

免疫治療副作用評估與處理

- Immunotherapy check point inhibitors (ICPi)
- (ICPi) ADR survey.....2
- Immunotherapy check point inhibitor (ICPi)3
- 基本概念：本指南中的所有建議均以利大於弊的共識為基礎..... 4
- 免疫相關皮膚毒性的處理.....6-7
- 免疫相關甲狀腺功能的處理.....8-9
- 免疫相關腦下垂體功能的處理..... 10-11
- 免疫相關肝功能毒性處理.....12-13
- 免疫相關腹瀉與腸炎處理.....14-15
- 免疫相關肺炎處理.....16-17
- 免疫相關類風濕性毒性處理....18-20
- 免疫相關神經毒性(中樞).....21-22
- 免疫相關神經(肌肉)毒性.....23-25
- 免疫相關心肌炎.....25-26
- 免疫相關腎毒性處理.....27-28
- 免疫相關血液毒性處理.....29
- 預後評估.....30

2023

Immunotherapy check point inhibitor (ICPi) ADR survey

<input type="checkbox"/> Name ID	On 1st cycle	After 1st cycle	
	<input type="checkbox"/> CBC, TSH, T4, Liver function, BUN/Cr <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> PE	<input type="checkbox"/> Follow individual organ guideline <input type="checkbox"/> Number of cycle ____	<input type="checkbox"/> 身體檢查 (PE) 排除其他原因·如病毒感染、藥物疹
	<input type="checkbox"/> Medication if <input type="checkbox"/> Steroid <input type="checkbox"/> Thyroxin	<input type="checkbox"/> Check 病人自評 <input type="checkbox"/> Assessment ADR <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Skin, <input type="checkbox"/> liver, <input type="checkbox"/> lung, <input type="checkbox"/> eye, <input type="checkbox"/> kidney, <input type="checkbox"/> neuron, <input type="checkbox"/> GI, <input type="checkbox"/> Endocrine, <input type="checkbox"/> other
		<input type="checkbox"/> Respond to management	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Stable <input type="checkbox"/> Not applicable

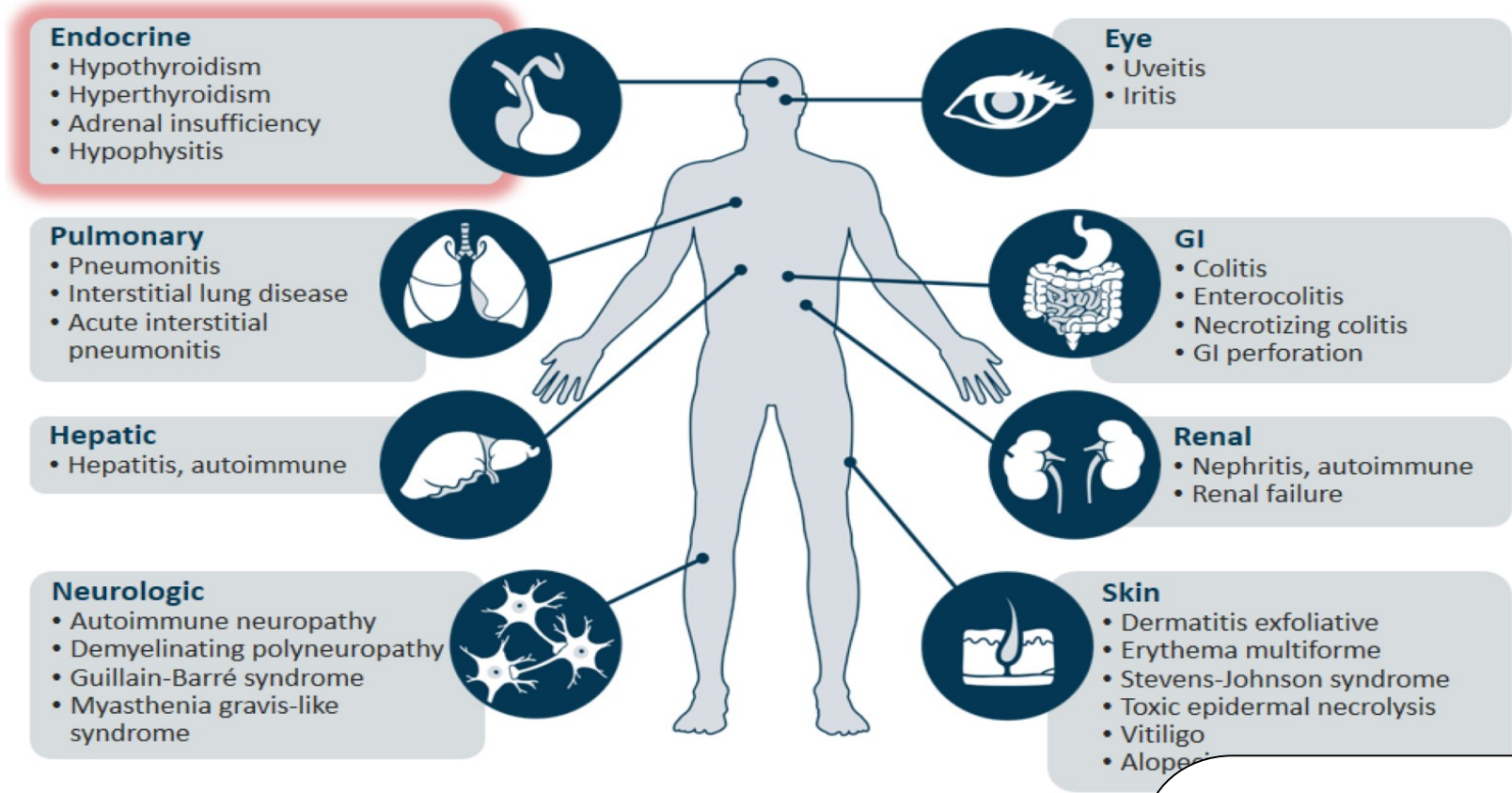
Immunotherapy check point inhibitor (ICPi)

Category	Drug	Note
Anti-CTLA4	<input type="checkbox"/> Ipilimumab <input type="checkbox"/> Tremelimumab	<input type="checkbox"/> Anti-CTLA4 免疫療法改變了黑色素瘤的治療格局。它在部分患者中顯示出顯著且持久的療效，從而改善了整體生存率。Anti-CTLA4 免疫療法在黑色素瘤中的成功為癌症免疫療法領域的進一步發展鋪平了道路。 <input type="checkbox"/> Anti-CTLA4 常與其他免疫治療劑（如 Anti-PD-1/PD-L1）組合。
Anti-PD1	<input type="checkbox"/> Cemiplimab <input type="checkbox"/> Dostarlimab <input type="checkbox"/> Nivolumab <input type="checkbox"/> pembrolizumab <input type="checkbox"/> Retifanlimab	<input type="checkbox"/> PD-1 免疫療法對各種類型的癌症（包括黑色素瘤、肺癌、腎細胞癌、霍奇金淋巴瘤和膀胱癌等）的有效性。這些治療方法在一些以前難以治療的癌症中顯著提高了存活率。在某些情況下，一些被認為無法治愈的病人經過治療後反應良好，有些甚至達到了完全緩解。 <input type="checkbox"/> 對 PD-1 免疫療法的反應並非普遍適用，而是可以在不同的患者群體和癌症類型中顯著變化。影響反應的因素包括腫瘤突變負擔、微衛星不穩定性和 PD-L1 表達。並非所有的病人都能從這些治療方法中受益，有些病人甚至會經歷嚴重的免疫相關副作用。因此，確定預測反應和毒性的生物標記仍然是研究的重要領域。
Anti-PDL1	<input type="checkbox"/> Atezolizumab <input type="checkbox"/> Avelumab <input type="checkbox"/> Durvalumab	<input type="checkbox"/> 臨床試驗和實際應用已證明 PD-L1 抑制劑在各種癌症類型中的潛力，包括非小細胞肺癌、三陰性乳腺癌、膀胱癌等。在許多情況下，這些治療方法都導致了生存率的提高，甚至在先前被認為難以治療的癌症中產生了持久的反應。 <input type="checkbox"/> 然而，PD-L1 免疫療法成功並不在所有患者群體和癌症類型中都一致。反應率變化很大，一些病人會經歷嚴重的免疫相關副作用。反應的異質性可能是由於腫瘤的基因構成、患者的免疫狀態和腫瘤中 PD-L1 表達的水平等因素。 <input type="checkbox"/> 仍需要進一步了解並精確地選擇病人。目前用在化療、放療、靶向治療和其他免疫療法的組合策略，以進一步優化病人的結果。
Combination	<input type="checkbox"/> Ipilimumab/ nivolumab <input type="checkbox"/> Relatlimab/Nivolumab	<input type="checkbox"/> 與化療或 nivolumab、ipilimumab 單獨給藥治療相比，nivolumab / ipilimumab 在不同癌症中的組合有更高的總體生存率和客觀反應率。相對地，免疫相關副作用也更高。

