

免疫檢查點抑制劑之不良事件的治療

彭姿蓉¹ 吳大圩^{1,2}

¹ 佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院 藥學部

² 台北醫學大學藥學院 藥學系

摘要

免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint inhibitors) 改善許多轉移性黑色素瘤 (melanoma)、肺癌 (lung cancer) 及腎細胞癌 (renal cell carcinoma) 病人的存活率，但是使用免疫檢查點抑制劑增強了病人的免疫反應，也導致一些免疫相關的不良事件，主要包括腹瀉、結腸炎、肝炎、皮膚毒性、內分泌疾病和肺炎，雖然免疫治療相關的不良事件死亡率低，但它們的發生率不低。特別是重度的免疫相關的不良事件，常常出現併發症，若能及時發現與給予高劑量的全身性類固醇治療以及停用免疫檢查點抑制劑，絕大多數都能獲得緩解。本文將回顧免疫檢查點抑制劑導致免疫相關的不良事件機轉及治療方法，並針對常見及嚴重免疫相關的不良事件的治療。

關鍵詞：免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint inhibitors)
免疫相關的不良事件 (Immune-related adverse events)
類固醇 (Steroid)

前言

前言

免疫系統可以辨識及對抗外來的抗原分子並產生免疫反應，然而腫瘤已發展出存活逃脫免疫系統監視的機轉，兩個重要的免疫檢查點路徑是細胞毒殺性 T 淋巴球相關抗原 4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 及程式性細胞死亡蛋白 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1)¹。免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint inhibitors, ICIs)，是一種通過抑制 T 細胞或腫瘤特異性細胞上的受體分子，而影響 T 細胞功能的免疫調節藥物，目前藥物主要包括對抗細胞毒殺性 T 淋巴球相關

抗原 4 的抗體 (如 ipilimumab)² 及對抗程式性細胞死亡蛋白 1 (Programmed cell death protein-1, PD-1)/ 程式性細胞死亡蛋白 1 配體 (Programmed cell death protein-1 ligand, PD-1 ligand) 的單株抗體 (例如：nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab、avelumab、durvalumab)³⁻⁸。目前此類藥物已經在許多種類型癌症中，如黑色素瘤、尿路上皮癌、轉移性非小細胞肺癌等之臨床試驗，結果顯示皆能改善病人整體存活期 (overall survival)³⁻⁸，但臨床治療過程中可能會出現免疫相關不良事件 (Immune-related adverse events, irAEs)，免疫相關不良事件是由於喪失 T 細胞抑制導致自身耐受性受損而發生的，這些副作用通常是可以被控制，但有時不良事件是

極為嚴重、甚至致命^{2,9}。因此，了解免疫檢查點抑制劑不良事件的治療，也是此類藥品治療的重點之一。

免疫檢查點抑制劑治療之免疫相關不良事件之病理生理學

免疫治療相關不良事件之具體病理生理學目前尚不了解，但可能與免疫細胞滲透至正常組織有關。雖然免疫檢查點抑制劑的整體毒性比起傳統化學治療藥物來得少，但是基於免疫檢查點抑制劑的作用機轉，也導致一些新的毒性副作用¹⁰。免疫相關不良事件可能侵犯身體任何器官及系統，但主要受連累的身體系統有皮膚、胃腸道、肝臟、肺部、腎臟、肌肉骨骼關節及中樞神經系統¹¹。使用免疫檢查點抑制劑，可能會有免疫相關的不良事件，如皮膚炎、腹瀉、結腸炎、內分泌失調、肝毒性、神經炎和肺炎 (pneumonitis) 等。但文獻指出免疫相關不良事件的形態可以根據不同免疫抑制劑而有所不同，結腸炎、腦下垂體炎 (hypophysitis) 及皮疹較常出現在 CTLA-4 單株抗體，然而，肺炎、甲狀腺功能低下、關節炎及白斑 (vitiligo) 則較常見於 PD-1 單株抗體¹²。免疫相關不良事件 (任何等級) 的發生率在 CTLA-4 單株抗體約為 60-85%，而在 PD-1/PD-L1 單株抗體約為 39-70%¹³⁻¹⁴。然而，有研究已證實合併免疫檢查點抑制劑比起單一治療更提高了產生不良事件的風險¹⁵。發生免疫相關不良事件的起始時間是存在異質性，但是仍有觀察到一些趨勢，皮膚方面免疫相關不良事件約出現在開始使用免疫檢查點抑制劑的 2-3 週，腸胃道及肝臟方面免疫相關不良事件約在 6-7 週，內分泌方面免疫相關不良事件則傾向發生在使用藥物 9 週之後¹⁶；CTLA-4 單株抗體 (如：ipilimumab) 比起 PD-1/PD-L1 單株抗體發生中至重度免疫相關不良事件的時間會早一些 (發生時間之中位數為 6 週 vs. 9 週)¹⁷。雖然免疫治療相關的不良事件死亡率低，但他們的發生率仍然相當高。特別是重度的免疫相關不良事件，常常出現併發症，若能及時發現與給予高劑量的全身性類固醇治療以及停用免疫檢查

