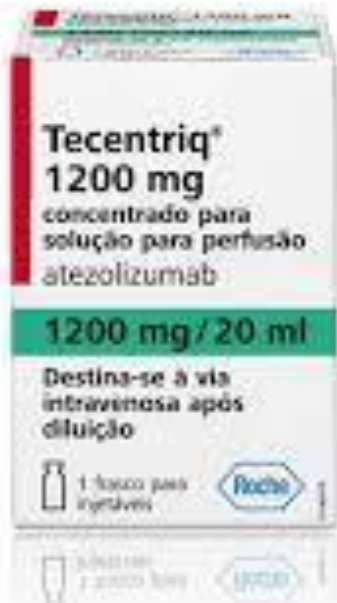


# 免疫治療藥物 及相關副作用之處理



蘇柏榮  
林口長庚醫院  
血液腫瘤科





# 藥物給予方式

- 藥物注入生理食鹽水或葡萄糖水，稀釋至適當濃度
- 目前一次多為100至250毫升的液體
- 靜脈點滴注射

# 益伏

- Ipilimumab (Yervoy)
- 最早上市的免疫檢查點抑制劑
- 抗CTLA-4單株抗體
- 主要用於黑色素細胞瘤

# 益伏

- 每3週注射一次
- 一個療程注射4次
- 一般於第12週、24週進行評估



# 保疾伏

- Nivolumab (Opdivo)
- 抗PD-1單株抗體
- 主要用於
  - 黑色素細胞癌
  - 非小細胞肺癌
  - 腎細胞癌
  - 頭頸部鱗狀細胞癌
  - 典型何杰金氏淋巴瘤
  - 泌尿道上皮癌
  - 胃癌
  - 肝癌

# 保疾伏

- 每2週一次
- 每2至3個月評估一次療效





# 吉舒達

- Pembrolizumab (Keytruda)
- 抗PD-1單株抗體
- 主要用於
  - 黑色素細胞癌
  - 非小細胞肺癌
  - 頭頸部鱗狀細胞癌
  - 典型何杰金氏淋巴瘤
  - 泌尿道上皮癌

# 吉舒達

- 每3週一次
- 每2至3個月評估一次療效



# 癌自癒

- Atezolizumab (Tecentriq)
- 抗PD-L1單株抗體
- 主要用於
  - 非小細胞肺癌
  - 泌尿道上皮癌

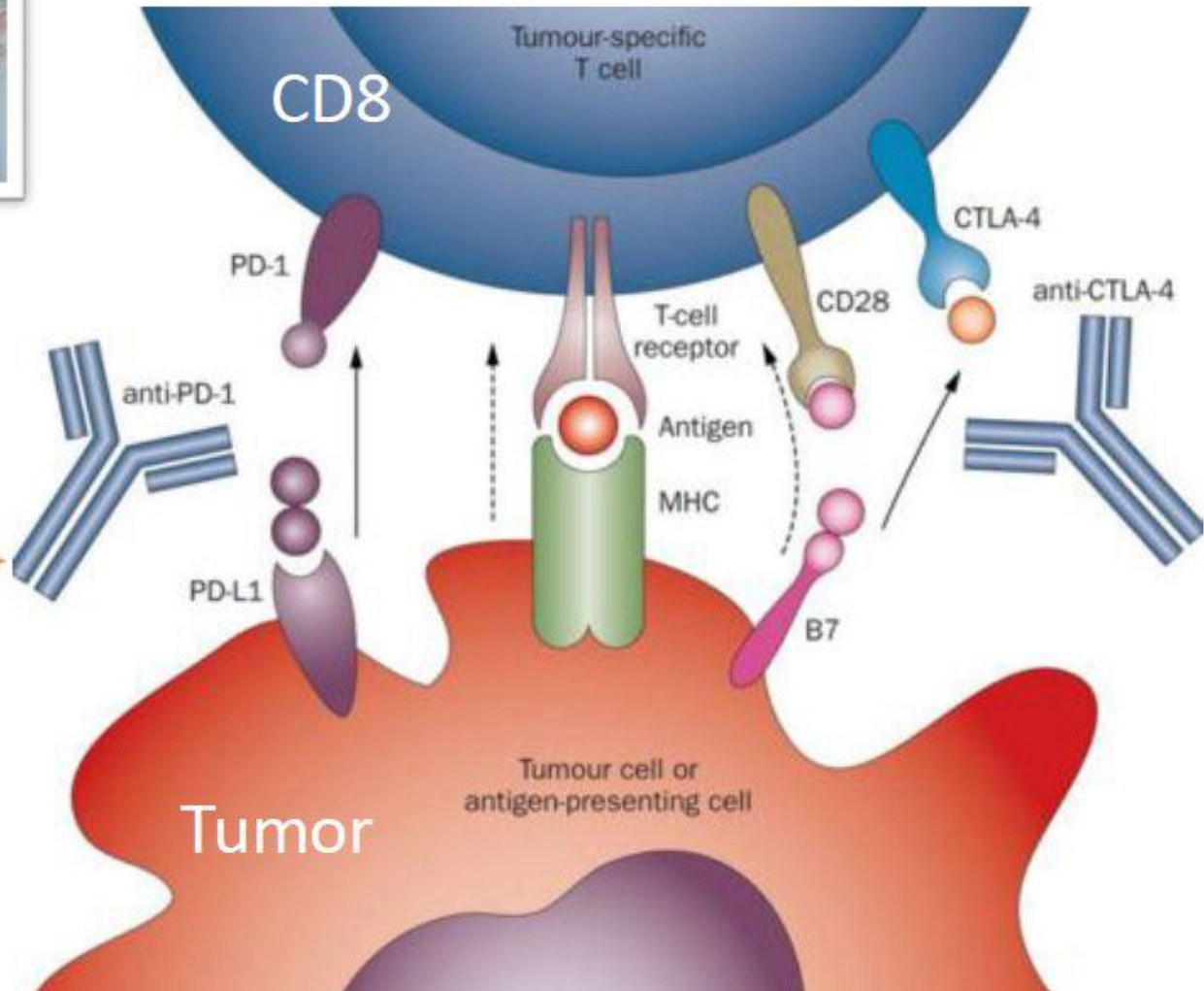
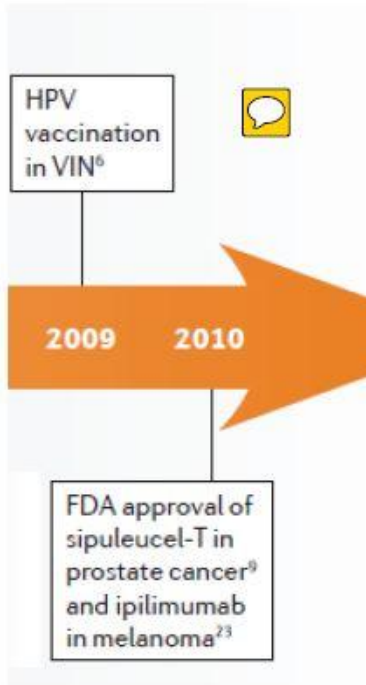
# 癌自癒

- 每3週一次
- 每2至3個月評估一次療效
- 最多治療2年

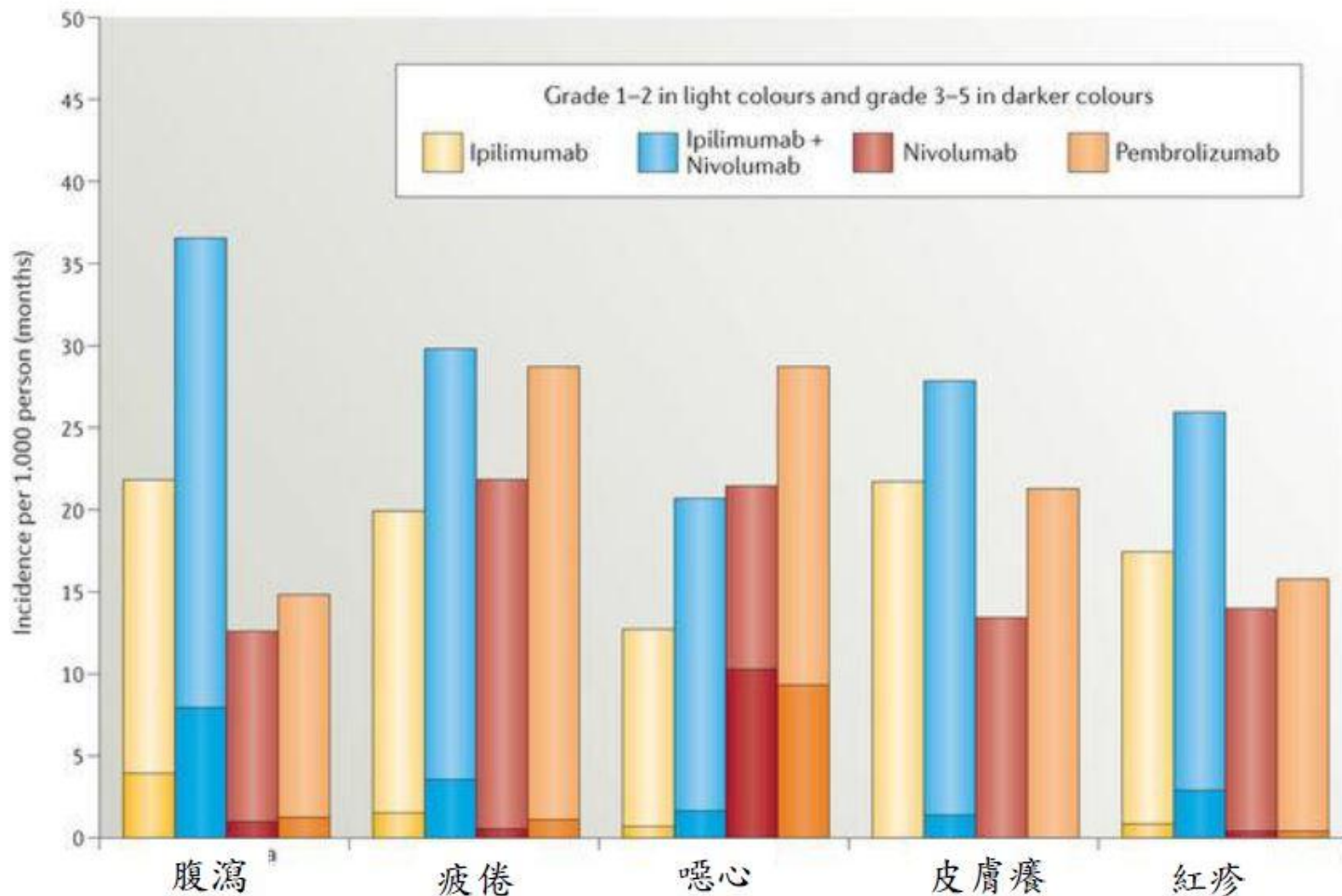




# 免疫閘門控制



# 免疫療法常見副作用



# 免疫療法常見免疫副作用

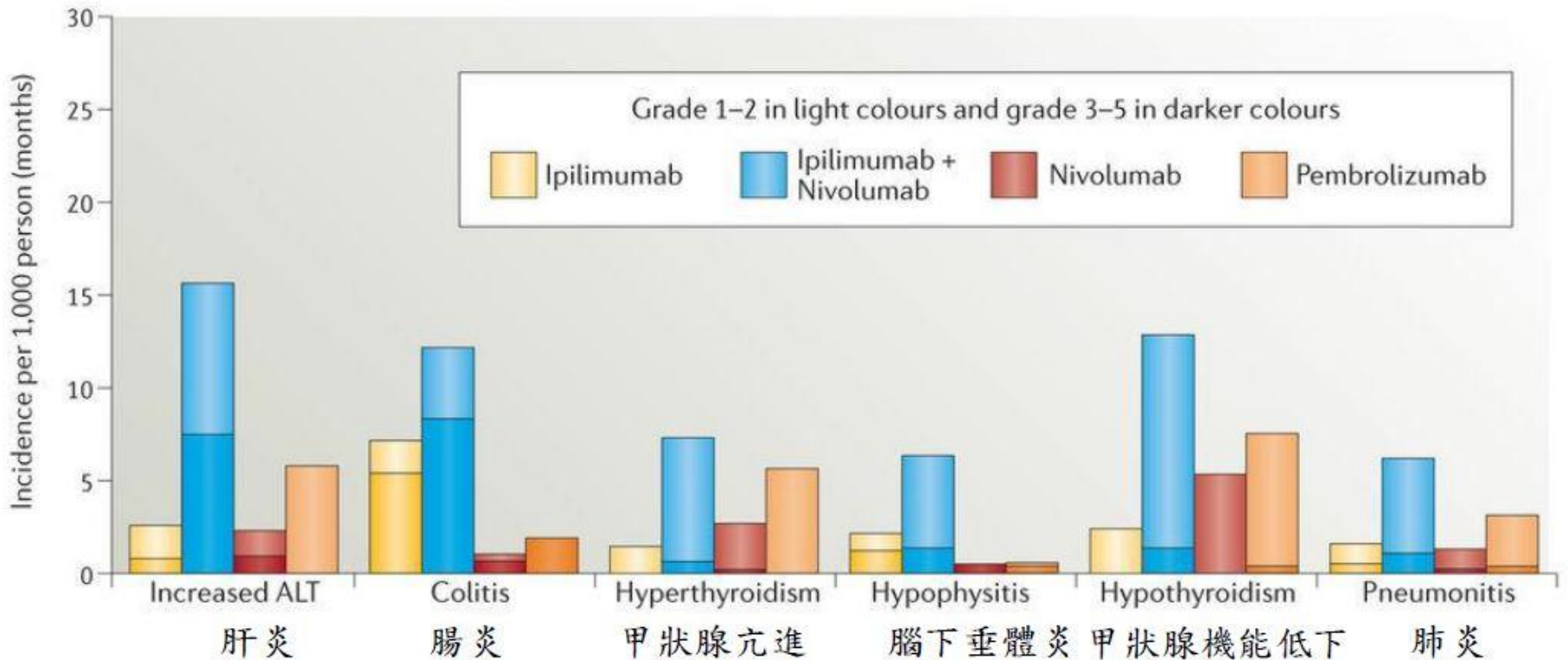
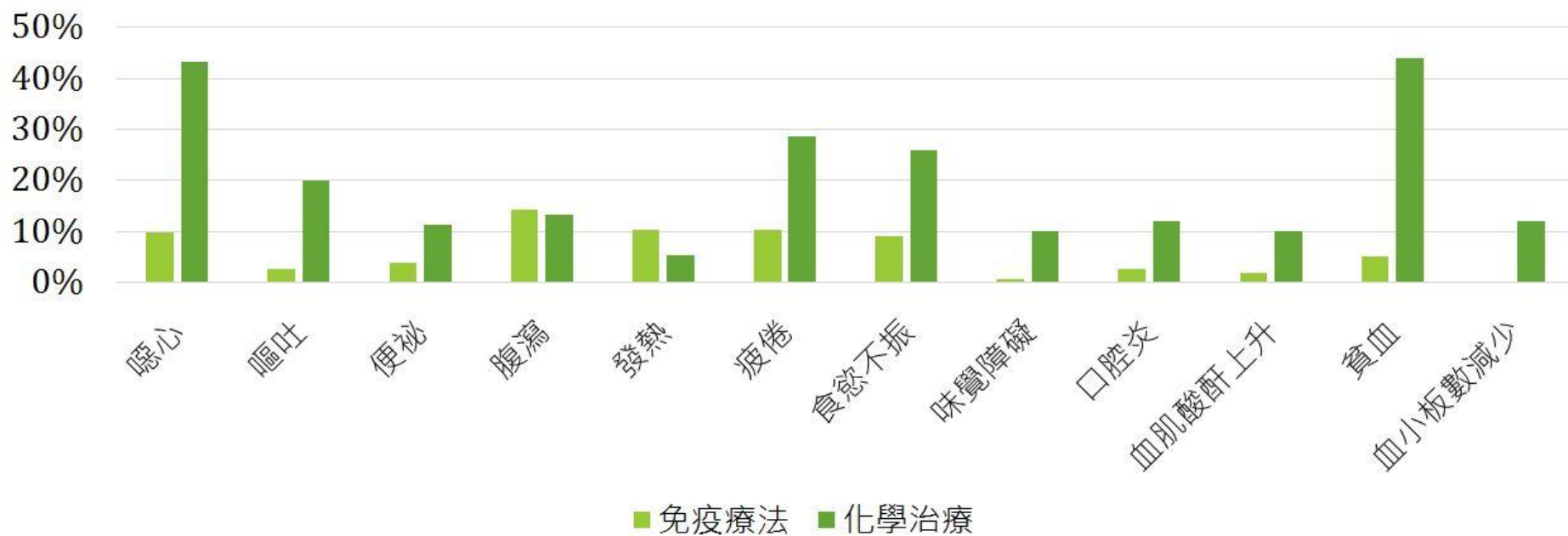


