

台灣泌尿腫瘤醫學會有鑑於近十幾年來，泌尿腫瘤治療的推陳出新，令人目不暇給。如何適時的提供泌尿腫瘤治療指引及介紹泌尿腫瘤藥物是當務之急。雖然目前已經有國內外各醫學會的泌尿腫瘤治療指引，但如何提供符合台灣目前臨床現況的治療指引仍是台灣泌尿腫瘤醫學會的任務之一。

完全遵照泌尿腫瘤治療指引並不能保證治療的成功，一個成功的治療必需是醫師根據臨床現況並與病人及家屬討論後的治療方式。

本治療指引是根據目前國內外最新臨床證據編撰而成。攝護腺癌治療指引委由盧嘉文醫師、尿路上皮癌委由羅浩倫醫師、腎細胞癌及泌尿腫瘤藥品手冊委由柳易揚醫師蒐集整理資料，並經由泌尿腫瘤醫學會專家審稿而成。

近幾年在泌尿腫瘤藥物的進展突飛猛進，去勢抗性攝護腺癌在2005年有歐洲紫杉醇的使用，接著又有男性荷爾蒙接受器軸標的藥物 (ARAT)，應用在各期別攝護腺癌。腎細胞癌的治療也由標靶治療進展至加上免疫檢查哨抑制劑。而尿路上皮癌也由化學治療進展至免疫治療。精準醫療的發展及各種基因檢測 PARP 抑制劑，FGFR 抑制劑等也陸續在臨床開始使用。身為治療泌尿腫瘤的醫護人員，如何獲取泌尿腫瘤治療新知及處理藥物治療所帶來的副作用，是刻不容緩的事。

本泌尿腫瘤治療指引及藥品手冊僅供醫療人員參考使用。並不作為法律訴訟之依據。

台灣泌尿腫瘤醫學會
理事長 江博暉 M. D. ; Ph. D. , E. M. S.

2020/2/14

目錄

一、泌尿腫瘤治療指引

1. TUOA 攝護腺癌指引.....1
2. TUOA 腎細胞癌臨床治療指引.....11
3. TUOA 上泌尿道尿路上皮癌治療指引.....19
4. TUOA 膀胱癌治療指引.....22

二、攝護腺癌藥品

1. Docetaxel.....37
2. Abiraterone.....39
3. Enzalutamide.....43
4. Radium-223.....48
5. Denosumab.....51
6. Degarelix.....53
7. Goserelin Acetate.....55
8. Leuprorelin.....57
9. Eligard.....59

三、腎細胞癌標靶治療藥品

1. Sunitinib.....63
2. Temsirolimus.....68
3. Pazopanib.....74
4. Axitinib.....76
5. Everolimus.....81
6. Sorafenib.....84
7. Cabozantinib.....87

四、尿路上皮癌藥物

1. Bacillus Calmette-Guerin.....93

五、尿路上皮癌，腎細胞癌免疫治療藥品

1. Pembrolizumab.....95
2. Nivolumab.....100
3. Atezolizumab.....107
4. Durvalumab.....112
5. Avelumab.....114

一、泌尿腫瘤治療指引

攝護腺癌指引

What's new in 2020? 2020 更新摘要

1. 轉移性賀爾蒙敏感性攝護腺癌,如為低腫瘤量(low volume),可考慮賀爾蒙治療+局部治療(ADT+ local treatment for primary prostate cancer)(圖 3)
2. 轉移性賀爾蒙敏感性攝護腺癌,轉移腫瘤不分腫瘤量(regardless of burden): (ADT+ Apalutamide), (ADT+ Enzalutamide)(圖 3)
3. 轉移性賀爾蒙去勢性攝護腺癌接受歐洲紫衫醇(docetaxel)及新一代賀爾蒙後,發生疾病進展、惡化,可考慮 cabazitaxel 或 olaparib 治療(圖 4)

前言

攝護腺癌,是老年男性常見的癌症之一。根據中華民國 105 年癌症登記報告,發生率排名於男性為第 5 位;死亡率排名於男性為第 7 位。民國 105 年初診斷為攝護腺癌者為 5,359 人,當年死因為攝護腺癌者共計為 1,347 人,而當年新診斷個案約三分之一為第四期患者。相較於西方國家,台灣男性攝護腺癌死亡率發生率比(MR/IR)約 0.25,健康管理照護方面仍有改善空間。

診斷

相較於西方國家攝護腺癌過度診斷、過度治療問題,由於台灣新發生攝護腺癌診斷個案約三分之一為第四期患者,攝護腺癌的篩檢有其必要性。攝護腺癌的初步檢查通常經由攝護腺肛門指診或血液攝護腺抗原指數檢查。如有異常發現,由攝護腺切片或手術檢體標本進行病理檢查確定。關於攝護腺抗原指數異常患者,是否直接進行攝護腺切片檢查,可由醫師及病患討論、決策共享(shared decision-making),追蹤攝護腺抗原指數、生物標記檢測(PHI、4K、liquid biopsy, etc.)、或磁共振造影檢查(MRI)等,再進行攝護腺切片檢查。

確定攝護腺癌後,依據醫院設施、病患狀況,安排合適影像學檢查如骨盆磁共振造影檢查(MRI)、或骨頭核子醫學掃描(bone scan)、或電腦斷層掃描(CT scan),完成癌症分期、病患風險分類。如果醫院設備許可,骨盆磁共振造影檢查(MRI)為優先考慮,可提供局部攝護腺癌侵犯狀況,作為後續治療參考依據。對於中、高風險患者,或高攝護腺抗原指數患者,可考慮加作胸腹電腦斷層掃描、或正子攝影檢查輔助診斷,確定是否有遠處轉移的可能性。

非轉移性攝護腺癌治療選擇

目前對於非轉移性攝護腺癌的最佳治療,並無共識。當患者確定為攝護腺癌後,經臨床分期、風險分類(低、中、高風險),評估健康狀況、預期生理餘命、老年評估,透過醫療決策共享(shared decision-making)方式,討論各項治療的優、缺點,選擇病患適合、或病患需求的治療模式。

- ◇ 觀察等待(watchful waiting): 可以提供所有不適合、或無法接受任何積極治療副作用的患者,尤其是病重(too sick) 、或短預期生理餘命者;根據症狀、或疾病進展,提供非治癒性的症狀治療。
- ◇ 主動監測(active surveillance): 定期追蹤、監控,於適當的時機給予治癒性的治療。對於低風險(low risk)、或中度好(intermediate favorable risk)風險,健康狀況良好,擔心治療相關副作用的患者,可考慮主動監測。
- ◇ 近接放射線治療(brachytherapy): 可單獨或合併骨盆腔放射線治療
- ◇ 放射線治療(radiotherapy): 根據風險分類,可單一、或合併短期(4-6 個月)、長期(18 個月(RADAR trial PCS IV trial)、或 2-3 年)賀爾蒙治療。
- ◇ 根治性攝護腺切除手術(radical prostatectomy): 對於生理預期餘命 > 10 年患者可考慮。可經由傳統開腹(conventional open)、腹腔鏡(laparoscopic)、或達文西輔助(Da Vinci robot-assisted)施行。
- ◇ 冷凍治療(cryotherapy): 對於不適合、或不願意接受根治性攝護腺切除手術、放射線治療患者, 或根治性治療後局部復發,可考慮。
- ◇ 海福刀(高能量超音波治療 high-intensity focused ultrasound HIFU):對於性功能、尿失禁非常在乎,或對於不適合、或不願意接受根治性攝護腺切除手術、放射線治療患者, 或根治性治療後局部復發,可考慮。
- ◇ 正子治療 (proton therapy)、重粒子治療(heavy ion)
- ◇ 臨床試驗

對於高風險非轉移性攝護腺癌患者的治療,由於復發機會較高,應考慮多專科團隊討論治療策略。

目前也可以使用冷凍治療 (cryotherapy)、或海福刀(高能量超音波治療 high-intensity focused ultrasound HIFU)施行局部治療(focal therapy), 雖然有治療不完全、或高復發的風險,但有較佳的性功能保留,隨著影像學(high Tesla MRI)、分子檢測(molecular or genomics test)的進步,未來能量定位或病患選擇,可以更精確。

轉移性賀爾蒙敏感性攝護腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer)

- 當患者確定診斷為轉移性賀爾蒙敏感性攝護腺癌, 評估患者是否為高風險 (High risk- LATITUDE trial criteria), 是否為高腫瘤(High volume-CHAARTED trial criteria)疾病, 是否有心血管疾病危險因子,新成代謝症候群相關因子,骨質疏鬆或骨折風險等,選擇適合的治療策略(圖 3)。

LHRH analogue: 開始使用時,應合併抗雄性素(antiandrogen)至少七天,預防睪固酮上升(testosterone flare-up)。

LHRH antagonist: 開始使用時,無睪固酮上升(testosterone flare-up)情形,但目前無長效劑型。

轉移性賀爾蒙去勢抗性攝護腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer)

- 確定男性賀爾蒙血清濃度 (testosterone level < 50 ng/dl), 攝護腺抗原指數持續上升(PSA > 2 ng/ml, and 3 consecutive rise 1 week apart with at least 2 of them showing 50% increase over nadir)
- 機構設施現有的影像學檢查: 電腦斷層掃描(CT scan)、或磁振造影檢查(MRI)、或骨頭核子醫學掃描(bone scan)、或正子攝影檢查, 確定是否有影像學上的遠處轉移。

確定為轉移性賀爾蒙去勢抗性攝護腺癌,依據是否攝護腺抗原指數倍增期(PSA doubling time)< 10 個月? 是否有轉移?轉移部位(是否內臟轉移)? 選擇適合的治療策略(圖 4)。

結語

好的治療成果,需要國家提供可近性的治療政策及藥物,結合醫師專業的醫療知識及技術,病患及家屬配合治療,如此三方才能共榮共享~三贏。

參考文獻

1. 台灣 105 年癌症登記報告
2. 2019 美國國家癌症資訊網(NCCN)攝護腺癌治療指引
3. 2019 歐洲泌尿科醫學會(EAU)攝護腺癌治療指引
4. Fizazi K, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246.
5. CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer- Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1080-1087
6. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686-700.
7. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24
8. Armstrong A, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. Phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:7_suppl, 687-687.
9. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121-131.
10. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1992-2003.
11. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.
12. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019 Jul;76(1):115-124
13. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 26;381(26):2506-2518

圖 1 建議診斷、分期流程參考

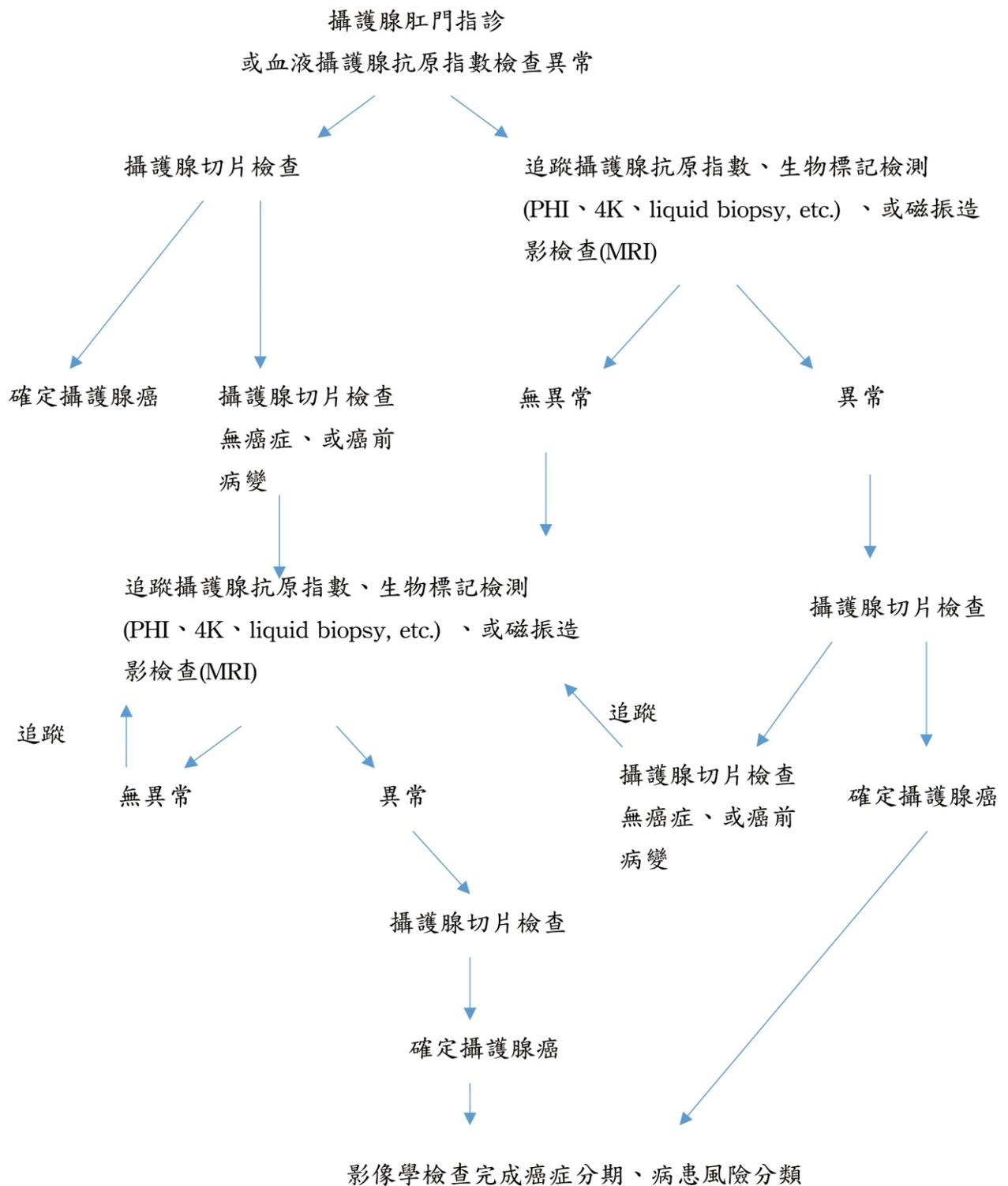


圖 2 非轉移性攝護腺癌治療流程

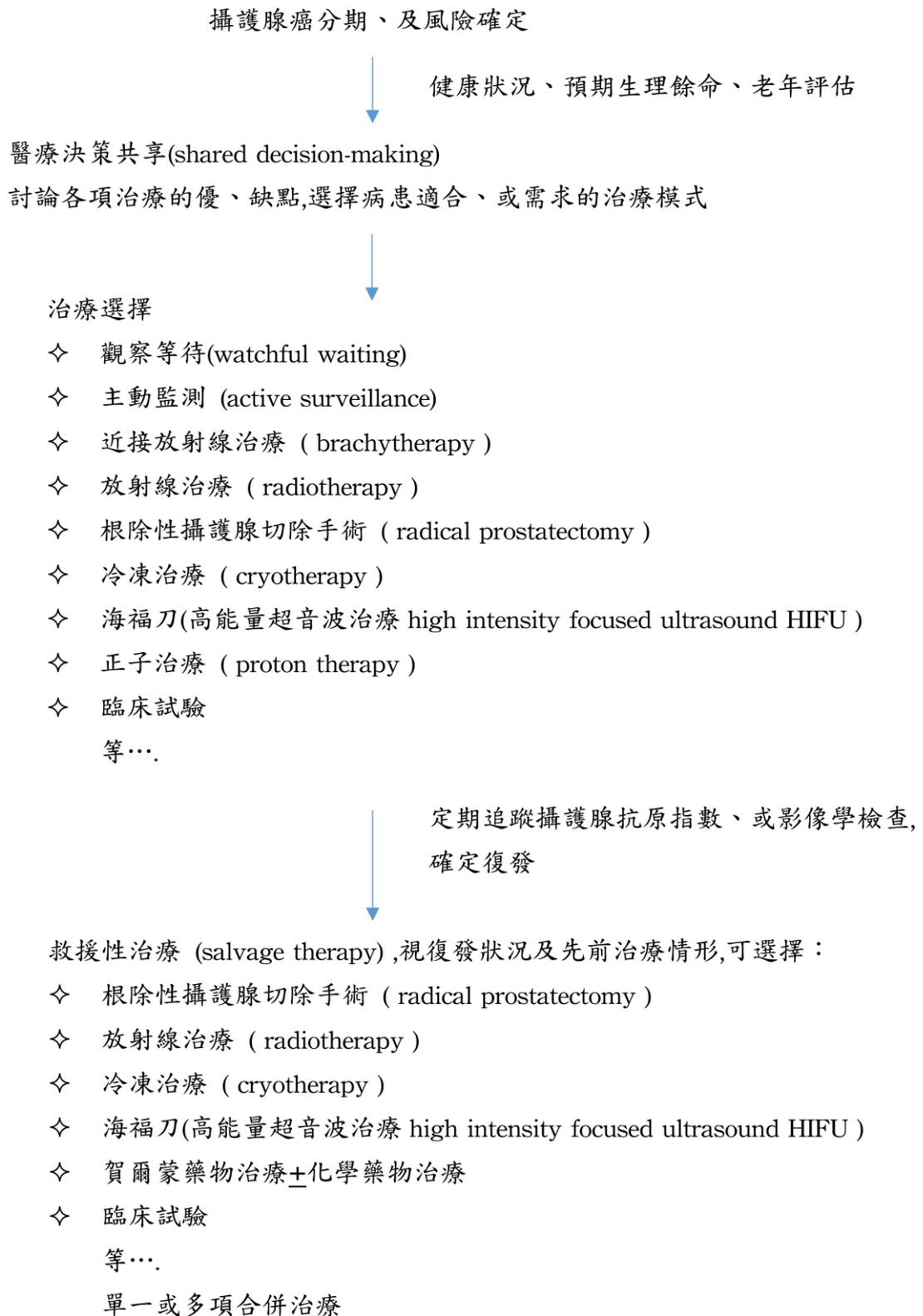
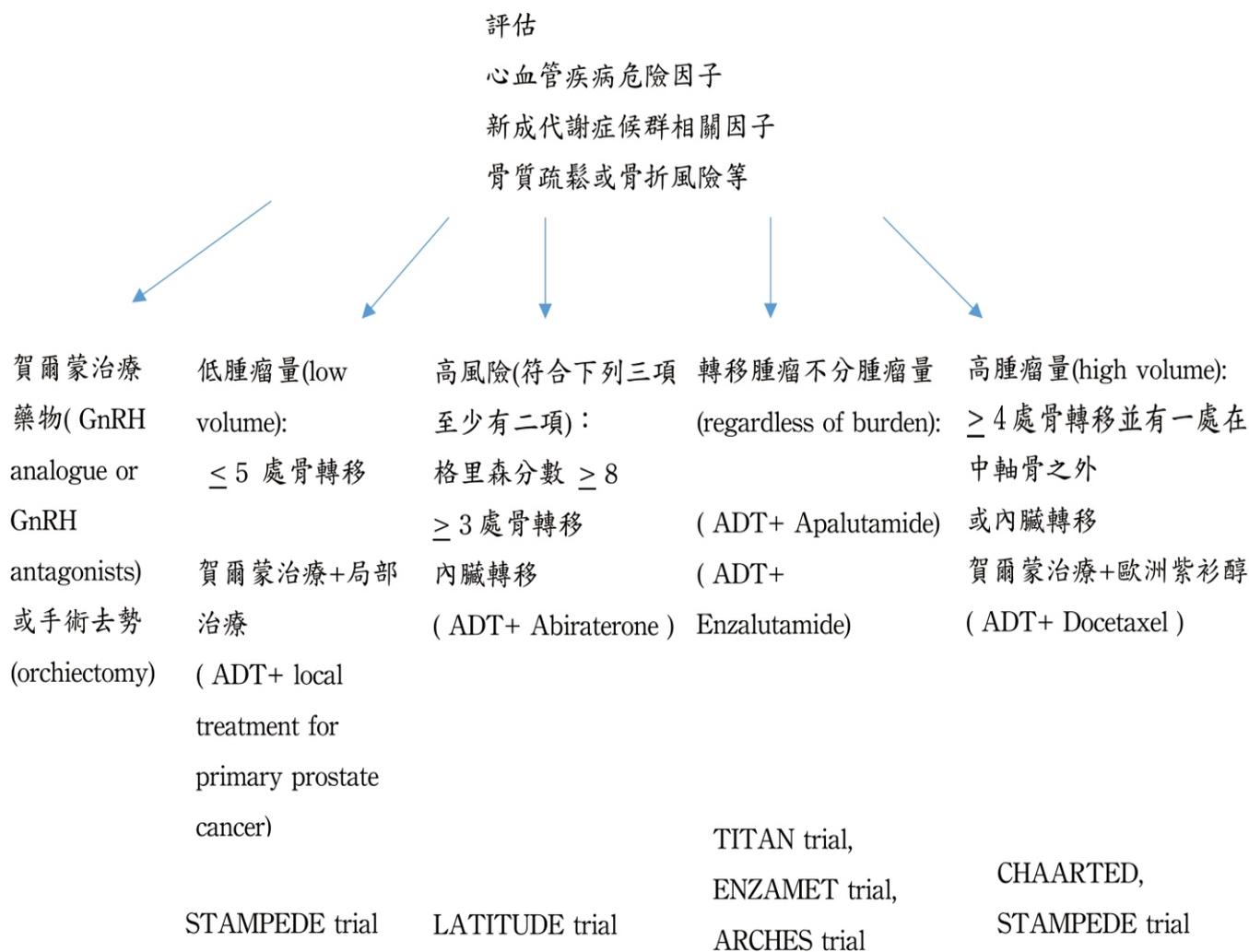