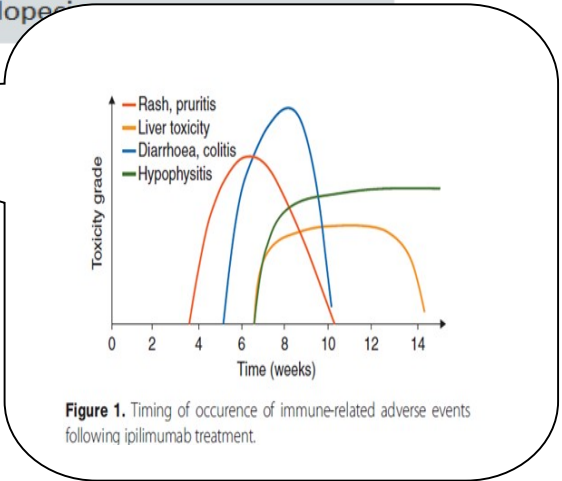
基本概念：本指南中的所有建議均以利大於弊的共識為基礎。

1. 在每個表中都可以找到等級的定義，並且大部分都遵循不良事件通用術語標準 (CTCAE) v5.0.4
2. 建議臨床如下方式處理毒性：
 - 在開始治療之前以及整個治療和生存期間，病人和家庭照顧人員應及時接受有關免疫療法、其作用機制以及可能的 irAE (immune related adverse effect) 的臨床特徵衛教。
 - 應該高度懷疑新症狀與治療相關。
 - 一般來說，除了一些神經、血液和心臟毒性外，ICPi 可繼續治療並密切監測 1 級毒性。
 - 對大多數 2 級毒性，應停止 ICPis，並在症狀和/或實驗室值恢復 ≤ 1 級時再重新治療。皮質類固醇 (初始劑量為 0.5-1 mg/kg/d prednisolone 或等效劑量)。
 - ICPis 出現 3 級毒性，就應停藥並開始使用高劑量皮質類固醇 (prednisolone 1-2 mg/kg/d 或等效劑量)。皮質類固醇應在至少使用 4-6 週內後，再逐漸減量。如果使用 48-72 小時的高劑量類固醇後症狀沒有改善，可加上 infliximab。
 - 當症狀和/或實驗室值恢復到 ≤ 1 級時，可以重新使用 ICPis；建議謹慎行事，尤其是對於那些早發性 irAE 的病人。不建議調整 ICPi 劑量。一旦恢復至 ≤ 1 級，對 CTLA-4 拮抗劑聯合 PD-1/PD-L1 治療產生毒性的病人，可考慮 PD-1/PD-L1 單一療法。
 - 一般來說，除了有激素可替代治療控制內分泌疾病外。4 級毒性需要永久停用 ICPis。

Overview of irAEs

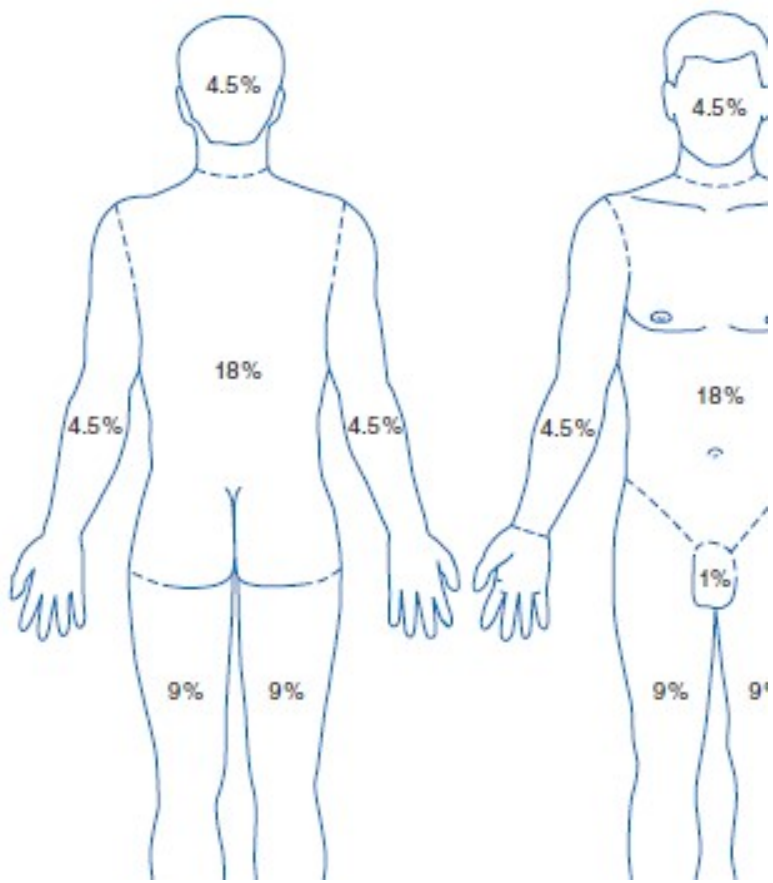


Friedman CF, et al. *JAMA Oncol.* 2016;2:1346-1353.



免疫相關皮膚毒性

Immune-related skin toxicity	症狀	處理	更進一步評估與處理
引起皮膚毒性的處理 (表一)	<input type="checkbox"/> 1 級：皮膚紅疹 < 10% 的體表面積 (BSA) 和有/無症狀的瘙癢、熱或緊感覺。(依圖計算面積)	<input type="checkbox"/> 避免皮膚刺激、陽光暴曬。使用局部潤膚劑。 <input type="checkbox"/> Topical steroids (弱效 mild strength) cream qd +/- oral or topical antihistamines for itch <input type="checkbox"/> ICPI續用	<input type="checkbox"/> 身體檢查 (PE) 排除其他原因，如病毒感染、藥物疹
發生率: > 50%	<input type="checkbox"/> 2 級：皮膚紅疹覆蓋 10-30% 的體表面積 (BSA)和有/無症狀的瘙癢、熱或緊感覺。或限制性工具性日常生活活動。 <input type="checkbox"/> 2 級：皮膚紅疹覆蓋 > 30% 的體表面積 (BSA) 有或沒有輕微症狀，沒有影響日常自我照顧(self-care -ADL)	<input type="checkbox"/> 考慮停用ICPI <input type="checkbox"/> Topical steroids (中效moderate strength) cream or (potent) cream qd or bid +/- oral or topical antihistamines for itch <input type="checkbox"/> 如果以上用藥無效，prednisolone (0.5mg-1 mg/kg)逐漸減量，時間大於4週。 <input type="checkbox"/> 當皮膚疹恢復到1級類固醇少於10mg，可開始從新給藥續用 ICPI	<input type="checkbox"/> 同上 <input type="checkbox"/> 考慮皮膚切片
Most common: erythema, maculopapular, pustulopapular	<input type="checkbox"/> 3 級：紅疹覆蓋 > 30% 的體表面積 (BSA)帶有中度或嚴重的症狀。日常自我照顧(self-care -ADL)受限。	<input type="checkbox"/> 停用 ICPI <input type="checkbox"/> 局部治療同上 (強效potent) <input type="checkbox"/> 如果以上治療無效，開始steroids治療： <input type="checkbox"/> prednisolone (0.5mg-1 mg/kg)，逐漸減量，時間大於4週。 <input type="checkbox"/> 當皮膚疹恢復到1級，類固醇少於10mg，可開始從新給藥	<input type="checkbox"/> 同上 <input type="checkbox"/> 考慮皮膚切片
<input type="checkbox"/> Rare: DRESS Vasculitis	<input type="checkbox"/> 4 級：皮膚脫皮 > 30% 的體表面積，且有相關的症狀(紅疹、紫斑、脫皮)。危及生命，需要緊急介入。	<input type="checkbox"/> 永久停藥ICPI。需住院，排除全身性併發症。 <input type="checkbox"/> IV methylprednisolone 1-2 mg/kg，當症狀反應控制後，再逐漸減量，時間大於4週。 <input type="checkbox"/> 如果對類固醇無效，考慮增加 infliximab 或 tocilizumab 治療)。	<input type="checkbox"/> 同上 <input type="checkbox"/> 皮膚切片檢查 <input type="checkbox"/> 每日皮膚拍照

