

非小細胞肺癌病人使用免疫檢查點抑制劑之副作用

李玫萱^{1,2} 郭家佑^{1,2} 洪仁宇^{1,2}

¹ 高雄醫學大學附設醫院 胸腔內科

² 高雄醫學大學醫學院 內科學科

摘要

非小細胞肺癌占了所有肺癌近八成，是世界上最常見的惡性腫瘤之一。在過去，鉑金類為基底的化學治療是晚期肺癌的唯一治療選擇，直到上皮細胞生長因素受體酪胺酸酶抑制劑 (EGFR TKI) 的標靶藥物問世，這樣的狀況因而改變。近年的研究指出，免疫檢查點抑制劑 (check point inhibitor) 已經證實可以有效控制晚期非小細胞肺癌病情發展的治療方式。其作用機轉是藉由抑制 programmed cell death protein 1 (PD-1) 或 programmed cell death ligand-1 (PD-L1) 來調控 T 淋巴細胞的功能，以達到抗癌的效果。Nivolumab 和 Pembrolizumab 是對抗 PD-1 之單株抗體，Atezolizumab 和 Durvalumab 則是對抗 PD-L1 的單株抗體。無論是在第二線單獨使用，或是搭配傳統化學治療在第一線使用，甚至是第一線單獨使用在癌細胞 PD-L1 >50% 的病人身上，在療效上都被證實比傳統化療為佳。即使是在無法手術切除的第三期病人且接受同步放射化學治療後，免疫檢查點抑制劑亦有其角色。免疫相關副作用亦是免疫治療上值得關注的議題。其發生機轉可能與免疫檢查點抑制劑活化 T 淋巴細胞、自體抗體及發炎性細胞因子的血中濃度上升有關。雖然有些過去的研究顯示基因也可能是影響的因子之一，至於影響副作用的預測因子至今仍未可知。一旦發生免疫相關副作用，暫緩使用免疫檢查點抑制劑可以緩解副作用的進展。如副作用嚴重，系統性類固醇的使用是標準的第一線藥物治療。使用時間長度與是否重啟免疫治療則有賴臨床團隊視病人情況判斷。

關鍵詞：非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer)
免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint blockade)
副作用 (Adverse effect)

前言

非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占了所有肺癌近八成，包括鱗狀細胞癌 (Squamous cell carcinoma)、肺腺癌 (Adenocarcinoma)、大細胞肺癌 (Large cell carcinoma) 與其他，是世界上最常見的惡性腫瘤之一¹。

根據近年的統計，有一半以上的非小細胞肺癌病人，在診斷時癌症分期已經是晚期，無法接受手術的根除性治療，必須依賴系統性的療法 (Systemic therapy)。在過去，鉑金類為基底的化學治療是晚期肺癌的唯一治療選擇，但無論搭配 paclitaxel、docetaxel 或是 gemcitabine，接受治療病患整體存活期的中位數依舊不會超過

9個月²。根據最近的研究，即使是使用 Pemetrexed 合併鉑金類藥物作為肺癌病人的引導治療，並搭配 Pemetrexed 維持治療，其整體存活中位數也不會超過 14 個月³。直到近年來，上皮細胞生長因素受體 - 酪胺酸酶抑制劑 (Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 的標靶藥物問世，才開啟了肺癌治療新的里程碑。免疫治療則是近年來的熱門話題，透過免疫檢查點抑制劑 (check point inhibitor) 來強化病人的免疫系統，進而達到抗癌的效果。

免疫檢查點抑制劑的作用機轉，與抑制內生性的免疫調控因子如：細胞程式死亡受體 -1(programmed cell death protein 1, PD-1) 及抗細胞死亡配體 -1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1) 有關。一旦 T 淋巴細胞表面的 PD-1 與癌細胞上的 PD-L1 接合，便可透過限制 T 淋巴細胞作用，使癌細胞躲過細胞凋亡的結果。過去的研究指出，具有 PD-L1 過度表現的癌細胞可以避免其受到 T 淋巴細胞的攻擊，腫瘤具有這類表現的病人通常預後也相對較差⁴⁻⁶。免疫檢查點抑制劑是針對 PD-1 或 PD-L1 的單株抗體，可以強化病人自體免疫對癌細胞的辨識能力，進而毒殺癌細胞⁷。