圖 3 轉移性賀爾蒙敏感性攝護腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer)治療流程

轉移性賀爾蒙敏感性攝護腺癌



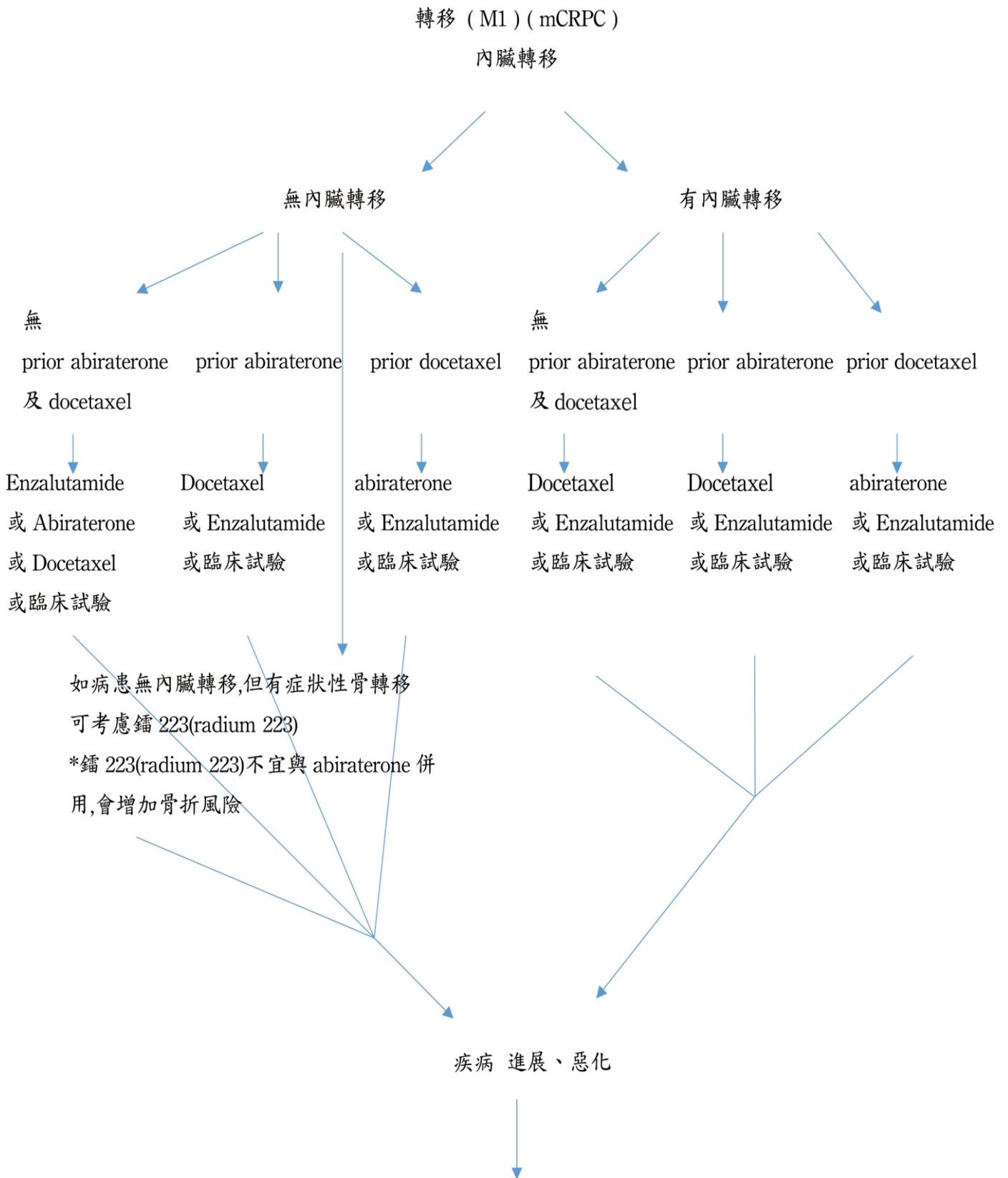
+

支持性治療(best supportive care)
 calcium (1000-1200 mg daily) and vitamin D3 (400-1000 IU)
 + 減少骨質流失藥物(anti-resorptive agent)
 + 症狀治療 (symptomatic treatment)

圖 4 轉移性賀爾蒙去勢性攝護腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer)治療流程



病患於轉移性賀爾蒙敏感性攝護腺癌時,有無接受 docetaxel 或 abiraterone 合併治療



疾病進展、惡化



Prior docetaxel

Prior abiraterone or Enzalutamide

Cabazitaxel
或 Abiraterone
或 Enzalutamide
或臨床試驗

Docetaxel
或 Abiraterone(如果之前未用 Enzalutamide)
或 Enzalutamide(如果之前未用 Abiraterone)
或臨床試驗

疾病進展、惡化



Prior abiraterone or Enzalutamide + Prior Docetaxel

BRCA 1, BRCA 2, or ATM mutation



Olaparib
或臨床試驗

Cabazitaxel
或臨床試驗

*如果有分化為 small cell

可考慮使用化學藥物治療(Cisplatin/etoposide 或 Carboplatin/etoposide
或 Docetaxel/carboplatin)

*如果有 MSI-H 或 dMMR

可考慮使用免疫藥物治療(Pembrolizumab)

1. 分期(根據 American Joint Committee on Cancer, AJCC 8th ed., 2017)

T 原發腫瘤

Tx 無法評估原發腫瘤

T0 無證據顯示原發腫瘤存在

T1 腫瘤最大徑 \leq 7cm, 且侷限於腎臟

T1a 腫瘤最大徑 \leq 4cm, 且侷限於腎臟

T1b 腫瘤最大徑 $>$ 4cm 但 \leq 7cm, 且侷限於腎臟

T2 腫瘤最大徑 $>$ 7cm, 且侷限於腎臟

T2a 腫瘤最大徑 $>$ 7cm 但 \leq 10cm, 且侷限於腎臟

T2b 腫瘤最大徑 $>$ 10cm, 且侷限於腎臟

T3 腫瘤侵犯至大血管或腎臟周圍組織, 但並未至同側腎上腺或者超出腎周圍筋膜(Gerota's fascia)

T3a 腫瘤侵犯腎靜脈或其分支的腎段靜脈, 或腎盂腎盞集尿系統 (pelvicalyceal system), 或腎周圍或腎竇脂肪, 但是未超出腎周圍筋膜(Gerota's fascia)

T3b 腫瘤侵犯下腔靜脈內但不超過橫膈膜

T3c 腫瘤侵犯下腔靜脈內且延伸至橫膈膜之上, 或侵犯下腔靜脈管壁

T4 腫瘤侵犯超出腎周圍筋膜(Gerota's fascia), 包括延伸直接至同側腎上腺

N 區域淋巴結侵犯

Nx 無法評估是否有區域淋巴結侵犯

N0 有區域淋巴結侵犯

N1 有區域淋巴結侵犯

M 遠端轉移

M0 無遠端轉移

M1 有遠端轉移

根據 TNM 定義腎細胞癌的癌症分期

癌症分期	T	N	M
第一期	T1	N0	M0
第二期	T2	N0	M0
第三期	T1-T2	N1	M0
	T3	Nx, N0-N1	M0
第四期	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

2. 治療建議

a. 第一期

(1) T1aN0M0

- (a) 部分腎臟切除手術 (較建議之選項)
- (b) 根治性腎臟切除手術 (若部分腎臟切除手術不可行或者腫瘤位置不適合做部分腎臟切除手術)
- (c) 冷凍治療或射頻燒灼治療 (特定病人, 尤其手術及麻醉風險大不適合做腎切除手術時)
- (d) 主動監測 (特定病人)

(2) T1bN0M0

- (a) 部分腎臟切除手術
- (b) 根治性腎臟切除手術
- (c) 冷凍治療或射頻燒灼治療 (特定病人, 尤其手術及麻醉風險大不適合做腎切除手術時)
- (d) 主動監測 (特定病人)

→ 第一期病人無論 T1a or T1b, 術後均建議追蹤

* 關於 cT1b 腎細胞癌做冷凍治療的結果:

根據 2017 European urology 的研究[1], 回溯性配對分群分析比較經皮或腹腔鏡冷凍治療及達文西機械手臂部分腎切除手術的結果顯示, 雖然冷凍治療相對於部分腎切除手術有較高的局部復發率(23% vs 0%, $P = 0.019$), 但癌症死亡率及整體死亡率則並無統計上的顯著差異。此外, 雖然未達統計上之顯著差異, 冷凍治療相對於部分腎切除手術有較低的手術併發症比率 (23% vs 42%; $p=0.10$), 因此冷凍治療在 cT1b 腎細胞癌病人仍有其治療角色。

b. 第二期

- (a) 根治性腎臟切除手術
- (b) 部分腎臟切除手術醫師判斷可完全切除之選擇性病人

→ 第二期術後建議定期追蹤

c. 第三期

- (c) 根治性腎臟切除手術
- (d) 部分腎臟切除手術(特定病人)

→若術後病理報告顯示腫瘤為亮細胞，術後可考慮

- (a) 其他正在臨床試驗中的輔助性治療
- (b) 追蹤
- (c) 輔助性 sunitinib 治療一年 (Category 3) (亦即不建議)

→若術後病理報告顯示腫瘤為非亮細胞，建議追蹤

*關於做根治性腎臟切除手術後輔助性治療：根據 2016 年 New England Journal of Medicine 的 S-TRAC trial [2]，若病人為亮細胞腎細胞癌，且接受完根治性腎臟切除手術後符合以下高復發危險條件(pT3N0G2-4, pT4N0, or pN1)，病人若輔助性 sunitinib 治療一年，相較於服用安慰劑，有無病存活時間(Disease Free Survival, DFS)的好處(median DFS 6.8 vs 5.6 month)

d. 第四期(初步處理)

- (a) 原發腫瘤可手術切除：先做診斷性病理切片檢查之後
 - (1) 細胞減積腎臟切除手術(特定病人)
 - (2) 全身性治療(尤其亮細胞型腎細胞癌且 poor risk 的病人)
- (b) 原發腫瘤手術無法切除：診斷性病理切片檢查之後做全身性治療

*關於細胞減積腎臟切除手術：

1. 根據 2018 年 New England Journal of Medicine 的 CARMENA trial [3]，將轉移性亮細胞型腎細胞癌符合 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) intermediate/poor risk 的病人分為兩群：第一組直接接受 sunitinib 治療而不做手術；第二組做細胞減積腎臟切除手術後接受 sunitinib 治療。在追蹤 50.9 個月後，第一組的病人其存活率(overall survival, OS)顯示出並不比第二組病人差(non-inferior)的狀況，因此細胞減積腎臟切除手術的定位尚待商榷。
2. 目前的共識，細胞減積腎臟切除手術不適用於 IMDC (International mRCC Database Consortium)分群為 poor risk,原發腎臟腫瘤體積小但轉移腫瘤體積大的病人。

e. 第四期(原發腫瘤切除後，復發或無法切除)的治療

- (1) 病理為亮細胞之第一線治療
 - (a) 臨床試驗
 - (b) 根據 IMDC (International mRCC Database Consortium)標準做分群之治療：
 - Favorable risk:

較建議	Axitinib + Pembrolizumab Pazopanib Sunitinib
其他建議	Ipilimumab + Nivolumab Cabozantinib (category 2B) Axitinib + Avelumab
特殊情形適用	主動監測 Axitinib (category 2B) High dose IL-2

Intermediate/Poor risk

較建議	Ipilimumab + Nivolumab (category 1) Axitinib + Pembrolizumab (category 1) Cabozantinib
其他建議	Pazopanib Sunitinib Axitinib + Avelumab
特殊情形適用	Axitinib (category 2B) High dose IL-2 Temozolimus

(c) 針對少量轉移做轉移部位切除手術或身體立體定位放射治療或射頻燒灼治療

(d) 最佳支持性療法(Best supportive care)(必須)

(2) 病理為亮細胞之第二線後續治療

(a) 臨床試驗

(b)

較建議	Cabozantinib (category 1) Nivolumab (category 1) Ipilimumab + Nivolumab
其他建議	Axitinib (category 1) Lenvatinib + Everolimus (category 1) Axitinib + Pembrolizumab Everolimus Pazopanib Sunitinib Axitinib + Avelumab (category 3) (亦即不建議)

特殊情形適用	Bevacizumab or Biosimilar (category 2B) Sorafenib (category 2B) High dose IL-2 (特定病人, category 2B) Temsirolimus (category 2B)
--------	--

(c) 最佳支持性療法(Best supportive care)(必須)

(2) 病理為非亮細胞

(a) 臨床試驗(較建議)

(b)

較建議	Sunitinib
其他建議	Cabozantinib Everolimus
特殊情形適用	Axitinib Bevacizumab or Biosimilar Erlotinib Lenvatinib + Everolimus Nivolumab Pazopanib Bevacizumab or Biosimilar + Erlotinib (特定病人, 乳突腎細胞癌包含遺傳性平滑肌瘤腎細胞癌 HLRCC) Bevacizumab or Biosimilar + Everolimus Temsirolimus (預後差危險群 Category 1 ;其他危險群 Category 2A)

(b) 針對少量轉移做轉移部位切除手術或身體立體定位放射治療或射頻燒灼治療

(c) 最佳支持性療法(Best supportive care)(必須)

*關於進展腎細胞癌(Advanced renal cell carcinoma)的臨床試驗，目前以不同機轉的藥物合併治療為主，可有效提升無惡化存活期 Progression free survival (PFS)，客觀反應率(Objective Response Rate, ORR)，甚至部分研究亦證實對整體存活期 Overall survival (OS)的延長有幫助。

以下整理四篇合併治療第三期臨床試驗結果，其中三篇為 2018-2019 年發表於新英格蘭醫學雜誌(New England Journal of Medicine)的第三期臨床試驗[4-6]，此三種合併治療的藥物均已被放入 2020 年 NCCN 治療指引中，另外一篇則為 2019 年發表在柳葉刀雜誌(Lancet)的第三期臨床試驗[7]，比較如下：

研究名稱	CheckMate 214 (Phase 3, 2018)	JAVELIN Renal 101 (Phase 3, 2019)	Keynote 426 (Phase 3, 2019)	IMmotion151 (Phase 3, 2019)
病人篩選條件	1. 未經治療的亮細胞型態進展腎細胞癌(Untreated clear cell type advanced RCC) 2. IMDC Intermediate and Poor risk	未經治療的亮細胞型態進展腎細胞癌(Untreated clear cell type advanced RCC)	未經治療的亮細胞型態進展腎細胞癌(Untreated clear cell type advanced RCC)	未經治療的亮細胞或肉瘤型態進展腎細胞癌(Untreated clear cell or sarcomatoid type advanced RCC)
病人分組	1. Nivolumab (IO)+ Ipilimumab (IO) (N=425) 2. Sunitinib (N=422)	1. Avelumab(IO) + Axitinib (TKI) Overall (N=442) PD-L1 + (N=270) 2. Sunitinib Overall (N=444) PD-L1 + (N=290)	1. Pembrolizumab (IO) + Axitinib (TKI) (N=432) 2. Sunitinib (N=429)	1. Atezolizumab (IO) + Bevacizumab (VEGF inhibitor) (N=454) 2. Sunitinib (N=461)
追蹤時間(月)	25.2	Overall: 12.0 vs 11.5 PD-L1: 11.6 vs 10.7	12.8	24
整體存活期 Overall survival (OS) (month)	NR vs 26.0 months (HR 0.63, P<0.001) 整體存活率 Overall survival rate 12 months: 80% vs 72% 18 months: 75% vs 60%	整體死亡率 All cause mortality rate Overall: 14.3% vs 16.9% (HR 0.78, P=0.14) PD-L1+: 13.7% vs 15.2% (HR 0.82, P=0.38) (無法延長整體存活期)	NR vs NR (HR 0.53, P<0.0001) 整體存活率 Overall survival rate 12 months: 89.9% vs 78.3% 18 months: 82.3% vs 72.1%	整體存活率 24-mo: 63% vs. 60% (HR 0.93; 0.76 to 1.14; p = 0.4751) (無法延長整體存活期)
無惡化存活期 Progression free survival	11.6 vs 8.4 (HR 0.82, P=0.03)	Overall: 13.8 vs 8.4 (HR 0.69,	15.1 vs 11.1 (HR 0.69, P<0.001)	Overall: 11.2 vs. 8.4 (HR 0.83,

(PFS) (month)		P<0.001) PD-L1+: 13.8 vs 7.2 (HR 0.61, P<0.001)		p = 0.0219) PD-L1+: 11.2 vs. 7.7 (HR 0.74, P = 0.0217)
客觀反應率 Objective response rate (ORR)	42% vs 27% (P<0.001)	Overall: 51.4% vs 25.7% (Odds ratio 3.10; 95% CI, 2.30 to 4.15). PD-L1+: 55.2% vs 25.5% (Odds ratio 3.73; 95% CI, 2.53 to 5.37)	59.3% vs 35.7% (P<0.001)	Overall: 37% vs 33% PD-L1+: 43% vs. 35%
完全反應率 Complete response rate (CR)	9% vs 1% (P<0.001)	Overall: 3.4% vs 1.8% PD-L1+: 4.4% vs 2.1%	5.8% vs 1.9%	Overall: 5% vs 2% PD-L1+: 9% vs. 4%
不良反應事件 Adverse event Any grade Grade ≥3	93% vs 97% 46% vs 63%	99.5% vs 99.3% 71.2% vs 71.5%	98.4% vs 99.5% 75.8% vs 70.6%	91% vs 96% 40% vs. 54%

備註：

1. MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)預後指標：

- a. 從診斷到轉移小於一年
- b. Karnofsky 體能狀態 < 80%
- c. 矯正後血中鈣離子濃度大於 10mg/dL (2.5 mmol/L)
- d. 血中血紅素濃度小於正常值下限
- e. 血中乳酸脫氫酶(LDH)濃度大於 1.5 倍正常值上限

Favorable risk: 符合 0 項

Intermediate risk: 符合 1-2 項

Poor risk: 符合 3-5 項

2. IMDC (International mRCC Database Consortium) 預後指標：

- a. 從診斷到轉移小於一年
- b. Karnofsky 體能狀態 < 80%
- c. 矯正後血中鈣離子濃度大於 10mg/dL (2.5 mmol/L)
- d. 血中血紅素濃度小於正常值下限
- e. 血中嗜中性球濃度大於正常值上限
- f. 血中血小板濃度大於大於正常值上限

Favorable risk: 符合 0 項

Intermediate risk: 符合 1-2 項

Poor risk: 符合 3-6 項

參考文獻

1. Caputo, P.A., et al., *Cryoablation versus Partial Nephrectomy for Clinical T1b Renal Tumors: A Matched Group Comparative Analysis*. Eur Urol, 2017. **71**(1): p. 111-117.
2. Ravaud, A., et al., *Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy*. N Engl J Med, 2016. **375**(23): p. 2246-2254.
3. Mejean, A., et al., *Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2018. **379**(5): p. 417-427.
4. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2018. **378**(14): p. 1277-1290.
5. Motzer, R.J., et al., *Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. **380**(12): p. 1103-1115.
6. Rini, B.I., et al., *Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. **380**(12): p. 1116-1127.
7. Rini, B.I., et al., *Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial*. Lancet, 2019. **393**(10189): p. 2404-2415.
8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
9. NCCN Guidelines Version 2.2020 Kidney Cancer

Upper Urinary Tract Urothelial Cancer Management Guideline

上泌尿道尿路上皮癌治療指引

臨床分期	主要療法	輔助療法	追蹤
cTa, Low grade	觀察(暫無意願或不適合手術病患)	腎臟保留手術患者，可考慮上泌尿道化學藥物灌注治療。 **	<ul style="list-style-type: none"> ●術後第三個月執行膀胱鏡追蹤，視情況增加追蹤時間。 ●膀胱鏡追蹤或尿液細胞學追蹤，追蹤時間為術後兩年每三到六個月，然後延長追蹤時間為六個月或一年。
cTa, high grade	或 根治性腎臟輸尿管切除(主要治療)		
cT1	或 腎臟保留手術(雷射腫瘤汽化手術，部分腎盞切除，部分輸尿管切除，輸尿管全切除合併自體腎臟移植) *		
Any Tis		追蹤 或 術後執行上泌尿道卡介苗灌注 (induction +/- maintenance) **	

*腎臟保留手術目前文獻等級為各機構的回溯性病例回顧整理，建議使用於特殊族群例如單一腎臟，腎功能不全，強烈排斥腎臟透析治療之病患。

**目前文獻等級為各機構的回溯性病例回顧成功案例整理，但是預防上泌尿道腫瘤復發目前大型臨床試驗仍發展中。

臨床分期	主要療法	輔助療法	追蹤
cT2/3N-	根除性腎臟輸尿管切除 and/or 前導性全身性化學治療/放射治療/免疫治療* 或 腎臟保留手術(部分腎盞切除, 部分輸尿管切除, 輸尿管全切除合併自體腎臟移植)**	可以針對高風險患者(病理報告為T3/4, 陽性淋巴結, 手術邊界陽性等等)於討論後給予輔助性化學治療或免疫治療或放射治療***	<ul style="list-style-type: none"> •術後第三個月執行膀胱鏡追蹤, 視情況增加追蹤時間。 •膀胱鏡追蹤或尿液細胞學追蹤, 追蹤時間為術後兩年每三到六個月, 然後延長追蹤時間為六個月或一年。 •電腦斷層追蹤五年。
cT2/3N+(同cT4N+)			

化學/放射/免疫治療的使用, 依照臨床情形醫師必須考慮病患身體狀況, 藥物毒性, 藥物反應率及病人意願的共同決策。

*上泌尿道尿路上皮癌的前導性輔助治療策略由於疾病罕見, 因此主要文獻來自於參考膀胱癌治療及回溯性上泌尿道尿路上皮癌文獻

→前導性化學治療(N Engl J Med. 2003 Aug 28;349(9):859-66. 及 J Clin Oncol 2001;19:2638-2646. Eur Urol 2005;48:202-205.)

→前導性放射治療(膀胱癌病患 CCRT 以增加膀胱保留率, 但較不建議於適合直接手術之病患或是保留腎盂癌的上泌尿道尿路上皮癌病患, 放射治療會造成直接的腎元失能, 但在特殊情形欲增加局部疾病控制率或是暫時不適合手術的特殊情形病人可以考慮)

→前導性免疫治療的使用(Pure01 trial: J Clin Oncol. 2018 Oct 20;JCO1801148. 及 Atezolizumab ABACUS trial: Nat Med. 2019 Nov;25(11):1706-1714.)

**腎臟保留手術文獻等級為各機構的回溯性病例回顧整理, 建議使用於特殊族群如單一腎臟, 腎功能不全, 排斥腎臟透析治療之病患。

***上泌尿道尿路上皮癌術後輔助治療策略由於疾病相對罕見, 因此主要文獻來自於參考膀胱癌治療及回溯性上泌尿道尿路上皮癌文獻

→術後輔助性化學治療(J Clin Oncol. 2016 Mar 10;34(8):825-32.)

→術後輔助性放射治療(各機構的回溯型文獻)

臨床分期	進一步處理	主要療法	追蹤
cT4N-		化學治療*/放射治療**/ 免疫治療*** 或 根治性腎臟輸尿管切除 (可切除乾淨的特殊情形)	
cT4N+	淋巴切片 → 切片陰性 → 切片陽性	化學治療*/放射治療**/ 免疫治療***	
Metastasis	僅淋巴轉移(同 cT4N+) 多處轉移	姑息性腎臟輸尿管切除 (適用持續無法控制之症狀的病患)	

局部侵犯型或是轉移型的上泌尿道尿路上皮癌治療方式同膀胱尿路上皮癌

*手術周邊化學治療建議使用 ddMVAC X 3-4 cycles(J Clin Oncol

2001;19:2638-2646.)或是 GC X 4 cycles (J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.)

**放射治療於尿路上皮癌的實證醫學證據相對不足，對於可以接受化學治療或是免疫治療的病患，不建議單用放射治療，但是腎功能不佳或是無法負擔最新自費醫療者可酌情使用。

***對於腎功能不全患者可以考慮第一線的免疫治療參考 Keynote 052 trial(N Engl J Med 2018;376:1015-1026.) / IMvigor 210 trial(Lancet 2018; 387:1909-1920.)

免疫治療可以考慮於化學治療二線使用參考 Keynote 045 trial(N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.) / **IMvigor 211 trial 因試驗設計未達主要試驗指標但是對於 ITT(不分 PD-L1 表現量)的族群有臨床效益

Urinary Bladder Urothelial Cancer Management Guideline

膀胱癌治療指引

臨床分期	主要療法	輔助療法	追蹤
cTa, Low grade	觀察(不適合手術者)	觀察	<ul style="list-style-type: none"> ●術後第三個月執行膀胱鏡追蹤，視情況增加追蹤時間。 ●膀胱鏡追蹤或尿液細胞學追蹤，追蹤時間為術後兩年每三到六個月，然後延長追蹤時間為六個月或一年。
cTa, high grade	或 內視鏡膀胱腫瘤刮除，若無肌肉層檢體或是無完全刮除，則考慮二次內視鏡刮除 或 膀胱全切除手術（腫瘤無法內視鏡切除完全或緊急出血情況）	或 內視鏡膀胱腫瘤刮除術後膀胱灌藥 -Ta, low grade→術後24小時內膀胱內化學藥物灌注 -Ta, high grade→膀胱內卡介苗或是化學藥物灌注	
Any Tis		追蹤 或 術後執行卡介苗灌注	

臨床分期	主要療法	輔助療法	保留膀胱後追蹤
cT1, Low grade	觀察（不適合手術者）	內視鏡膀胱腫瘤刮除術後膀胱內卡介苗或是化學藥物灌注	<ul style="list-style-type: none"> •術後第三個月執行膀胱鏡追蹤，視情況增加追蹤時間。 •膀胱鏡追蹤或尿液細胞學追蹤，追蹤時間為術後兩年每三到六個月，然後延長追蹤時間為六個月或一年。
cT1 high grade	或 內視鏡膀胱腫瘤刮除，建議二次內視鏡刮除確認有無殘存腫瘤 或 膀胱全切除手術（腫瘤無法內視鏡切除完全或緊急出血情況）		

臨床分期	疾病狀態	評估	治療	保留膀胱後追蹤
治療後復發或仍持續的 cTa, cT1, cTis	膀胱鏡可見腫瘤或疑似治療後病灶 細胞學檢查陽性 影像檢查陰性 膀胱鏡陰性	TURBT 1.分布性膀胱(甚至可包含側護腺)切片 2.考慮上泌尿道的細胞學檢查,或是輸尿管鏡	1.無殘餘腫瘤 →若之前為 BCG 膀胱灌注,可考慮維持性 BCG 膀胱灌注 2.Tis or Ta or T1, low grade →反覆執行 TURBT →免疫療法* 3.T1, high grade- →反覆執行 TURBT 同時合併密集追蹤電腦斷層以免發生肌肉侵犯型膀胱癌 →免疫療法* →膀胱全切除	<ul style="list-style-type: none"> •術後第三個月執行膀胱鏡追蹤,視情況增加追蹤時間。 •膀胱鏡追蹤或尿液細胞學追蹤,追蹤時間為術後兩年每三到六個月,然後延長追蹤時間為六個月或一年。

*Keynote 057 trial: Pembrolizumab 200mg q3W for recurrent NMIBC

臨床分期	主要療法	輔助療法	追蹤
cT2/3N-	根除性膀胱切除 and/or 前導性全身性化學治療/ 放射治療/免疫治療 或 部分膀胱切除（主要針 對單一病灶且無合併 Tis) +/-前導性全身性化 學治療/放射治療/免疫 治療 或 盡可能內視鏡腫瘤刮除 合併化學治療/放射治療 /免疫治療 或 內視鏡膀胱刮除/放射治 療/化學治療/免疫治療 （病人虛弱或是手術風 險高）	●可以針對高風險 患者(病理報告為 T3/4, 陽性淋巴 結, 手術邊界陽性 等等)於討論後給 予輔助性化學治 療或免疫治療或 放射治療	●膀胱未切除 者，每三個月追 蹤膀胱鏡持續兩 年，之後可視病 患情況延長為六 個月或一年。 ●電腦斷層追蹤 五年。

cT2/3N+(同
cT4N+)

化學/放射/免疫治療的使用，依照臨床情形醫師必須考慮病患身體狀況，藥物毒性，藥物反應率及病人意願的共同決策。

→前導性化學治療(N Engl J Med. 2003 Aug 28;349(9):859-66.及 J Clin Oncol 2001;19:2638-2646. Eur Urol 2005;48:202-205.)

→前導性放射治療(不建議單用，膀胱癌病患接受 Chemoradiation 以增加膀胱保留率，但化學治療不建議使用 carboplatin 作為 radiation sensitizer, J Clin Oncol 2002; 20:3061.)

→前導性免疫治療的使用(Pure01 trial: J Clin Oncol. 2018 Oct 20;JCO1801148. 及 [Atezolizumab ABACUS trial: Nat Med. 2019 Nov;25\(11\):1706-1714.](#))

→術後化學治療(J Clin Oncol. 2016 Mar 10;34(8):825-32.)

→術後放射治療(各機構的回溯型文獻，應合併使用 radiation sensitizer)

臨床分期	進一步處理	主要療法	追蹤
cT4N-		化學治療/放射治療/免疫治療 或 根除性膀胱切除	治療後每三個月以電腦斷層或磁共振造影評估一次疾病狀態
cT4N+	淋巴切片 → 切片陰性 → 切片陽性	化學治療/放射治療/免疫治療 或 姑息性膀胱切除	
Metastasis Local recurrence after cystectomy	僅淋巴轉移(同cT4N+) 多處轉移		

化學/放射/免疫治療的使用，依照臨床情形醫師必須考慮病患身體狀況，藥物毒性，藥物反應率及病人意願的共同決策。

*手術周邊化學治療建議使用 ddMVAC X 3-4 cycles(J Clin Oncol

2001;19:2638-2646.)或是 GC X 4 cycles (J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.)

**放射治療於尿路上皮癌的實證醫學證據相對不足，對於可以接受化學治療或是免疫治療的病患，不建議單用放射治療，但是腎功能不佳或是無法負擔最新自費醫療者可酌情使用。

***對於腎功能不全患者可以考慮第一線的免疫治療參考 Keynote 052 trial(N Engl J Med 2018;376:1015-1026.) / IMvigor 210 trial(Lancet 2018; 387:1909-1920.)

免疫治療可以考慮於化學治療二線使用參考 Keynote 045 trial(N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.) / **IMvigor 211 trial 因試驗設計未達主要試驗指標但是對於 ITT(不分 PD-L1 表現量)的族群有臨床效益

尿路上皮癌全身性療法治療準則

手術前導性或術後輔助性(Neoadjuvant or adjuvant)化學治療
建議治療方案 •DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support for 3 or 4 cycles ^{1,2} •Gemcitabine and cisplatin for 4 cycles ^{3,4}
替代治療方案 • CMV (cisplatin, methotrexate, and vinblastine) for 3 cycles ⁵
手術前導性(Neoadjuvant)免疫治療
建議治療方案 Atezolizumab ⁶ Pembrolizumab ⁷

1. Grossman HB, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349:859-866.
2. Sternberg CN, et al. Randomized phase III trial of high-dose- intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19:2638-2646.
3. Dash A, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. Cancer 2008;113:2471-2477.
4. Von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.
5. Griffiths G, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-2177.
6. Powles T, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. Nat Med. 2019 Nov;25(11):1706-1714.)
7. Necchi A, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol. 2018; 20:JCO1801148.

第一線針對局部侵犯型及轉移型尿路上皮癌全身性治療

Cisplatin eligible	<p>建議治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> •DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support¹ •Gemcitabine and cisplatin² <p>替代治療方案(建議適用臨床諮詢時不適合或不願意接受化學治療之患者，對於 low PDL1 expression 的病患需密切注意是否有 immediate progression 的情形出現，適時給予化學治療)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Atezolizumab combine platinum/gemcitabine³ •Atezolizumab⁴• Pembrolizumab⁵
Cisplatin ineligible	<p>建議治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> •Gemcitabine and carboplatin⁶ • Atezolizumab⁴ (不適合含 cisplatin 療法且 PD-L1 表現$\geq 5\%$，或不適合任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤 PD-L1 表現量) • Pembrolizumab⁵ (不適合接受含 cisplatin 化學療法且其經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(CPS≥ 10)，或是不適合接受任何含鉑化學治療(不論 PD-L1 狀態為何)) <p>*免疫療法 PD-L1 生物標記: 在檢測可取得的情況下，建議在第一線治療前進行 PD-L1 檢測, 包含 Ventana SP142 與 Dako 22C3</p> <p>替代治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine⁷ • Gemcitabine and paclitaxel⁸

1. Sternberg CN, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006;42:50-54.
2. Von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.
3. Grande E, et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma 2019 ESMO LBA14
4. Balar AV, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin- ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018;389:67-76.
5. Balar AV, et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin- ineligible advanced urothelial cancer: Results from the total KEYNOTE-052 study

population [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;6S:Abstract 284.

6. De Santis M, et al: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clinl Oncol* 2012;30:191-199.
7. Stadler WM, et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394-3398.
8. Calabro F, et al: Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009;115:2652-2659.

第二線針對局部侵犯型及轉移型尿路上皮癌全身性治療(已接受過化療患者)	
建議治療方案	
• Pembrolizumab ¹	
替代治療方案	
• 加入新的臨床試驗	
• Atezolizumab ^{2,3,4}	
• Nivolumab ⁵	
• Durvalumab ⁶	
• Avelumab ⁷	
*免疫療法 PD-L1 生物標記：第二線臨床證據顯示不論 PD-L1 高低皆有臨床效益，故不需進行 PD-L1 檢測	
第二線針對局部侵犯型及轉移型尿路上皮癌全身性治療(尚未接受過化療患者)	
Cisplatin eligible	•DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support ⁶ •Gemcitabine and cisplatin ⁹
Cisplatin ineligible	•Gemcitabine/carboplatin ¹⁰

1. Bellmunt, de Wit R, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2018;376:1015-1026.
2. Rosenberg JE, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018; 387:1909-1920.
3. Powles T et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 748–57
4. Sternberg CN, et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. Eur Urol. 2019 Jul;76(1):73-81
5. Sharma P, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018.
6. Powles T, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [abstract]. J Clin Oncol 2018;35: Abstract 286.
7. Apolo AB, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in

- patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: Results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2018; Apr 4.
8. Sternberg CN, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50-54.
 9. Von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-3077.
 10. De Santis M, et al: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-199.

尿路上皮癌影像檢查及追蹤準則

非肌肉侵犯行尿路上皮癌 Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC)

- 胸部檢查
 - 胸部 X 光並不需要規則追蹤。
- 腹部檢查
 - CT urography (CTU) 於腎功能正常的病患建議使用。
 - MR urography (MRU) 可以使用於腎功能不全的病患，但須注意 eGFR 要大於 30 且不能有急性腎衰竭患者。
 - 超音波，逆行性尿路攝影或是輸尿管鏡可以針對疑似上泌尿道合併癌症或是上泌尿道無法接受顯影劑檢查的慢性腎病患者。
 - 追蹤檢查，必須有治療前的基本腹部檢查，針對高危險族群(明顯致癌物暴露及好發地區的病患)之後至少第一年再追蹤一次腹部相關檢查已排除上泌尿道腫瘤復發，而之後每 1-2 年再重複追蹤至 10 年。
- 骨骼檢查
 - 並不建議，除非臨床症狀懷疑。
- 腦部檢查
 - 並不建議，除非臨床症狀懷疑。

肌肉侵犯行尿路上皮癌 Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC)

- 胸部檢查
 - 建議規則追蹤胸部 X 光，電腦斷層則是針對胸部 X 光異常的病人做檢查，
- 腹部檢查
 - CT urography (CTU) 於腎功能正常的病患建議使用。
 - MR urography (MRU) 可以使用於腎功能不全的病患，但須注意 eGFR 要大於 30 且不能有急性腎衰竭患者。
 - 超音波，逆行性尿路攝影或是輸尿管鏡可以針對疑似上泌尿道合併癌症或是上泌尿道無法接受顯影劑檢查的慢性腎病患者。
 - 追蹤檢查，必須有治療前的基本腹部檢查，每三到六個月追蹤兩年，之後則是每年一次，高危險族群(明顯致癌物暴露及好發地區的病患)甚至必須追蹤至十年。
- 骨骼檢查
 - 臨床有症狀及檢驗報告顯示 Bone marker 上升的病人
- 腦部檢查
 - 臨床有症狀或是相對高風險病患(small cell bladder cancer)，使用 Brain MRI 優於 Brain CT(保留給 cardiac pacer or foreign body implant)

上泌尿道尿路上皮癌 Upper urinary tract urothelial carcinoma

- Tis, Ta, T1 同 NMIBC，但是執行腎臟保留手術病患追蹤同 MIBC
- T2, T3, T4 同 MIBC

攝護腺或尿道尿路上皮癌 Urothelial carcinoma of prostate and urethra

- 胸部檢查
 - 建議規則追蹤胸部 X 光，電腦斷層則是針對胸部 X 光異常的病人做檢查，
- 腹部檢查
 - CT urography (CTU) 於腎功能正常的病患建議使用。
 - MR urography (MRU) 可以使用於腎功能不全的病患，但須注意 eGFR 要大於 30 且不能有急性腎衰竭患者。
 - 超音波，逆行性尿路攝影或是輸尿管鏡可以針對疑似上泌尿道合併癌症或是上泌尿道無法接受顯影劑檢查的慢性腎病患者。
- 對於尿道尿路上皮癌需針對可觸摸到的腹股溝淋巴結切片
- Tis, Ta, T1 同 NMIBC
- T2, T3, T4 同 MIBC

尿路上皮癌手術準則

經尿道膀胱腫瘤刮除 TURBT

- 需要肌肉層切片
 - 病理確診之 low grade Ta 可以不需要肌肉層切片
 - 懷疑原位癌 CIS 需於腫瘤附近甚至攝護腺及尿道執行切片
- 柵狀腫瘤 papillary tumor(傾向非肌肉侵犯型腫瘤)
 - 以下情形，需早期重複執行 TURBT(六週內)
 - ◇ 不完全刮除
 - ◇ High grade 腫瘤沒有肌肉層檢體
 - ◇ 大於三公分的腫瘤或是多發性的腫瘤
 - ◇ T1 腫瘤
- 浸潤型腫瘤 sessile tumor(傾向肌肉侵犯型腫瘤)
 - 以下情形，需早期重複執行 TURBT(六週內)
 - ◇ 不完全刮除
 - ◇ High grade 腫瘤沒有肌肉層檢體
 - ◇ 大於三公分的腫瘤或是多發性的腫瘤
 - ◇ T1 腫瘤
 - ◇ 欲執行膀胱保留的放射治療
- 特殊顯影膀胱鏡 (blue light and narrow band imaging) 有潛在偵測膀胱腫瘤

的優勢

- 術後 24 小時針對沒有膀胱破裂疑慮患者給予膀胱內化學藥物灌注治療
- Maximal TURBT 指的是為了執行化學治療及放射治療錢的內視鏡膀胱腫瘤刮除至肉眼不可見為止，建議執行病人為單一膀胱腫瘤，無淋巴結轉移，無原位癌，無腫瘤相關腎水腫，膀胱功能正常

經尿道攝護腺刮除 TURP

- 攝護腺尿道部尿路上皮癌的第一線治療準則
- 針對 tumor bed 再執行
- 建議術後膀胱灌注 BCG

經尿道腫瘤刮除 TUR of urethral tumor

- 尿道尿路上皮癌 Tis, Ta, T1 的第一線治療準則
- 之前曾經接受膀胱切除患者建議手術切除尿道
- 建議術後尿道灌注治療

部分膀胱切除 Partial cystectomy

- 建議於 T2 膀胱腫瘤病人，可選擇性於膀胱憩室或拒絕膀胱切除病患使用
- 執行前於適合全身性治療的病患給予全身性治療增加腫瘤局限性
- 執行時建議至少患側甚至雙側淋巴廓清手術，廓清範圍包括總髂(common iliac)，內髂(internal iliac)，外髂(external iliac)，閉孔(obturator)淋巴結

根除性膀胱全切除或根除性膀胱攝護腺全切除 Radical cystectomy or radical cystoprostatectomy

- 非肌肉侵犯型膀胱癌，反覆復發多發性或無法刮除的 T1
- 若沒有進一步治療，建議三個月內執行
- T2, T3, T4a, T4b(對於術前全身性治療反應佳者)
- 執行前於適合化學治療的病患給予化學治療增加腫瘤局限性(Phase III trial)，免疫療法也可考慮(Phase II trial)
- 執行時建議雙側淋巴廓清手術，廓清範圍包括總髂(common iliac)，內髂(internal iliac)，外髂(external iliac)，閉孔(obturator)淋巴結

根除腎臟輸尿管及膀胱袖口切除 Radical nephroureterectomy with bladder cuff excision

- 上泌尿道尿路上皮癌的標準治療
- 建議術後 24 小時內給予膀胱內化學藥物灌注治療
- 參考膀胱癌治療，可考慮針對臨床上 T2 以上或是腎臟保留需求或是不適合手術的上泌尿道尿路上皮癌病患給予術前化學治療或是免疫治療