Figure 3 Adverse events of special interest noted with immune-checkpoint inhibitors

# Anti-PD-1 免疫療法 較傳統化學治療副作用小

治療後出現的任何程度之副作用

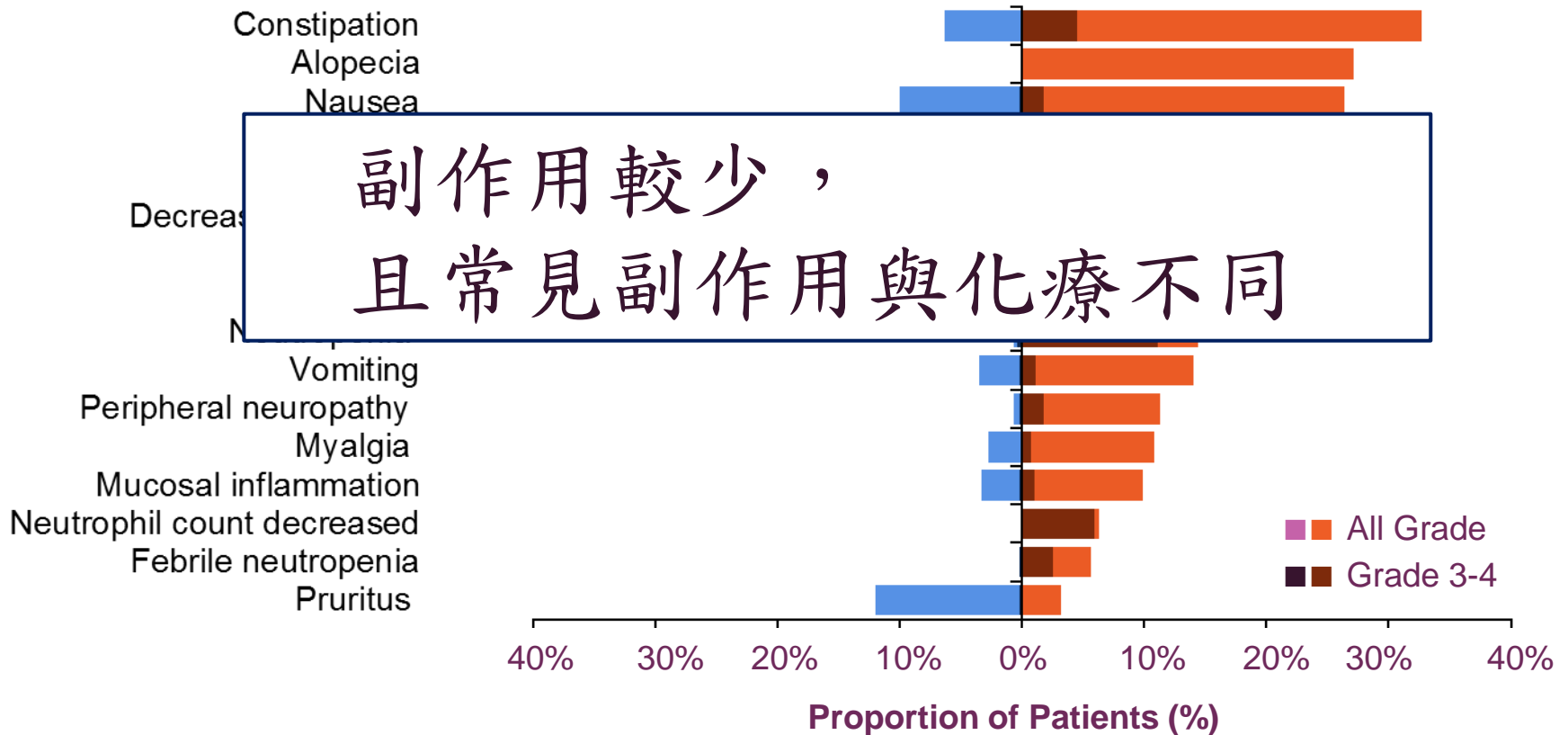




# IMvigor211: Treatment-Related AEs

The safety profile for atezolizumab was consistent with Phase I-II data<sup>1,2</sup>

Treatment-Related AEs in  $\geq 10\%$  (All Grade) or  $\geq 4\%$  (Grades 3-4) for Either Arm

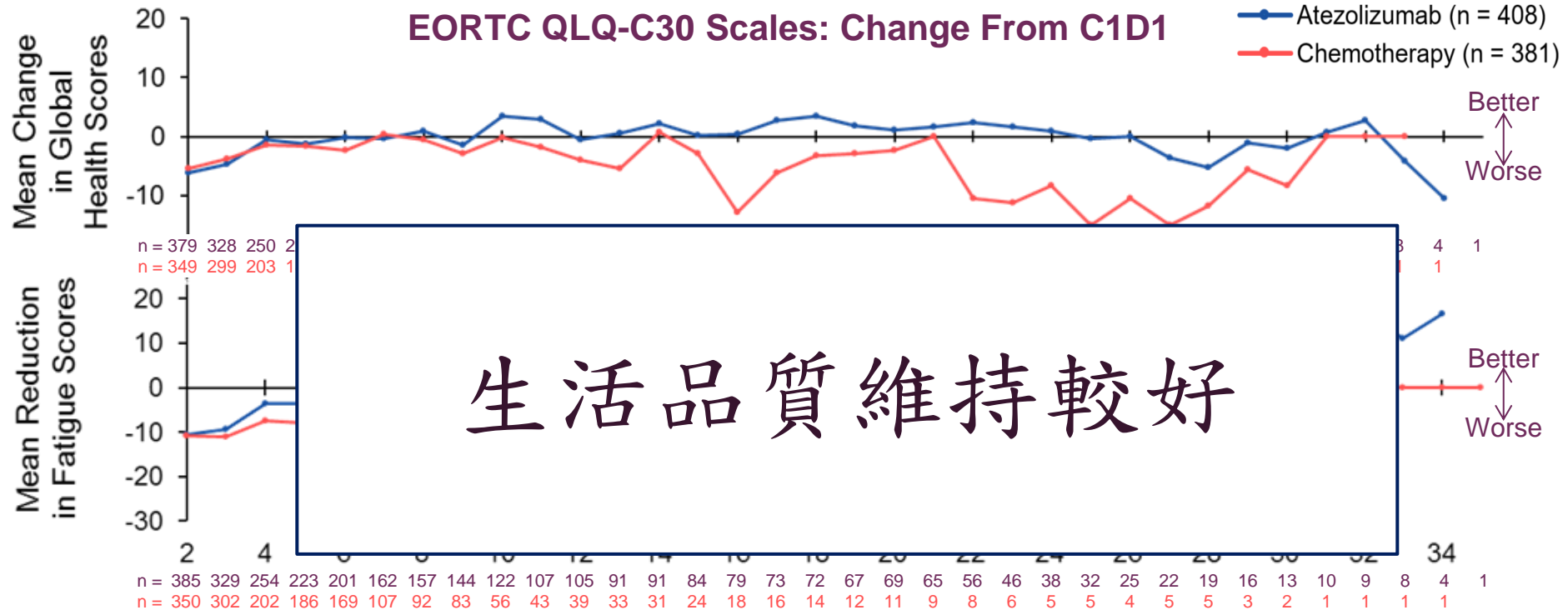


**3%** had treat-related AE leading to discontinuation



# IMvigor211:

## Trend toward better health status & less fatigue with Tecentriq



3 PROs (EORTC QLQ-C30 scales) were examined: global health status, physical functioning & fatigue

In PRO-evaluable patients, an overall numerical trend toward better global health status and less fatigue was seen with Tecentriq



### 肺部問題

症狀：咳嗽、胸痛、呼吸短促或喘

### 肝臟問題

症狀：噁心或嘔吐、飢餓感減少、腹部右側疼痛、眼白或皮膚變黃、尿液顏色偏深、相較於往常，比較容易瘀傷或出血

### 腎臟問題

症狀：尿液顏色改變、排尿量改變

### 腸胃道問題

症狀：腹瀉，或排便次數增加、糞便呈黑色、黏稠狀或帶血、黏液、嚴重腹痛、或是腹部一碰就痛

### 內分泌問題

(特別是甲狀腺、腦下垂體、腎上腺、胰臟)