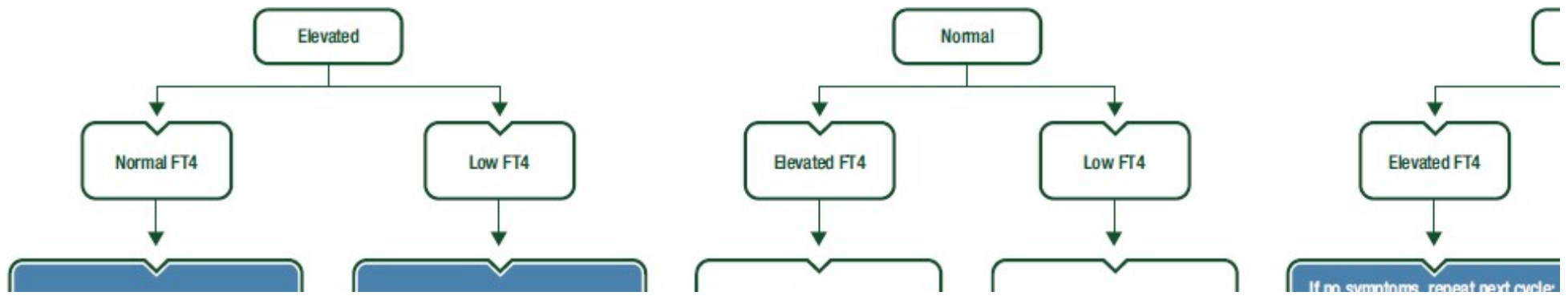


Schematic of body surface area (BSA)

免疫相關甲狀腺毒性

Thyroid baseline endocrine panel: TSH, FT4, T3* (if indicated) 甲狀腺功能的處理 (表二) 發生率: Anti-CTLA4 + anti-PD(L)-1 < 16% Anti-PD(L)-1 : 6-9% Anti-CTLA4 : 4%	<input type="checkbox"/> 症狀 1 (無症狀), 2 (有症狀 · 需用藥), 3 (症狀嚴重), 4 (危及生命)				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> Anti-CTLA4 (including combination with anti-PD-1) </td> <td style="padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> TSH, FT4 (Free T4), FT3 (Free T3), TFTs every cycle <input type="checkbox"/> TFTs 4-8 weeks after cycle 4. Late endocrine dysfunction can occur. </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> Anti-PD-1/Anti-PD-L1 </td> <td style="padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> TFTs every cycle for first 3 months; every month (2 weekly schedule) <input type="checkbox"/> 檢測 Cortisol as indicated by symptoms or ↓ TSH </td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Anti-CTLA4 (including combination with anti-PD-1)	<input type="checkbox"/> TSH, FT4 (Free T4), FT3 (Free T3), TFTs every cycle <input type="checkbox"/> TFTs 4-8 weeks after cycle 4. Late endocrine dysfunction can occur.	<input type="checkbox"/> Anti-PD-1/Anti-PD-L1	<input type="checkbox"/> TFTs every cycle for first 3 months; every month (2 weekly schedule) <input type="checkbox"/> 檢測 Cortisol as indicated by symptoms or ↓ TSH
<input type="checkbox"/> Anti-CTLA4 (including combination with anti-PD-1)	<input type="checkbox"/> TSH, FT4 (Free T4), FT3 (Free T3), TFTs every cycle <input type="checkbox"/> TFTs 4-8 weeks after cycle 4. Late endocrine dysfunction can occur.				
<input type="checkbox"/> Anti-PD-1/Anti-PD-L1	<input type="checkbox"/> TFTs every cycle for first 3 months; every month (2 weekly schedule) <input type="checkbox"/> 檢測 Cortisol as indicated by symptoms or ↓ TSH				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> Hypothyroidism : low FT4 (Free T4) with elevated TSH or TSH > 10 mIU/L with normal FT4 (start thyroxin 0.5-1.5mcg/kg) continue ICPI </td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> Thyrotoxicosis (DDx thyroiditis, Grave' s disease): 轉介新陳代謝科 Investigations: Anti-TSH Receptor Ab, anti-TPO Ab, nuclear medicine thyroid uptake scan </td> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ■ Treatment: Propranolol or atenonol for symptoms; consider carbimazole if Graves disease ■ Painful thyroiditis – consider prednisolone 0.5 mg/kg and taper ■ If unwell, withhold ICPI and consider restarting when symptoms controlled </td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Hypothyroidism : low FT4 (Free T4) with elevated TSH or TSH > 10 mIU/L with normal FT4 (start thyroxin 0.5-1.5mcg/kg) continue ICPI		<input type="checkbox"/> Thyrotoxicosis (DDx thyroiditis, Grave' s disease): 轉介新陳代謝科 Investigations: Anti-TSH Receptor Ab, anti-TPO Ab, nuclear medicine thyroid uptake scan	<ul style="list-style-type: none"> ■ Treatment: Propranolol or atenonol for symptoms; consider carbimazole if Graves disease ■ Painful thyroiditis – consider prednisolone 0.5 mg/kg and taper ■ If unwell, withhold ICPI and consider restarting when symptoms controlled
<input type="checkbox"/> Hypothyroidism : low FT4 (Free T4) with elevated TSH or TSH > 10 mIU/L with normal FT4 (start thyroxin 0.5-1.5mcg/kg) continue ICPI					
<input type="checkbox"/> Thyrotoxicosis (DDx thyroiditis, Grave' s disease): 轉介新陳代謝科 Investigations: Anti-TSH Receptor Ab, anti-TPO Ab, nuclear medicine thyroid uptake scan	<ul style="list-style-type: none"> ■ Treatment: Propranolol or atenonol for symptoms; consider carbimazole if Graves disease ■ Painful thyroiditis – consider prednisolone 0.5 mg/kg and taper ■ If unwell, withhold ICPI and consider restarting when symptoms controlled 				

TSH



免疫相關腦下垂體毒性

症狀	處理	更進一步評估與處理
<p style="text-align: center;">Hypophysitis</p> <p style="text-align: center;">腦下垂體功能的處理 (表三)</p> <p style="text-align: center;">發生機率:</p> <p>□ Anti-CTLA4 + anti-PD(L)-1 9-10% Anti-PD(L)-1 : 1% Anti-CTLA4 : 2-6%</p>	<p>□ 1 級：症狀不明顯 (如輕度疲勞，厭食)，無頭痛或也無症狀</p>	<p>□ 等待腦下垂體功能診斷，但警告病人在不適時，尋求緊急複查。</p> <p>□ 續用 ICPI with appropriate HRT**</p> <p>□ Replace cortisol and/or thyroxine per guide below** MRI pituitary protocol</p> <p>□ 照會新陳代謝科</p>
	<p>□ 2 級：中度症狀 (如頭痛，但無視力模糊 或 無力/心情改變，但血液動力穩定，無電解質不平衡)</p>	<p>□ 停 ICPI</p> <p>□ 在送 pituitary axis 檢查*後，口服 prednisolone 0.5-1 mg/kg qd。如 48h 小時內無改善，就改成 IV methylprednisolone 0.5-1mg/kg</p> <p>□ 依症狀調降，以 2-4 星期時間調降到 5 mg prednisolone</p> <p>□ MRI pituitary protocol (排除腦轉移), visual field assessment t</p> <p>□ 勿停 steroids</p> <p>□ 照會新陳代謝科 endocrinologist</p> <p>□ Monitor TFTs</p>
	<p>□ 3-4 級：重度症狀 (如嚴重頭痛，視力模糊 或 嚴重 hypoadrenalism、低血壓、嚴重電解質不平衡)</p>	<p>□ 停 ICPI</p> <p>□ 送 pituitary axis 檢查*後，IV methylprednisolone 1 mg/kg</p> <p>□ 依症狀調降，以 2-4 星期時間調降到 5 mg prednisolone</p> <p>□ 止痛藥用於頭痛 (如對 acetaminophen 與 NSAIDs 無效，照會神經內科)</p> <p>□ MRI pituitary protocol (排除腦轉移)</p> <p>□ Consider formal visual field assessment</p> <p>□ 勿停 steroids</p> <p>□ 照會新陳代謝科 endocrinologist</p> <p>□ Monitor TFTs</p>

* Pituitary Axis bloods: 9 am cortisol (or random if unwell and treatment cannot be delayed), ACTH, TSH/FT4, LH, FSH, estradiol if premenopausal, testosterone in men, IGF-1, prolactin. 腦垂體機能低下症 (Hypopituitarism) 在很少需要補充 mineralcorticoids

** Initial replacement advice for cortisol and thyroid hormones:

- ✓ If 9 am cortisol is low (according to institutional reference range): Replace with cortisone 25/12.5 mg bid
- ✓ If TFTs normal, 1–2 weekly monitoring initially (always replace cortisol for 1 week prior to thyroxine initiation)
- ✓ If falling TSH +/- low FT4 thyroxine replacement (guide is 0.5-1.5 mcg/kg) based on symptoms +/- check 9 am weekly cortisol
- ✓ See Thyroid Guidelines for further information regarding interpretation of an abnormal TSH/T4
- ✓ Testosterone or estrogen replacement to be considered if low (in men and premenopausal women)
- ✓ In case of diabetes insipidus symptoms, refer for specialist advice.