點抑制劑，都能獲得緩解¹⁷⁻¹⁸。

一般處理不良事件的通則

建議處理免疫相關不良事件則以及早辨識症狀以及實驗室檢查值的變化，診斷工具以實驗室結果、身體評估等來排除免疫相關不良事件¹⁹。另外，瞭解疑似免疫相關不良事件發病時間也是有幫助的，如使用 ipilimumab 治療黑色素瘤，其皮膚症狀通常發生在開始治療的前幾週，然而腹瀉、結腸炎等則傾向在藥物治療的 5 至 10 週，肝毒性則在 7 至 14 週間¹⁶；使用 nivolumab 發生皮膚的不良事件之中位數時間為 5 週、腸胃道不良事件為 7.3 週、肝毒性為 7.7 週、肺部不良事件為 8.9 週²⁰，但仍要注意免疫檢查點抑制劑也可能發生延遲性免疫相關不良事件，這些症狀可能發生在藥物完成治療之後²¹。

類固醇可用來反轉免疫相關不良事件所引起之發炎反應，其他免疫調節藥物 (immunomodulators medications) 則是可以用於類固醇無效的病人，包括：infliximab、mycophenolate mofetil、tacrolimus、cyclosporine、anti-thymocyte globulin。通常治療中至重度免疫相關不良事件需要中斷免疫檢查點抑制劑以及使用 corticosteroids。在免疫檢查點抑制劑治療期間應對病人進行仔細的監測，免疫相關不良事件的治療通常基於觀察到的毒性嚴重程度，Grade 2 (中度) 免疫相關的毒性，免疫檢查點抑制劑應停用直到症狀或毒性程度下降為 grade 1 或更低時，才可以開始再使用免疫檢查點抑制劑，如果症狀在一週內沒有獲得改善，則應開始使用 corticosteroids (prednisolone 0.5 mg/kg/day 或相等效價)。對於 grade 3 級或 4 級 (嚴重或危及生命) 免疫相關的毒性的病人，應停止使用免疫檢查點抑制劑治療，並給予高劑量的 corticosteroids (prednisolone 1-2 mg/kg/day 或相等效價)，當症狀消退至 grade 1 級或更輕微時，類固醇可在至少一個月內逐漸調降。病人通常在給予 corticosteroids 幾天內症狀會獲得改善，若病人在給予靜脈注射類固醇 3 天後，症狀未明顯改善，則可以給予 infliximab 5 mg/kg，若給

予第一劑之 infliximab 後症狀持續，則第二劑可在第一劑給予後的兩週給予 (表一)。

常見的免疫相關不良事件的治療

一、腸胃道方面：腹瀉、結腸炎 (enterocolitis)

腹瀉是免疫檢查點抑制劑引起之最常見之不良事件之一，Ipilimumab 治療病人發生任何等級的腹瀉的發生率為 23-33%，使用 PD-1 單株抗體則發生率為 8-19%，但若合併 ipilimumab 及 nivolumab 則腹瀉發生率為 44%^{9,23}；且合併免疫檢查點抑制劑發生 grade 3 及 4 的腹瀉發生率約為 9%。結腸炎是指腹瀉伴有腹痛、直腸出血或有粘膜或者使用影像攝影顯示有大腸發炎等跡象，結腸炎的不良事件在 ipilimumab 是較為罕見的，在以 ipilimumab 合併 nivolumab 治療的病人，開始發生腹瀉的中位數時間為 7 週，而以 pembrolizumab 治療的病人發生腹瀉的中位數時間約為 6 週。

處理免疫檢查點抑制劑引起的腹瀉及結腸炎是取決於症狀的嚴重程度，如症狀為中度或 grade 2 (每天排便 4-6 次)，免疫檢查點抑制劑

治療須中斷，若 5 天後症狀沒有改善或惡化，則開始使用類固醇 (prednisolone 0.5-1 mg/kg/day 或靜脈注射相等效價)，直到症狀改善至 grade 1，類固醇則 2-4 週逐漸調降，若仍未改善則以 grade 3 作治療。Grade 3 為嚴重每天 ≥ 7 次腹瀉，病人需要住院，靜脈補充水分及給予適當臨床監測、給予 prednisolone 1-2 mg/kg/day，若 2-3 天症狀沒有改善，則加上 infliximab 5 mg/kg (禁忌用於敗血症及腸穿孔的病人)；若為 grade 4 危及生命者，仍比照 grade 3 等級做處置並永久停用免疫檢查點抑制劑。

二、皮膚方面

免疫檢查點抑制劑導致皮膚方面不良事件是很常見的，在 Minkis 等人的統合分析中顯示使用 ipilimumab 的藥物治療約 24.3% 發生不良事件²⁴。皮膚方面不良事件也是常見於免疫檢查點抑制劑治療黑色瘤的病人身上，但症狀都是輕微的，仍有 4% 會發生嚴重皮膚的毒性¹⁶，包括史蒂芬強生症候群 (Stevens Johnson Syndrome, SJS)、毒性表皮溶解症

表一：一般處理不良事件的通則²²

程度	Corticosteroids	注意事項
Grade 1	Corticosteroids 通常不需要給予	繼續免疫檢查點抑制劑治療
Grade 2	若要開始使用 1. 口服 prednisolone，劑量為 0.5-1 mg/kg/day 2. 針劑 methylprednisolone，劑量為 0.5-1 mg/kg/day 3. 使用 2-3 天後，若症狀未改善，增加 corticosteroids 劑量至 2 mg/kg/day 4. 症狀改善至 \leq grade 1 AE，開始 4-6 週調降類固醇的劑量	1. 免疫檢查點抑制劑在 corticosteroids 使用期間暫時停用 2. 症狀改善至 \leq grade 1 及停用 corticosteroids 則開始使用免疫檢查點抑制劑 3. 給予 proton-pump inhibitor 作為腸胃道副作用的預防
Grade 3	1. 給予 prednisolone，劑量為 1-2 mg/kg/day (或相當劑量之 methylprednisolone) 2. 使用 2-3 天後，若症狀未改善，加上或改用其他免疫抑制劑 3. 症狀改善至 \leq grade 1 AE，開始 4-6 週調降類固醇的劑量 4. 視狀況給予支持性療法	1. 暫時停用免疫檢查點抑制劑，若症狀在 4-6 週皆未改善，則持續停用免疫檢查點抑制劑 2. 考慮靜脈注射 corticosteroids 3. 給予 proton-pump inhibitor 作為腸胃道副作用的預防 4. 如預期使用超過 3 週的免疫抑制劑 (> 30 mg prednisolone 或每日相當的劑量)，則加上 pneumocystis carinii pneumonia 預防藥物
Grade 4	1. 給予 prednisolone，劑量為 1-2 mg/kg/day (或相當劑量之 methylprednisolone) 2. 使用 2-3 天後，若症狀未改善，加上或改用其他免疫抑制劑，如：infliximab 3. 視狀況給予支持性療法	1. 停用免疫檢查點抑制劑 2. 繼續靜脈注射 corticosteroids 3. 給予 proton-pump inhibitor 作為腸胃道副作用的預防 4. 如預期使用超過 3 週的免疫抑制劑 (> 30 mg prednisolone 或每日相當的劑量)，則加上 pneumocystis carinii pneumonia 預防藥物

備註：AE: adverse events.

(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) 以及藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), 發生皮膚方面的症狀約使用免疫檢查點抑制劑的幾週之內, 且擦拭局部類固醇大多有良好治療效果, 特別是 betamethasone²⁵。

三、肝炎

肝炎通常發生在使用免疫檢查點抑制劑治療的 6~14 週之間, 肝炎通常是沒有症狀的, 是由常規的血液檢查才會發現, 開始給予類固醇治療免疫檢查點抑制劑所引起之肝炎為在病人 alanine aminotransferase (ALT) 或 aspartate aminotransferase (AST) 大於 5 倍正常值上限²⁶, 若給予類固醇治療三天後症狀仍未改善則可以加上 mycophenolate mofetil 500-1000 mg bid¹⁹, 倘若使用 mycophenolate 仍沒有改善症狀, 可以考慮給予 anti-thymocyte globulin 作為替代治療²⁷。

ALT/AST 在大於 3 倍正常值上限時是可以繼續使用免疫檢查點抑制劑, 當 ALT/AST 在大於 3-5 倍正常值上限時則可以考慮停用免疫檢查點抑制劑並給予類固醇的治療, ALT/AST 在 5 倍正常值上限時, 則必須永久停用免疫檢查點抑制劑並給予類固醇的治療²⁶。

嚴重的免疫相關不良事件的治療

一、原發性甲狀腺疾病

原發性甲狀腺疾病包括亞臨床或明顯甲狀腺功能減退症, 無痛性甲狀腺炎伴短暫性甲狀腺毒症, 亞臨床或明顯的甲狀腺亢進和甲狀腺眼病, Abdel-Rahman 等人估計由免疫檢查點抑制劑所引起之所有等級的甲狀腺低下與甲狀腺亢進的風險, 比起控制組都顯著增加, 其相對風險 (Relative risks, RR) 分別為 8.26 (95% CI: 4.67-14.62) 及 5.48 (95% CI: 1.33-22.53)。通常甲狀腺疾病發生在使用免疫檢查點抑制劑治療的 2-4 個療程, 一般建議給予有症狀的甲狀腺亢進者 β -blocker (propranolol、atenolol、metoprolol)。而在疼痛性甲狀腺炎則應開始給予 prednisolone 0.5 mg/kg, 且之後調降劑量²⁸。表二與表三詳列出免疫檢查點抑制劑引起原發性甲狀腺功能低下 (primary hypothyroidism) 以及甲狀腺過高 (hyperthyroidism) 之處理方法。

二、肺炎 (pneumonitis)

免疫檢查點抑制劑引起肺炎是一個不常見但是嚴重的藥物不良事件, 臨床症狀包括呼吸困難 (53%)、咳嗽 (35%)、發燒 (12%)、胸痛 (7%), 可能發生缺氧並且進展迅速, 導致呼吸衰竭。在許多研究中指出 PD-1/PD-L1 發生肺炎的機率範圍很廣 0-10%, 而在最近統合分析

表二、免疫檢查點抑制劑引起原發性甲狀腺功能低下 (primary hypothyroidism) 之處理²⁹

程度	處置
Grade 1: TSH < 10 mIU/L 及 無症狀	<ul style="list-style-type: none"> 繼續使用免疫檢查點抑制劑並持續追蹤與監測 TSH 及 FT4
Grade 2: 中度症狀, 能維持日常生活活動; TSH 持續 > 10 mIU/L	<ul style="list-style-type: none"> 可能要停用免疫檢查點抑制劑直到症狀緩解至基礎值 諮詢內分泌專家 補充甲狀腺素 每 6-8 週監測 TSH
Grade 3-4: 症狀嚴重, 臨床證據顯著或有生命危險, 無法執行日常生活活動	<ul style="list-style-type: none"> 停用免疫檢查點抑制劑及補充甲狀腺素直到症狀緩解至基礎值 諮詢內分泌專家 如果出現粘液性水腫 (心動過緩, 體溫過低) 的症狀, 可以改為靜脈注射治療 甲狀腺素補充和降回 grade 2 應重新評估

定義: Thyroid-stimulating hormone (TSH) 上升或 Free Thyroxine (FT4) 正常或低下。

TSH 和 FT4 每 4-6 週作為常規臨床監測的一部分, 用於治療或用於有症狀患者的檢測。

備註: 1. 對於沒有危險因子的病人, 可以完全補充甲狀腺素 (以理想體重計算劑量 1.6 μ g/kg/day)。

2. 老人或虛弱且伴隨多重共病症者, 考慮由低劑量開始給予 25-50 μ g。

(納入 20 個研究，其中 12 個研究為黑色素瘤、5 個研究為非小細胞肺癌及 3 個腎細胞癌研究) 顯示在單一使用 PD-1 抑制劑約有 2.7% 發生率

(grade ≥ 3 發生率為 0.8%)，但若合併使用兩種免疫檢查點抑制劑則肺炎的機率高達 6.6%，此研究也發現免疫檢查點抑制劑引起之肺炎的發

表三、免疫檢查點抑制劑引起甲狀腺過高 (hyperthyroidism) 之處理²⁹

程度	處置
Grade 1：無症狀或輕微症狀	<ul style="list-style-type: none"> 繼續使用免疫檢查點抑制劑並持續追蹤與每 2-3 週監測 TSH 及 FT4，直到明確的持續甲狀腺過高或過低
Grade 2：中度症狀，能維持日常生活活動	<ul style="list-style-type: none"> 考慮停用免疫檢查點抑制劑直到症狀緩解至基礎值 諮詢內分泌專家 症狀緩解可以使用 β-blocker (如：atenolol、propranolol) Hydration and supportive care 通常不需要 corticosteroids 來降低持續時間 對於持續性甲狀腺功能亢進症 (6 週) 或臨床懷疑，進行治療 Graves disease TSI or TRAb)，並考慮使用 thionamide (methimazole or propylthiouracil)
Grade 3-4：症狀嚴重，臨床證據顯著或有生命危險，無法執行日常生活活動	<ul style="list-style-type: none"> 停用免疫檢查點抑制劑及以適當治療直到症狀緩解至基礎值 諮詢內分泌專家 症狀緩解可以使用 β-blocker (如：atenolol、propranolol) 對於嚴重症狀或甲狀腺風暴，收至住院及給予 prednisone 1-2 mg/kg/day 或相等價並在 1-2 週內調降 考慮給予 potassium iodide 或 thionamide (methimazole or propylthiouracil)

定義：抑制 TSH 及升高但正常或升高 FT4 及或 triiodothyronine。

從治療開始每 4-6 週監測 TSH 及 FT4 或根據病人之症狀做監測。

如果有臨床症狀及懷疑是 Grave disease，考慮給予 TSH 受體抗體。

每 2-3 週密切監測甲狀腺功能，在診斷為甲狀腺炎 (thyroiditis) 和甲狀腺功能亢進症患者中過渡為甲狀腺功能減退症。

TSI: thyroid-stimulating immunoglobulin; TRAb: thyroid-stimulating hormone receptor antibody.

表四：免疫檢查點抑制劑引起肺炎 (pneumonitis) 之處理²⁹

程度	處置
Grade 1：症狀，局限於一個肺葉或 25% 肺實質，臨床或診斷觀察即可	<ul style="list-style-type: none"> 當放射學證據顯示 pneumonitis 惡化時，停用免疫檢查點抑制劑 在原先已有基礎的電腦層掃描 (computed tomography, CT) 檢查的病人，3-4 週後可在重複檢查 CT，可能可在 3-4 週內提供重複肺活量測定 / 一氧化碳瀰漫量 (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO) 若在放射學檢查顯示症狀改善或緩解，可以考慮恢復免疫檢查點抑制劑的使用，若沒有改善則應以 Grade 2 來做治療 每週監測患者的病史，身體檢查和血氧飽和度檢查，也可能提供胸部 X 光檢查
Grade 2：有症狀，涉及一個以上的肺葉或 25-50% 肺實質，需要醫療介入，限制病人每日生活活動	<ul style="list-style-type: none"> 停用免疫檢查點抑制劑直到症狀改善至 grade 1 以下 給予 prednisolone 1-2 mg/kg/day 並在 4-6 週內調降為 5-10/ 週 考慮支氣管鏡檢查並實施支氣管肺泡刷洗檢查 (bronchoalveolar lavage, BAL) 考慮給予經驗性抗生素 每 3 天監測患者的病史，身體檢查和血氧飽和度檢查；考慮胸部 X 光檢查 在給予 prednisolone 後 48-72 小時沒有改善臨床症狀，則當作 grade 3 來治療
Grade 3：症狀嚴重，需要住院。涉及全部的肺葉或 > 50% 肺實質。限制在自我照護的日常生活能力，給予氧氣。	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用免疫檢查點抑制劑 給予經驗性抗生素。(methyl) prednisolone IV 1-2 mg/kg/day，在治療後 48 小時沒有改善，可能要加上 infliximab 5 mg/kg 或 mycophenolate mofetil IV Q12H 或 intravenous immunoglobulin (IVIG) 5 天或 cyclophosphamide；在 4-6 週內將 corticosteroids 調降
Grade 4：危及生命之呼吸困難，緊急處置 (插管)	<ul style="list-style-type: none"> 支氣管鏡檢查，BAL \pm 經支氣管活檢術 (transbronchial biopsy) 病人應住院做進一步的處置

備註：若 corticosteroid 使用大於 12 週，需要考慮腸胃道及 pneumocystis 的預防性用藥，腸胃道的預防給 proton pump inhibitor，pneumocystis 的預防給予 Bactrim (sulfamethoxazole & trimethoprim)。

生率在非小細胞肺癌及腎細胞癌占最高 (所有程日度的發生率為 4.1%)³⁰。在許多研究中證實免疫檢查點抑制劑治療後約 2.3-2.8 個月，可能開始出現肺炎之不良事件，而起始作用也是以非小細胞肺癌為最短 (2.3 個月)³¹⁻³²，黑色素腫瘤約為 5.2 個月³²。免疫檢查點抑制劑相關之肺炎之起始反應範圍非常廣，約 2-24 個月，而在文獻報告約為 3 個月。表四列出免疫檢查點抑制劑引起肺炎的處置方法。

結論

免疫檢查點抑制劑已被證實可以改善許多惡性腫瘤 (例如：黑色素瘤、非小細胞肺癌、腎細胞癌) 的整體存活期 (overall survival)，且免疫檢查點抑制劑常會導致免疫相關不良事件，其中一些為嚴重藥物不良事件，但若及早辨識及專業化的治療，這些症狀通常是可逆的。然而，這些免疫檢查點抑制劑之免疫相關不良事件臨床表現及處置，都仍需要在累積更多的資料來瞭解與改善臨床的處置，但本文希望可以提供目前資料給臨床醫療人員作為辨識及處理免疫相關不良事件的參考。

利益衝突聲明 (Conflicts of Interest Statement)

本文作者與本文內容無任何利益衝突。

誌謝

本研究之經費來源為佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟醫院研究計畫 (編號：TCRD-TPE-108-36)。

參考文獻

- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
- 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;373:123-35.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
- Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1374-85.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
- Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget* 2017;8(5):8910-20.
- Callahan MK, Wolchok JD. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol* 2013;94(1):41-53.
- Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol* 2017;28:2377-85.
- Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:560-75.
- Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015;13:211.
- Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016;2:1346-53.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immunerelated adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-7.
- Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of immune checkpoint inhibitor toxicities: a review and clinical guideline for emergency Physicians. *J Emerg Med* 2018;55(4):489-502.
- Hansen ED, Wang X, Case AA, Puzanov I, Smith T. Immune checkpoint inhibitor toxicity review for the palliative care clinician. *J Pain Symptom Manage* 2018;56(3):460-72.
- Rudzki JD. Management of adverse events related to checkpoint inhibition therapy. *Memo* 2018;11(2):132-7.
- Weber J, Antonia S, Topalian SL, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35(7):785-92.
- Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive

- retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:371-81.
22. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95.
23. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
24. Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:e121-8.
25. Ludlow SP, Kay N. Delayed dermatologic hypersensitivity reaction secondary to ipilimumab. *J Immunother* 2015;38:165-6.
26. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51-60.
27. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:e237-40.
28. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol* 2016;12(3):413-25.
29. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68.
30. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(12):1607-16.
31. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-17.
32. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 2017;50(2). pii:1700050.

Management of Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors

Tzu-Rong Peng¹, and Ta-Wei Wu^{1,2}

¹Department of Pharmacy, Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, New Taipei City, Taiwan;

²School of Pharmacy, College of Pharmacy, Taipei Medical University, Taipei City, Taiwan

Immune-checkpoint inhibitors can improve the overall survival of the patients with advanced malignancies. These include advanced melanoma, non-small cell lung cancer and renal cell carcinoma. However, the use of Immune-checkpoint inhibitors enhances the patient's immune response, and leads to some immune-related adverse reactions, including diarrhea, colitis, hepatitis, dermal toxicity, endocrine diseases and pneumonitis. Although the mortality rate of immune-related adverse reactions is low. However, the incidence of immune-related adverse reactions is high. Especially, there are frequently occur complications in high-grade immune-related adverse events. These complications can be alleviated if they are found in time and given high doses of systemic steroid and discontinuation of immune checkpoint inhibitors. This article will review the mechanism and treatment of immune checkpoint inhibitors in the development of immune-related adverse events. Especially for the treatment of common and severe immune-related adverse events. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 380-387)