尿道切除 Urethrectomy

- 術前給予化學治療或是化學治療合併放射治療
- 尿道切除時再疑似轉移或高風險病患執行雙側腹股溝淋巴廓清
- 男性 T2 以上的尿道尿路上皮癌，若是位於球狀尿道部，可考慮根除性膀胱攝護腺全切除
- 男性 T2 以上陰莖尿道部尿路上皮癌建議執行部分或陰莖全切除，部分切除後又復發的尿道尿路上皮癌則建議陰莖全切除
- 女性 T2 以上尿道尿路上皮癌建議尿道及膀胱全切除手術

局部淋巴廓清 Regional lymphadenectomy

- 建議執行於 high grade 上泌尿道尿路上皮癌
- 左側中段輸尿管以上尿路上皮癌
 - 淋巴廓清至少須包括 paraaortic lymph nodes from the renal hilum to the aortic bifurcation
 - 中段輸尿管淋巴廓清可增加 common iliac, external iliac, obturator, and hypogastric lymph nodes
- 右側中段輸尿管以上尿路上皮癌
 - 淋巴廓清至少須包括 paracaval lymph nodes from the renal hilum to the aortic bifurcation.
 - 中段輸尿管淋巴廓清可增加 common iliac, external iliac, obturator, and hypogastric lymph nodes
- 遠段輸尿管尿路上皮癌
 - 淋巴廓清至少須包括 common iliac, external iliac, obturator, and hypogastric lymph nodes

上泌尿道尿路上皮癌腎臟保留手術治療 Nephron sparing surgery for upper urinary tract urothelial carcinoma

- Favorable clinical and pathologic criteria 須符合以下條件執行內視鏡腎臟保留手術會有較佳的腫瘤預後
 - 低惡性度(Low-grade tumor based on cytology and biopsy)
 - 柵狀腫瘤(Papillary architecture)
 - 腫瘤小於 1.5 公分
 - 單一腫瘤
 - Cross-sectional 影像顯示非侵犯性腫瘤
- 建議保留腎臟執行腎臟保留手術的適應症
 - 雙側上泌尿道尿路上皮癌
 - 單一腎臟
 - 慢性腎病
 - 遺傳性多發癌症疾病(eg, hereditary nonpolyposis colon cancer [HNPCC])

- 無法以內視鏡處理的上泌尿道尿路上皮癌，欲執行腎臟保留手術的手術選項
 - 部分輸尿管切除
 - 部分腎盞切除
 - 全段輸尿管切除合併迴腸尿路重建或是自體腎移植
- 腎臟保留手術的後續治療，可以考慮與膀胱癌相同的灌注治療

二、攝護腺癌藥品

產品名稱：TAXOTERE 剋癌易 20 毫克/毫升單支注射劑 20 毫克/1 毫升及 80 毫克/4 毫升注射液

主要成分：DOCETAXEL

[處方資訊摘要]

適應症：

乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。

用法用量：

TAXOTERE 的使用應建議在專門給予化療的單位中，且應在有資格使用抗癌化學療法之醫師監視下給藥。乳癌，非小細胞肺癌、胃腺癌及頭頸癌的治療前給藥應包含口服腎上腺皮質類固醇，但若有使用禁忌則除外。例如，於每個 docetaxel 治療週期開始前一天起，連續 3 天，每日服用 dexamethasone 16 毫克(例如一天兩次，每次 8 毫克)。併用 prednisone 或 prednisolone 治療前列腺癌時，治療前給藥，建議於輸注 docetaxel 前 12 小時、3 小時及 1 小時投予 dexamethasone 8 毫克。可預防性投予 G-CSF 以減少發生血液毒性的危險。Docetaxel 每三週給藥一次，每次輸注時間為 1 小時。

禁忌：

禁用於對 docetaxel 或其他賦形劑有過敏反應病史之患者。Docetaxel 禁用於嗜中性白血球 (neutrophil) 數目小於 1,500 cells/mm³ 之患者。Docetaxel 禁用於懷孕和授乳之婦女。嚴重肝功能損傷之病人。其他藥品禁忌也適用於 docetaxel 併用其他藥品時。

警語及注意事項：

於治療乳癌非小細胞肺癌，胃腺癌及頭頸癌時，治療前給藥應包含口服腎上腺皮質類固醇，但若有使用禁忌者除外。例如，於每個 docetaxel 治療週期開始前一天起，連續 3 天，每日服用 dexamethasone 16 毫克(例如一天兩次，每次 8 毫克)，以減少體液滯留的發生率及嚴重程度，和降低過敏反應的嚴重程度。前列腺癌的治療前給藥，應於 docetaxel 開始輸注前 12 小時、3 小時及 1 小時口服投予 dexamethasone 8 毫克。

嗜中性白血球減少症是最常見的副作用。嗜中性白血球降至最低點的發生時間中位值為 7 天，曾接受多次治療之病人，此時間可能會較短。

應告知嗜中性白血球低下的病人，本藥有發生胃腸道併發症的風險。小腸結腸炎在任何時間都可能發生，且最早在發病的第一天就可能導致死亡。病人是否於早期發生嚴重胃腸道毒性應嚴密的監測。

應密切觀察病人是否有過敏反應，尤其在第一次及第二次輸注期間。過敏反應可能在輸注 docetaxel 後之幾分鐘內發生，因此，輸注之場所應備有治療低血壓及支氣管痙攣之設施。曾有四肢局部性（手掌及腳趾）之皮膚紅斑，並伴有水腫，隨後產生皮膚上皮之鱗狀脫屑現象之報告。曾有嚴重反應（如紅斑出疹後產生皮膚鱗狀脫屑）而中斷或停止治療之報告。嚴重皮膚過敏反應例如史蒂芬-強生症候群，毒性表皮壞死和急性廣泛性發疹性膿皰症已有報導與 Docetaxel 治療有關聯性。病人應被告知這個症狀與嚴重皮膚表現的症狀和緊密的監測。萬一嚴重皮膚過敏反應，需考慮中斷治療。

曾有諸如胸膜滲液、心包膜滲液及腹積水等嚴重性體液滯留之病人，應小心監測。

接受單一藥品 100 毫克/平方公尺劑量治療之病人，當其二種轉氨酶指數（ALT，AST 其中之一或二者）大於正常值上限之 1.5 倍，並且鹼性磷酸酶（alkaline phosphatase）大於正常值上限之 2.5 倍時，其產生嚴重性副作用之危險性較高，例如死亡、致命性敗血症及致命性胃腸

道出血、伴隨發燒的嗜中性白血球減少症、感染、血小板減少症、口炎及無力等症狀。

如發生嚴重末梢神經毒性，須減少劑量。

以 TAXOTERE 併用 trastuzumab 治療的病人，曾出現過心臟衰竭的案例，特別是在曾經接受含有 anthracycline (doxorubicin 或 epirubicin) 之化學治療者。心臟衰竭的程度可能為中度至重度，嚴重者有可能致死。若病人欲接受 TAXOTERE 併用 trastuzumab 治療，則在治療前應先進行心臟功能評估。治療期間（例如，每三個月）應進一步作心臟功能監測，以了解病人是否出現心臟功能異常。詳細內容請參閱 trastuzumab 之仿單。

Docetaxel 或其他紫杉醇治療的病人，曾有黃斑囊樣水腫 (Cystoid macular oedema, CMO) 的報告。有視力障礙的病人應進行及時和完整的眼科檢查。

當 docetaxel 與已知會造成第二原發性惡性腫瘤的抗癌治療同時併用，與第二原發性惡性腫瘤的關聯已被報告。第二原發性惡性腫瘤（包括急性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群、非霍奇金淋巴瘤和腎癌可能發生於合併 docetaxel 治療後數月或數年。病人應被監測第二原發性惡性腫瘤。

在治療期間及停止治療後至少 3 個月，男女性都必須採取避孕措施，男性在停止治療後至少六個月仍須避孕。

乳癌術後輔助療法注意事項:當病人發生複雜性嗜中性白血球減少症時(包括較長時間嗜中性白血球低下，伴隨發燒的嗜中性白血球減少症或感染)，建議應投予 G-CSF 並降低劑量。腹部疼痛及壓痛，發熱，腹瀉或腹瀉合併嗜中性白血球減少症，可能為嚴重胃腸道毒性早期之表現，應仔細評估並迅速治療。在治療及追蹤期間應監測病人鬱血性心臟衰竭的症狀。TAC 治療有 4 個以上的淋巴結轉移的病人的效益危險評估在期中分析時尚無法確定。

不良反應：

TAXOTERE 單藥治療最常見的副作用為嗜中性白血球減少症，(此症狀為可逆且無蓄積性白血球數目會降至最低點之中數為 7 天，嚴重嗜中性白血球減少症（少於 500 cells/mm³）期間的中數是 7 天)，貧血、脫髮、噁心、嘔吐、口腔炎、腹瀉及衰弱無力。TAXOTERE 副作用的嚴重度可能因與其他化學治療藥物併用而增加。

過量處理：

對於 docetaxel 的過量，並沒有已知之解毒劑。若有過量情形，病人必須留置在特殊的照護單位，並且嚴密監測病人之生命現象。發現有過量情形時，應立即給予 G-CSF。其它適當治療視需要給予。

藥理治療分類：

抗腫瘤藥物。

- **商品名**

ZYTIGA[®] 澤珂[®]

- **學名**

Abiraterone (阿比特龍)

- **使用方式**

藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌的 ZYTIGA[®] 建議劑量為每日一次口服投予 1,000 毫克 (4 顆 250 毫克錠)，合併每日兩次口服投予 prednisone 或 prednisolone 5 毫克。

荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌的 ZYTIGA[®] 建議劑量為每日一次口服投予 1,000 毫克 (4 顆 250 毫克錠)，合併每日一次口服投予 prednisone 或 prednisolone 5 毫克。

ZYTIGA[®] 必須空腹服用。

服用 ZYTIGA[®] 前應至少 2 小時不可進食，服用 ZYTIGA[®] 後亦應至少 1 小時不可進食。本錠劑應整顆以水送服。請勿壓碎或嚼碎本錠。

- **台灣衛福部適應症**

ZYTIGA[®] 是一種 CYP17 抑制劑，與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療

1. 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療者。
2. 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。
3. 新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌的成年男性，且與雄性素去除療法併用。

- **健保給付規範**

1. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者。若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用。申請時需另檢附：I. 用藥紀錄 (證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)、II. 三個月內影像報告證明無臟器轉移。
2. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2) 且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者

- **藥品簡介**

攝護腺癌病患發生腫瘤轉移且已產生去勢抗性(mCRPC)時，傳統的治療方法為提供化學治療，然而當疾病隨後進入惡化進展階段時，並無有效安全的治療藥物可以改善病患存活期。ZYTIGA[®] (Abiraterone Acetate) 250mg/tab; 中文品名:澤珂，為治療晚期轉移性攝護腺癌新藥。目前本藥品已有健保給付規範，於事前審查通過後可以使用，每三個月需再次申請。

目前歐美等 83 個國家已核可 ZYTIGA[®] 使用。許多先進國家攝護腺癌治療指引亦將其納入建議處方。ZYTIGA[®] 治療反應與耐受度良好，可以顯著改善病患之臨床症狀及延長存活期，另外一天一次的口服劑型使用方便，可以提供病患除了支持性療法外一個有效安全的治療方式。

● 副作用處理方式

礦物皮質激素過多所引發的高血壓、低血鉀及體液滯留

臨床表徵及發生率	處理方式
ZYTIGA [®] 的 CYP17 抑制作用會促使礦物皮質激素濃度升高，並可能因而導致高血壓、低血鉀和體液滯留。在兩項隨機分組的臨床試驗中，使用 ZYTIGA [®] 治療的患者有 2% 發生第 3-4 級的高血壓，有 4% 發生第 3-4 級的低血鉀，有 1% 發生 3-4 級的水腫。	和皮質類固醇併用可抑制促腎上腺皮質激素 (ACTH) 的活性，從而降低這些不良反應的發生率與嚴重度。對既有疾病可能會因血壓升高、低血鉀或體液滯留而惡化的患者，如患有心臟衰竭、最近曾發生心肌梗塞或患有心室心律不整的患者，治療時應謹慎。對有心血管疾病病史的患者，使用 ZYTIGA [®] 時應謹慎。對左心室射出分率 < 50%、或紐約心臟協會 (NYHA) 第 III 或第 IV 級心臟衰竭或 NYHA 第 II 至第 IV 級心臟衰竭之患者使用 ZYTIGA [®] 的安全性尚未獲得確立。應至少每月監測一次患者是否出現高血壓、低血鉀及體液滯留的現象。 在使用 ZYTIGA [®] 治療之前與治療期間應使高血壓獲得控制並矯正低血鉀的問題。

腎上腺皮質功能不全

臨床表徵及發生率	處理方式
在兩項隨機分組的臨床試驗中，有 0.5% 使用 ZYTIGA [®] 的患者及 0.2% 使用安慰劑的患者發生腎上腺功能不全的反應。	應小心監視患者是否出現腎上腺皮質功能不全的症狀及徵兆，特別是停用 prednisone、降低 prednisone 之劑量或面臨異常壓力的患者。在使用 ZYTIGA [®] 治療的患者中，腎上腺皮質功能不全的症狀與徵兆可能會被礦物皮質激素過多的相關不良反應所遮蔽。如果臨床顯示有必要，

	應進行適當的檢驗，以確認腎上腺皮質功能不全的診斷。在出現壓力狀態之前、期間及之後，可視需要提高皮質類固醇的劑量。
--	--

肝毒性

臨床表徵及發生率	處理方式
<p>在兩項隨機分組的臨床試驗中，接受 ZYTIGA[®] 治療的患者有 4% 出現第 3 或第 4 級 ALT 或 AST 升高的現象（至少 5 倍 ULN），且通常都是發生於開始治療後的最初 3 個月期間。治療前即有 ALT 或 AST 升高現象的患者要比開始治療時之檢驗值正常的患者容易出現肝功能檢驗值升高的現象。接受 ZYTIGA[®] 的患者有 1% 因肝臟酵素升高而停止治療。並無任何與 ZYTIGA[®] 明確相關的死亡病例是肝毒性事件所致。</p>	<p>● 肝功能不全初始治療劑量調整：</p> <p><u>輕度肝功能不全(Child-Pugh Class A)：</u> 不需調整劑量。</p> <p><u>中度肝功能不全(Child-Pugh Class B)：</u> 應將 ZYTIGA[®] 的建議劑量降低至 250mg 每日一次。所達到的濃度曲線下面積（AUC）預期會和在肝功能正常並每日投予一次 1,000 mg 之患者中所見的 AUC 相當。開始治療前應先監測 ALT、AST 及膽紅素，並於第一個月治療期間每週監測一次，然後在接下來的兩個月治療期間每兩週監測一次，之後亦應每月監測一次。 治療前併有中度肝功能不全的患者如果出現 ALT 及（或）AST 升高超過正常值上限（ULN）之 5 倍，或總膽紅素升高超過 3 倍 ULN 的現象，則應停用 ZYTIGA[®]。</p> <p><u>重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)：</u> 不建議使用 ZYTIGA[®]。</p> <p>● 治療期間發生肝毒性之劑量調整： 對在使用 ZYTIGA[®] 治療期間發生肝臟毒性反應 (ALT 及 (或) AST 超過 5 倍 ULN 或總膽紅素超過 3 倍 ULN) 的患者，應中斷使用 ZYTIGA[®] 治療。在肝功能檢驗的結果回復到患者的基礎值，或 AST 與 ALT 低於或等於 2.5 倍 ULN 且總膽紅素低於或等於 1.5 倍 ULN 之後，或可以較低的劑量 (750 mg 每日一次) 重新開始治療。 對重新開始治療的患者，在最初 3 個月期</p>

間應至少每兩週監測一次血清轉胺酶及膽紅素，之後亦應每月監測一次。如果在 750 mg 每日一次的劑量下還是出現肝毒性，在肝功能檢驗的結果回復到該患者的基礎值，或 AST 與 ALT 低於或等於 2.5 倍 ULN 且總膽紅素低於或等於 1.5 倍 ULN 之後，重新開始治療時可能要將劑量降低至 500mg 每日一次。

如果在將劑量降低至 500mg 每日一次之後還是出現肝毒性，則應停止使用 ZYTIGA[®] 治療。

商品名：Xtandi® (安可坦®)

學名：Enzalutamide

使用方式：4 粒 40mg 軟膠囊，一天一次口服。

台灣衛福部適應症：

1. 轉移性荷爾蒙敏感性前列腺癌，與雄性素去除療法併用。(新適應症申請中)
2. 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌。
3. 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。
4. 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。

健保給付規範(Enzalutamide 與 Abiraterone 相同，但 Abiraterone 必須與 prednisone 或 prednisolone 併用)：

1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀(ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：
 - (1) 若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌(CRPC)，且葛里森分數(Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。
 - (2) 申請時需另檢附：
 - I. 用藥紀錄(證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。
 - II. 三個月內影像報告證明無臟器轉移。
2. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2) 且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。
3. 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
 - (1) 申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。
 - (2) 申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。
4. 去勢抗性前列腺癌(CRPC)病患若於化學治療前先用過 enzalutamide，當化學治療失敗後不得再申請使用 enzalutamide。
5. 本品與 abiraterone 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。
6. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。

藥品簡介

在過去，攝護腺癌病人的疾病一旦進展到轉移性去勢抗性的階段 (mCRPC) 時，除了化學治療之外，並無其他治療選項能提供臨床療效，近年來隨著新一代荷爾蒙藥物的問世，提供了這個族群的病人治療新曙光。新一代荷爾蒙藥物 Enzalutamide 在臨床上已經證實無論在化療前或化療後，都能夠提供 mCRPC 病人整體存活率(OS)與無疾病惡化存活期(PFS)的顯著療效，而臨床醫師與病人所關注的 PSA 控制，Enzalutamide 也在臨床試驗中展現了相當優異的 PSA 反應率。另外，由於作用機轉有別於其他新一代抗荷爾蒙藥物，Enzalutamide 無須併用類固醇，服用簡單，可在一天之中任何一個時間固定服用無需避餐，對於較多年長者的 mCRPC 病人來說，是方便的處方選擇。

Enzalutamide 透過阻斷雄性素受體及其轉位入細胞核、干擾 DNA 基因轉錄從而遏止癌細胞生長並誘導腫瘤萎縮死亡。根據 NCCN guidelines 2019 v4: Enzalutamide 適用於 mHSPC、nmCRPC、mCRPC。無論轉移與否，Enzalutamide 均能顯著延長存活期，其中在 nmCRPC 目前係指延長無轉移存活期(MFS, metastasis-free survival, OS data immature)。統合分析表明於 mHSPC (無論 high volume 或 low volume)、mCRPC (無論化療前或化療後)，在 OS、PFS、PSA 反應率皆較有機會優於當代藥物。



副作用處理方式

1. 無力疲勞的副作用分級及處理方式：

分級	情況		建議處置方式	
	疲勞感是否經由休息後緩解？	受限的活動能力	生活型態調整	劑量調整
Grade1	✓	不受限	 充分休息  多吃蔬菜、水果  增加運動量	無需調整
Grade2	✗	 上街購物  外出運動  家務維持	同上	若生活型態調整無效可減低劑量至120mg(3顆)或80mg(2顆)，之後再逐步調升治療劑量
Grade3	✗	 進食  沐浴  如廁	<ul style="list-style-type: none"> ● 暫停給藥一周或至症狀改善\leqGr2後，再恢復原劑量治療 ● 如有必要，可降低劑量(120mg或80mg)治療 	

試著做這些改善：

多喝水及營養均衡。

做和緩的伸展或肢體活動保持肌力增加協調平衡。

穿著防滑的鞋子。

生活必需品放在易拿取的地方。

Ref: 1.安可坦®中文仿單 2.CTCAE v5.0 2017

2.熱潮紅的分級及處理方式:

分級	情況	建議處置方式	
	生理狀況	生活型態調整	劑量調整
Grade1	<ul style="list-style-type: none"> 持續時間:3分鐘以內 感到溫暖,以及輕微不適 	無需調整	 降低體溫  穿著寬鬆衣物  保持空氣流通  放鬆 <small>(例:緩慢、深層的呼吸法)</small>
Grade2	<ul style="list-style-type: none"> 感到過熱,開始流汗想脫衣服 	若生活型態調整無效可減低劑量至120mg(3顆)或80mg(2顆),之後再逐步調升治療劑量	同上
Grade3	<ul style="list-style-type: none"> 感到非常熱,可能流過多汗導致衣物或床單必須進行更換 易怒、不舒服、感冒症狀  例:嘔吐	<ul style="list-style-type: none"> 暫停給藥一周或至症狀改善\leqGr2後,再恢復原劑量治療 如有必要,可降低劑量(120mg或80mg)治療 	

試著做這些改善:

保持房間涼爽。

多層式穿著,並且內層穿著排汗衣,比較舒服。

溫水洗澡。

可以準備毛巾在床邊,防止夜間大量流汗。

做可以讓自己放鬆心情的事。

如果您超重或肥胖,減肥可能有助於緩解熱潮紅。

避免攝取咖啡、茶、巧克力等含高咖啡因的食物。

Ref:

1. Cancer <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/hormone-deprivation-symptoms-men>

2.Prostate Cancer UK <https://prostatecanceruk.org/prostate-information/living-with-prostate-cancer/how-hormone-therapy-affects-you>

3.安可坦®中文仿單

3.高血壓的副作用分級及處理方式

分級	情況	建議處置方式
	血壓值	劑量調整
Grade 1	收縮壓 120-139 mmHg 或 舒張壓 80 - 89 mmHg	無需調整
Grade 2	收縮壓 140-159 mmHg 或 舒張壓 90 - 99 mmHg	若生活型態調整無效可減低劑量 120mg(3顆)或80mg(2顆),之後再逐步調升治療劑量
Grade 3	收縮壓 高於160 mmHg 或 舒張壓 高於100 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • 暫停給藥一周或至症狀改善 ≤Gr2後,再恢復原劑量治療 • 如有必要,可降低劑量(120mg 或80mg)治療
Grade 4	生命威脅	永久停藥

一般高血壓患者，血壓控制目標值為 140/90 mm/Hg。

如何避免高血壓？

控制體重。

減少用鹽，低油多蔬菜飲食。

減少喝酒。

定期做血壓的檢查。經常量血壓。

保持心情愉快，情緒平和。

Ref:

1. CTCAE v5.0 2017

2.安可坦®中文仿單

3.衛生福利部國民健康署 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1463>

4. 頭痛的副作用分級及處理方式

分級	情況	建議處置方式	
	受限的活動能力	生活型態調整	劑量調整
Grade1	不受限	 增加運動  放鬆 (例: 緩慢、深層的呼吸法)	無需調整
Grade2	 上街購物  外出運動  家務維持	同上	若生活型態調整無效可減低劑量至120mg(3顆)或80mg(2顆), 之後再逐步調升治療劑量
Grade3	 進食  沐浴  如廁	<ul style="list-style-type: none"> • 暫停給藥一周或至症狀改善\leqGr2後, 再恢復原劑量治療 • 如有必要, 可降低劑量(120mg或80mg)治療 	

試著做這些改善:

足夠的休息

營養均衡。

降低壓力

Ref:

1. 安可坦®中文仿單

2. Cancer.Net

<https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/headaches>

3. CTCAE v5.0 2017

商品名：鐳治骨® 注射液 (Xofigo® solution for injection)

學名：Radium-223

藥品特性

1. 每小瓶含有 6 mL 溶液，於參照日期時，每 mL Xofigo 溶液含有 1100 kBq 鐳-223 二氯化物(Radium-223 dichloride)，相當於含 0.58 ng 鐳-223。
2. 鐳-223 為 α 粒子放射，半衰期為 11.4 天。
3. 藥品排出體外的主要路徑為不經肝膽由糞便排除，少數由尿液排除。因此處理接觸到病人體液的物質(例如衣物，床單，馬桶)時應特別小心。

台灣衛福部適應症

用於治療去勢抗性攝護腺癌(castration-resistant prostate cancer)病人，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者。

健保給付規範

限用於治療去勢抗性攝護腺癌(castration-resistant prostate cancer)病患，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者，且病人須符合下列三項條件：

1. 患者須合併有症狀之骨轉移且骨轉移 \geq 2 處
2. 每位患者最高使用六個療程
3. 須經事前審查核准後使用，申請時需檢附：
 - (1) .用藥紀錄(證明為有症狀的骨轉移、需常規使用止痛藥物)
 - (2) .三個月內影像報告證明骨轉移 \geq 2 處
 - (3) .三個月內影像報告證明無臟器轉移
4. 不得合併使用 abiraterone、enzalutamide 及其他治療因惡性腫瘤伴隨骨骼事件之藥品，如 denosumab、bisphosphonates 等。

劑量與給藥方式

Xofigo 的劑量療程為每公斤體重給予 55 kBq 的放射活性，每隔 4 週給予，共 6 劑注射。

尚未針對注射 Xofigo 超過 6 劑的安全性與療效進行研究。

Xofigo 供靜脈注射使用。必須以緩慢注射(通常為 1 分鐘)的方式給藥。

Xofigo 應於合格醫師為病人評估後，由處理放射性藥物的合格人員在指定的臨床場所進行給藥。

禁忌症

Xofigo 的使用上並無已知的禁忌症。

特殊警語與使用注意事項

併用 Abiraterone 和 Prednisone/Prednisolone 增加骨折及死亡。於臨床試驗以外，Xofigo 不建議與 abiraterone acetate 加上 prednisone(或 prednisolone)之療程合併使用

骨髓抑制

接受 Xofigo 治療的病人中曾有骨髓抑制的通報，特別是血小板減少症、嗜中性白血球減少症、白血球減少症及全血球減少症

克隆氏症與潰瘍性結腸炎

尚未在克隆氏症與潰瘍性結腸炎病人中針對 Xofigo 的安全性與療效進行研究。在急性發炎性腸道疾病病人中，只有在仔細評估效益/風險後才應投予 Xofigo 治療。

脊髓壓迫

在未治療而即將發生或已確認為脊髓壓迫的病人中，應於開始或重新開始 Xofigo 治療前依臨床所需完成標準照護治療。

骨折

在骨折病人中，應於開始或重新開始 Xofigo 治療前完成骨折的骨科固定。

顎骨壞死

在接受雙磷酸鹽藥物與 Xofigo 治療的病人中，無法排除有顎骨壞死(ONJ)風險增加的情況。

繼發性惡性腫瘤

Xofigo 會增加病人長期累積的整體放射線暴露量。於臨床試驗中，長達 3 年的追蹤期間並無 Xofigo 誘發癌症的案例通報。

賦形劑

依據給藥體積，本藥品每次劑量可能含有高達 2.35 mmol (54 mg)的鈉。對控制鈉飲食的病人應考量到這點。

注意事項

鐳治骨尚未針對生殖力和胚胎毒性進行試驗，根據動物試驗，Xofigo 產生的放射線可能有造成生殖力不良反應的潛在風險，男性病人在治療前應尋求關於精子保存的醫學建議。

由於有放射線對精子生成的潛在影響，應告知男性病人於 Xofigo 治療期間以及治療後 6 個月內使用有效的避孕方式。Xofigo 不適用於女性病人。

副作用

在接受放射鐳治療的病人中非常常見($\geq 1/10$)的副作用為腹瀉、噁心、嘔吐、血小板減少症。

常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$) 的副作用為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、全血球減少症、注射部位反應，例如：皮膚發紅、疼痛和腫脹。

棄置與其他處理的特殊注意事項

Xofigo 的使用方式應同時符合放射安全及藥物品質規定。應採取適當的無菌預防措施。

應只經由合格人員於專門指定的臨床場所收取、使用及給予放射性藥物。其收取、儲存、使用、移轉及棄置均應遵照政府主管機關的規定和/或取得適當許可。詳細產品資訊請參考衛生署核准之產品說明書

商品名：XGEVA

學名:Denosumab

作用機轉：

XGEVA 會與 RANKL 結合，RANKL 是一種對蝕骨細胞(會產生骨溶蝕作用的細胞，進而調節鈣從骨頭的釋出)之形成、功能與存活極為重要的穿膜蛋白或可溶性蛋白。當實質腫瘤發生骨轉移的情況，蝕骨細胞的活性因 RANKL 的刺激而升高，乃是發生骨骼病變的主要媒介因素；XGEVA 可阻止 RANKL 活化其接受體，亦即蝕骨細胞、其前驅物以及類似蝕骨細胞之巨細胞表面上的 RANK。

使用方式：

XGEVA(120 毫克/1.7 毫升)建議每 4 週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射 120 毫克。

XGEVA 只能由皮下注射(SC)路徑給藥，不能以靜脈注射(IV)、肌肉注射(IM)與皮內注射(ID)方式施打。

台灣衛福部適應症：

- 1.實質腫瘤骨轉移：XGEVA 適用於實體腫瘤已有骨轉移之成人病患，預防發生骨骼相關事件。使用限制 XGEVA 並不適用於預防多發性骨髓瘤患者發生骨骼相關事件。
- 2.骨巨細胞瘤：XGEVA 適用於治療其骨巨細胞瘤無法以手術切除或手術切除可能導致重症 (severe morbidity)的成人和骨骼發育成熟之青少年患者。
- 3.惡性高血鈣症：XGEVA 適用於治療雙磷酸鹽類藥物難治之頑固型惡性高血鈣症。

台灣健保給付標準：

限用於乳癌、前列腺癌及肺癌併有蝕骨性骨轉移之病患。

副作用及處理方式：

副作用	預防或處理方式
低血鈣症(18%) 嚴重低血鈣症(3%)	在開始使用 XGEVA 治療之前，若發現既有低血鈣症應治療。 衛教病人低血鈣症的症狀，包括皮膚感覺異常、肌肉僵硬、抽搐、痙攣或抽筋。 在以 XGEVA 治療期間，特別是在開始治療後最初的幾個星期，應監測血鈣濃度，並視需要補充鈣、鎂及維生素 D。 而嚴重腎功能不全(肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘及/或正在接受透析治療)的患者應監測血鈣濃度並補充鈣質與維生素 D。

<p>顎骨壞死(ONJ) (在第一年，以患者-年校正之確診 ONJ 發生率為 1.1%，第二年為 3.7%，之後每一年為 4.6%。)</p>	<p>在開始使用 XGEVA 治療之前及使用 XGEVA 治療期間，應定期進行口腔檢查，並採取適當的口腔預防措施。應囑咐患者保持良好的口腔衛生習慣。</p> <p>衛教病人顎骨壞死的症狀：顎骨、口腔或牙齒疼痛、麻木、腫脹或流出液體、或者牙科手術後口腔或顎骨持續疼痛或傷口癒合緩慢。如有上述症狀請病人盡早至牙醫或口腔外科就醫。</p> <p>使用 XGEVA 治療期間應避免進行侵入性的牙科處置。若要執行侵入性的牙科處置，應考慮暫時中止 XGEVA 治療。</p> <p>在使用 XGEVA 期間疑似發生或確定發生 ONJ 的患者應接受牙醫師或口腔外科醫師的照護。對此類患者，以大範圍的牙科手術來治療 ONJ 可能會使病情更加惡化。主治醫師的治療判斷，應依據個別患者的風險與效益評估，做出治療計劃。</p>
<p>低磷酸鹽血症(32%) 嚴重低磷酸鹽血症(15.4%)</p>	<p>衛教病人嚴重低磷酸鹽血症的症狀：肌肉無力、神經感覺異常、意識紊亂，以及早就醫。</p> <p>在以 XGEVA 治療期間，應監測血磷濃度。</p> <p>和低血鈣症並存的低磷酸鹽血症應先治療低血鈣症，然後再依照治療指引治療低磷酸鹽血症。</p>
<p>疲倦無力(45%)</p>	<p>衛教病人可能發生症狀。</p>
<p>噁心(31%)、腹瀉(20%)</p>	<p>衛教病人可能發生症狀，止吐藥物給予，補充水分電解質。</p>

其他曾經報告過但發生率較低的副作用

過敏：反應可能包括低血壓、呼吸困難、上呼吸道水腫、嘴唇腫、起疹、搔癢及蕁麻疹。當發生過敏或其他具臨床意義之過敏反應，應給予適當的治療及永久停用 XGEVA 治療

非典型股骨轉子骨下骨折和股骨骨幹骨折：應囑咐患者，在使用 XGEVA 治療期間，如果大腿、髖部或腹股溝出現新的或異常的疼痛現象，應立即向醫師通報。對任何出現大腿或腹股溝疼痛症狀的患者，都應懷疑可能是發生非典型骨折，並應進行評估，藉以排除是不完全性股骨骨折的可能性。對發生非典型股骨骨折的患者，也應評估對側下肢是否出現骨折的症狀與徵兆。在進行風險/效益評估之前，應考慮視個人狀況停止使用 XGEVA 治療。

- **商品名**

FIRMAGON 輔美康注射劑 80 毫克

FIRMAGON 輔美康注射劑 120 毫克

- **學名**

Degarelix (地加瑞克)

- **使用方式**

第一個月，起始劑量 240mg，皮下注射兩次，每次 120mg

後續治療，維持劑量 80mg，皮下注射一次，每次 80mg

第一次維持劑量應在初始劑量一個月後開始。

- **台灣衛福部適應症**

成年男性晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌

- **健保給付規範**

限用於成年男性晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌患者

- **藥品簡介**

Degarelix 是一種選擇性促性腺激素釋放激素阻斷劑 (GnRH blocker)，它可以競爭的及可逆的與腦下垂體的促性腺激素釋放激素(GnRH)受體結合，迅速的降低促性腺激素、黃體激素 (LH) 和濾泡激素 (FSH) 的釋放，從而減少睪丸分泌睪固酮 (T)。已知前列腺癌對雄激素敏感，並對雄性激素阻斷治療有良好反應。**Degarelix 已列入國際臨床指引，包括 NCCN 及 EAU 等。**

Degarelix (FIRMAGON®) 是一種新型 GnRH 拮抗劑 (GnRH antagonist)，截然不同於現有 GnRH agonist，為一個獨特創新之作用機轉。

Degarelix 與 GnRH agonist 相比，無論是在攝護腺特異抗原無疾病惡化存活率或是在病患總存活率方面，Degarelix 均提供了更好的疾病控制效果。根據歐洲泌尿外科學會臨床指引(EAU)，對於 M1 病患、特別是那些可能會發生脊髓壓迫或膀胱出口阻塞的病人，應使用 GnRH antagonist。

安全性數據方面，Degarelix 治療的病人族群中，發生心血管疾病和骨骼肌肉的風險顯著較 GnRH agonist 低。

在美國進行的一項成本效益分析顯示 Degarelix 相對於 GnRH agonist 更具有藥物經濟學上的臨床效益。

方便性: 每月投與一次藥物，不需在治療前給予抗男性荷爾蒙

● 副作用處理方式

潮熱和體重增加

臨床表徵及發生率	處理方式
使用 FIRMAGON® 治療最常見的不良反應是由於睪固酮抑制導致的生理學變化，包括潮熱和體重增加（在接受治療 1 年時間內，報告分別有 25%和 7%）	保持適度的運動及健康的飲食

注射部位的不良反應主要是疼痛和紅斑

臨床表徵及發生率	處理方式
注射部位的不良反應主要是疼痛和紅斑，分別佔病例數的 28%和 17%。較少出現的不良反應有腫脹（6%）、硬結（4%）和結節（3%）。這些通常發生在初始劑量治療時。而以維持劑量 80mg 治療時，這些反應的發生率為：每 100 次注射中，有 3 次疼痛，少於 1 次的紅斑、腫脹、結節和硬結。這些不良反應大多數是短暫及屬輕度至中度強度，並且很少導致治療中斷（<1%）。	注射部位如有出現疼痛、紅腫或異物感，可以局部冰敷或使用止痛藥舒緩。避免搓揉注射部位或施加壓力。

- **商品名**

ZOLADEX 諾雷德持續性注射劑(3.6 mg Depot)

ZOLADEX 諾雷德持續性注射劑 10.8 公絲(10.8 mg Depot)

- **學名**

Goserelin Acetate

- **使用方式**

成年男性(包括老人)：

I. 在前腹壁施以 Zoladex 3.6 mg Depot 皮下注射，每 28 日一次。

II. 在前腹壁施以 Zoladex LA 10.8 mg depot 皮下注射，每 12 週一次。

劑量調整：

腎功能不良(impairment)的病人無需調整劑量。

肝功能不良(impairment)的病人無需調整劑量。

- **台灣衛福部適應症**

攝護腺癌

- **健保給付規範**

本類藥品限用於前列腺癌

- **藥品簡介**

Zoladex 是 Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)之合成類似劑。長期使用 Zoladex 可抑制腦下垂體分泌黃體激素(LH)，而使男性之睪丸酮(testosterone)血中濃度降低。Zoladex 與其他 LHRH 類似劑一樣，會在給藥初期造成 testosterone 血中濃度暫時性的升高。男性患者在最初給藥後約 21 日左右，血中 testosterone 會降到與去勢手術後相當的濃度範圍內，並在以後持續每 4 週一次 Zoladex 3.6 mg Depot 皮下注射或是每 12 週一次 Zoladex LA 10.8 mg depot 皮下注射，維持此低濃度。這種抑制可使大部分病人之攝護腺腫瘤萎縮及症狀改善。

- **警語及注意事項**

I. 施以 Zoladex 時須注意鄰近於前腹壁下方之腹膜覆蓋下腹壁動脈(inferior epigastric artery)及其分支。

II. 針對具有低身體質量指數(body mass index, BMI)或是接受抗凝血藥物治療的病人施以 Zoladex 時應格外小心。

- III. 對於有發展為輸尿管阻塞或脊髓壓迫的危險性男性病患群，在使用 Zoladex 時需仔細考慮，並於第一個月的療程中注意觀察。若發生脊髓壓迫或因輸尿管阻塞而引起之腎損傷，則應針對這些併發症給予適當的治療。
- IV. 由初步的研究數據建議男性合併使用 biphosphonate 和 LHRH 協同劑可減少骨骼礦物質的流失。
- V. 曾觀察到男性使用 LHRH 協同劑會減低血糖耐受度。此結果可能會呈現糖尿病或已患有糖尿病之病人血糖無法控制。因此應考慮進行血糖監測。
- VI. 高血糖和糖尿病：曾有報告指出，GnRH 促進劑類藥品可能會增加男性病人發生高血糖或發展出糖尿病之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並控制病人之血糖。
- VII. 心血管疾病：曾有報告指出，GnRH 促進劑類藥品可能會增加男性病人發生心臟猝死、中風或心肌梗塞之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並控制病人心血管疾病之發生。

● 常見副作用及處理方式

臨床表徵及發生率	處理方式
性慾減退、熱潮紅、多汗症(≥10%)	這些藥理作用很少需要停止 Zoladex 治療。
血壓異常(1~10%)	這些可能表現為低血壓或高血壓，偶爾見於使用 Zoladex 的患者。這些改變通常是暫時性的，不論繼續以 Zoladex 治療或停藥後，皆可解除之。這些改變極少需要醫療的介入，包括停用 Zoladex 等。
皮疹(1~10%)	通常是輕微的皮疹，往往不需要停藥即可復原。
骨骼疼痛(1~10%)	攝護腺癌病人在給藥初期，骨骼疼痛的情況可能會暫時加重，可依症狀給予適當治療。

● 藥物過量之處理

在人體過量之經驗有限。不小心過早再給予 Zoladex 或給予較高劑量之案例，並未發現臨床上相關之不良反應。於動物試驗中，較高劑量的 Zoladex 除了對性荷爾蒙濃度和生殖道所想要的治療作用外，並無其他作用。若有過量情況發生，請依症狀治療之。

- **商品名**

Leuplin Depot 柳菩林一個月持續性藥效皮下注射劑 (1M® 3.75mg)

Leuplin Depot 柳菩林三個月持續性藥效皮下注射劑 (3M® 11.25mg)

- **學名**

Leuprorelin

- **使用方式 (前列腺癌病人)**

每 4 週皮下注射 Leuprorelin acetate 3.75mg 一次。

每 12 週皮下注射 leuprorelin acetate 11.25mg 一次

- **台灣衛福部適應症**

前列腺癌舒緩治療、子宮內膜異位、中樞性早熟症、因子宮肌瘤引起之經血過多及貧血而預計進行手術切除者、停經前乳癌。

- **健保給付規範**

1. 本類藥品限用於前列腺癌、中樞性早熟、子宮內膜異位症及停經前(或更年期前)之乳癌病例。

2. 本類製劑用於中樞性早熟、乳癌及子宮內膜異位症病例需經事前審查核准後使用。

- **藥品簡介**

Leuprorelin acetate 為高活性的 LH-RH 同族體，具有強力的腦下垂體—性腺機能抑制作用，其理由是 Leuprorelin acetate 與 LH-RH 相比較時，對蛋白質分解酵素的抵抗性較強，同時，前者對 LH-RH 接受體具有高的親和性。再者，因為本劑是緩釋性製劑，可將 Leuprorelin acetate 連續地釋出至血中，有效地導致卵巢及睪丸的反應性降低，顯示優異的腦下垂體—性腺機能抑制作用。

- **副作用**

潮熱感、頭痛、失眠、眩暈、發汗。

- **交互作用**

併用性荷爾蒙製劑 Estradiol 同族體、Estrinol 同族體、結合型 Estrogen 製劑、estrogen 及 progesteron 的合併製劑、混合型性荷爾蒙等，本藥藉由抑制性荷爾蒙的分泌，而產生治療效果，因此，投與性荷爾蒙製劑可能會降低本藥的治療效果。