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; HRT, hormone replacement therapy; IGF-1, insulin-like growth factor-1; LH, luteinizing hormone; TSH (thyroid-stimulating hormone); TFTs (thyroid function tests).

免疫相關肝炎毒性。

通常在 4-6 週適當的治療後就可恢復。 如果仍未解決，其他應重新考慮其他原因和重複診斷檢查。

	症狀	處理	更進一步評估與處理
<p>Hepatotoxicity 肝功能毒性處理(表四)</p> <p>發生率</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Anti-CTLA4 + anti-PD(L)-1 : 25-30% Anti-PD(L)-1 : 5-10% Anti-CTLA4 :2-6% 	<ul style="list-style-type: none"> □ 1 級：ALT or AST > ULN-3x ULN 	<ul style="list-style-type: none"> □ 續用 	<ul style="list-style-type: none"> □ If > ULN-3x ULN repeat in 1 week
	<ul style="list-style-type: none"> □ 2級：ALT or AST 3-5x ULN 	<ul style="list-style-type: none"> □ 停用ICPi □ 如果再驗ALT/AST，持續升高，開始口服 prednisolone 1 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> □ Re-check LFTs/INR/albumin every 3 days □ 評估是否藥物有關(如 statins, antibiotics and alcohol history) □ Perform liver screen: Hepatitis A/B/C serology, Hepatitis E PCR, anti-ANA/SMA/LKM/ SLA/LP/LCI, iron studies □ Consider imaging for metastases
	<ul style="list-style-type: none"> □ 3 級：ALT or AST 5-20x ULN 	<ul style="list-style-type: none"> □ 停用ICPi □ ALT/AST < 400 and normal bilirubin/INR/albumin: oral prednisolone 1 mg/kg □ ALT/AST > 400 or raised bilirubin/INR/low albumin: IV methylprednisolone 2 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> □ 同 2 級；daily LFTs/INR/albumin □ Perform Ultrasound with Doppler

	<input type="checkbox"/> 4 級：ALT or AST > 20x ULN	<input type="checkbox"/> 停用ICPi <input type="checkbox"/> 同上 <input type="checkbox"/> 如果使用類固醇 2-3 天內沒有恢復。替代免疫抑制治療考慮。例如 MMF (1000 mg · 每天兩次)、tocilizumab (8 mg/kg)、tacrolimus、azathioprine、cyclosporine 或 anti-thymocyte globulin (ATG 50mg qd for 2 days) 。不建議 infliximab (肝毒性)	<input type="checkbox"/> 同 2 級；照會肝膽科。考慮 liver biopsy
<input type="checkbox"/> Steroid taper: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> G2: once G1, taper over 2 weeks; re-escalate if worsening; treatment may be resumed once prednisolone \leq 10 mg <input type="checkbox"/> G3/4: once improved to G2, can change to oral prednisolone and taper over 4 weeks; for G3, rechallenge only at consultant discretion worsening despite steroids. If on oral change to IV methylprednisolone · If on IV add MMF 500-1000 mg bid · If worse on MMF, consider addition of tacrolimus · 			

其他相關胃腸道毒性

★ 免疫相關-膽管炎是一種罕見的不良反應，可能會影響大小膽管或兩者兼而有之。GGT 和 ALP 比 GOT/GPT 要來得高。病理發現包括門靜脈炎症、膽管損傷或膽汁淤積和膽小葉損傷。

治療

ursodeoxycholic acid , prednisone or budesonide 。

★ 免疫-胰臟毒性 (IR-PT) 的發生率為 4%：抗 PD(L)1 和抗 CTLA-4 組合更常見。關於 IR-PT 的知識非常有限。IR-PT 通常與其他相關免疫不良反應，尤其是小腸結腸炎 (33%) 和肝炎 (21%)。

診斷

IR-PT的診斷是排除性診斷。鑑別診斷包括胰腺癌轉移和其他原因引起的胰臟損傷（例如酒精、高三酸甘油酯血症、膽結石或膽沙，自身免疫性胰腺炎，胰臟腫瘤病變，或ICPi 以外的藥物）。診斷基於病史、生化分析、和影像 [超音波聲檢查、斷層掃描 (CT)、磁共振成像 (MRI)，如果需要進行內視鏡切片。

免疫相關小腸結腸炎

發生免疫治療後幾週後或幾個月後。首次發生中位數在Anti-CTLA-4 (在輸注後 1 個月)、Anti PD-1 (首次輸注後的 2-4 個月)。 Anti-CTLA-4 停藥後發生免疫小腸結腸炎之間的最大延遲時間為 2個月，Anti- PD-1則為一年。

Diarrhea and colitis 腹瀉與腸炎處理 (表五)	症狀	處理	更進一步評估與處理
發生率: Anti- CTLA-4腹瀉和結腸炎的發病率是35% 和 10%; Anti PD-1 為10% 和 1% ; Anti- CTLA-4 與Anti PD-1的組合則分別為 32% 和 15%。 約 40% 的先前患有發炎性腸病的病人在接受免疫治	<input type="checkbox"/> 1 級：輕度水便一天 3 次	<input type="checkbox"/> 續用 <input type="checkbox"/> 補充水份，給loperamide，避用緩瀉劑 (laxatives) <input type="checkbox"/> 1級持續>14天或惡化，prednisolone 0.5-1mg/kg	基本檢查： <input type="checkbox"/> CBC, BUN/CR, thyroid, liver function, CRP, thyroid <input type="checkbox"/> Test: stool microscopy: culture, viral PCR, clostridium difficile, crytosporidia
	<input type="checkbox"/> 2級：水便一天4到6次。腹痛或血便	<input type="checkbox"/> 門診處理 <input type="checkbox"/> 症狀太嚴重，可先停藥 <input type="checkbox"/> 口服Prednisolone 40-60 mg (如果2級持續大於3天; 1級持續>14天)	<input type="checkbox"/> Hepatitis A,B,C and HIV <input type="checkbox"/> 大便檢查: C. difficile toxin, calprotectin or lactoferrin <input type="checkbox"/> Whole PCR for CMV, CBC, CRP, electrolytes <input type="checkbox"/> Sigmoid/colonoscopy (+ / -) <input type="checkbox"/> Steroid taper over 2-4 週 <input type="checkbox"/> 口服 prednisolone 無效，考慮 vedolizumab or infliximab

<p>療後會突然發病。其中50%的病人會經歷中度至重度等級的副作用。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3 級：每天≥ 7 次水便，或進食 1 小時發生水便 <input type="checkbox"/> 4 級：危及生命或任何級別的腹瀉帶有以下任何條件之一：便血、腹痛、大便有黏膜、脫水、發燒。 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 停用 ICPI <input type="checkbox"/> 做 sigmoid/colonoscopy，照會胃腸科 <input type="checkbox"/> Review Diet (Consider TPN) <input type="checkbox"/> Prednisolone 1mg/kg, loperamide 4mg 1st dose then 2mg 30 min before each meal and after each loose stool until 12 h without diarrhea (max 16mg/day) <input type="checkbox"/> 如果IV類固醇有效，就可改成口服 prednisolone 1mg/kg/day 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 72 小時後，如症狀無改善，infliximab 5mg/kg，需有腸鏡報告（確定病人無感染、perforation, sepsis, TB, hepatitis, CHF) <input type="checkbox"/> Steroid taper over 4-8 weeks <input type="checkbox"/> Steroid 如使用超過 4weeks (PJP prophylaxis, monitor glucose, Vit. D/Ca supplement) <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> PJP prophylaxis : Baktar 480 mg QD <input type="checkbox"/> Vit. D : alfacalcidol 0.25 mcg qd <input type="checkbox"/> Ca : calcium carbonate 500 mg bid-tid <input type="checkbox"/> Infliximab 5mg/kg is the drug of choice for non-responders with acute, severe colitis. Vedolizumab 300mg is an option but is associated with a slightly delayed response .
--	---	---	---