症狀：心跳快速、體重增加或減少、盜汗、冷汗、較往常容易飢餓或口渴、排尿次數增加、掉髮、發冷、便秘、聲音變低沉、肌肉痠痛、頭暈、昏厥、持續不退或異常的頭痛

### 輸注相關反應

在接受「」靜脈輸注的過程中，患者可能出現下列與輸注相關的不良反應：畏寒、顫抖、呼吸急速、呼吸有喘鳴聲、皮膚搔癢、皮疹、潮紅、發燒、暈眩、昏厥感

### 其他器官的問題

症狀：皮疹、視覺改變、嚴重或持續性肌肉或關節疼痛、嚴重肌肉無力、紅血球低下(貧血)

**患者發生副作用時請盡快處理！**

除了上述症狀外，若出現其他不良反應，應立刻進行檢查，排除其他可

## ☘ 間質性肺部疾病

是吸入空氣的器官「肺泡」發炎所引起的疾病。炎症狀況加劇，肺泡會硬化而無法吸入足夠的空氣，可能會危及生命。

間質性肺部疾病的初期症狀如下。

- 喘不過氣、呼吸困難
- 發燒
- 沒有痰的乾咳(乾性咳嗽)
- 胸痛

- 60歲以上
- 曾經罹患間質性肺部疾病或其他肺病者
- 曾進行肺部手術者
- 呼吸機能下降者
- 正在接受氧氣療法者
- 曾接受放射線照射治療者
- 抗癌劑等多種療法併用者
- 腎功能障礙者

出處：藥物性肺功能障礙診斷・治療引導手冊 日本呼吸器學會 藥物性肺功能障礙診斷・治療引導手冊委員會 編輯 Medical Review 社，2012

## ❖ 大腸炎、嚴重的腹瀉

可能因大腸發炎而引起腹瀉。初期症狀為腹瀉、排便次數增加、腹部疼痛、黑便或血便。伴隨著這些症狀，也可能會有發燒的情形。

### 常見的症狀

- 腹瀉(軟便)或排便次數增加(與平常相比，每天多三次以上)
- 糞便參雜血液、黑便、糞便黏稠
- 腹部疼痛或腹部悶痛(按壓等壓迫時會出現疼痛的感覺)
- 腸胃蠕動異常

## ⋮ 肝功能障礙、肝炎

血液中肝臟酶 (AST、ALT、總膽紅素等指數) 指數會比標準值高。  
需定期進行肝功能檢查。

### 常見的症狀

- 皮膚或眼睛變黃 (黃疸)
- 嚴重的噁心嘔吐
- 尿液變黃
- 右腹部疼痛
- 比平常容易感到疲憊
- 發燒

## ⋮ 腎功能障礙

腎臟發炎所引起的腎臟炎。需定期進行腎功能檢查(肌酸酐等)。

### 常見的症狀

- 浮腫
- 發燒
- 血尿
- 腳踝腫脹
- 尿量減少
- 排尿困難



## ⋮ 嚴重的皮膚病

有可能引發皮膚或黏膜等、遍及全身的嚴重皮膚病。

### 常見的症狀

- 全身出現斑點或水泡
- 嚴重的口腔炎
- 眼瞼或眼睛充血
- 黏膜潰爛

## ☀☀☀ 第一型糖尿病

可能引發第一型糖尿病，因而需進行血糖檢測。必要時需注射胰島素治療。

### 常見的症狀

- 體重減少
- 尿量增加
- 口乾舌燥
- 喝水喝得多
- 噁心或嘔吐

## ⋮ 甲狀腺功能障礙

分泌甲狀腺荷爾蒙等，促進新陳代謝的內分泌系統發炎，可能會引發甲狀腺毒症、甲狀腺功能低下等甲狀腺功能障礙的疾病。這些障礙可能會出現下列症狀。請定期進行甲狀腺功能檢查。

### 常見的症狀

- 比平常容易感到疲憊
- 毛髮脫落
- 體重增加或減少
- 畏寒
- 便秘
- 行為上的變化(性慾減低、焦躁、健忘等)

