

T 細胞免疫療法副作用處理原則

T 細胞免疫療法種類: 這些藥物給藥前通常需要 **Premedications**，包括 **Corticosteroid, antihistamines, acetaminophen**

- **Chimeric Antigen Receptors T cell (CAR-T):** CAR T 細胞療法使用經過嵌合免疫受體 (CAR) 工程改造的 T 細胞來治療癌症。標準方法是從患者體內採集 T 細胞，進行基因改造，然後將改造後的 CAR T 細胞輸入患者體內，以攻擊腫瘤。
 - 祈萊亞靜脈輸注用懸浮液 Kymriah® (Tisagenlecleucel, CD19 targeting)
- **Bi-specific T-cell engager (BiTEs):** 雙特异性 T 細胞接合劑是一類雙特异性抗體。它們可引導宿主的免疫系統，特別是 T 細胞，針對帶有特定抗原的癌細胞進行細胞毒殺作用。目前藥物如下
 - 百利妥注射劑 Blincyto® (Blinatumomab, CD3xCD19)
 - 利癌妥注射劑 Columv® (Glofitamab, CD3xCD20)
 - 癌舒妥注射劑 Lunsumio® (Mosunetuzumab, CD3xCD20)
 - 特飛立注射劑 Tecvayli® (Teclistamab, CD3xBCMA)
 - 妥而備注射劑 Talvey® (Talquetamab, CD3xGPCR5D)

T 細胞免疫療法副作用分類:

- 細胞激素釋放症候群 (Cytokine Release Syndrome, CRS)
- 免疫作用細胞相關神經毒性症候群 (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)
- 免疫效應細胞相關血液毒性 (Immune Effector Cell-Associated Hematotoxicity, ICAHT)

*以下表格主要針對 CAR-T 治療後的副作用，BiTE 治療可做為參考，但須同時參考藥物仿單。

細胞激素釋放症候群 Cytokine Release Syndrome (CRS) 評估及建議治療措施

(通常發生時間: 開始治療後 2-3 天 (但可能在幾小時內, 也可能延後到 10-15 天)。通常持續時間: 7-8 天, 根據藥物會有差異)

| CRS 的等級 | Anti-IL-6 therapy | 類固醇 | 建議措施 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第 1 級 體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 無影響血壓或血氧 | 對於 CRS 持續時間超過 3 天, 且患者有顯著症狀、合併症和/或年齡超過 65 歲, 考慮給予單劑 Tocilizumab 8 mg/kg(不超過 800mg) 靜脈輸注 1 小時 | 可考慮給予單劑 dexamethasone 10 mg 並評估是否需要下一劑量 | <ul style="list-style-type: none"> ● Fever workup 並使用考慮使用廣效經驗性抗生素 ● 如果嗜中性白血球低下, 考慮使用 G-CSF。 ● 給予 IV fluid ● 評估是否有 Organ dysfunction ● 觀察決定是否暫停給藥 ● 給予退燒藥做症狀治療 |
| 第 2 級 體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 並有下列任一種情形: 1. 低血壓, 對輸液有反應, 且不須使用升壓劑 2. 低血氧, 須使用低流量氧氣(鼻導管或面罩) | 給予 Tocilizumab 8 mg/kg(不超過 800mg) 靜脈輸注 1 小時 *若無改善, 則視需要每 8 時重複投予 tocilizumab。24 小時內最多投予 3 劑; 最多共可投予 4 劑。 | 如果在開始投予 1-2 劑 tocilizumab 後 24 小時內血壓未獲改善, 則給予 methylprednisolone 1mg/kg Q12H 或 dexamethasone 10 mg Q24H to Q6H *持續使用類固醇治療, 直到副作用降至第 1 級或更低, 然後在 3 天內逐步減量。 | <ul style="list-style-type: none"> ● 暫停給藥 ● 給予 IV fluid resuscitation, 對於兩次 IV fluid resuscitation 和開始 tocilizumab 後仍持續性頑固性低血壓者, 開始使用升壓藥, 並考慮轉至 ICU ● 若在開始 tocilizumab 治療後 24 小時內沒有改善, 進入第三級治療。 ● 治療 Organ dysfunction |
| 第 3 級 體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 並有下列任一種情形: 1. 低血壓, 只須使用一種升 | 同第 2 級治療, 並給予 methylprednisolone 1mg/kg Q12H 或 dexamethasone 10 mg Q12H to Q6H | | <ul style="list-style-type: none"> ● 轉至 ICU 以進行連續性血液動力學監測 ● 必要時進行插管及呼吸器治療。 ● 排除其他造成休克的原因 ● 治療 Organ dysfunction |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <p>壓劑</p> <p>2. 低血氧，須使用高流量鼻導管、非再吸入型面罩</p> | | <ul style="list-style-type: none"> • 通常需永久停用藥物 |
| <p>第 4 級</p> <p>體溫$\geq 38^{\circ}\text{C}$，並有下列任一種情形：</p> <p>1. 低血壓，須使用兩種以上升壓劑</p> <p>2. 低血氧，須使用高正壓呼吸器或插管</p> | <p>同第 2 級治療，並給予 dexamethasone 10 mg Q6H 或 methylprednisolone 1-2g / daily * 3 days</p> <p>考慮後線免疫抑制劑如: Anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclophosphamide, IVIG, ATG, intrathecal chemotherapy, or extracorporeal cytokine adsorption with continuous renal replacement therapy (CRRT)</p> | |