免疫相關肺炎

	症狀	處理	更進一步評估與處理
Immune-related pneumonitis 免疫相關肺炎處理 (表六)	<input type="checkbox"/> 1級：Radiographic changes only. Ground glass change, non-specific interstitial pneumonia <25% lung parenchyma	<input type="checkbox"/> 觀察 <input type="checkbox"/> 每2-3天監測症狀，如症狀惡化，視變化的級數治療。	<input type="checkbox"/> 基本檢查: 電腦斷層, pulse oximetry Bloods (CBC/BUN/Cr/LFTs/TFTs/Ca/ESR/CRP) Consider sputum sample [specific bacterial (Mycoplasma, Legionella) infections depending on the clinical context]
<input type="checkbox"/> 發生率:2-9% Anti-CTLA4 + anti-PD(L)-1 : 10% Anti-PD(L)-1 : 1-5% Anti-CTLA4 : <1%	<input type="checkbox"/> 2級:Mild/moderate new symptoms. Dyspnea, cough, chest pain, increase oxygen requirement	<input type="checkbox"/> 停用ICPi <input type="checkbox"/> 如懷疑有感染，使用抗生素。抗生素48小時後，無改善，且無感染證據，可加入 prednisolone 1 mg/kg/day orally <input type="checkbox"/> High resolution CT +/- bronchoscopy and BAL	<input type="checkbox"/> 門診追蹤： <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 每日追蹤症狀 <input type="checkbox"/> 如上基本檢查外:CT with contrast, <input type="checkbox"/> X-ray weekly, and baseline bloods. Lung function tests including DLCO <input type="checkbox"/> PJP prophylaxis <input type="checkbox"/> 如果口服prednisolone，48小時無效，進入3級的處理

	<input type="checkbox"/> 3級或4級：嚴重新症狀·呼吸困難、缺氧、ARDS	<input type="checkbox"/> 停用 ICPI <input type="checkbox"/> 收住院, 基本檢查如上 <input type="checkbox"/> (methyl)prednisolone IV 2 mg/kg/day <input type="checkbox"/> High resolution CT and respiratory review +/- bronchoscopy and BAL <input type="checkbox"/> 使用經驗性抗生素 <input type="checkbox"/> 插管	<input type="checkbox"/> 48小時後·如症狀無改善·加入infliximab 5mg/kg或MMF 如伴隨有肝毒性 <input type="checkbox"/> 續用 IV steroids·依臨床狀況調降 <input type="checkbox"/> 臨床進步後： <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 2級：taper steroids·over at least 4-6 weeks·titrate to symptoms <input type="checkbox"/> 3級或4級：taper steroids over at least 6- 8 weeks <input type="checkbox"/> Steroid 如使用超過 4 weeks (PJP prophylaxis, monitor glucose) <ul style="list-style-type: none"> ■ PJP prophylaxis：Baktar 480 mg QD ■ Vit. D：alfacalcidol 0.25 mcg qd ■ Ca：calcium carbonate 500 mg
History : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Pulmonary hypertension/respiratory disease/connective tissue disease Influenza/Mycobacterium tuberculosis exposure <input type="checkbox"/> Smoking history <input type="checkbox"/> Travel history <input type="checkbox"/> Allergy history including exposure to home/occupational aeroallergens <input type="checkbox"/> Differential Diagnosis: <input type="checkbox"/> Pneumonia (including atypical, pneumocystis, tuberculosis) <input type="checkbox"/> Lymphangitis <input type="checkbox"/> Usual interstitial pneumonias <input type="checkbox"/> Pulmonary edema <input type="checkbox"/> Pulmonary emboli <input type="checkbox"/> Sarcoidosis 			

免疫相關類風濕性(Rheumatological) 毒性

		症狀	處理	更進一步評估與處理
<input type="checkbox"/> Rheumatological toxicity 類風濕性處理 (表七)	<input type="checkbox"/> 1級：輕微疼痛、僵硬，伴隨有或無身體無力		<input type="checkbox"/> 續用 ICPI <input type="checkbox"/> 止痛藥 acetaminophen 或NSAIDs: diclofenac, naproxen or celecoxib <input type="checkbox"/> Document joint or muscle inflammation : joint swelling, ESR, CRP, CK level, X-ray	<input type="checkbox"/> 如沒改善。轉至風濕免疫科 <input type="checkbox"/> Complete rheumatological history regarding DDx (arthritis, polymyalgia, rheumatica, myositis) and examination of all joints and skin <input type="checkbox"/> Consider plain X ray/imaging to exclude metastases if appropriate <input type="checkbox"/> Autoimmune blood panel (ANAs, RF, anti-CCP and HLA-B27 if spine affected)
	<input type="checkbox"/> 2級：中度疼痛，僵硬，伴隨有或無身體無力受限工具性日常生活活動	<input type="checkbox"/> 關節痛 續用ICPI <input type="checkbox"/> prednisolone 10-20 mg 或 intra-articular steroid injections for large joints <input type="checkbox"/> 類固醇有反應，再緩慢調降劑量。如果無效，可考慮 hydroxychloroquine, sulfasalazine, MTX, IL-6R, TNF- α inhibitor) <input type="checkbox"/> 肌炎：停ICPI。 <input type="checkbox"/> Prednisolon0.5-1mg/kg/day 直到症狀改善，再調降藥物 <input type="checkbox"/> hydroxychloroquine, sulfasalazine, MTX, IL-6R, TNF- α inhibitor)	<input type="checkbox"/> 同上 <input type="checkbox"/> 超音波 +/- MRI imaging of affected joints <input type="checkbox"/> 如治療無效，考慮ANCA, PET-CT <input type="checkbox"/> 轉至風溼免疫科	

	<input type="checkbox"/> 3級：嚴重疼痛，無法恢復關節損傷，受限工具性日常生活自我照顧	<input type="checkbox"/> 停用 ICPI <input type="checkbox"/> 需住院，methylprednisolone 1-2 mg/kg/day ±IVIG± plasma exchange <input type="checkbox"/> 如果 4 週後，無改善或惡化，轉給風溼免疫科醫師，考慮 anti-TNF α therapy	<input type="checkbox"/> 同2級 <input type="checkbox"/> 轉至風溼免疫科
	<input type="checkbox"/> 4級：危及生命	<input type="checkbox"/> 發炎性關節炎。停用 ICPI，如果對Prednisolon 0.5mg/kg/day 無效，可考慮anti-TNF α therapy 或 IL-6R inhibitor, <input type="checkbox"/> 肌炎：停ICPI。同3級處理。	<input type="checkbox"/> 同3級處理 <input type="checkbox"/> 轉至風溼免疫科

關節痛和肌肉痛

是最常見的免疫相關風濕表現（發病率：關節痛 1%-43%和肌肉痛 2%-20%）。由於這些症狀也可能是癌症相關表現或其他癌症治療的次要症狀，因此，挑戰在於定義症狀是否為免疫相關。應排除肌肉痛是由肌炎引起的。評估和排除鑑別診斷後，應開始症狀治療 [鎮痛藥 ± 非類固醇類抗發炎藥 (NSAIDs)]。

免疫相關炎症性關節炎(IR-inflammatory arthritis)和免疫相關風濕性肌痛(IR-polymyalgia rheumatica, PMR)

是接受 ICI 治療的病人最常見的兩種臨床表現 (5%-10%)。關節炎定義為關節僵硬和腫脹，可能表現為單關節炎，寡關節炎或多關節炎，常見的有腱鞘炎。初步評估應包括影響關節數量，紅細胞沉降速率 (ESR)，C-反應蛋白 (CRP)，風濕因子 (RF)，CCP，抗核抗體 (ANAs)，盡可能分析滑液，X光片和受影響關節的超聲 (US)。對於輕型關節炎患者，應考慮使用 NSAIDs，對於單關節炎或寡關節炎的病例，應使用關節內注射類固醇(CS)。然而，大多數病人將需要系統性 CS，應以 10-20 mg prednisolone 的中劑量開始。一些病人將需要長期的低至中等劑量的 CS 以確保 ICI 治療的持續。在開始使用 CS 之前，應考慮早期轉診到風濕病專家 (≥ 2 級症狀)，在 CS 的可接受劑量反應不足的情況下，以及在需要保留 CS 療法的情況下。對於這些病人，應考慮使用 csDMARDs (Conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs)，如 methotrexate，hydroxychloroquine

或 sulfasalazine。對於嚴重的炎症性關節炎或對 csDMARD 反應不足的病人，可以考慮使用 IL-6R 抑制劑（首選）或 TNF- α 抑制劑。同時應根據病人的情況，評估 ICI 治療的持續性。

PMR 以急性，主要是雙側的肩膀和/或髖關節痛，早晨僵硬，可能伴有手和膝腫脹為特徵。診斷評估應包括 ESR，CRP（可能是正常的），RF，CCP，肌酸激酶(CK)水平（以排除肌炎，因為臨床表現相似），X光片和受影響關節的超聲。應排除巨細胞動脈炎。對於 IR-PMR 的管理基於 prednisolone 10-20 mg/天用於 ≥ 2 級症狀，當改善時逐漸減量。對於依賴 CS 或抗 CS 的病例，建議轉診至風濕病專家，並應考慮使用 methotrexate 或 IL-6R 抑制劑。對於免疫相關炎症性關節炎和 IR-PMR，對於 ≥ 3 級症狀的病例，應考慮暫停 ICI 治療。

免疫相關乾燥症（IR-sicca syndrome）

免疫相關乾燥症後群主要包括口乾，較少見的是眼乾和關節痛；神經系統表現很少見。重要的是，口乾可能其他藥物（例如，嗎啡），放療或感染（念珠菌病）引起。對於疑似免疫相關乾燥症的病人，應檢測 ANA，抗 Sjögren 症候群相關抗原 A 自體抗體，抗 Sjögren 症候群類型 B 抗原，RF 和 C3 和 C4 補體進行檢測；理想情況下，應進行唾液腺切片檢查。對於任何級別的免疫相關乾燥症後群，可以考慮症狀治療，pilocarpine 和 hydroxychloroquine。僅在有腺體表現或 ≥ 3 級症狀的情況下才推薦全身性類固醇(CS)。對於 ≥ 3 級症狀的病例，應討論停用 ICI。

免疫引起肌炎（IR-myositis）

肌炎是一種罕見（1%）但可能危及生命的免疫不良反應。對於 IR 肌炎病例，接受 ICI 治療的中位時間為 4 週。臨床表現包括伴有軸向(axial)、肢帶(limb-girdle)、延髓(bulbar) 和動眼神經(oculomotor) 無力的肌痛。橫紋肌溶解症的病理機制導致 CK 增加、受影響肌肉的肌電圖會顯示自發性活動和肌纖維表現肌原性徵召模式。由於延髓肌肉和繼發性心肌炎症的參與，IR-肌炎可能是 ICI 的致命併發症。診斷評估應包括肌炎相關自身抗體、MRI 和肌電圖±切片檢查。MRI 經常報告有筋膜炎。超過 80% 的 IR 肌炎病人在 ICI 停止和免疫調節治療後的幾個月內經歷了良好的臨床效果。對於 2 級症狀，CSs 代表首選，應以 0.5-1 mg/kg/day prednisolone。存在延髓症狀（吞嚥困難、構音障礙、發聲障礙）、呼吸困難和/或心肌炎時，在脈衝大劑量 CS(1gm/天 連 3 天)後維持 prednisolone 1-2 mg/kg 和其他治療選擇，如 IVIG 和/或血漿置換或選擇性分離可能有必要（40% 的病人）。在症狀中等（2 級）的病人中，通常會在 ICI 停藥後數日內出現改善。

在難治性病例中，可考慮使用 IL-6R 抑制劑，如果伴有筋膜炎(fasciitis)，則可考慮使用 TNF- α 抑制劑。 ≥ 2 級症狀需要停用 ICI 治療。

免疫相關神經毒性 (IR-neurological toxicity)

發病率：神經系統 irAE 的估計發生率為 ~1%-5%。發病時間從 6 周到 13 週不等。神經系統 irAE，包括涉及中樞神經系統的 irAE (CNS；腦炎和無菌性腦膜炎) 和涉及周邊神經系統的 irAE (急性免疫脫髓鞘性多發性神經病變、慢性免疫性脫髓鞘性多發性神經病變、顱神經病變、肌無力症候群和肌炎)。神經肌肉疾病佔神經系統 irAE 的約 50%，主要包括肌炎、重症肌無力 (myasthenia gravis, MG)、脫髓鞘性多發性神經根神經病變和重疊症候群。識別 IR-肌炎並監測可能延及延髓的心肌炎很重要，因為可能導致快速心臟或呼吸衰竭甚至死亡。

Rare-immune related toxicity

		症狀	處理	更進一步評估與處理
<input type="checkbox"/> Central neurological toxicity 中樞神經毒性(表八之一)	<input type="checkbox"/> Aseptic meningitis (無菌性腦膜炎)：排除感染原因引起頭痛、畏光、脖子僵硬、發燒或無燒、嘔吐、認知正常 (用於區別腦炎)	<input type="checkbox"/> Lumbar puncture- M/C/S (normal Gram stain, routine culture) <input type="checkbox"/> WBCs < 500/ μ L, normal glucose), <input type="checkbox"/> PCR for HSV, cytology <input type="checkbox"/> CNS imaging to exclude brain metastases and leptomeningeal disease	<input type="checkbox"/> Exclude bacterial and ideally viral infections prior to high-dose steroids <input type="checkbox"/> 口服 prednisolone 0.5-1 mg/kg or IV methylprednisolone 1-2 mg/kg 可考慮伴隨antiviral (IV acyclovir) and antibacterial therapy	
	<input type="checkbox"/> Encephalitis (腦炎)：排除感染和代謝原因引起意識混亂或行為改變、頭痛、Glasgow Coma Scale昏迷量表改變、運動或感覺功能不全、言語不清、可發燒或沒有	<input type="checkbox"/> Lumbar puncture- M/C/S (normal Gram stain) <input type="checkbox"/> WBCs usually < 250/mm ³ with lymphocyte predominance, elevated protein but < 150 mg/dL, usually normal glucose but can be elevated), PCR for HSV & consider viral culture, cytology <input type="checkbox"/> CNS imaging <input type="checkbox"/> Consider viral serology	<input type="checkbox"/> As above for aseptic meningitis <input type="checkbox"/> Suggest concurrent IV acyclovir until PCR result obtained	

		<p>Transverse myelitis (橫斷性脊髓炎) : 急性或亞急性神經症狀/症狀源自運動/感覺/自主神經系統。大多數有感覺；常有雙側症狀</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> MRI brain and spine <input type="checkbox"/> Lumbar puncture – may be normal but lymphocytosis, elevated protein may be noted, oligoclonal bands not usually present, cytology <input type="checkbox"/> Serum B12/HIV/syphilis/ANA /anti-Ro and anti-La Abs, TSH, anti-aquaporin-4 IgG 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Methylprednisolone 2 mg/kg (or consider 1 g/day) <input type="checkbox"/> Neurology consultation <input type="checkbox"/> Plasmapheresis (如steroid無反應)
		<p>Other syndromes reported: <input type="checkbox"/> Neurosarcoidosis, Posterior Reversible Leucoencephalopathy Syndrome (PRES), Vogt-Harada-Koyanagi syndrome, Neurosarcoidosis, demyelination, vasculitic encephalopathy, generalised seizures</p>		