## ☀☀☀ 腎上腺功能障礙

可能因腎上腺功能低下而使血糖下降。若是急性，可能會出現意識模糊的症狀。需定期進行血液檢查(ACTH、皮質醇等)。

### 常見的症狀

- 身體無力
- 意識模糊
- 噁心或嘔吐
- 食慾不振
- 反胃

## ☀☀☀ 腦炎

因腦或脊髓發炎所引起的疾病。可能引發精神障礙或意識障礙。

### 常見的症狀

- 發燒
- 嘔吐
- 癲癇
- 頭痛
- 頸部僵硬
- 記憶障礙
- 疲倦、嗜睡、虛弱感
- 精神錯亂、出現幻覺

## ⋮ 重症肌無力、肌肉炎

是神經至肌肉的訊息無法順利傳遞的疾病。有時伴隨著肌肉發炎。除了下列的症狀，也會有症狀急速惡化、呼吸困難的情形發生。

### 常見的症狀

- 反覆運動後容易感到疲勞
- 眼瞼沉重
- 腳、手腕無法使力
- 肌肉疼痛
- 看到疊影

## ⋯ 神經障礙

是由神經發炎，引起與感覺或運動相關的神經障礙的疾病。  
可能出現如下列手腳發麻或疼痛等症狀。

### 常見的症狀

- 運動神經麻痺
- 感覺神經麻痺
- 手腳發麻
- 手腳疼痛

## ⋯ 皮膚疾病

可能出現發疹、搔癢、白斑或色素減少症(部分皮膚會變白)。

## ⋯ 葡萄膜炎

包覆眼球的膜發炎所引起，眼前有如被霧遮掩、感覺光線強烈、或是有飛蚊症。若病情加劇，有失明的可能。



# 發生時間

- 免疫相關不良反應，大部分發生在治療的前三個月
- 然而實際發生時間不一定
  - 可能在一開始療程
  - 也可能延遲發生

# 免疫治療不良反應處理

- 警覺
- 告知醫師
- 診斷、分級
- 中重度以上，需使用高劑量類固醇
  - 使用時間超過一個月
- 考慮其他免疫抑制劑

## 肺部不良反應的對應措施

### 第1級 無症狀，僅影像變化

- 持續給予保疾伏® (OPDIVO®) 治療
- 密切追蹤，每2~3天監測症狀，每次給藥前進行影像診斷
- 指導患者若有惡化情形需立即報告
- 惡化時以 Grade 2 或 3~4 的措施治療

### 第2級 輕度~中度的新症狀

- 暫停保疾伏® (OPDIVO®) 治療
- 考慮住院，每天監測症狀，每1~3天影像診斷
- 靜脈注射 1.0 mg/kg/day prednisone 或投予等效劑量之口服皮質類固醇
- 治療後改善至基準狀態，以1個月以上時間遞減類固醇，並重新開始保疾伏® (OPDIVO®) 治療
- 惡化時以 Grade 3~4 的措施治療

### 第3~4級 重度新症狀 新出現缺氧症 缺氧症的惡化 威脅生命

- 永久停用保疾伏® (OPDIVO®)
- 住院並接受靜脈注射 2.0-4.0 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇
- 治療後症狀改善至基準狀態時，以6週以上時間遞減類固醇
- 症狀持續48小時仍未改善或惡化時追加投予免疫抑制劑 (Infliximab、Cyclophosphamide、靜脈注射免疫球蛋白、Mycophenolate mofetil)

# 免疫治療不良反應處理重點

- 早期警覺，早期發現症狀
- 放任輕微症狀進展，可能急速惡化
- 有經驗的醫療團隊
- 及早處理

# 懷孕及哺乳注意事項

- 可能對胎兒造成不良影響
- 在接受免疫藥物治療期間，及其後五個月不要受孕
- 避免在治療期間哺乳
- 男性患者在接受免疫藥物治療期間，及其後五個月應避孕

# 結論

- 免疫治療藥物越來越多，使用範圍越來越廣，將是癌症治療的重要藥物
- 長期存活效益帶給病人最大幫助
- 免疫治療藥物副作用與過去化療、標靶治療不同
- 需要有經驗的醫療團隊
- 良好的醫病溝通
- 及早發現，及早處理



感謝聆聽!

林口長庚醫院  
腫瘤科  
蘇柏榮



WISDOM



EXPERIENCE