免疫作用細胞相關神經毒性症候群 Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) 評估及建議治療措施

(通常發生時間: 開始治療後 4-10 天。通常持續時間: 14-17 天)

| ICANS 等級 | 併有 CRS | 未併有 CRS | 建議措施 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第 1 級 (ICE 7-9 分) <ul style="list-style-type: none"> 可主動保持清醒 無癲癇、肌力喪失或顱內壓上升症狀 | 依據表 1 建議處置 CRS。 監視神經症狀，考慮進行神經科會診與評估。 | 監視神經症狀，考慮進行神經科會診與評估。 | <ul style="list-style-type: none"> 參考各藥物仿單，若症狀無改善考慮暫停給藥。 考慮使用非鎮靜性抗癲癇發作藥物(如 levetiracetam)進行癲癇發作預防性治療。 進行神經科會診及與其他專科醫師進行進一步的評估。 第三級以上考慮轉至 ICU 治療。 |
| 第 2 級 (ICE 3-6 分) <ul style="list-style-type: none"> 可被聲音喚醒 無癲癇、肌力喪失或顱內壓上升症狀 | 給予 Tocilizumab，並依據表 1 建議處置 CRS。 若在開始使用 tocilizumab 之後未獲改善，且尚未使用其他皮質類固醇，則每 6 小時靜脈投予 dexamethasone 10 mg。持續使用直到副作用消退至第 1 級或更低，然後逐步減量。 若治療無反應或 CRS≥等級二，則考慮轉至 ICU 治療。 | <ul style="list-style-type: none"> 暫停給藥直到 ICANS 改善。 給予單劑 dexamethasone 10 mg，可每 6-12 小時重複投藥。持續使用直到副作用消退至第 1 級或更低，然後逐步減量。 | |
| 第 3 級 (ICE 0-2 分) <ul style="list-style-type: none"> 病人可透由觸覺被喚醒，但完全喪失語言能力(ICE 0 分) 癲癇發作 (包含局部或全身性發作，或 EEG 證實癲癇) 神經造影檢查發現局部腦水腫但無明顯 | 給予 Tocilizumab 同時給予 Dexamethasone 10 mg Q6H 並依據表 1 建議處置 CRS。持續使用直到副作用消退至第 1 級或更低，然後逐步減量。 | <ul style="list-style-type: none"> 暫停給藥直到 ICANS 改善。 給予 dexamethasone 10mg Q6H。持續使用直到副作用消退至第 1 級或更低，然後逐步 | |

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 症狀(須排除腦部出血) | | 減量。 | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 病人呈現昏迷狀態，無法被喚醒，也無法進行 ICE 評估。 ● 病人呈現木僵狀態，需要強烈或重複觸覺刺激才能喚醒。 ● 癲癇發作>5 分鐘或連續癲癇發作。 ● 發生偏癱或下肢癱瘓 ● 神經造影檢查發現瀰漫性腦水腫，或呈現去大腦或去皮質姿勢 (Decerebrate or decorticate posturing)，或第 VI 對腦神經麻痺,或視乳頭水腫,或庫欣氏三病徵 | | <ul style="list-style-type: none"> ● 通常需要永久停藥。 ● 若類固醇無反應，考慮給予 anakinra IV 100 mg Q6H. | |

免疫作用細胞相關腦病變評估工具 Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment Tool

定向能力 (Orientation)：對年份、月份、城市、醫院的定向能力 (4 分)

命名能力 (Naming)：能夠命名三個物體 (如時鐘、筆、鈕扣) (3 分)

遵從指令能力 (Following Commands)：能夠遵從簡單指令 (如“給我看兩根手指”或“閉上眼睛並伸出舌頭”) (1 分)

寫作能力 (Writing)：能夠寫出一個標準句子 (如“我要趕快康復”) (1 分)

注意力 (Attention)：能夠倒數，從 100 開始每次減 10 (1 分)

免疫效應細胞相關血液毒性 Immune effector cell-associated hematotoxicity (ICAHT)