免疫相關神經(肌肉)毒性

		症狀	處理	更進一步評估與處理
<input type="checkbox"/> Neuro(muscular) toxicity 神經肌肉 (表八-二)	<input type="checkbox"/> 1級：輕微症狀	<input type="checkbox"/> 續用 ICPI <input type="checkbox"/> 追蹤吞嚥與呼吸評估 <input type="checkbox"/> Creatinine kinase 監測	<input type="checkbox"/> 續觀	
	<input type="checkbox"/> 2級：中度症狀，受限工具性日常生活活動	<input type="checkbox"/> 延遲ICPI <input type="checkbox"/> 追蹤吞嚥與呼吸評估 <input type="checkbox"/> prednisolone 0.5mg /kg/day <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 追蹤吞嚥與呼吸評估 <input type="checkbox"/> Creatinine kinase 監測 <input type="checkbox"/> 多科評估	
	<input type="checkbox"/> 3級-4級：嚴重症狀，受限日常生活自我照顧或危及生命	<input type="checkbox"/> 停用 ICPI <input type="checkbox"/> 需住院，methylprednisolone 1-2 mg/kg/day <input type="checkbox"/> 多科整合評估 <input type="checkbox"/> 如果病情穩定，依症狀嚴重度，4-8 星期調降類固醇。 <input type="checkbox"/> 當情況穩定後又再度惡化或再復發。將類固醇劑量再回到 methylprednisolone 1-2 mg/kg/day。 <ul style="list-style-type: none"> ■ 延長類固醇調降(≤6 個月) ■ 免疫抑制劑(MMF, Azathioprine, rituximab, methotrexate, tacrolimus, cyclophosphamide) ■ 如果伴隨有其他免疫不良反應可用 infliximab 或 tocilizumab 	<input type="checkbox"/> 如果治療無效，IVIG 2gm 分成 3-5 天給予 <input type="checkbox"/> 如果要再次投藥，要症狀消失或穩定，沒有使用類固醇或低劑量類固醇 4-8 周。	

IVIg 2gm/kg 分成3-5天給予

- 快速肌無力-肌炎-心肌炎症狀進展。
- 持續延髓症狀。(Bulbar signs)主要是舌頭萎縮，在舌的邊緣會有鋸齒般的凹痕，同時合併舌的肌束彎縮。另外上顎無力及咽喉部運動不靈活也可見到。顏面肌肉有時也會受到侵犯，但是如果同時有眼球運動障礙或上眼皮下垂等症狀。
- 對類固醇(CSs)用7-14天後，無反應。

免疫引起重症肌無力 (myasthenia gravis, MG)症候群

IR-MG 症候群是一種越來越被認可和擔心的 ICI 相關併發症。典型症狀包括運動依賴性的近端四肢、延髓肌群的波動弱、和眼部症狀如上眼瞼下垂複視。通常，IR-MG 症候群是新生的，三分之二的病人抗乙酰膽鹼受體抗體呈陽性。需神經科醫師早期介入。除了停用 ICI 外，CSs 和 pyridostigmine 是一線治療方法。與 IR 肌炎相似，嚴重的初始表現，包括呼吸系統和延髓症狀，通常需要立即使用 IVIG 和/或血漿置換或選擇性血漿分離。重要的是，只有少數症狀輕微且局限於眼部或面部肌肉的病人在沒有長期使用免疫抑制的情況下可以得到緩解。

肌無力-肌炎-心肌炎症狀互為重疊

由於肌無力和肌炎都可能涉及眼部、面部和球部肌肉無力以及近端四肢輕癱，因此必須識別潛在肌炎和心肌炎的臨床症狀 (例如 CK 升高、troponin T 或 I 升高、疼痛)。

IR-周圍神經病變 (IR-peripheral neuropathy)

IR 神經病變主要是脫髓鞘，可能表現為急性多發性神經根神經炎 IR-Guillain-Barré syndrome (GBS)，發病率約為 0.2%-0.4%。臨床表現類似於典型的上行性 GBS 症狀，包括雙側近端無力、共濟失調、遠端感覺、自主神經障礙和顱神經受損。相應的神經根腫脹損害腦脊液流動，導致細胞白蛋白解離。Antiganglioside antibodies 呈陰性。及時識別症狀對於防止頸神經根受損導致呼吸功能不全至關重要。與非 ICI 相關的 GBS 不同，類固醇與 IR-GBS 的良好結果相關，並被推薦為一線治療。如果 CS 效果不佳，則 IVIG 用作附加或替代治療。

免疫相關心肌炎

ICI 治療會引起心臟毒性，包括免疫引起 心肌炎、心包炎、血管炎、急性冠狀動脈症候群 (ACS)、心臟傳導疾病(包括完全性心臟傳導阻斷)、房性和室性心律不整、Takotsubo 症候群、非炎症性左心室 功能不全和心臟衰竭。免疫向關-心肌炎、心包炎、血管炎和心臟傳導疾病通常出現在前四個治療週期，儘管四分之一的病例在四個週期後出現。 IR 非炎症性心臟衰竭通常在 ICI 治療≥3 個月後出現，最常見於前 6 個月。 IR-心律不整和 ACS 可能在整個治療過程中任一時候發生，心房性心律過速可能是原發性或繼發性急性甲狀腺毒性副作用有關、急性全身炎症症後群或其他免疫不良反應則顯著電解質失衡相關。 嚴重的 IR 心肌炎發生率 <1%，但隨著肌鈣蛋白(troponin)測量 (包括高靈敏度心肌肌鈣蛋白測定) 和心臟成像的使用增加，接受 ICIs 的病人中心臟血管併發症的發生率≤5%。 長期 ICI 治療對心臟血管疾病的影響尚不清楚。 最近的一項研究顯示 ICI 治療可能會加速動脈粥樣硬化，導致 ICI 治療後癌症倖存者的急性冠狀動脈症候群(ACS) 發病率增加。 IR 心肌炎的診斷取決於臨床、心電圖、心臟生物標誌物和 心臟血管成像 [超音波和心臟 MRI] 評估的組合。

		症狀	處理	更進一步評估與處理
G□	(表九)心肌炎 (IR-myocarditis)	<ul style="list-style-type: none"> □ 懷疑心肌炎。新的胸痛、心跳過速、喘、昏到、瀕臨暈厥、四肢水腫。 □ 排除有心臟血管疾病險因子所引起急性冠狀症狀。 	<ul style="list-style-type: none"> □ Cardiac troponin □ ECG □ Cardiac MRI (T1 T2 mapping) □ 68Ga-DOTATOC □ 停藥 □ Methylprednisolone 500-1000mg for first 3 days 	<ul style="list-style-type: none"> □ Uncomplicated IR-myocarditis <ul style="list-style-type: none"> ■ Troponin reduction >50% from peak ■ No heart failure, complete heart block, or ventricular arrhythmia at end of day 3 ■ Prednisolone changes to 1mg/kg (max : 80mg) 每周減 10mg。每周追蹤 ECG, cardiac troponin □ 大部份會永遠停用 ICI therapy □ 如要重新使用，需多科整合討論。
				<ul style="list-style-type: none"> □ Complicated IR-myocarditis (永遠停藥) <ul style="list-style-type: none"> ■ Steroid resistant : troponin 升高或下降<50% from peak ■ Hemodynamic instability : heart failure, cardiogenic shock, complete heart block) (CHB), ventricular arrhythmias □ 續用 IV methylprednisolone 1000mg/day, add second immunosuppressive (tocilizumab 8mg/kg, MMF. Third line option ATG, alemtuzumab or abatacept □ Consider mechanical circulatory support (ECMO, temporary left ventricular assist device) if cardiofenic shock, pacing for CHB, Beta-blocker therapy for tachyarrhythmias

免疫相關腎毒性

發生率為 2%-7%，中位發作時間為 3-4 個月，並且大多數病人併發腎外的免疫相關不良反應。在接受抗 PD(L)1-抗 CTLA-4 聯合治療的病人中最為普遍 (5%)。腎臟切片下有四種不同的病理型態。最常見的是急性間質性腎炎 (acute interstitial nephritis, AIN)，佔 80%-90%。AIN 的預後相對良好。腎絲球體疾病的診斷包括微小病變 (minimal-change disease)、膜性腎病 (membranous nephropathy)、狼瘡腎炎 (Lupus nephritis)、少免疫性腎小球腎炎 (pauci-immune glomerulonephritis)、IgA 腎病、補體相關和局灶性節段性腎小球硬化 (complement-related and focal segmental glomerulosclerosis)。腎臟切片下可能同時存在腎小球疾病和 AIN。腎小管損傷不太常見，但可能出現酸或鹼或電解質紊亂，但沒有腎功能變化的證據。急性腎小管間質性腎炎的危險因素包括在 ICI 治療期間同時使用 PPI 和 NSAID。既往存在的慢性腎病不會誘發免疫造成腎功能不全。