目前已有數種免疫檢查點抑制劑被證實可以有效治療晚期非小細胞肺癌，其中包括抗 PD-1 的 Nivolumab、Pembrolizumab 與抗 PD-L1 的 Atezolizumab。過去的幾個臨床試驗 (CheckMate 017、CheckMate 057、KEYNOTE-010、OAK) 指出，各種免疫藥物在第二線治療的無惡化存活期與反應率皆優於標準化學治療⁸⁻¹¹。隨著近年來研究的發展，免疫檢查點抑制劑在第一線的治療也漸漸展露頭角。KEYNOTE-024 指出，針對肺癌檢體 PD-L1 表現超過 50% 之晚期非小細胞肺癌病患的第一線治療，接受 Pembrolizumab 單獨治療的病患在無惡化存活期、6 個月存活率與治療反應等方面是明顯優於接受傳統化學治療的病患¹²。KEYNOTE-189 及 IMpower150 也指出，在第一線的治療中，無論是 Pembrolizumab 合併 pemetrexed 與鉑金類治療或是 Atezolizumab 合併 bevacizumab、pacli-

taxel 與鉑金類化療，治療的無惡化存活期與整體存活期都較過去傳統的化學治療為佳^{13,14}。甚至在無法手術切除的第三期非小細胞肺癌上，免疫檢查點抑制劑亦有其治療的地位。根據 PACIFIC 指出，在無法手術切除的第三期非小細胞肺癌病人中，抗 PD-L1 的 Durvalumab 可以在病人接受同步放射化學治療後，有效的改善無病存活率¹⁵。

除了有較佳的療效之外，免疫檢查點抑制劑的副作用與毒性也低於化學治療。然而即使副作用較輕微，免疫檢查點的抑制依舊會造成細胞毒性。在增進自體免疫反應之餘，免疫檢查點抑制劑可能會造成一些發炎性的副作用，稱之為免疫相關副作用 (immune-related adverse events, IRAE)。本文將回顧非小細胞肺癌病人接受抗 PD-1 與抗 PD-L1 免疫治療的副作用與毒性，及其相關的機轉與治療。

免疫治療副作用的機轉

回顧上述臨床試驗，比起傳統的化學治療，免疫治療依舊會有部分一般性的副作用，包含噁心、嘔吐、疲倦、食慾不振及腹瀉等等，但大多較化學治療要來的輕微。一般的副作用在各種單株抗體之間並沒有顯著的差異。

除一般常見的副作用以外，免疫檢查點抑制劑亦會造成免疫調控後併發的免疫相關副作用。可能原因來自於 T 淋巴細胞經免疫檢查點抑制劑激發而過度活化，進而同時作用於有抗原表現的癌細胞及健康組織，影響末端的器官^{16,17}。其次，免疫檢查點抑制劑強化了自體免疫能力，也可能會增加一些自體免疫抗體的表現，進而導致類似自體免疫疾病的副作用¹⁸。還有一些相關的機轉包括促進了發炎性細胞因子的血中濃度上升，進而加強了補體調控的發炎機制而影響到周邊健康的器官與組織¹⁹。一旦發生了，可能會波及多種身體器官，包括皮膚、消化道、呼吸道、心血管器官及甲狀腺等等。根據統計，PD-L1 和 PD-1 抑制劑之間在免疫相關副作用的發生率上並沒有明顯差別²⁰。儘管有類似自體免疫疾病的反應，其副作用的發生率相較起傳統的系統性化學藥物是較為輕