- **禁忌**

對本劑的成分或合成性 LH-RH 及 LH-RH 同族體曾發生過敏症者請勿投與本劑。

- **警語**

1. 高血糖和糖尿病:曾有報告指出， GnRH 促進劑類藥品可能會增加男性病人發生高血糖或發展出糖尿病之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並控制病人之血糖。
2. 心血管疾病:曾有報告指出， GnRH 促進劑類藥品可能會增加男性病人發生心臟猝死、中風或心肌梗塞之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並控制病人心血管疾病之發生。

- **商品名**

Eligard 癌立佳持續性藥效皮下注射劑 22.5 毫克

- **學名**

Leuprorelin acetate

- **使用方式 (前列腺癌病人)**

Eligard 22.5 毫克每 3 個月皮下注射一次。

- **台灣衛福部適應症**

用於晚期前列腺癌紓解治療，以及與放射治療併用於高風險的局部和局部晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌治療。

- **健保給付規範**

無特殊規定。

- **藥品簡介**

Leuprorelin acetate 是合成的第九胜肽天然促性腺激素釋放激素作用劑，持續地投與會抑制腦下垂體分泌促性腺激素，抑制男性睪丸類固醇的生成。這種抑制作用在停藥後可以回復；然而此種作用劑的效力比天然的荷爾蒙高，testosterone 濃度恢復的時間也因人而異。。

- **副作用**

最常見的不良反應是熱潮紅、噁心、身體不適、疲勞，以及注射部位短暫的局部刺激。

- **交互作用**

並沒有有關 Eligard 藥品交互作用的藥動學研究。Leuprorelin acetate 與其他藥品也沒有任何交互作用的報告。

- **禁忌**

Eligard 禁用於婦女和兒童以及對 leuprorelin acetate、其他 GnRH 作用劑、或本藥任何賦形劑過敏者。

- **警語**

- 正確的配製：本藥的準備、配製或投藥不正確可能會導致臨床的療效不足，在懷疑或已知處理錯誤的情況下，應評估 testosterone 濃度。

- 雄性激素去除療法可能延長 QT 間期:有 QT 間期延長的病史或危險因子的病人，及併用藥物可能延長 QT 間期的病人(見與其他藥品的交互作用和其他形式的交互作用)，醫師在開始使用 Eligard 之前，應評估效益風險比包括尖端扭轉型心搏過速(Torsade de pointes)的可能性。
- 心血管疾病：曾有男性使用 GnRH 作用劑而發生心肌梗塞、心臟猝死和中風風險增加的相關報告。根據報告的勝算比(odds ratios)，該風險是低的，當決定前列腺癌病人的治療時，該風險應該和心血管風險因子一起仔細評估。應該監測接受 GnRH 作用劑的病人，有無出現心血管疾病的任何徵狀或表徵且根據目前的臨床診療作業加以處置。
- 短暫 testosterone 驟升：像其他 GnRH 作用劑一樣，leuprorelin acetate 在治療的第一週，會使 testosterone、dihydrotestosterone 及酸性磷酸酶的血清濃度短暫上升。病人的症狀可能會惡化或出現新的症狀，包括骨痛、神經病變、血尿、輸尿管或膀胱出口阻塞(見不良反應)。應於開始治療的最初數週內，密切觀察是否出現這些症狀，應給予適當處理，通常繼續治療後，這些症狀便會消失。應該考慮在開始 leuprorelin 治療的前 3 天，另外投與適當的抗雄性激素藥品，並在治療的最初 2 到 3 週持續投與。已有報告指出，可以預防血清 testosterone 在初期上升的後遺症。
- 手術去勢後，Eligard 不會使男性病人血清中 testosterone 的濃度進一步下降。
- 骨質密度：在醫學文獻中，男性接受睪丸切除術或 GnRH 作用劑治療後曾有骨質密度降低的報告。
- 腦下垂體中風：在上市後監視期中，使用 GnRH 作用劑後曾有發生腦下垂體中風(pituitary apoplexy)的罕見病例報告。腦下垂體中風大多發生在投與第一劑的 2 週內，有些病例發生在投與後一小時內。腦下垂體中風的症狀是突發性頭痛、嘔吐、視覺變化、眼部肌肉麻痺、精神狀態改變，有時出現心血管衰竭。發生腦下垂體中風時，需要立即就醫。
- 高血糖和糖尿病：曾有報告指出，GnRH 作用劑類藥品可能會增加男性病人

發生高血糖或發展出糖尿病之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並控制病人之血糖。

- 痙攣：不管有沒有誘發因子的病史，使用 leuprorelin acetate 的病人，曾有痙攣的上市後報告。痙攣要根據目前的臨床診療作業加以處置。
- 其他事件：使用 GnRH 作用劑曾有發生輸尿管阻塞和脊椎壓迫(可能導致癱瘓，伴隨有或沒有致命性併發症)的病例報告。如果發生脊椎壓迫或腎功能不全，應開始著手這些併發症的標準治療。
- 脊椎和/或腦轉移的病人，以及尿路阻塞的病人，在治療最初幾週應密切監測。

三、腎細胞癌標靶治療藥品

商品名：Sutent

學名：Sunitinib

藥品給付規定：

9.31.Sunitinib (如 Sutent)：(98/2/1、98/5/1、99/1/1、99/2/1、101/5/1、102/1/1、104/12/1)

1.腸胃道間質腫瘤：

(1)限用於以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤(99/2/1)。

(2)若使用本藥品出現疾病惡化或無法忍受其副作用，不得替換使用 imatinib 治療(99/2/1)。

(3)需經事前審查核准後使用，送審時須檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效之證明。
(98/5/1) (99/2/1)

2.晚期腎細胞癌：(99/1/1)

(1)可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，即病理上為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)。

(2)無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。

(3)需檢送影像資料，每三個月評估一次。(104/12/1)

(4)病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。

3.進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患，須同時符合下列條件：(101/5/1)

(1)符合 WHO 2010 分類方式之 G1 or G2 胰臟神經內分泌瘤。

(2)於一年內影像檢查證實有明顯惡化者。

(3)不可合併使用化學治療或相關標靶藥物。(102/1/1)

(4)經事前專案審查核准後使用，且需每 3 個月評估一次。

適應症與用途：

- 1.腸胃道間質腫瘤 (GIST)， SUTENT 適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤(GIST)。
- 2.晚期腎細胞癌 (RCC)， SUTENT 適用於治療晚期或轉移性腎細胞癌[病理上為亮細胞癌 (clear cell carcinoma)]。
- 3.胰臟神經內分泌腫瘤 (pNET)， SUTENT 適用於進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患。

使用方式：

1. 建議劑量

SUTENT 用於胃腸道間質腫瘤(GIST)及晚期腎細胞癌(RCC)的建議劑量是 50 mg 口服，每天一次，按照治療 4 週接著停藥休息 2 週的時間表給藥(時間表 4/2)。SUTENT 可以隨餐服用，亦可空腹服用。根據台灣泌尿腫瘤醫學會建議，臨床醫師考量副作用的忍受度前提下，可以考慮治療 2 週接著停藥休息 1 週的療程。

胰臟神經內分泌腫瘤 (pNET) 的建議劑量用於胰臟神經內分泌腫瘤 (pNET) 的建議劑量是 37.5 mg 口服，每天一次，且沒有停藥期。

2. 劑量調整

建議依照個人的安全性與耐受性，以每次增減 12.5 mg 來調整劑量。在 pNET 第三期臨床試驗中，最高使用劑量是每天 50 mg。

	GIST 與 RCC	pNET
與 CYP3A4 強抑制劑併用	最低劑量 37.5 mg/天	最低劑量 25 mg/天
與 CYP3A4 誘發劑併用	最高劑量 87.5 mg/天	最高劑量 62.5 mg/天

副作用處理方式：

副作用	對應措施
肝毒性	➤ 在開始治療前、每個療程期間、以及有臨床需要時進行肝功能監測(ALT、AST、膽紅素)。

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 發生第 3/4 級肝臟不良事件時，應暫時停用 SUTENT，若無任何解決方案應停用本藥 ➤ 如果後續肝功能檢查結果仍有嚴重的變化，或出現其它肝臟衰竭的徵兆，請勿重新使用 SUTENT ➤ 對 ALT 或 AST>2.5 倍 ULN 或因發生肝臟轉移而>5.0 倍 ULN 的患者，使用本品的安全性尚未確立
心血管事件	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 若有鬱血性心衰竭(CHF)的臨床表現，建議停用 SUTENT。 ➤ 心室射出分率<50%且比基線值減少>20%的患者，應中斷治療，且/或降低 SUTENT 的劑量
QT 間期延長與 Torsade de Pointes	<ul style="list-style-type: none"> ➤ SUTENT 被證實會以與劑量相關的方式延長 QT 間期，以致發生心室性心律不整(包括 Torsade de Pointes)的風險增加 ➤ 對於有 QT 間期延長病史的患者，正在服用抗心律不整藥、或者原本已有相關心臟疾病、心搏徐緩、或電解質障礙的患者，應小心使用 SUTENT ➤ 使用 SUTENT 時，應考慮定期監測治療中的心電圖和電解質(鎂、鉀)
高血壓	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 應對患者做高血壓監測，需要時以標準降血壓療法治療。 ➤ 如發生嚴重的高血壓，建議暫停使用 SUTENT，待高血壓受到控制之後，再重新開始治療
出血事件	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 臨床評估應該包含一系列的全血球計數(CBCs)和理學檢查
腫瘤溶解症候群 (TLS)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 治療前已有高腫瘤負擔(high tumor burden)的患者，在臨床需要時，應密切監測及治療
血栓性微血管病變 (TMA)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 發生 TMA 的患者，請停用 SUTENT ➤ 應告知患者在進行 SUTENT 治療期間，可能會出現血栓性微血管病變的徵兆與症狀。 ➤ 應建議患者若有血栓性微血管病變的徵兆與症狀發生，須立刻告知其醫療專業人員 ➤ 停止治療後，曾觀察到 TMA 之影響的恢復
蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 監測患者是否發生蛋白尿或出現蛋白尿惡化的現象 ➤ 治療期間應進行基準點與定期尿液檢查，臨床上若有需要時，應追蹤測量 24 小時尿蛋白 ➤ 24 小時尿蛋白≥3 公克的患者，應暫時停用 SUTENT 並降低劑量 ➤ 若患者有腎病症候群，或降低劑量後仍重複出現 24 小時尿蛋白

	<p>≥3 公克，應停用 SUTENT</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 出現中至重度蛋白尿的患者繼續使用 SUTENT 治療的安全性，目前尚未進行過系統性的評估
皮膚毒性	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 若有 SJS、TEN 或 EM 的病徵或症狀出現 (例如皮疹惡化，伴有水泡或黏膜病灶)，應停止 SUTENT 治療 ➤ 若診斷疑似 SJS 或 TEN，則不得再次使用 SUTENT 治療 ➤ 若出現壞死性筋膜炎，應停止使用 Sutent 治療 ➤ 建議患者若有嚴重皮膚反應發生，須立刻告知其醫療專業人員
甲狀腺功能障礙	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 建議對於開始使用 SUTENT 的患者作基線實驗室檢查測量甲狀腺功能 ➤ 對於甲狀腺機能低下或甲狀腺機能亢進的患者，應進行標準治療。 ➤ 建議在使用 SUTENT 治療期間，密切觀察患者是否有甲狀腺功能障礙的表徵與症狀，包括甲狀腺機能低下、甲狀腺機能亢進與甲狀腺炎 ➤ 患者出現疑似甲狀腺功能障礙的表徵與症狀時，應以實驗室檢查監測甲狀腺功能，並進行標準治療
低血糖	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 已知與症狀性低血糖有關 ➤ 使用 SUTENT 治療期間和停止治療後，應定期檢查血糖濃度 ➤ 應告知患者若有嚴重低血糖的徵兆或症狀發生，須立刻告知其醫療專業人員
顎骨壞死 (ONJ)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 患者在接受 SUTENT 治療期間，伴隨暴露於其他風險因子，如；雙磷酸鹽或牙科疾病，可能會增加顎骨壞死的風險 ➤ 在患者接受 SUTENT 治療前，應考慮牙科檢查與預防性牙科處置。 ➤ 當患者在 SUTENT 治療進行時，避免治療前或治療中服用雙磷酸鹽類藥物或接受侵入性牙科手術
傷口癒合	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 建議將接受重大手術的患者暫時中斷 SUTENT 治療 ➤ 重大手術之後，依據術後恢復情形的臨床判斷結果，決定是否重新開始使用 SUTENT 治療
腎上腺功能	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 對於有諸如外科手術、外傷或嚴重感染等壓力的患者，建議處方 SUTENT 的醫師監測腎上腺功能不全
實驗室檢查	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 接受 SUTENT 治療的患者，在每個治療週期開始時應該做含血小板計數之全血球計數檢查，以及血清生化檢查(包括磷酸鹽)

特殊人群的對應措施

特殊人群	對應措施
哺乳	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 應仔細評估使用 SUTENT 對哺乳母親的重要性，決定停止授乳或停止用藥
兒童	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 對兒童患者的安全性和有效性尚未確立
老年人	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 在年輕與年老的患者之間，安全性與療效結果並無整體差異。
肝功能不全	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 對輕、中度 (Child-Pugh A 或 B 類) 肝功能不全的患者，無須調整起始劑量 ➤ SUTENT 未在嚴重肝功能不全(Child-Pugh C 類)病人進行研究，因此嚴重肝功能不全的病人不建議使用。
腎功能不全	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 對輕~重度腎功能不全的患者，無須調整起始劑量 ➤ 後續應依據安全性與耐受性的表現來調整劑量
懷孕	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 懷孕用藥分級 D 級 ➤ SUTENT 抑制血管新生可能會對妊娠造成不良影響，患者若在懷孕期間使用本藥，或在接受本藥治療期間懷孕，必須告知其可能對胎兒造成的危險 ➤ 建議有生育能力的婦女在接受 SUTENT 治療期間應避免懷孕
藥物過量	<ul style="list-style-type: none"> ➤ SUTENT 過量的治療應該包含一般支持性療法，然而沒有特定的解毒劑。 ➤ 需要時，可催吐或洗胃以排除未吸收的藥品。

商品名：Torisel

學名：Temsirolimus

藥品給付規定：

9.38.Temsirolimus (如 Torisel)：(101/1/1) 附表九之十一

1.需經事前審查核准後使用，每次給付3個月藥量，送審時需檢送影像資料，每3個月評估一次。

(1)治療不限細胞型的高風險晚期腎細胞癌。

(2)需具有下列六個風險因子中至少3個以上因子：

I.距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年

II. Karnofsky Performance scale 介於60至70之間

III.血色素低於正常值12gm/dL

IV.矯正後血鈣值超過10mg/dL

V. 乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過1.5倍正常值上限

VI.超過一個以上的器官有轉移病灶。

(3)無效後則不給付其他酪胺酸激酶阻斷劑TKI。

2.病人若對藥物產生耐受性不佳(intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他酪胺酸激酶阻斷劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)。

適應症與用途：

1.治療晚期腎細胞癌；患者需具有下列六個風險因子中至少三個以上因子：

①. 距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年

②. Karnofsky Performance Scale (KPS)介於60至70之間

③. 血色素低於正常值

④. 矯正後血鈣值超過10mg/dL

⑤. 乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過1.5倍正常值上限

⑥. 超過一個以上的器官有轉移病灶

2. 被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL)

用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤。

使用方式：

1.1 晚期腎細胞癌

針對治療晚期腎臟癌，TORISEL 的建議劑量是每週輸注一次，每次輸注劑量為 25 mg，每次輸注時間為 30-60 分鐘。

TORISEL 的療程必須持續進行至已不再具任何臨床效益或發生無法接受的毒性為止。

1.2 被套細胞淋巴瘤

以 temsirolimus 治療被套細胞淋巴瘤的建議起始劑量為：每週治療一次，每次輸注劑量為 175 mg，每次輸注時間為 30-60 分鐘，連續治療三週；接著改以維持劑量接續治療：每週治療一次，每次輸注劑量為 75 mg，輸注時間為 30-60 分鐘。

疑似不良反應 (suspected adverse event) 之處置可能需要暫時中斷及/或依據下表之規範降低 temsirolimus 治療劑量。若延後給藥及/或醫療處置無法改善疑似之反應時，則應依據下表調降 temsirolimus 之劑量。

降低劑量層級

降低劑量層級	起始劑量 175 mg	維持劑量 ^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a 在被套細胞淋巴瘤的臨床試驗中，可視每位病人的狀況給予二種不同層級的劑量調降
依每週絕對中性白血球數與血小板數的檢測結果，決定 temsirolimus 的治療劑量

絕對中性白血球數	血小板數	Temsirolimus 的劑量
$\geq 1.0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% of planned dose
$< 1.0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Hold ^a

^a 為確保病人在投藥後的絕對中性白血球數可回升至 $1.0 \times 10^9/l$ 以上 (50000 cells/mm^3)
在每次投藥前需再次確認病人的絕對中性白血球數與血小板數，並依上表的建議進行劑量

調整。倘若調降劑量後，病人的絕對中性白血球數仍無法回升至 $1.0 \times 10^9/l$ 以上或血小板數無法回升至 $50 \times 10^9/l$ 以上時，建議下次的給藥劑量必須再次調降。

縮寫: ANC = absolute neutrophil count (絕對中性白血球數)

2. 預防性處方

在每次開始輸注 TORISEL 30 分鐘前，都應先為病人靜脈注射 diphenhydramine 25-50 mg (或其他類似的抗組織胺藥物)。

3. 劑量調整／暫停治療

副作用	對應措施	後續追蹤
ANC < 1,000/mm ³ 血小板 < 75,000/mm ³	停止 TORISEL 的治療	副作用 NCI CTCAE ≤ Grade 2 時， 以每週減少 5 mg 的劑量重新開始治療；但 TORISEL 的劑量不可低於每週 15mg
副作用 NCI CTCAE ≥ Grade 3	停止 TORISEL 的治療	

4. 劑量調整

	對應措施	後續追蹤
膽紅素 >1-1.5 x ULN，或 AST >ULN 但膽紅素 ≤ULN	降低 TORISEL 劑量至 15 mg/週	/
膽紅素 >1.5 x ULN	禁止使用 TORISEL	/
併用強效 CYP3A4 抑制劑	考慮將 TORISEL 的劑量降低至每週 12.5 mg	患者終止強效 CYP3A4 抑制劑治療後，須先等候一週待體內的 CYP3A4 抑制劑效應均已排除後，才可逐步將 TORISEL 的劑量調升至尚未接受強效 CYP3A4 抑制劑治療前的劑量
併用強效 CYP3A 誘導劑	考慮將 TORISEL 的每週劑量由 25 mg 提高到 50 mg	患者停止使用強效 CYP3A4 誘導劑時，應將 TORISEL 的劑量調降至未併用這些藥物前的劑量

副作用處理方式：

注意：Temsirolimus 的嚴重藥物不良反應發生率與使用 temsirolimus 的劑量有關。接受 temsirolimus 每週的起始劑量 175 mg 治療被套細胞淋巴瘤的患者，必須嚴密監測患者的治療反應。在第三期的隨機臨床試驗中，受者每週均須進行一次常規血液檢查，每兩週進行一次生化檢查。醫師可依據病人在接受治療的後續狀況，調整常規血液與生化檢查頻率。

副作用	對應措施
過敏反應/輸注反應	<ul style="list-style-type: none">➤ 整個輸注期間都應嚴密監視患者，並隨時備妥適當的支持性照護措施。➤ 所有發生嚴重輸注反應的患者都應中斷輸注 temsirolimus，並施以適當的治療➤ 建議先給予病人預防性處方的 H1 抗組織胺藥物後，才開始靜脈輸注 TORISEL。因其他醫療因素而無法事先接受 H1 抗組織胺藥物預防性處方的病人（例如會對 H1 抗組織胺藥物產生過敏反應），在接受 TORISEL 治療時應特別謹慎➤ 若在輸注 TORISEL 的過程出現過敏反應時，都應視過敏反應的嚴重度先停止輸注 TORISEL 至少 30 至 60 分鐘➤ 若病人未先接受過預防性處方，經醫師評估後，可以先給予 H1 拮抗劑約 30 分鐘後，再繼續 TORISEL 的療程；並減緩 TORISEL 的輸注速度（輸注時間最多可延長至 60 分鐘）➤ 對發生嚴重或危及生命之反應的患者，在繼續使用 temsirolimus 治療之前應先進行效益-風險評估
肝功能不全	<ul style="list-style-type: none">➤ 輕度肝功能不全之患者（膽紅素 $>1-1.5 \times \text{ULN}$，或 $\text{AST} > \text{ULN}$ 但膽紅素 $\leq \text{ULN}$）必須使用 TORISEL 時，應降低 TORISEL 劑量至 15 mg/週➤ 膽紅素基線值 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 的病患禁止使用 TORISEL
血糖過高/葡萄糖耐受性不良	<ul style="list-style-type: none">➤ 建議患者在接受 TORISEL 治療前與治療期間，應追蹤血糖的變化情形➤ 患者血糖偏高時，可能必須開始接受降血糖藥物治療/調高胰島素或口服降血糖藥物的劑量
感染症	<ul style="list-style-type: none">➤ 治療可能會降低患者的免疫機能，因此應密切觀察有無發生感染的情形（包含伺機性感染）➤ 必須併用皮質類固醇或其他免疫抑制藥物時，應考慮進行肺囊蟲

	肺炎 (PJP) 預防治療之必要性
間質性肺部疾病	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 臨床症狀包括：呼吸困難、咳嗽、缺氧、發燒等。 ➤ 有些患者因此必須停止 TORISEL 療程及/或併用 corticosteroids 及/或抗生素治療 ➤ 部分不需要中斷/停止 TORISEL 療程的患者，仍需留意是否出現臨床呼吸道症狀。 ➤ 建議患者在開始使用 TORISEL 治療之前先以肺部電腦斷層掃描或胸部 X 光進行基礎放射檢查。應定期追蹤此類檢查的結果，即使未出現臨床呼吸道症狀亦然。 ➤ 建議嚴密追蹤患者是否出現臨床呼吸道症狀。如果出現具臨床意義的呼吸道症狀，應考慮暫時停用 TORISEL，直到症狀消退或肺炎相關放射檢查結果獲得改善為止。可考慮以皮質類固醇及(或)抗生素進行經驗治療。 ➤ 進行鑑別診斷時，應考量伺機性感染之可能性，例如肺囊蟲肺炎 (PJP)，對於必須使用皮質類固醇的患者，應考慮進行 PJP 預防治療。
高血脂症	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 可能需要配合使用降血脂藥物治療或是增加降血脂藥物的劑量。 ➤ 應在病人開始接受 TORISEL 治療前及治療期間，抽血檢查三酸甘油脂與膽固醇的變化。 ➤ 在使用 TORISEL 治療之前或期間應監測血中膽固醇及三酸甘油脂。
腸道穿孔	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 患者的症狀包括：發燒、腹部疼痛、代謝性酸中毒、血便、腹瀉，及/或急性腹痛等。 ➤ 提醒患者如有新的腹部不適症狀、腹痛加劇或血便時，應主動立即通知醫護人員。
腎衰竭	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 曾有末期腎細胞癌病人接受 TORISEL 治療後出現腎臟疾病急速惡化、甚至急性腎臟衰竭致死的個案；其中的部分病人是屬於無法透析治療的病人。
傷口癒合不良的併發症	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 在 TORISEL 治療期間，可能會導致傷口癒合不良。因此，在手術前後接受治療時，應特別謹慎
顱內出血	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 在接受 TORISEL 治療及/或接受抗凝血劑治療，若病人合併有中樞神經系統的腫瘤疾患（無論是原發性或轉移性）時，可能會增加顱內出血風險，甚至有致死的可能。

特殊人群用藥對應措施

特殊人群	對應措施
疫苗接種	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 患者在接受 TORISEL 治療期間，應避免與接種活菌疫苗的人接觸，同時亦應避免接種活菌疫苗
懷孕	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 懷孕風險分級為 D 級。 ➤ 在懷孕期間必須接受治療、或在接受治療期間懷孕，都應告知患者 temsirolimus 對於胎兒可能產生的嚴重危害 ➤ 具生殖能力的男性病人，必須與其生育年齡的伴侶採取有效的避孕措施，並建議持續至 TORISEL 療程結束三個月後
老年人	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 尚無法評估老年人與年輕人接受 TORISEL 的治療的差異 ➤ 老年病患可能較容易發生某些不良反應，包括腹瀉、水腫及肺炎
哺乳	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 由於動物試驗顯示 sirolimus (TORISEL 的活性代謝物) 具有致癌毒性，因此婦女在評估 TORISEL 治療的必要性後，決定是否中斷 TORISEL 治療或終止哺乳行為
兒童	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 尚未建立患有晚期復發/難治型實體腫瘤的兒童病人，使用 temsirolimus 的療效。
腎功能不全的病人	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 目前並沒有血液透析的腎臟患者接受 TORISEL 治療的臨床試驗資料
藥物過量	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 目前治療靜脈注射過量 TORISEL 並沒有特殊的處理方式 ➤ 曾有癌症病人在第一期與第二期臨床試驗中接受多次靜脈注射 TORISEL 220 mg/m² ➤ 若注射 TORISEL 劑量高於 25 mg 時，可能引起的嚴重不良反應包括血栓、腸穿孔、間質性肺部疾病 (interstitial lung disease; ILD)、癲癇症、精神疾病等，且發生率與劑量有關

商品名：Votrient 200mg

學名：Pazopanib 200mg

使用方式：一天一次，空腹時口服 800 mg（至少於用餐前 1 小時或用餐後 2 小時）

台灣衛福部適應症：

1. 晚期腎細胞癌之第一線治療，或用於已接受細胞激素 (cytokine) 治療失敗之晚期腎細胞癌患者。
2. VOTRIENT 適用於治療先前曾接受化學治療的晚期軟組織肉瘤 (STS) 患者。使用限制：VOTRIENT 對於脂肪細胞型 (adipocytic) STS 或胃腸道基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor) 患者的療效尚未獲得證實。

台灣健保局使用規定：

1. 腎細胞癌：(1)可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。(2)本品使用無效後，不得申請使用 temsirolimus 或其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 等藥品。(3)需檢送影像資料，每三個月評估一次。(106/3/1)(4)病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。
2. (1)用於治療先前曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。其病情若能接受手術治療者，須先經手術治療。(2)須排除胃腸道基質瘤、脂肪惡性肉瘤、橫紋肌惡性肉瘤、軟骨惡性肉瘤、骨性惡性肉瘤、依文氏(Ewing's sarcoma)惡性肉瘤、原發性神經外胚層腫瘤(primitive neuroectodermal tumor)、突起性表皮纖維惡性腫瘤 (dermatofibrosarcoma protuberance)或具骨轉移的患者。(3)須經事前審查核准後使用，每次申請療程以三個月為限，每三個月需再次申請。(須檢附影像學報告)

副作用處理方式：

肝臟相關不良事件對應措施：

肝功能檢查上升的	對應措施	後續追蹤
有 ALT 上升介於 3 倍 ULN 到 8 倍的 ULN 時	可以繼續使用 VOTRIENT	每週監測肝功能，直到 ALT 恢復至第 1 級或基期值。
患者僅有 ALT > 8 倍 ULN	應暫停 VOTRIENT 治療，直到 ALT 恢復至第 1 級或基期值。 若再次啟用 VOTRIENT 治療，則應先由較低劑量開始	重新使用 VOTRIENT 後，若 ALT 再度上升至 >3 倍 ULN，則應永久停用 VOTRIENT。

	使用，即不超過一天一次、每次 400 mg，並每週監測血清肝功能指數持續 8 週	
若 ALT >3 倍 ULN 與膽紅素 >2 倍 ULN 同時發生	則應永久停用 VOTRIENT，	應持續監測患者的狀況，直到數值恢復正常。

高血壓相關不良事件對應措施：

高血壓的 Grade	對應措施	後續追蹤
第一期高血壓 (CTCAE 第 2 級)	考可考慮使用 ACEi、ARB、BB、CCB*，或合併使用以上藥物。	若持續高血壓 暫停使用 VOTRIENT 依臨床判斷重新以較低劑量開始治療，並持續使用降血壓藥物
第二期高血壓 (CTCAE 第 3 級)	建議合併使用兩種不同降血壓藥物，常見組合為 thiazide 類型的利尿劑合併 ACEi、ARB、BB 或 CCB 藥物。	若重度和持續性高血壓 血壓升高至 $\geq 140/90$ mmHg 停用 VOTRIENT 持續使用降血壓藥物

腸胃相關不良事件對應措施：

腹瀉或是大腸炎的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
Grade 1 <u>腹瀉</u> ：相較於基準線，未滿 4 次/日的排便次數增加 <u>大腸炎</u> ：無症狀	持續使用 Votrient 治療 建議患者多攝取澄清液體、吃少量且清淡的食物；盡量避免喝牛奶和酒類 請患者記錄每次排便的狀況和其他症狀給予 loperamide 治療：起始劑量為 4 mg，後續劑量調整為 2 mg/4hr 12-24 小時後應重新評估	<u>症狀惡化時</u> ： 以 Grade 2 或 3~4 的措施治療
Grade 2 <u>腹瀉</u> ：相較於基準線，4~6 次/日的排便次數增加；	暫停使用 Votrient 或考慮降低劑量直到症狀緩解	副作用緩解 間隔 12 小時無腹瀉後，即可停用 loperamide 持續輕、中度腹瀉 <ul style="list-style-type: none"> • 調升 loperamide 劑量至 2mg/2hr • 可考慮加入抗生素治療 • 12-24 小時後應重新評估

商品名：Inlyta

學名：Axitinib

藥品給付規定：

9.58.Axitinib (如 Inlyta) (106/1/1)

- 1.治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患。
- 2.無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。
- 3.需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

適應症與用途：

適用於治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌(RCC)病患。

使用方式：

1.建議劑量

INLYTA 的建議起始口服劑量為 5 毫克每日兩次，兩次劑量間隔約 12 小時。INLYTA 可與食物併服，亦可不與食物併服。INLYTA 應以一杯水整顆吞服。如果患者嘔出藥物或漏服一劑藥物，不可額外多服用一劑。應按照平常的時間服用下一劑處方劑量。

2.劑量調整

建議依據個人的安全性與耐受性表現來提高或降低劑量。

劑量增加：對可耐受 5 毫克每日兩次之 INLYTA 起始劑量治療，未出現任何大於第 2 級之不良反應(根據通用不良事件毒性標準[CTCAE]) 至少連續兩週、血壓正常、且未使用抗高血壓藥物的患者，可將其劑量提高至 7 毫克每天兩次，之後，依據相同標準，對可耐受 7 毫克每日兩次之 INLYTA 劑量的患者，可進一步提高至 10 毫克每日兩次的最高劑量。

劑量降低：在處置某些藥物不良反應時，可能須暫時中斷或永久停用 INLYTA 及(或)降低 INLYTA 的劑量。當必須從 5 毫克每日兩次降低劑量時，建議劑量為 3 毫克每日兩次；若必須再進一步降低劑量時，建議劑量為 2 毫克每日兩次。

	對應措施	後續追蹤
與強效 CYP3A4/5 抑制劑 併用	建議將 INLYTA 的劑量降低至一半	後續劑量可依個人的安全性及耐受性調高或降低 要停止與這類強效的抑制劑併用時，應將 INLYTA 的劑量回復（在該抑制劑 3-5 個半衰期之後）到開始與該強效 CYP3A4/5 抑制劑併用之前所使用的劑量
與強效 CYP3A4/5 誘導劑 併用	避免使用	避免使用
輕度肝功能受損 (Child-Pugh A 級)	無須調整起始劑量	/
中度肝功能受損 (Child-Pugh B 級)	降低起始劑量	後續劑量可依個人的安全性和耐受性增加或調降
嚴重肝功能受損 (Child-Pugh C 級)	目前尚未針對嚴重肝功能受損(Child-Pugh C 級)的患者進行過 INLYTA 的研究。	/

副作用處理方式：

副作用	對應措施
高血壓及高血壓危象	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 開始用藥前，應使患者血壓獲得良好控制 ➤ 應監測患者是否出現高血壓，並視需要以標準抗高血壓療法治療 ➤ 如果使用抗高血壓藥物之後血壓仍持續偏高，則應降低 INLYTA 的劑量

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 對已接受標準的抗高血壓療法治療且 INLYTA 的劑量已調降，但仍持續嚴重高血壓的患者，應停用 INLYTA ➤ 若有高血壓危象的證據，應停用 INLYTA ➤ 正在使用抗高血壓藥物治療的患者如果停用 INLYTA，應小心監測是否有出現低血壓現象
動脈血栓栓塞事件	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 有動脈血栓栓塞事件(包括死亡的案例)被通報，對有發生這類事件之風險或病史的患者，使用 INLYTA 時應謹慎
靜脈血栓栓塞事件	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 有靜脈血栓栓塞事件(包括死亡的案例)被通報，對有發生這類事件之風險或病史的患者，使用 INLYTA 時應謹慎
出血	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 目前尚未針對已證實發生未治療之腦轉移或最近曾發生活動性胃腸出血的患者進行過 INLYTA 的研究，因此不可用於這些患者 ➤ 有任何出血事件須介入治療時，應暫時中斷投予 INLYTA
心臟衰竭	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 使用 INLYTA 治療的過程中，都應監視是否出現心臟衰竭的病徵與症狀 ➤ 心臟衰竭的處置可能需要永久停用 INLYTA
胃腸穿孔與瘻管形成	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 在整個使用 INLYTA 治療的過程中都應定期監視是否出現胃腸穿孔或瘻管的症狀
甲狀腺功能障礙	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 在開始使用 INLYTA 治療之前應先檢測甲狀腺功能，在整個治療期間亦應定期監測 ➤ 甲狀腺機能低下與甲狀腺機能亢進的現象應依據標準醫療常規予以治療，使甲狀腺功能維持正常狀態
傷口癒合併發症	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 在進行排定的手術之前，應停止使用 INLYTA 治療至少 24 小時 ➤ 手術後重新開始使用 INLYTA 治療的決定應以傷口是

	否充分癒合的臨床判斷做為依據
可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 對於發生 RPLS 的患者，應停用 INLYTA ➤ 目前對先前曾發生 RPLS 之患者重新開始使用 INLYTA 治療的安全性仍未知。
蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 建議在開始使用 INLYTA 治療之前應先檢測是否有蛋白尿的現象，在整個治療期間亦應定期監測。 ➤ 對出現中至重度蛋白尿的患者，應降低劑量或暫時中斷使用 INLYTA 治療
肝臟酵素升高	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 在開始使用 INLYTA 治療之前應先檢測肝功能 (包括 ALT、AST 及膽紅素)，在整個治療期間亦應定期監測

特殊人群使用藥物的對應措施：

特殊人群	對應措施
懷孕	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 妊娠用藥分級: D ➤ 應告誡具生育能力的婦女，在使用 INLYTA 治療期間應避免懷孕
授乳母親	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 餵哺母乳的嬰兒可能會因 INLYTA 而發生嚴重的不良反應，因此應考慮此藥物對母親的重要性，然後據以決定停止餵哺母乳，或停用此藥
兒童	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 目前尚未研究過 INLYTA 對兒童病患的安全性與療效
老年人	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 雖然不能排除有些老年人敏感性較高的可能性，在 ≥65 歲與較年輕的患者之間並未發現任何 INLYTA 之安全性及有效性方面的整體性差異，對老年病患並不須調整劑量
肝功能受損	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 對中度肝功能受損(Child-Pugh B 級)的患者投予 INLYTA 時，建議應降低劑量 ➤ 目前尚未針對重度肝功能受損(Child-Pugh C 級)的患者進行 INLYTA 的研究
腎功能受損	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 輕到重度腎功能受損患者的起始劑量不須調整 ➤ 針對末期腎臟病(C_{Cr} < 15 毫升/分鐘)患者應謹慎使用
藥物過量	<ul style="list-style-type: none"> ➤ INLYTA 使用過量並無特定的治療方式 ➤ 如果出現疑似用藥過量的現象，應停用 INLYTA，並採取支持性的照護措施

商品名：Afinitor 5mg

學名：Everolimus 5mg

使用方式：AFINITOR 應於每天同一時間服用一次 10mg，與食物或不與食物併服都可以

台灣衛福部適應症：

1. AFINITOR® 合併 exemestane 適用於治療荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且之前使用 letrozole 或 anastrozole 復發或惡化之停經後晚期乳癌患者。
2. AFINITOR® 適用於進展性，無法切除或轉移性分化良好或中度分化 (well-differentiated or moderately-differentiated) 之胰臟神經內分泌腫瘤成人患者。
3. AFINITOR® 適用於治療在經 sunitinib or sorafenib 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。

台灣健保局使用規定：

1. 治療經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者(不須事前審查)。
2. 使用於胰臟神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(略)
3. 與 exemestane 併用，作為已無適當之化學治療可供選擇，而先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效，而未曾使用 exemestane 之轉移性乳癌(略)。

副作用處理方式：

非感染性肺炎相關不良事件對應措施：

非感染性肺炎	對應措施	後續追蹤
第一級 無症狀，僅放射造影發現	無須調整劑量 給予適當的 監測。	
第二級 有症狀但不影響日常作息 (ADLc)	考慮中斷治療，排除感染並 考慮給予類固醇治療直到 症狀	獲得改善至 ≤ 第 1 級或消 失。重新開始以較低劑量 的 AFINITOR 治療。如果 在 4 週內無法恢復則應停止 治療。
第三級 有症狀，會影響日常作息 (ADLc)，需要給予氧氣	中斷 AFINITOR 直到症狀 改善至 ≤ 第 1 級或消失。 排除感染並考慮給予類固醇 治療。	考慮重新開始以較低劑量的 AFINITOR 治療。如果再 次發生第 3 級毒性，則需考 慮停止治療。
第四級 危及生命，需要支持呼吸 器	停用 AFINITOR，排除感染 並考慮給予類固醇治療。	

口腔炎相關不良事件對應措施：

口腔炎	對應措施	後續追蹤
第一級 輕微症狀，正常飲食	無須調整劑量	以無酒精或食鹽水 (0.9%) 漱口，一天多次。
第二級 有症狀，但可以飲食及吞嚥改良的飲食	暫時中斷治療直到回復至≤第1級或消失。重新以 AFINITOR 原劑量治療。給予口腔局部止痛治療 (例如：benzocaine、butyl aminobenzoate、tetracaine hydrochloride、menthol 或 phenol) 併用或不併用局部類固醇 (即：triamcinolone 口內膏)。	若再次出現第2級口腔炎，中斷治療直到症狀改善至≤第1級。重新開始以較低劑量的 AFINITOR 治療。
第三級 有症狀，且無法口服攝取足夠的營養或水分	暫時中斷直到回復至≤第1級或消失。重新以較低劑量的 AFINITOR 治療。給予口腔局部止痛治療 (即：benzocaine、butyl aminobenzoate、tetracaine hydrochloride、menthol 或 phenol) 併用或不併用局部類固醇 (即：triamcinolone 口內膏)	
第四級 出現危及生命相關的症狀	停用 AFINITOR 並給予適當藥物治療。	

**口腔炎的預防:

Dexamethasone 每 1mg 溶於 10cc 水中(1:10)，每天漱口四次，每次 10 cc(持續兩分鐘)，持續八週使用，漱口後一小時內不進食。

代謝相關不良反應(如：高血糖、高血壓)相關不良事件對應措施：

代謝相關不良反應	對應措施	後續追蹤
第一級或第二級	無須調整劑量 給予適當的藥物治療及監測。	
第三級	暫時中斷給藥。重新開始以較低劑量的 AFINITOR 治療。給予適當藥物治療及監測。	
第四級	停用 AFINITOR 並給予適當藥物治療。	

商品名：Nexavar 200mg

學名：Sorafenib

使用方式：口服，每日建議劑量為一次 400 毫克(2 顆 200 毫克錠劑)，一天服用 2 次，不與食物一起服用(至少用餐前一小時或用餐後 2 小時)。治療應持續直到病患無法再得到臨床效益或發生不可接受的毒性。

台灣衛福部適應症：

1. 轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌(HCC)，且須為 Child-Pugh class A 患者。
2. 晚期腎細胞癌(RCC)且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。
3. 放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)。

台灣健保局使用規定(晚期腎細胞癌)：

1. 晚期腎細胞癌且已接受 interferon -alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。不適合以上兩種藥物治療之病患，須符合 cytokine 禁忌症者得直接使用 Sorafenib。但須列舉出所符合之禁忌症及檢附相關證明。
2. 無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor)。
3. 需檢送影像資料，每3個月評估一次。

副作用處理方式：

不良事件	Sorafenib 治療前	Sorafenib 治療後
高血壓(all grade： 17%, grade 3： 3%, grade 4： <1%)	需監測並控制病人血壓	以降血壓藥物治療(推薦 calcium channel blocker ex:amlodipine) 一般不需調整劑量，除非發生無法控制的高血壓考慮暫時停 Sorafenib
其他心血管事件： 心臟缺血或心肌梗塞 (2.9%) QT 間隔的延長 (<1%)	監測心電圖及心臟超音波， 詢問冠狀動脈疾病史 詢問病人是否使用抗心律不整或其他會導致 QT 間隔延長的藥物	若有心缺血及/或心肌梗塞病患須考慮暫時或永久停止使用 SorafenibSorafenib。

