患者結腸炎的徵兆及症狀。●**免疫媒介性肝炎：** 使用 OPDIVO 治療有可能發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因的免疫媒介性肝炎。患者應於治療前及治療期間定期監測肝功能是否異常。●**免疫媒介性腎炎及腎功能不全：** 使用 OPDIVO 治療有可能發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因之腎功能不全或肌酸酐第 2 級升高的免疫媒介性腎炎。患者應於治療前及治療期間定期監測血清肌酸酐是否升高。●**免疫媒介性皮疹：** 受 OPDIVO 治療患者曾發生嚴重皮疹，包括致死性毒性表皮溶解的罕見病例。患者應監測皮疹是否發生。●**免疫媒介性內分泌病變：** 使用 OPDIVO 治療有可能發生腦下垂體炎、腎上腺功能不全、甲狀腺疾病及第 1 型糖尿病。應監測患者腦下垂體炎的徵兆及症狀，腎上腺功能不全的徵兆及症狀，甲狀腺功能及高血糖。●**其他免疫媒介性不良反應：** 接受 OPDIVO 治療的患者有 <1% 曾出現下列具臨床意義的免疫媒介性不良反應：葡萄膜炎、胰臟炎、顏面和外展神經癱 (paresis)、體弱脫失 (demyelination)、自體免疫神經病變、急性多發性神經炎 (Guillain-Barré syndrome) 及腦下垂體功能低下症。其他具臨床意義的免疫媒介性不良反應包括：運動功能障礙、血管炎和肌無力症候群。●**輸注反應：** 接受 OPDIVO 治療患者其嚴重輸注反應的發生率小於 1.0%。對於發生輕度或中度輸注反應的患者，可中斷或減緩輸注速率。●**胚胎毒性：** 應告知孕婦 OPDIVO 對胎兒的潛在風險。應告知具有生育能力的婦女在接受 OPDIVO 治療期間至 OPDIVO 最後一劑用藥後至少 5 個月內，需採取有效的避孕措施。**【嚴重不良反應】** ●**試驗 1 中，** 接受 OPDIVO 治療的患者出現第 3 級和第 4 級不良反應的發生率為 42%。最常出現的第 3 級和第 4 級不良反應，其發生率介於 2% 及 <5% 之間，包括腹痛、低血鈉症、AST 增加及脂肪酶增加。●**試驗 2 中，** 接受 OPDIVO 治療的患者有 47% 出現嚴重不良反應。最常通報發生的嚴重不良反應 (發生率至少 2%) 為惡性腫瘤惡化、肺炎、發熱與高血鈣症。**【不良反應】** OPDIVO 最常見的不良反應 (≥20%) 在試驗 1 中為皮疹，在試驗 2 中為呼吸困難、咳嗽、疲倦、與食慾降低。

衛部醫藥字號第 001013 號 北市衛藥廣字第 105100327 號

【使用前詳閱說明書警語及注意事項】【僅供醫藥專業人員參考，處方藥物請參衛生福利部核准仿單說明書】



## 6 參考文獻

1. Coico R et al. Immunology: A Short Course. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2009.
2. Abbas AK et al. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2010.
3. Kirkwood JM et al. CA Cancer J Clin. 2012;62:309-335.
4. Dranoff G. Nat Rev Cancer. 2004; 4:11-22.
5. Monjazeb AM et al. Front Oncol. 2013; 3:197.
6. Stopeck AT et al. Clin Cancer Res. 2000; 6:3904-9.
7. Kochan G et al. Oncoimmunology. 2013; 2:e26491.
8. Katz JB et al. Immunol Rev. 2008; 222:206-21.
9. Goel HL et al. Nat Rev Cancer. 2013; 13:871-82.
10. Bayne LJ et al. Cancer Cell. 2012; 21:822-35.
11. Fisher DT et al. Semin Immunol. 2014; 26:38-47.
12. Sato T et al. Immunol Res. 2011; 51:170-82.
13. Shi F et al. Int J Cancer. 2011; 128:887-96.
14. Keir ME et al. Annu Rev Immunol. 2008; 26:677-704.
15. Rozali EN et al. Clin Dev Immunol. 2012; 2012:656340.
16. Facciabene A et al. Cancer Res. 2012; 72:2162-71.
17. Pedroza-Pacheco et al. Cell Mol Immunol. 2013; 10:222-9.
18. Suzuki E et al. Clin Cancer Res. 2005; 11:6713-21.
19. Grosso JF et al. Cancer Immun. 2013; 13:5.
20. Ott PA et al. Clin Cancer Res. 2013; 19:5300-9.
21. Parry RV et al. Mol Cell Biol. 2005; 25:9543-53.
22. Calabrò L et al. Lancet Oncol. 2013; 14:1104-11.
23. Hodi FS et al. N Engl J Med. 2010; 363:711-23.
24. Voskens CJ et al. PLoS One. 2013; 8:e53745.
25. Redman JM et al. BMC Med. 2016; 14:20.
26. Robert C et al. N Engl J Med. 2015; 372:320-30.
27. Weber JS et al. Lancet Oncol. 2015; 16:375-84.
28. Robert C et al. N Engl J Med. 2015; 372:2521-32.
29. Brahmer J et al. N Engl J Med. 2015; 373:123-35.
30. Borghaei H et al. N Engl J Med. 2015; 373:1627-39.
31. Herbst RS et al. Lancet. 2016; 387:1540-50.
32. Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2015; 373:1803-13.
33. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03; June 14, 2010. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
34. Bristol-Myers Squibb. Select Adverse Event Management Guide for CHECKMATE Immuno-Oncology Agents. 2014
35. Robert C et al. N Engl J Med. 2011; 364:2517-26.
36. Schadendorf D et al. J Clin Oncol. 2015; 33:1889-94.
37. Beck KE et al. J Clin Oncol. 2006; 24:2283-9.
38. Ascierto PA et al. J Transl Med. 2014; 12:116.
39. Horvat TZ et al. J Clin Oncol. 2015; 33:3193-8.
40. Johnson DB et al. JAMA Oncol. 2016; 2:234-40.