微的，在針對副作用治療後，通常可以獲得明顯的改善。

免疫相關副作用的表現

在眾多的免疫相關副作用當中，最有致命性的副作用便是肺炎，其他如皮疹、甲狀腺炎/甲狀腺功能低下、腸胃炎、肝炎等皆有個案報告的紀錄²¹。肺炎在眾多免疫相關副作用中是最為棘手的存在，一旦發生，很有可能在很短的時間內造成病人極為致命的傷害。此外，接受抗癌治療的病人免疫力大多不佳，很容易併發感染性肺炎。感染性肺炎和免疫治療引發的肺炎，在治療的方針上是大相逕庭的。然而，要在肺炎初發生即做出鑑別診斷是一件不容易的事。因此判別病人發生肺炎的原因便有賴臨床醫師的經驗與決策。

在 CheckMate 017 及 CheckMate 057 中，Nivolumab 在非小細胞肺癌的後線治療療效是優於傳統化學治療的^{8,9}。在免疫相關副作用方面，Nivolumab 在針對鱗狀上皮細胞癌的 CheckMate 017 中，有 7% 的病人發生第三~四級的嚴重副作用，發生腹瀉的病人為 8%，發生肺炎的病人為 5%，發生皮疹的病人為 4%，發生甲狀腺機能低下的病人為 4%⁸。在針對非鱗狀細胞非小細胞肺癌的 CheckMate 057 中，接受 Nivolumab 治療的病人有 10% 產生第三~四級

的嚴重副作用，發生腹瀉的病人為 8%，發生皮疹的病人為 9%，發生甲狀腺機能低下的病人為 7%，發生肺炎的病人僅有 1%⁹。在 KEYNOTE-010 中，比起傳統的化學治療，Pembrolizumab 在 PD-L1 表現高的晚期非小細胞肺癌病人的後線治療比起傳統化學治療是相對較為優秀的。其中接受 Pembrolizumab 的病人有 13~16% 發生第三~五級的嚴重副作用，其中發生腸炎的病人為 1%，發生嚴重皮膚反應的病人為 1%，發生甲狀腺機能低下的病人為 8%，發生肝炎的病人 <1%，發生任一級肺炎的有 4~5%，嚴重肺炎者為 2%¹⁰。在 OAK 試驗中，Atezolizumab 已被證實，在晚期非小細胞肺癌的後線治療中，療效是優於傳統化學治療的。接受 Atezolizumab 治療的病人中，有 15% 的病人發生第三~四級的嚴重副作用，腸炎的發生率 <1%，肝炎的發生率 <1%，肺炎的發生率僅 1%¹¹。綜合以上研究指出，免疫檢查點抑制劑在晚期非小細胞肺癌有優於傳統化學治療的療效，其發生免疫相關副作用的比例大多不到兩成，肺炎發生率在 5% 左右。對於晚期非小細胞肺癌後線免疫治療療效及副作用相關研究比較，整理如表一⁸⁻¹¹。

免疫檢查點抑制劑在非小細胞肺癌的後線治療已有相當的研究證實其療效。在近年的研究當中，免疫檢查點抑制劑在第一線的治療也如預期的有相當驚人的成績，這些研究當中

表一：非小細胞肺癌後線免疫治療療效與副作用研究整理表⁸⁻¹¹

藥物種類	Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
研究編號	CheckMate 017	CheckMate 057	KEYNOTE-010	OAK
腫瘤組織型態	鱗狀上皮細胞	非鱗狀非小細胞	非小細胞	非小細胞
作用機轉	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-L1 抗體
比較化療藥物	歐洲紫杉醇	歐洲紫杉醇	歐洲紫杉醇	歐洲紫杉醇
是否需要 PD-L1 陽性	否	否	是	否
療效較好者	Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
嚴重副作用發生率	7%	10%	13~16%	15%
腹瀉及腸炎發生率	8%	8%	1%	<1%
皮疹及皮膚作用發生率	4%	9%	1%	-
甲狀腺機能異常發生率	4%	7%	8%	-
肝炎發生率	-	-	<1%	<1%
肺炎發生率	5%	1%	4~5%	1%