風險評估(CAR-HEMATOTOX 風險評估指標)：在 CAR-T 治療前的化療準備期（通常為治療前 5 天）計算這些指標，可以將患者分為不同的風險等級：

| 評估指標 | 0 分 | 1 分 | 2 分 |
|------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 絕對中性粒細胞計數 (ANC) | ≥1200/μL | <1200/μL | - |
| 血紅蛋白 (Hemoglobin) | ≥9.0 g/dL | <9.0 g/dL | - |
| 血小板計數 (Platelet count) | >175 x 10 ⁹ /L | 75-175 x 10 ⁹ /L | <75 x 10 ⁹ /L |
| C-反應蛋白 (CRP) | <3.0 mg/dL | ≥3.0 mg/dL | - |
| 鐵蛋白 (Ferritin) | <650 ng/mL | 650-2000 ng/mL | >2000 ng/mL |

低風險 (0-1 分)：這些患者通常僅表現出短暫的中性粒細胞減少。

高風險 (≥2 分)：這些患者常常表現出長時間的嚴重中性粒細胞減少，並且更容易發展為再生不良性貧血。

早期副作用: CAR-T 治療後 0-30 天。 晚期副作用: CAR-T 治療後 30 天以後 (目前尚無準則)

早期 ICAHT(0-30 天)

| ICAHT 等級 | 處理措施 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>第 1 級</p> <p>ANC 持續\leq500/μL 少於 7 天</p> | <ul style="list-style-type: none"> ● 高風險病人 (\geq2 分)在 Day+2 給予 G-CSF 預防 ● 根據本院輸血原則進行輸血治療 ● 感染預防: 全部病人給予 antiviral, antipneumocystis; 不考慮給予抗細菌及抗黴菌用藥 (除非有使用類固醇或其他適應症) |
| <p>第 2 級</p> <p>ANC 持續\leq500/μL 7-13 天</p> | <ul style="list-style-type: none"> ● 高風險病人 (\geq2 分)在 Day+2 給予 G-CSF 預防 ● 根據本院輸血原則進行輸血治療 ● 感染預防: 全部病人給予 antiviral, antipneumocystis; 高風險病人考慮給予抗細菌及抗黴菌用藥; 使用類固醇病人考慮給予抗黴菌用藥; 低風險病人不考慮給予抗細菌及抗黴菌用藥 |
| <p>第 3 級</p> <p>ANC 持續\leq500/μL 大於 14 天或</p> <p>ANC 持續 \leq100/μL 大於 7 天</p> | <ul style="list-style-type: none"> ● 高風險病人 (\geq2 分)在 Day+2 給予 G-CSF 預防 ● 若血小板同時低下, 考慮給予 eltrombopag 或 romiplostim ● 根據本院輸血原則進行輸血治療 ● 考慮給予造血幹細胞輸注治療 (若有保存造血幹細胞) <p>感染預防: 全部病人給予 antiviral, antipneumocystis, 抗黴菌用藥; 高風險病人考慮給予抗細菌用藥。</p> |
| <p>第 4 級</p> <p>ANC 從未大於 500/μL or</p> <p>ANC 持續 \leq100/μL 大於 14 天</p> | <ul style="list-style-type: none"> ● 高風險病人 (\geq2 分)在 Day+2 給予 G-CSF 預防 ● 若血小板同時低下, 考慮給予 eltrombopag 或 romiplostim ● 考慮給予 anakinra 100 mg IV Q6H, 可合併或合併類固醇, 若仍無效可考慮 ruxolitinib, cytokine adsorption, and emapalumab ● 根據本院輸血原則進行輸血治療, 並考慮給予造血幹細胞輸注治療 (若有保存造血幹細胞) |

- 考慮進行異體幹細胞移植
- 感染預防：全部病人給予 antiviral, antipneumocystis, 抗黴菌用藥；高風險病人考慮給予抗細菌用藥

Reference:

1. Thompson, John A., et al. "Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology." Journal of the National Comprehensive Cancer Network 20.4 (2022): 387-405.
2. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:625-638.
3. Rejeski, Kai, et al. "Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations." Blood 142.10 (2023): 865-877.
4. Hines, Melissa R., et al. "Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome." Transplantation and Cellular Therapy 29.7 (2023): 438-e1.

預後評估

| | | None-applicable | Progression | Regression |
|--------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | 預後評估 | <input type="checkbox"/> CRS grading <input type="checkbox"/> ICANS grading <input type="checkbox"/> ICAHT grading | <input type="checkbox"/> CRS <input type="checkbox"/> ICANS <input type="checkbox"/> ICAHT | <input type="checkbox"/> CRS <input type="checkbox"/> ICANS <input type="checkbox"/> ICAHT |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Patient died (treatment mortality) | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |