

新光藥訊

癌症免疫治療副作用 處理建議

劉人瑋

癌症的免疫療法 (immunotherapy) 是近年來很熱門的治療選項之一，有別於傳統細胞毒性 (cytotoxic agents) 或是標靶治療 (targeted therapy)，免疫療法希望透過自己的免疫系統，攻擊腫瘤細胞。

”與坊間的免疫療法不同，目前主流為檢查哨抑制劑“

目前免疫療法的主流為檢查哨抑制劑 (checkpoint inhibitors)。淋巴T細胞是這場作戰的主要關鍵人物，它可以辨識癌症細胞，並且攻擊他。CTLA-4會阻擾T細胞的活化，因此，利用CTLA-4單株抗體 (monoclonal antibody) 可以有效逆轉這個問題，別來打擾T細胞。腫瘤細胞上的PD-L1/L2會與PD-1結合，再次抑制T細胞的活性，

本期要目

癌症免疫治療副作用處理建議.....
.....劉人瑋藥師 P1
乳癌新藥介紹 Palbociclib (Ibrance®) ...
.....李孟珊藥師 P5
心臟衰竭新藥 Entresto® (Sacubitril/Valsartan)
.....何金蓮藥師 P9
新光吳火獅紀念醫院105年10月、11月藥品
異動總覽.....編輯室 P16
藥物不良反應相關公告...編輯室 P18

105年12月第144期

本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

同樣的，如果我們可以打破這個機轉，就可以讓T細胞重生。利用PD-L1或PD-1的單株抗體，就可以解決這個問題。

”檢查哨抑制劑作用廣泛，但不是所有癌症都有效“

目前被美國FDA核准的檢查哨抑制劑，多核准用於”黑色素瘤 (melanoma)”、“治療失敗的後期非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)”、“使用血管新生抑制劑失敗的腎小細胞癌 (advanced renal cell carcinoma)”與特定血液腫瘤等。看起來用途十分廣泛，畢竟利用自己的免疫系統，只要辨認的出來，腫瘤細胞上表現同樣的機轉 (PD-L1、PD-1)”應該”都有機會。檢查哨抑制劑仍然有許多與免疫反應有關的不良反應，且需要適當的醫療處置。

” 檢查哨抑制劑作用廣泛，但不是所有癌症都有效 “

目前被美國FDA核准的檢查哨抑制劑，多核准用於” 黑色素瘤 (melanoma)” 、“ 治療失敗的後期非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)” 、“ 使用血管新生抑制劑失敗的腎小細胞癌 (advanced renal cell carcinoma)” 與特定血液腫瘤等。看起來用途十分廣泛，畢竟利用自己的免疫系統，只要辨認的出來，腫瘤細胞上表現同樣的機轉 (PD-L1、PD-1)” 應該” 都有機會。檢查哨抑制劑仍然有許多與免疫反應有關的不良反應，且需要適當的醫療處置。

” 檢查哨抑制劑的免疫相關副作用，源自於不平衡 “

根據臨床研究，PD-1抑制劑 (例如 nivolumab) 的免疫相關副作用發生率低於CTLA-4抑制劑 (例如 ipilimumab)，當然，兩者併用於治療黑色素瘤時，免疫相關副作用發生率更高。

在第三期臨床試驗中，進展性黑色素瘤 (advanced melanoma) 病人接受 nivolumab 或 ipilimumab，或併用這兩種免疫抑制劑，發生第三到第四級，較嚴重的治療相關不良反應風險分別是：接受 nivolumab 治療組為16%、接受 ipilimumab 治療組為27%，而合併這兩種藥品組為55%。幸運的，雖然第三到四級治療相關不良反應機率並不低，但臨床研究中，因為治療而死亡的風險低於2%。

臨床研究中常觀察到的免疫相關副作用包括” 皮疹 (rash)” 、“ 肝炎 (hepatitis)” 、“ 腹瀉 / 腸炎 (diarrhea/colitis)” 與” 肺炎 (pneumonitis)” 等。因為這類副作用與過度免疫反應有關，嚴重時甚至可能使用免疫抑制劑，例如 mycophenolate mofetil、cyclophosphamide 等。

罕見的免疫相關副作用包括胰臟炎 (pancreatitis)、血液毒性，例如自體免疫溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) 等。雖然在停藥後大都會逐漸好轉，但嚴重時可能必須使用類固醇 (prednisone 1 mg/kg QD 或相等劑量類固醇) 治療。也曾報告過神經毒性，例如感覺性神經病變或感覺異常，甚至有無菌性腦膜炎 (aseptic meningitis)，類重症肌無力症 (myasthenia gravis-like syndrome)，或是 GBS (Guillain-Barré syndrome) 等。

癌症免疫療法最常見的不良反應是皮疹或是搔癢。將近一半以上接受免疫治療的病人會發生這個免疫相關的不良反應。接受 PD-1 抑制劑 (例如 pembrolizumab) 治療的病人，將近40%會有皮膚反應，而合併治療的病人則將近有60%的機率會有這個問題。但比較嚴重的皮疹發生率不到10%。處理這類不良反應的方法主要是支持性的，中高強度的局部類固醇會有幫助，除此之外，冰敷、抗組織胺藥品，對於緩解皮疹或搔癢是有幫助的。治療反應不佳的病人，可考

慮使用口服或局部抗憂鬱藥品doxepin。如果皮膚反應並不嚴重（第一或第二級）可繼續接受免疫治療，包括CTLA-4或PD-1抑制劑，但較嚴重的（第三或第四級）就必須使用類固醇。

腹瀉與腸炎也是常見的不良反應，接受CTLA-4抑制劑發生第三到四級腸炎的比例為7%，相較於PD-1抑制劑的1.8%。而不良反應起始時間雖然差異大，但一般來說介於治療後6到8週。因為使用癌症免疫療法而引起的腹瀉，機轉被認為與大腸發炎反應有關。當接受癌症免疫療法的病人開始腹瀉，首要之務是評估除了不良反應以外的其他可能性，例如梭狀困難桿菌（*Clostridium difficile*）或其他細菌或病毒的感染。一開始可以使用一般治療腹瀉的藥品，包括loperamide等，如果腸胃蠕動顯著，可以考慮使用budesonide。一旦症狀沒有改善，且超過三天以上，或有證據顯示與腸炎有關，應該考慮使用類固醇，口服（prednisone每天1-2 mg/kg）或靜脈注射（methylprednisolone 2 mg/kg一天兩次）。嚴重的病例需要住院，接受靜脈輸液與電解質補充。對類固醇反應不佳的嚴重病例，應考慮免疫抑制劑治療，例如infiximab（5 mg/kg兩週注射一次）。嚴重病例應暫停癌症免疫療法，直到症狀緩解到輕微為止，例如第一級以下。

其他不良反應包括肝炎（hepatitis），通常以肝指數顯著上升表現，尤其是AST、

ALT與總膽紅素。肝癌可以發生在治療後的任何時間，但通常發生在開始免疫療法的8到12週後。根據臨床試驗結果，接受CTLA-4抑制劑治療的病人，發生肝炎的機率高於PD-1抑制劑，但比例都低於10%。同樣的，接受合併療法發生肝癌的風險也比單獨使用高。因為機轉類似，所以癌症免疫療法引起的肝炎對免疫調節藥品，例如類固醇的反應是不錯的，從開始類固醇治療到緩解大約需要8週。使用癌症免疫治療的過程中應該定期追蹤肝臟功能，一旦肝臟功能惡化，肝指數升高，應該先排除病毒與其他藥品的原因。如同處理其他免疫相關的不良反應，適當的類固醇治療、免疫抑制劑（mycophenolate mofetil 500-1000 mg Q12H或tacrolimus）是有幫助的。但與處理腹瀉或腸炎不同，發生肝炎不良反應不建議使用infiximab，因為infiximab禁用於肝炎病人，infiximab本身具有肝毒性的風險。

結論

癌症免疫療法已經被廣泛應用於許多癌症，包括黑色素瘤、非小細胞肺癌與腎細胞癌，還有許多適應症目前正在研究中，但隨著使用經驗累積，對不良反應的瞭解及適時的處理更顯為重要。

表一、癌症免疫療法處理建議 (摘自參考文獻1)

副作用種類與嚴重度	起始治療	額外的免疫抑制治療	免疫抑制治療減量時程
結腸炎以及/或是腹瀉 第三至四級 與治療前相比，每天增加超過7次腹瀉。 症狀為腹痛、發燒、以及腸胃道習慣改變。	住院接受靜脈注射類固醇治療 (建議每天使用 methylprednisolone 1-2 mg/kg) 支持性療法包括靜脈輸液、支持性氧氣、以及抗生素。 暫停使用有肝毒性的藥品，考慮其他影像學或檢驗。	結腸炎以及/或是腹瀉 如果症狀在起始治療三天後沒有改善，投予 infliximab 5 mg/kg 靜脈注射。 可視狀況在兩週後降低劑量。	結腸炎以及/或是腹瀉 在4到6週之間，視耐受狀況快速減少類固醇劑量。 如果腹瀉再發，可以再增加類固醇劑量接著在緩慢降低。
肝炎 第三至四級 肝指數 (AST與ALT 超過五倍正常值上限) 或總膽紅素 (total bilirubin) 超過三倍正常值上限		肝炎 如果症狀在起始治療三天後沒有改善，投予 mycophenolate mofetil 500-1000 mg Q12H。	肝炎 視耐受狀況快速減少類固醇劑量。當類固醇劑量 (prednisone 降至每天 10 mg) 降低可停用 mycophenolate mofetil。
肺炎 第三至四級 嚴重到危及生命症狀 低血氧		肺炎 如果症狀在48小時後沒有改善，開始投予上述治療或使用 cyclophosphamide	肺炎 在6週內緩慢降低類固醇劑量。 當類固醇劑量 (prednisone 降至每天 10 mg) 降低可停用 mycophenolate mofetil。

參考文獻

1. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA, et al. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1346-1353.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723.
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-2526.
4. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320-330.
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-135.