的免疫相關副作用也是近年來值得關注的議題之一¹²⁻¹⁴。在第一個非小細胞肺癌第一線免疫檢查點抑制劑的試驗 KEYNOTE-024 中，Pembrolizumab 已被證實在 PD-L1 高表現的非小細胞肺癌病人上，單獨使用的療效比傳統化學治療要來的優秀。在副作用方面，單獨接受 Pembrolizumab 治療的病人有 26.6% 發生第三~五級的嚴重副作用，有 9.7% 的病人發生第三~五級的嚴重免疫相關副作用，其中發生腸炎的病人為 1.9%，發生嚴重皮膚反應的病人為 3.9%，發生甲狀腺機能低下的病人為 9.1%，發生甲狀腺機能亢進的病人為 7.8%，合併甲狀腺炎的病人為 2.6%，發生任一級肺炎的有 5.8%，嚴重肺炎者為 2.6%。其中有 0.6% 的病人發生腎炎¹³。在 KEYNOTE-189 中，針對第一線非鱗狀細胞非小細胞肺癌的病人，在傳統的第一線化療上併用 Pembrolizumab 的療效是優於僅接受傳統化學治療的。也許是合併化學治療的緣故，加上 Pembrolizumab 治療的病人中，有 67.2% 的病人發生第三~五級的嚴重副作用。免疫相關副作用的部分，合併 Pembrolizumab 治療的病人有 8.9% 發生第三~五級的嚴重免疫相關副作用，發生腸炎的病人為 2.2%，發生嚴重皮膚反應的病人為 2%，發生甲狀腺機能低下的病人為 6.7%，發生甲狀腺機能亢進的病人為 4%，發生肝炎的病人為 1.2%，發生任一級肺炎的有 4.4%，嚴重肺炎者為 2.7%，甚至有 1.7% 的病人發生腎炎¹³。在 IMpower150 中，針對非小細胞肺癌的第一線治療，Atezolizumab 合併傳統化學治療與抗血管內皮生長因子抗體使用帶來更為優秀的療效。在副作用方面，合併 Atezolizumab 治療的病人，有 55.7% 發生第三~四級的嚴重副作用，且 2.8% 發生第五級的嚴重副作用。發生腸炎的病人為 2.3%，發生皮疹的病人為 28.8%，發生甲狀腺機能低下的病人為 12.7%，發生甲狀腺機能亢進的病人為 4.1%，發生肝炎的病人為 2%，有 3% 的病人併發肺炎，其中 2% 病人發生嚴重肺炎，甚至有 0.8% 的病人發生腎炎¹⁴。根據上述研究指出，免疫檢查點抑制劑在非小細胞肺癌的第一線治療佔有一席重要的地位，現有的研究大多合併

化療或其他藥物進行治療。也許是綜合了多種藥物的關係，整體副作用的發生率較單獨使用免疫治療要高，其中免疫相關副作用大概佔了一成，肺炎發生率約 5% 左右。對於非小細胞肺癌第一線免疫治療療效及副作用相關研究比較，整理如表二¹²⁻¹⁴。

在無法手術切除的第三期非小細胞肺癌上，免疫檢查點抑制劑亦有其治療的地位。根據 PACIFIC 指出，在無法手術切除的第三期非小細胞肺癌病人中，抗 PD-L1 的 Durvalumab 可以在病人接受同步放射化學治療後，有效的改善無病存活率。在副作用方面，接受 Durvalumab 治療的病人，有 29.9% 發生第三~四級的嚴重副作用。發生皮疹的病人為 12.2%，發生甲狀腺機能低下的病人為 11.6%，有 13.1% 的病人併發肺炎，其中 4.4% 病人發生嚴重肺炎¹⁵。

免疫相關副作用的發生時間

免疫相關副作用通常發生在初次接受治療的數周到數個月內。然而，其副作用也有可能接受治療後的任一個時間點發生。即使停止免疫治療以後都有副作用發生的案例。在發生期間甚至會有程度及症狀上的起伏。過去的臨床試驗指出，無論使用哪種單株抗體，皮膚相關的副作用通常是最早出現的²¹。免疫治療引發的肺炎是不可預期的，且可能發生在其他副作用出現之後，根據最近的研究，發生時間中位數大約在接受第一次免疫檢查點抑制劑治療的 82 天後²²。這種免疫反應性肺炎反而有更高的危險性，一旦未做好妥善的處理與治療，很容易危及病人的性命。甲狀腺功能異常亦是相當常見的免疫相關副作用之一。根據最近的研究指出，免疫檢查點抑制劑引發的甲狀腺功能異常發生率大約 10-20% 左右，且大多以甲狀腺機能低下為主，發生時間中位數大約在接受免疫治療的 40 天後²³。雖然抗 PD-1 與抗 PD-L1 單株抗體的使用，通常會持續數月、數年甚至更久，眾多的研究指出，持續及長期的使用並不會增加相關免疫副作用的發生率²⁴。然而，持續使用免疫檢查點抑制劑造成副作用與毒性的

表二：非小細胞肺癌第一線免疫治療療效與副作用研究整理表¹²⁻¹⁴

藥物種類	Pembrolizumab	Pembrolizumab + Pemetrexed 合併鉑類藥物	Atezolizumab + Bavacizumab + paclitaxel 合併鉑類藥物
研究編號	KEYNOTE-024	KEYNOTE-189	IMpower150
免疫檢查點抑制劑作用機轉	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-L1 抗體
治療時機	第一線治療	第一線治療	第一線治療
選擇標準	PD-L1 \geq 50%	無	無
比較治療	含鉑類藥物傳統化療	Pemetrexed 合併鉑類藥物	含鉑類藥物傳統化療
療效較好者	Pembrolizumab	Pembrolizumab + Pemetrexed 合併鉑類藥物	Atezolizumab + Bavacizumab + paclitaxel 合併鉑類藥物
嚴重副作用發生率	26.6%	67.2%	55.7%
腹瀉及腸炎發生率	1.9%	2.2%	2.3%
皮疹及皮膚作用發生率	3.9%	2%	28.8%
甲狀腺機能低下發生率	9.1%	6.7%	12.7%
甲狀腺機能亢進發生率	7.8%	4%	4.1%
肝炎發生率	-	1.2%	2%
腎炎發生率	0.6%	1.7%	0.8%
肺炎發生率	5.8%	4.4%	3%

風險仍未可知，因此在接受治療的過程中，仍須嚴密監控病人的相關反應與症狀。

免疫相關副作用的好發族群

免疫相關副作用並非所有的病人都會發生。好發族群的相關機轉與理由目前尚未明確可知。過去的研究經驗指出，基因的影響可能會消除免疫檢查點的抑制，進而誘發自體免疫疾病的產生^{25,26}，因此部分學者認為基因的影響可能是誘發部分病人免疫相關副作用發生的原因。然而，這可能需要更多的研究去佐證基因與免疫相關副作用之間的關係。此外，有些專家指出，病人腸胃道內固有腸內菌株的組成可能與免疫相關副作用的發生有關。在一個回顧性的研究指出，腸內菌株以 *Bacteroidetes phylum* 為主的病人較不易產生免疫治療相關的腸炎，但其機轉仍未明確²⁷。截至目前為止，仍需更多的研究去探討免疫相關副作用的好發因子及預測方法。

免疫相關副作用與免疫檢查點抑制劑的療效

免疫相關副作用的發生同時也表示免疫檢查點抑制劑正有效的作用在病人的免疫系統上。然而這種自體免疫作用的強化與抗癌的免疫效應是否有關仍值得探討。有些研究指出，產生免疫相關副作用的病人可能對免疫治療有更高的反應率^{28,29}。根據一篇2018年JAMA oncology的研究，針對晚期非小細胞肺癌在後線使用 Nivolumab 治療的病人，評估免疫相關副作用與治療反應的關係。該研究一共收錄了134位病人，其中69位病人發生免疫相關副作用，發生率約51%。這當中有12位病人發生第三~四級的嚴重副作用，約佔9%。相較沒有發生免疫相關副作用的病人，產生副作用的病人有明顯較高的無惡化存活期(中位數9.2個月 vs. 4.8個月, $p=0.04$)及整體存活時間(中位數未達到 vs. 11.1個月, $p=0.01$)。根據以上研究指出，有產生免疫相關副作用的病人可能在免