		症狀	處理	更進一步評估與處理
<input type="checkbox"/> (表十) 免疫相關腎臟性 (IR-renal toxicity)	<input type="checkbox"/> 1 級 : Cr 1.5x baseline or >1.5 xULN <input type="checkbox"/> KDIGO stage 1 : increase in Scr >0.3 mg/dl within 48 hrs or 1.5-1.9 x baseline	<input type="checkbox"/> 避開腎毒性藥物 <input type="checkbox"/> 續用 ICPI，每星期驗 creatinine <input type="checkbox"/> 如惡化，進入2級處理	<input type="checkbox"/> 評估 hydration status, medications, urine <input type="checkbox"/> Test/culture if UTI <input type="checkbox"/> Dipstick urine and send for protein assessment <input type="checkbox"/> 如有懷疑尿路阻塞: renal ultrasound, +/- doppler to exclude obstruction/clot	
	<input type="checkbox"/> 2級 : Cr 1.5-3x baseline or >1.5-3 xULN <input type="checkbox"/> KDIGO stage 2 : increase in Scr to 2-2.9x baseline	<input type="checkbox"/> 停用 ICPI <input type="checkbox"/> hydration and review creatinine in 48h-72h; if not improving <input type="checkbox"/> 照會腎臟科 <input type="checkbox"/> 如為ICI引起副作用 <input type="checkbox"/> oral prednisolone 0.5-1 mg/kg <input type="checkbox"/> Repeat creatinine/K+ every 48h <input type="checkbox"/> If returns to G1/baseline(且 prednisolone <10mg) – recommence ICPI <input type="checkbox"/> 如非藥物副作用，可續用	<input type="checkbox"/> 同上處理 <input type="checkbox"/> 告知病人，如無尿，馬上告知醫師 <input type="checkbox"/> If proteinuria: for 24 h collection or UPCR (urine protein to creatinine) <input type="checkbox"/> If blood: phase contrast microscopy and GN screen* (ANA, complement C3, C4, ANCA, anti-GBM, hepatitis B and C, HIV, immunoglobulins and protein electrophoresis) <input type="checkbox"/> 2 級，steroid 緩慢停藥(4 週)；	

		<input type="checkbox"/> 3級 : Cr 1.5-3x baseline or >3-6xULN <input type="checkbox"/> KDIGO stage 3 : increase in Scr to 3x baseline or to >4 mg/dl or initiation to dialysis	<input type="checkbox"/> 停藥 ; 收住院 <input type="checkbox"/> Check fluid balance; repeat creatinine every 24h; 照會腎臟科與是否進行腎臟切片 <input type="checkbox"/> 開始 IV methylprednisolone 1-2 mg/kg 或 pulse Methylprednisolone 250-500mg for 3 days	<input type="checkbox"/> 同上 <input type="checkbox"/> 3-4 級 · 緩慢停藥時間 (4-12 週) · 如果使用 CSs 超過 4 週 · 開始 PJP 預防、鈣和維生素 D 補充、胃保護並檢查下午血糖是否有高血糖。
		<input type="checkbox"/> 4級 : Cr > 6x ULN	<input type="checkbox"/> 同上 <input type="checkbox"/> 如需要 · 考慮洗腎	<input type="checkbox"/> 同上

免疫相關-血液學毒性

免疫相關血液學毒性相對罕見 (<5%)，但可能與顯著死亡率相關。抗 CTLA-4 和抗 PD-(L)1 藥物作為單一療法和抗 PD(L)1-抗 CTLA-4 聯合療法，已有免疫相關的血液學毒性報告。接受抗 PD(L)1-抗 CTLA-4 聯合治療的病人中 >90% 出現 ≥3 級血液學毒性，而接受單一藥治療的病人比例約為 70%。據報導，抗 PD(L)1-抗 CTLA-4 聯合療法的免疫相關血液學毒性發生的中位時間比單一療法短（分別為 ~12 周和 ~25 週）。但發病時間是可變的。尚未報告明確的誘發危險因素；然而，迄今為止的大多數報告都來自轉移性實體癌病人。在接受 ICIs 治療慢性淋巴細胞白血病等潛在血液疾病，觀察到更高的溶血性貧血發生率。

免疫相關血液學毒性可能是嚴重的甚至是致命的，並以多種方式出現，例如貧血（包括再生障礙性和自身免疫性溶血性貧血 (autoimmune haemolytic anaemias, AIHAs)]、白細胞減少症、淋巴細胞減少症、中性球減少症、血小板減少症、全血細胞減少症、血栓性血小板減少性紫癜、溶血性尿毒症症候群、噬血細胞性淋巴組織細胞增生症 (HLH) 和凝血障礙，包括獲得性血友病。與原發性 AIHA 不同，免疫相關 AIHA 的一個獨特之處是直接抗球蛋白試驗（或 Coombs 試驗）陰性率高達 ~40%。

建議儘早諮詢血液學家以進行診斷和處理。應考慮骨髓檢查的相對較低的閾值，特別是要排除全血細胞減少的原因，如骨髓浸潤、繼發性骨髓增生異常症候群或再生性不良貧血。IR 血液學毒性的治療取決於嚴重程度，但包括對症處理，例如輸血、生長因子支持和全身性 CS (類固醇)。約 70% 的免疫相關血液學毒性對 CSs 有反應，使用二線免疫抑制劑，如 IVIG、rituximab、MMF 和 cyclosporin，用於難治性病例。最近，口服血小板生成素 eltrombopag 可以有效治療對 IVIG 和 CS 治療無效的免疫血小板減少症。有免疫相關的血液學毒性時，應停止 ICI 治療。隨後繼續 ICI 治療應考慮好處和風險，20% 的病人會有持續異常血細胞計數，繼續治療或再次挑戰可能會帶來症狀加重的重大風險。

建議

- 懷疑免疫相關血液學毒性的情況，建議血液學家儘早介入，並且應停止 ICI 治療。
- 除靜脈注射外，還支持血液製品和生長因子。methylprednisolone 1 mg/kg 應作為一線治療開始。
- 抗 IL-6R 療法可用於 IR-HLH。
- eltrombopag 可考慮用於 IVIG 和 CS 療效不佳的免疫相關血小板減少症。

預後評估

		None-applicable	Progression	Regression	
<input type="checkbox"/>	預後評估	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		停藥原因			
		<input type="checkbox"/> 無法忍受藥物副作用	<input type="checkbox"/> Disease in progression <input type="checkbox"/> Patient died (treatment mortality)	<input type="checkbox"/> Economic reason <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"/>	

<p>Topical steroids</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> hydrocortisone acetate 1% (吉舒乳膏 Hydrocortisone Cream 10gm) <input type="checkbox"/> hydrocortisone acetate 1% (皮質醇軟膏 Cort. S. Ointment 50gm) <input type="checkbox"/> betamethasone valerate 0.06% (臨得隆乳膏 Rinderon-V Cream 5gm) 	<p>Oral antibiotic</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> minocycline 100 mg qd to bid (伯力黴素 Borymycin Capsule) <input type="checkbox"/> doxycycline 100 mg qd to bid <p>Antihistamines</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> levocetirizine (驅異樂 Xyzal Tablet 5mg qd) <input type="checkbox"/> Fexofenadine (艾來 Allegra Tablet 60 mg bid)
<p>Topical calcineurin inhibitors</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> tacrolimus 0.1% ointment bid (普特皮軟膏 Protopic ointment 5gm, 10gm, 30gm) <input type="checkbox"/> pimecrolimus 1% cream bid (醫立妥乳膏 Elidel cream 10gm, 15gm, 30gm) 	<p>Topical antipruritics</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> CB strong ointment qid (強力施美 5gm) <input type="checkbox"/> pramoxine 1% qid (敏膚淨乳膏 hydroxine 15gm (+hydrocortisone 2.5%)) <input type="checkbox"/> doxepin 5% cream qid
<p>Topical antibiotics</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> clindamycin 1-2% (Taiwan gel only) <input type="checkbox"/> metronidazole 1% (Taiwan gel only) <input type="checkbox"/> tetracycline 1% (鹽酸四環素眼藥膏 Tetracycline HCl Oph Ointment 5gm) <input type="checkbox"/> fusidic acid 2% (膚即淨乳膏 Fucidin Cream 5gm) 	<p>Potent or ultrapotent topical steroids</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> fluocinonide 0.05% cream (妥膚淨親水軟膏 Topsy Cream 5gm) <input type="checkbox"/> desoximetasone 0.25% (拭皮爽軟膏 Esperson ointment 5gm, 10gm) <input type="checkbox"/> betamethasone valerate 0.1 % <input type="checkbox"/> clobetasol propionate 0.05 % ointment (戴摩膚軟膏 Dermovate Ointment 25gm)

1. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv119–iv142, 2017
2. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update Journal of Clinical Oncology 2021 39:36, 4073-4126
3. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001> 1