## 7 索引

- A**  
 adjuvant treatment 輔助性療法 10  
 ADL 日常活動 16, 22  
 adrenal crisis 腎上腺危象 20  
 amylase 澱粉酵素 42  
 anaplastic lymphoma kinase (ALK) 12, 26, 28, 29, 39, 44  
 anti-angiogenesis therapy 抗血管新生治療 12  
 antigen-presenting cell (APC) 抗原呈現細胞 4, 5, 7, 9  
 autologous HSCT 自體造血幹細胞移植 12
- B**  
 B7 3, 7, 9, 11  
 B7-DC 11  
 B7-H1 11  
 BID 每日二次 19  
 biomarker 生物標記 25  
 BRAF V600 12  
 brentuximab vedotin 12
- C**  
 carcinoembryonic antigen (CEA) 45, 46  
 CD28 9  
 CD4 3, 7, 8, 11  
 CD8 3, 7, 8, 11  
 CheckMate 227 37  
 CheckMate-012 32, 34, 35  
 CheckMate-017 23, 25, 28  
 CheckMate-057 26, 28, 31, 37  
 cisplatin 32, 39, 45  
 classical Hodgkin Lymphoma (cHL) 典型何杰金氏淋巴瘤 12  
 companion diagnostics 伴隨式診斷 12  
 complete response (CR) 完全緩解 24, 27, 33  
 concomitant chemo-radio-therapy (CCRT) 同步化放療 45  
 creatinine 25  
 cytotoxic T lymphocyte (CTL) 細胞毒殺性 T 淋巴細胞 3, 4, 5, 7, 8  
 cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) 細胞毒殺性 T 淋巴細胞抗原 -4 9, 10, 13, 42, 47
- D**  
 define dose-limiting toxicity (DLT) 劑量限制性毒性 32, 34  
 docetaxel 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 40, 45, 46  
 drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 藥疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 13, 21  
 duration of response (DoR) 治療反應持續時間 24, 36, 37
- E**  
 elimination 清除 3, 5, 6  
 epidermal growth factor receptor (EGFR) 12, 26, 28, 29, 30, 32, 37, 39, 43, 44  
 equilibrium 平衡 3, 5, 6  
 erlotinib 32, 45  
 escape 逃脫 3, 5, 6  
 European Medicines Agency (EMA) 歐洲藥品管理局 10, 12
- F**  
 Food and Drug Administration (FDA) 美國食品及藥物管理局 10, 12  
 ft4 游離甲狀腺素 20
- G**  
 gemcitabine 32, 39, 42  
 gemcitabine-cisplatin (Gem-Cis) 32, 33, 34  
 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) 顆粒球巨噬細胞聚落刺激因子 8, 11  
 Guillian-Barré 22
- H**  
 HHazard ratio (HR) 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31  
 squamous cell carcinoma of the head and neck 轉移性頭頸部鱗細胞癌 12  
 hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) 自體造血幹細胞 12
- I**  
 IFN- $\gamma$  干擾素 -  $\gamma$  11  
 IgG1 免疫球蛋白 1 10  
 IL-10 介白素 -10 8  
 IL-2 介白素 -2 11  
 IL-4 介白素 -4 11  
 IL-6 介白素 -6 8  
 immune checkpoint inhibitors 免疫檢查點抑制劑 1, 3, 20, 21, 28, 37, 40, 43, 44, 47, 48  
 immune-related adverse events (irAE) 免疫相關的不良反應 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 46, 47, 48  
 immunoeediting 免疫編輯 3, 5, 6  
 immuno-oncology (I-O) 免疫腫瘤學 2, 3, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 47, 48  
 immunosurveillance 免疫監測 3, 4, 7  
 indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) 吡啶胺 2,3-雙加氧酶 7, 8  
 infiltration 浸潤 40  
 infliximab 16, 18, 47  
 infusion reactions 輸注反應 32, 36  
 ipilimumab (Ipi) 10, 12, 35, 36, 37, 40, 47  
 IV 靜脈輸注 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22  
 IVIGIV 靜脈輸注免疫球蛋白 18, 22  
 KKEYNOTE-010 29, 31  
 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue (KRAS) 26, 32
- L**  
 lipase 解脂酵素 42  
 liver function tests (LFT) 肝功能檢測 19  
 LLN 正常值下限 20  
 lymphadenectomy 淋巴結切除術 10
- M**  
 major histocompatibility complex (MHC) 主要組織相容性複合體 3, 4, 5, 7, 9, 11  
 malignant mesothelioma 治療惡性間皮瘤 10  
 Methylprednisolone 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22  
 monoclonal antibody (mAb) 單株抗體 9, 10, 11, 12, 47  
 monotherapy 單一療法 23, 25, 26, 28, 29, 31, 36, 37, 40  
 multicohort study 多群組研究 32  
 mutation load 突變率 28  
 myeloid-derived suppressor cell (MDSC) 髓樣衍生型抑制細胞 8
- N**  
 natural killer cell NK 細胞 3, 4, 8  
 NCI CTCAE 美國國家癌症研究院 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22  
 nivolumab (Nivo) 12, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47  
 non-classical MHC class I molecules 非典型 MHC 第 I 類分子 7  
 non-small cell lung cancer (NSCLC) 非小細胞肺癌 3, 12, 18, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 37, 39, 47  
 Objective response rate (ORR) 整體反應率 23, 26, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 44  
 orphan drug 孤兒藥 10  
 overall survival (OS) 整體存活期 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35
- P**  
 paclitaxel-carboplatin (Pac-Carb) 32, 33, 34  
 partial response (PR) 部分緩解 24, 27, 39, 41, 43  
 pembrolizumab 12, 29, 30, 31, 40, 42, 47  
 pemtrexed 32, 45  
 pemtrexed-cisplatin (Pem-Cis) 32, 33, 34  
 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) 12  
 platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) 含鉑類藥物為基礎加化療藥物雙重合併 32, 33, 34, 39  
 PO 口服 20  
 positron emission tomography - computed tomography (PET-CT) 45  
 prednisone 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22  
 programmed cell death protein-1 (PD-1) 計畫細胞死亡蛋白 -1 7, 8, 11, 12, 13, 23, 31, 42, 44, 47  
 programmed cell death protein-ligand 1 (PD-L1) 計畫細胞死亡配體 -1 8, 11, 12, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 42, 44  
 programmed cell death protein-ligand 2 (PD-L2) 計畫細胞死亡配體 -2 8, 11, 12  
 progression-free survival (PFS) 無惡化存活期 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37  
 progressive disease (PD) 疾病進展 33  
 pseudoprogression 假性惡化 39, 40
- Q**  
 Q2W 每二週一劑 23, 26, 35, 36, 37, 40, 41, 43, 45, 46  
 Q3W 每三週一劑 23, 26, 29
- R**  
 ramucirumab 25  
 RECIST 40  
 renal cell carcinoma 腎細胞癌 12, 47
- S**  
 stable disease (SD) 疾病穩定 33, 35  
 Stevens-Johnson syndrome (SJS) 21
- T**  
 T cell receptor (TCR) T 細胞受體 5, 9, 11  
 T regulatory cell (Treg) 調節性 T 細胞 3, 8, 9, 11  
 T.bili 總膽紅素 19  
 T3 三碘甲狀腺素 43  
 T4 四碘甲狀腺素 43  
 Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) 台灣衛生福利部食品藥物管理署 10  
 target lesion 目標病灶 33, 35, 36  
 TGF- $\beta$  1 轉化生長因子 -  $\beta$  1 8  
 thyroid stimulating hormone (TSH) 促甲狀腺激素 20, 43  
 tolerability 耐受性 32, 34, 35, 37, 47, 48  
 toxic epidermal necrolysis (TEN) 21  
 transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 轉化生長因子 -  $\beta$  7, 8  
 treatment-related adverse events 治療相關的不良事件 25, 27, 28, 31, 32, 36  
 tremelimumab 10  
 tumor burden 腫瘤負荷 33  
 tumor infiltrating lymphocyte (TIL) 8  
 tumor-associated antigen (TAA) 腫瘤相關抗原 4, 5
- U**  
 ULN 正常值最高上限 15, 17, 19, 20
- V**  
 vascular endothelial growth factor (VEGF) 血管內皮生長因子 8  
 vinorelbine 45
- W**  
 wild-type 原生型 12, 28, 30, 37