疫治療上會有相對較好的反應與預後，但可能需要更多的研究去證實之間的關係³⁰。

免疫相關副作用的治療

根據過去的研究指出，免疫相關副作用大多是因為免疫檢查點抑制劑造成免疫調控失常及過度表現所致，因此多數副作用可以在延遲或暫緩免疫治療後獲得改善。根據最近的研究指出，在甲狀腺功能異常的部分，如病人無明顯症狀，針對甲狀腺部分的免疫相關副作用是不需要治療的，也未必要停止免疫檢查點抑制劑的使用。除非病人有不適的症狀，或是合併有心血管疾病及心衰竭的病史，才有針對治療的必要性³¹。副作用較嚴重的病人則可以考慮使用具有免疫抑制能力的藥物，例如口服或是針劑的類固醇來緩解發生的副作用。類固醇的使用本身在自體免疫疾病的控制上便佔有一席重要的地位，因此在免疫檢查點抑制劑造成自體免疫過度表現的病人身上，也可以達到緩解副作用的效果。此外，也有許多免疫抑制劑可供選擇來緩解相關副作用。例如 Infiximab，一種抗腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 的抗體，通常是用在治療克隆氏症或是潰瘍性結腸炎。近期的研究指出，Infiximab 對於因免疫治療造成的結腸炎也有明顯的療效，是在類固醇治療副作用無效的病人身上的第二線選擇³²。如病人發生嚴重且危及生命的免疫相關副作用例如肺炎及心肌炎等，果斷停藥也許是當下最好的選擇，以避免副作用惡化而危及生命。副作用引發的器官衰竭等其他後遺症有賴多方醫療專家及團隊共同治療。

副作用改善後是否繼續原有的治療亦是一個重要的議題。如果引發的副作用並不嚴重且回復良好，重啟免疫治療是可以考慮的。根據 2018 年一篇發表在 *Cancer Immunology Research* 的回顧性研究，針對使用抗 PD-1 與抗 PD-L1 單株抗體後產生免疫相關副作用的後續處理進行分析。此研究一共收錄 482 位非小細胞肺癌且接受免疫檢查點抑制劑治療，其中 68 位病人產生免疫相關副作用，發生率 14%。產生副作用

的病人暫時中斷免疫治療並使用類固醇。在副作用改善後，一共 38 位病人再次延續之前接受的免疫治療，30 位病人停止免疫治療。在這 38 位病人當中，有 18 位病人 (48%) 並未再發生免疫相關副作用，有 10 位病人 (24%) 再發相同的副作用，而有另外 10 位病人 (26%) 則是併發新的副作用³³。根據以上結果顯示，在副作用改善後重啟治療有機會不再發生副作用，但也有機會引發原有的副作用，甚至有可能誘發新的副作用產生。因此，重啟免疫治療的時機須審慎考慮，有賴臨床醫療團隊依病人狀況做出全盤的考慮。如病人發生的副作用是嚴重且危及生命如嚴重的心肌炎、肺炎或神經相關毒性且引發器官衰竭，則重新啟動免疫治療為相對的禁忌症。

結語

抗 PD-1 與 PD-L1 的單株抗體已是晚期非小細胞肺癌的標準治療之一，無論第一線或是第二線皆佔有一席重要的地位。在副作用上，無論是抗 PD-1 或是抗 PD-L1 單株抗體，免疫相關副作用的發生率差異並不大。免疫相關副作用發生的機轉，可能與免疫檢查點抑制劑活化 T 淋巴細胞、自體抗體及發炎性細胞因子的增生有關。影響副作用的預測因子至今仍未可知。一旦發生免疫相關副作用，暫緩使用免疫檢查點抑制劑可以緩解副作用的進展。如副作用嚴重，系統性類固醇的使用是標準的第一線藥物治療。使用時間長度與是否重啟免疫治療則有賴臨床團隊視病人情況判斷。

參考文獻

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
3. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. paramount: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895-902.
4. Tokito T, Azuma K, Kawahara A, et al. Predictive relevance

- of PD-L1 expression combined with CD8+ TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *EJC* 2016; 55: 7-14.
5. Shimoji M, Shimizu S, Sato K, et al. Clinical and pathologic features of lung cancer expressing programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *Lung Cancer* 2016; 98: 69-75.
 6. Sun JM, Zhou W, Choi YL, et al. Prognostic significance of PD-L1 in patients with non-small cell lung cancer: a large cohort study of surgically resected cases. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1003-11.
 7. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-68.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-50.
 11. 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.
 12. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
 13. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-92.
 14. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378: 2288-301.
 15. 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.
 16. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800.
 17. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med* 2016; 375: 1767-78.
 18. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999; 11: 141-51.
 19. Harbour SN, Maynard CL, Zindl CL, et al. Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 7061-6.
 20. Sgambato A, Casaluce F, Sacco PC, et al. Anti PD-1 and PDL-1 immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a review on toxicity profile and its management. *Curr Drug Safety* 2016; 11: 62-8.
 21. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature. *Cancer* 2018; 124: 271-7.
 22. Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1930-9.
 23. Kim HI, Kim M, Lee SH, et al. Development of thyroid dysfunction is associated with clinical response to PD-1 blockade treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2017; 7: e1375642.
 24. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1020-30.
 25. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 396-404.
 26. Dittmar M, Kahaly GJ. Immunoregulatory and susceptibility genes in thyroid and polyglandular autoimmunity. *Thyroid* 2005; 15: 239-50.
 27. Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016; 7: 10391.
 28. Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6043-53.
 29. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6681-8.
 30. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 374-8.
 31. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist* 2016; 21: 804-16.
 32. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M, et al. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol* 2016; 12: 413-25.
 33. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2018; 6: 1093-9.

Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade for Non-small Cell Lung Cancer

Mei-Hsuan Lee^{1,2}, Chia-Yu Kuo^{1,2}, and Jen-Yu Hung^{1,2}

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital;

²Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 80% of lung cancers, and is one of the most common carcinomas worldwide. Chemotherapy was the standard treatment for advanced NSCLC until the development of the first epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI). In recent years, immune checkpoint blockade has been proven to be beneficial in the treatment of advanced NSCLC, through adjusting the function of T lymphocytes by blocking PD-1 or PD-L1 and inducing tumor cell apoptosis. Nivolumab and pembrolizumab are monoclonal antibodies for PD-1; atezolizumab and durvalumab are monoclonal antibodies for PD-L1. Immune checkpoint blockade has been shown to have better efficacy than chemotherapy as both first-line chemotherapy and second-line treatment for stage IV NSCLC. Even in unresectable stage III NSCLC after concurrent chemoradiotherapy, immune checkpoint inhibitors also play an important role. Immune-related adverse effects (IRAEs) have gained increasing attention with the increased use of immunotherapy. The mechanisms leading to IRAEs have yet to be elucidated, but may include increasing T-cell activity, levels of preexisting autoantibodies, and the level of inflammatory cytokines. Underlying germline genetic factors may also be related to the risk of IRAEs, however larger genome-wide association studies are needed to establish the relationship between genetic factors and the risk of IRAEs. For patients with IRAEs, discontinuing the immune checkpoint blockade therapy can ease the adverse effects. Systemic corticosteroids are the first-line standard therapy for severe IRAEs. The duration of corticosteroid treatment and whether or not to re-start immunotherapy depend on the judgement of the doctor and the condition of the patient. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 19-26)