# Immuno-oncology Premium Collection Volum 2

Recent advances in cancer immunotherapy and safety management

December 2016

發行人：余忠仁 臺大醫院 內科部主任  
張文震 林口長庚醫院 免疫腫瘤卓越中心主任

高尚志 新光吳火獅醫院 健康管理部主任

執行編輯：柯信國 臺北榮民總醫院 胸腔部主治醫師

編審委員：賴俊良 佛教慈濟綜合醫院大林分院 副院長

何肇基 臺大醫院 胸腔內科主治醫師

共同作者：施金元 臺大醫院 胸腔內科主任

黃振洋 林口長庚 腫瘤科主治醫師

鄭景元 新光吳火獅醫院 胸腔內科主治醫師

版權所有 ©2016 台灣胸腔暨重症加護醫學會 / 台灣臨床腫瘤醫學會 / 林口長庚紀念醫院免疫腫瘤學卓越中心  
Copyright©2016 Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine/ Taiwan Clinical Oncology Society/ Immune-Oncology Center of Excellence (I-O COE): CGMH-LK



**台灣胸腔暨重症加護醫學會**

Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine



**台灣臨床腫瘤醫學會**

Taiwan Clinical Oncology Society

共同出版



**林口長庚紀念醫院免疫腫瘤學卓越中心**

Immune-Oncology Center of Excellence (I-O COE): CGMH-LK

台灣胸腔暨重症加護醫學會

聯絡地址：100 台北市常德街 1 號台大景福館

電話：02-2314-4089 傳真：02-2314-1289

台灣臨床腫瘤醫學

聯絡地址：112 台北市北投區石牌路二段 201 號台北榮總胸腔部

電話：02-2874-1431 傳真：02-2875-6554

林口長庚紀念醫院免疫腫瘤學卓越中心

聯絡地址：333 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

台灣康騰特有限公司 編輯製作



## 台灣胸腔暨重症加護醫學會

聯絡地址：100 台北市常德街 1 號台大景福館  
電 話：02-2314-4089  
傳 真：02-2314-1289  
E - mail：tspccm.t6237@msa.hinet.net  
網 址：http://www.tspccm.org.tw



## 台灣臨床腫瘤醫學會

聯絡地址：112 台北市北投區石牌路二段 201 號台北榮總胸腔部  
電 話：02-2874-1431  
傳 真：02-2875-6554  
E - mail：cy\_chen@vghtpe.gov.tw  
網 址：http://www.tcos.org.tw



## 林口長庚紀念醫院免疫腫瘤學卓越中心

林口長庚紀念醫院免疫腫瘤學卓越中心  
聯絡地址：333 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