	監測血液中鈣、鉀、鎂等電解質濃度。	
出血(all grade : 15%, grade 3 : 2%, grade 4 : 0%) 傷口癒合不良(<1%)	衛教病人可能出現的狀況 監測病人凝血功能	如果發生需要醫療介入的出血事件，應考慮永久停止服用 Sorafenib。 建議常規手術前停 Sorafenib 24 小時，直到術後傷口癒合為止
手足症候群(all grade : 30%, grade 3 : 6%)	全身皮膚檢查，衛教可能出現的狀況： 第1級：麻木、感覺遲鈍、感覺異常、刺痛、無痛腫大、紅斑或手或腳的不舒服感但不影響病患的日常活動 第2級：疼痛的紅斑及手或腳的腫大及/或會影響病患日常活動的不舒服感 第3級：濕性脫皮、潰瘍、皮膚水泡或手或腳的嚴重疼痛、或嚴重的不舒服感導致病患無法工作或日常生活作息	局部治療： 1. 局部塗抹含有凡士林、綿羊油、類固醇或尿素成份的藥膏 2. 口服維生素 B6 (pyridoxine)、類固醇和 COX-2 抑制劑 3. 盡量避免手掌腳掌施壓的動作，例如：擰毛巾、大力拍手、按摩；衣鞋穿著寬鬆，減少摩擦；手掌腳掌的局部冰敷，每次 15 分鐘，而且降低沖泡熱水澡的時間。 藥物調整： 第一級： 持續 Sorafenib 治療並考慮局部治療以緩解症狀 第二級： 持續 Sorafenib 治療並考慮局部治療以緩解症狀。 若七天內沒有改善，中斷 Sorafenib 治療，直到毒性改善到第 0-1 級，且當回復治

		<p>療時，減低Sorafenib劑量至每天400毫克或每隔一天400毫克。</p> <p>若第四次第二級不良反應發生時，則停止 Sorafenib 治療。</p> <p>第三級：</p> <p>前兩次第三級不良反應發生時，中斷Sorafenib治療，直到毒性改善到第0-1級，且當回復治療時，減低 Sorafenib劑量至每天400毫克或每隔一天400毫克</p> <p>若第三次第三級不良反應發生時，則停止 Sorafenib 治療。</p>
腹瀉(all grade : 43%, grade 3 : 2%, grade 4 : 0%)	<p>營養飲食衛教</p> <p>衛教病人若腹瀉伴有急性下腹尖銳痛，應視為急症(約有<0.1%腸穿孔機率)</p>	<p>須注意病人水分及電解質的平衡</p> <p>Grade 1-2 : 止瀉藥(例如 loperamide)使用，不須停 Sorafenib</p> <p>Grade 3-4 : 可使用更強效的止瀉劑，例如鴉片類藥物；暫停使用 Sorafenib 或劑量減半直到症狀小於等於 Grade 1</p>
疲倦(all grade : 37%, grade 3 : 5%, grade 4 : <1%)	衛教可能發生狀況	<p>調整病人用藥時間，避免在白天服藥，鼓勵病人運動。</p> <p>評估是否有憂鬱症，失眠，甲狀腺低下，電解質異常或貧血等問題。</p> <p>一般不需停 Sorafenib。</p>

- **商品名**
CABOMETYX[®] 20/40/60mg，癌必定膜衣錠 20/40/60 毫克
- **學名**
Cabozantinib
- **使用方式**
 - Cabometyx[®]的建議劑量為 60 毫克，每日口服一次。Cabometyx[®]不可和食物同時服用。Cabometyx[®]治療應持續至病人無法再從中獲得臨床效益，或出現無法接受之毒性作用為止。Cabometyx[®]服用時應整粒吞服，不可剝半或磨粉。若病人錯過用藥時間，而距離下一次用藥時間已不到 12 小時，則不可補服用此錯過的劑量。治療期間不可食用已知會抑制 cytochrome P450 的食物或營養補充劑。
- **適應症**
 - 腎細胞癌
Cabometyx[®]適用於
 - 1) 未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。
 - 2) 先前經抗血管新生療法治療（anti-angiogenic therapy）的晚期腎細胞癌病人。
 - 肝細胞癌
Cabometyx[®]適用於曾接受過 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。
- **健保給付規範**
Cabozantinib（如 Cabometyx[®]）（108/11/1）
 - 適用於先前經抗血管新生療法治療（anti-angiogenic therapy）的晚期腎細胞癌病人。
 - 須經事前審查核准後使用，每次申請療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。
 - 每日限用 1 粒。
- **藥品簡介**
Cabometyx[®]於 2018 年 10 月取得臺灣衛福部許可證，適用於先前經抗血管新生療法（anti-angiogenic therapy）治療的晚期腎細胞癌病患，隨後於 2019 年 7 月取得中度/重度風險晚期腎細胞癌的第一線治療。Cabometyx[®]為一口服多重標靶抑制劑（multiple tyrosine-kinase inhibitor），能抑制 VEGFR 活性以阻斷血管新生，並同時抑制 MET 及 AXL 等與腫瘤細胞轉移或對藥物治療產生抗藥性有關的酪氨酸激酶活性來防止患者的病況惡化。根據其 pivotal trial METEOR Study，Cabometyx[®]於晚期腎細胞癌二線治療，PFS、OS 及 ORR 三項治療指標均顯著優於 everolimus，並得到 ESMO，EAU 及 NCCN 建議為二線治療首選 TKI。
- **常見副作用**
腹瀉、噁心、嘔吐、疲勞、食慾下降、便秘、高血壓及體重下降等。（詳見表 1 及表 2）。

表 1：≥10%接受 Cabometyx[®] 治療的病人中出現的不良反應

不良反應	Cabometyx [®] (n=331)		Everolimus (n=322)	
	所有等級	第 3 至第 4 級	所有等級	第 3 至第 4 級
	病人的百分比 (%)			
胃腸消化系統異常				
腹瀉	74	11	28	2
噁心	50	4	28	<1
嘔吐	32	2	14	<1
口腔炎	22	2	24	2
便秘	25	<1	19	<1
腹痛	23	4	13	2
消化不良	12	<1	5	0
全身性異常及投藥部位狀況				
疲倦	56	9	47	7
黏膜發炎	19	<1	23	3
虛弱	19	4	16	2
代謝與營養異常				
食慾下降	46	3	34	<1
皮膚及皮下組織異常				
肢端紅腫症候群	42	8	6	<1
皮疹	23	<1	43	<1
皮膚乾燥	11	0	10	0
血管異常				
高血壓	39	16	8	3
檢查異常				
體重減輕	31	2	12	0
神經系統異常				
味覺障礙	24	0	9	0
頭痛	11	<1	12	<1
暈眩	11	0	7	0
內分泌異常				
甲狀腺功能低下	21	0	<1	<1
呼吸、胸部及縱膈腔異常				
發聲困難	20	<1	4	0
呼吸困難	19	3	29	4
咳嗽	18	<1	33	<1
血液及淋巴異常				
貧血	17	5	38	16

肌肉骨骼及結締組織異常				
肢體疼痛	14	1	8	<1
肌肉痙攣	13	0	5	0
關節痛	11	<1	14	1
腎臟及泌尿系統異常				
蛋白尿	12	2	9	<1
<p>■ 其他臨床重要不良反應（所有等級）包括：傷口併發症（2%）、抽搐（<1%）、胰臟炎（<1%）、下顎骨壞死（<1%）和膽汁鬱積性肝炎（<1%）。</p> <p>■ 根據國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0 版（NCI-CTCAE v4）</p>				

表 2：≥25%接受 Cabometyx[®] 治療的病人中出現的實驗室檢測異常

檢測項目	Cabometyx [®] (n=331)		Everolimus (n=322)	
	所有等級	第 3 至第 4 級	所有等級	第 3 至第 4 級
化學				
AST 增加	74	3	40	<1
ALT 增加	68	3	32	<1
肌酸酐增加	58	<1	71	0
三酸甘油酯增加	53	4	73	13
低血磷症	48	8	36	5
高血糖症	37	2	59	8
低白蛋白血症	36	2	28	<1
ALP 升高	35	2	29	1
低血鎂症	31	7	4	<1
低血鈉症	30	8	26	6
GGT 增加	27	5	43	9
血液學				
白血球減少	35	<1	31	<1
絕對嗜中性白血球數減少	31	2	17	<1
血紅素減少	31	4	71	17
淋巴球減少	25	7	39	12
血小板減少	25	<1	27	<1
<p>■ ALP：鹼性磷酸酶；ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬胺酸轉胺酶；GGT：丙麩胺酸轉移酶。</p> <p>■ 根據國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0 版（NCI-CTCAE v4）</p>				

● **副作用處理方式**

處理疑似藥物不良反應時，可能需要暫時停用及/或降低 Cabometyx[®] 治療的劑量（請見表 3）。處理 NCI-CTCAE 第 3 級或以上之毒性或無法耐受第 2 級毒性反應時，建議暫停給藥直到不良反應緩解至等級≤1 時，再根據以下原則降低劑量重啟治療

- 若原先每日服用 60 毫克，改以每日 40 毫克繼續治療。
- 若原先每日服用 40 毫克，改以每日 20 毫克繼續治療。
- 若原先每日服用 20 毫克，仍可耐受則以每日 20 毫克繼續治療；否則應停藥。

表 3：Cabometyx[®] 劑量調整之建議

不良反應與嚴重程度	治療調整
可耐受且容易處置的第 1 級和第 2 級不良反應	通常不需調整劑量。 考慮增加支持性照護。
無法耐受且無法以降低劑量或支持性照護處置的第 2 級不良反應	暫時停用直到不良反應緩解至等級≤1。 增加支持性照護。 考慮以降低之劑量重啟治療。
第 3 級不良反應(除了臨床無相關之實驗室檢測結果異常)	暫時停用直到不良反應緩解至等級≤1。 增加支持性照護。 以降低之劑量重啟治療。
第 4 級不良反應(除了臨床無相關之實驗室檢測結果異常)	暫時停用。 機構適用之醫療照護。 如果不良反應緩解至等級≤1，則以降低後之劑量重啟治療。 如果不良反應並未緩解，則永久停用 Cabometyx [®] 。

● **警告和注意事項**

以下之任何情形，應永久停止使用 Cabometyx[®]：

- 嚴重出血
- 出現腸胃道（GI）穿孔或無法處理的瘻管
- 嚴重的血栓栓塞事件（例如，心肌梗塞、腦梗塞）
- 雖給與最佳醫療處理，但仍有高血壓危象或嚴重高血壓
- 腎病症候群
- 可逆性後腦部白質病變症候群

● **重要臨床試驗**

■ METEOR

METEOR Study 為一項隨機分派、開放式、多中心的試驗，針對先前至少接受過一次抗血管新生療法治療的晚期或轉移性腎細胞癌（renal cell carcinoma, RCC）病人，評估 cabozantinib 相較於 everolimus 的療效與安全性。病人隨機被分派至接受每日口服 60 mg cabozantinib（N=330）或接受每日口服 10 mg everolimus（N=328）。多數病患為男性

(75%)，年齡中位數為 62 歲。69% 的病人先前只接受過一次抗血管新生療法治療。病人依據 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 標準進行預後風險分類，46% 為佳 (0 項風險因子)、42% 為中等 (1 項風險因子)、13% 為差 (2 或 3 項風險因子)。54% 的病患罹患 3 種以上器官轉移疾病，包括肺臟 (63%)、淋巴結 (62%)、肝臟 (29%) 以及骨骼 (22%)。

此試驗之主要療效結果測量為評估其無惡化存活期 (progression-free survival [PFS])。其他的療效指標為整體存活期 (overall survival [OS]) 以及反應率 (object response rate [ORR])。

試驗結果：與 everolimus 相較，cabozantinib 證實可顯著改善 PFS、OS 及 ORP (圖 1、表 4、圖 2、表 5 及表 6)

圖 1：METEOR Study 之 PFS (無惡化存活期)

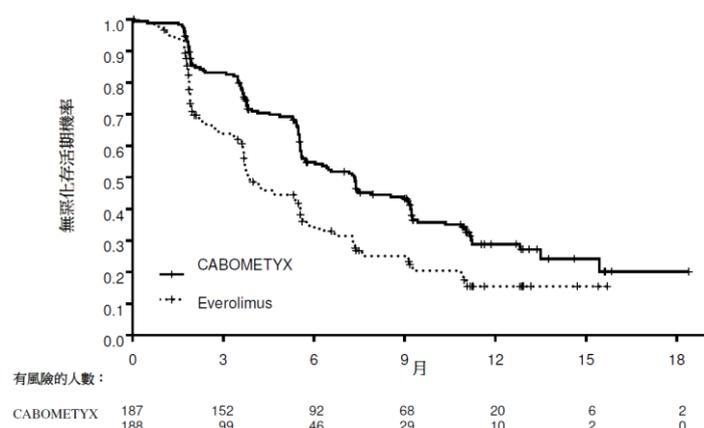


表 4：METEOR Study 之 PFS (無惡化存活期)

評估指標	Cabometyx [®]	Everolimus
PFS 中位數 (95% CI), (月)	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
HR (95% CI), <i>p</i> 值	0.58 (0.45, 0.74), <i>p</i> < 0.0001	

圖 2：METEOR Study 之 OS (整體存活期)

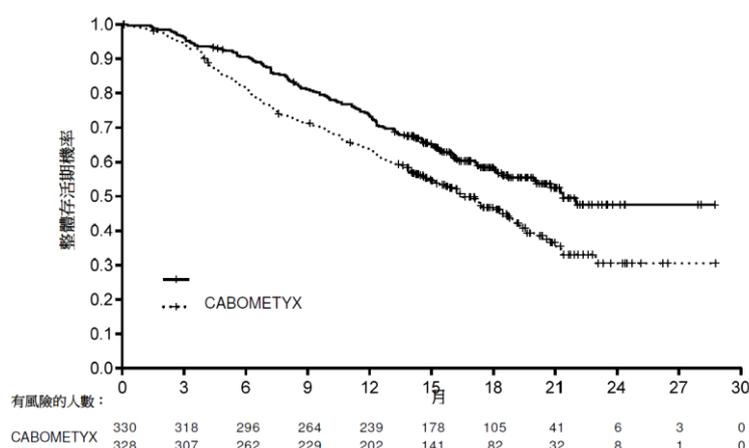


表 5：METEOR Study 之 OS (整體存活期)

評估指標	Cabometyx [®]	Everolimus
OS 中位數 (95% CI), (月)	21.4 (18.7, NE)	16.5 (14.7, 18.8)
HR (95% CI), <i>p</i> 值	0.66 (0.53, 0.83), <i>p</i> = 0.0003	

表 6：METEOR Study 之 ORR (客觀反應率)

評估指標	Cabometyx [®]	Everolimus
確認的 ORR (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
<i>p</i> 值	<i>p</i> < 0.0001	

■ CABOSUN

CABOSUN Study 為一項隨機、開放性、多中心試驗，針對先前不曾接受過治療的晚期腎細胞癌 (RCC) 病人，評估 cabozantinib 相較於 sunitinib 的療效。病患經隨機分配，分別接受每日一次口服 cabozantinib 60mg (79 名)，或每日一次口服 sunitinib 50 mg (78 名) (連續治療 4 週後停藥 2 週)，治療直至發生疾病惡化或無法接受的毒性為止。所有病人須符合國際轉移性腎細胞癌聯合資料庫 (IMDC) 之風險族群分類標準所定義之中度或重度風險疾病。大多數病人為男性 (78%)，年齡中位數為 63 歲。病患依據 IMDC 風險族群分類有 81% 為中度 (1-2 項風險因子) 及 19% 為重度 (≥3 項風險因子)。ECOG 為 0 的患者佔 46%，為 1 的患者有 41%，為 2 的患者有 13%。

療效評估指標為無惡化存活期 (PFS)、整體存活期 (overall survival [OS]) 以及反應率 (object response rate [ORR])，結果顯示 cabozantinib 相較於 sunitinib，其 PFS 獲得統計上顯著地改善。療效結果呈現於表 7。

表 7：CABOSUN Study 之療效結果

評估指標	Cabometyx [®]	Sunitinib
無惡化存活期		
事件數 (%)	43 (54)	49 (63)
PFS 中位數 (95% CI), (月)	8.6 (6.8, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
HR (95% CI), <i>p</i> 值	0.48 (0.31, 0.74), <i>p</i> = 0.0008	
整體存活期		
事件數 (95%)	43 (54)	47 (60)
HR (95% CI)	0.80 (0.53, 1.21)	
確認的 ORR (95% CI)	20% (12.0, 30.8)	9% (3.7, 17.6)

四、尿路上皮癌藥物

- **商品名**

ONCOTICE® (CONTAINING 2-8 * 10⁸ CFU TICE BCG)(專案進口)

- **學名**

Bacillus Calmette-Guerin

- **使用方式**

Oncotice®以 50 毫升食鹽水製備後做膀胱內灌注

a. 誘導治療：連續六周，每周一次，共 6 次

b. 維持治療：第 3,6,12,18,24 個月，連續三周每周一次，共 5 療程

劑量調整：

腎功能不良(impairment)的病人無需調整劑量。

肝功能不良(impairment)的病人無需調整劑量。

- **台灣衛福部適應症**

膀胱尿路上皮癌

- **健保給付規範**

本類藥品限用於膀胱尿路上皮癌

- **藥品簡介**

Oncotice 是一種含活性減毒 BCG 疫苗的乾燥粉末，每小瓶含 2-8 * 10⁸ 菌落形成單位 (CFU)，未添加防腐劑，以 50 毫升食鹽水製備後形成 0.4-1.6 * 10⁷ CFU/mL 溶液。Oncotice 給藥方式為膀胱內灌注，Induction phase 為每周一次共 6 次誘導治療，Maintenance phase 為第 3,6,12,18,24 個月，連續三周每周一次，共 5 療程維持治療；根據過去多個文獻指出，使用 BCG 進行膀胱內灌注，相較於其他化學藥物，更能顯著地降低膀胱尿路上皮癌復發機率。

- **警語及注意事項**

I. Oncotice 可能造成 BCG 感染且有致死案例，大部分與患者的免疫反應不良有關。

II. 發燒、疑似感染或使用抗生素治療期間，應延遲 Oncotice 灌洗治療。

III. 膀胱容量小的患者可能增加嚴重局部反應風險。

IV. Oncotice 含活性減毒 BCG，在製備和灌洗流程使用的設備和材料應作為生物危險材料處置。

V. 首次灌洗 Oncotice 前，應進行結核菌檢測。如結果為陽性並有活性結核菌感染，應不考慮使用 Oncotice。

VI. Oncotice 注入出血黏膜可能增加全身性 BCG 感染風險，建議在黏膜損傷癒合之前，延遲患者 Oncotice 的給藥。

- VII. 外傷性導管插入術、尿道或膀胱黏膜的損傷可能增加全身性 BCG 感染風險。建議延遲患者 Oncotice 的給藥，直到粘膜損傷痊癒。
- VIII. 建議在開始治療前對有感染風險患者進行 HIV 病毒篩查。
- IX. Oncotice 不應以靜脈注射、皮下注射或肌肉注射給予。
- X. 為保護伴侶，建議患者在注入後一周內避免性事或建議使用避孕套。

● 常見副作用及處理方式

臨床表徵及發生率	處理方式
膀胱炎(≥10%)	不需要額外治療，大部分患者在灌洗後 2 天症狀緩解。
低至中度發熱、類流感症狀(≥10%)	這些症狀通常在灌洗後 4 小時內發生，持續 1-2 天，可依症狀給予緩解藥品。但通常很難區分簡單的發熱反應和全身性 BCG 感染，全身性 BCG 感染可能造成嚴重發炎反應甚至敗血病，如發生時應停用 Oncotice，並給予抗結核藥品治療。

● 藥物過量之處理

每次灌洗注入一小瓶以上的 Oncotice 就會造成藥物過量，如患者發生過量的情況，應密切監測患者是否發生全身性 BCG 感染，如果發生需使用抗結核藥物進行治療。

五、尿路上皮癌，腎細胞癌免疫治療藥品

商品名：Keytruda 50mg,100mg

學名：Pembrolizumab

使用方式：根據不同適應症，建議劑量為 2mg/kg 或 200 mg，每 3 週一次，每次以靜脈輸注 30 分鐘，若出現疾病惡化或發生無法接受之毒性反應、或 24 個月沒有出現疾病惡化則予以停藥。

台灣衛福部適應症：

1. 黑色素細胞瘤 治療無法切除或轉移性黑色素瘤患者。
2. 非小細胞肺癌
 - a. 單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤高度表現 PD-L1 (tumor proportion score (TPS) \geq 50%) 的轉移非小細胞肺癌患者，患者不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者。
 - b. 單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且其經確效之試驗檢測出腫瘤高度表現 PD-L1 (tumor proportion score \geq 50%) 的晚期非小細胞肺癌患者，患者若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。
 - c. 與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。
3. 典型何杰金氏淋巴瘤 治療罹患頑固性或先前至少已接受三種治療仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤的患者。此適應症是以腫瘤療效反應率與療效反應持久性為基礎，獲得加速核准。此適應症的後續審查核准可能要視療效確認試驗中之臨床效益的確認結果與陳述內容而定。
4. 頭頸部鱗狀細胞癌 治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)的患者。本項適應症係依據腫瘤整體反應率及治療反應持續時間獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。
5. 泌尿道上皮癌
 - a. 治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象，或於使用含鉑化學療法進行前導性或輔助性治療後 12 個月內出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。

b. 治療不適合接受含 cisplatin 化學療法且其經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS)≥10]的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人，或是不適合接受任何含鉑化學治療(不論 PD-L1 狀態為何)的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准[參見臨床研究(12.6)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

6. 胃癌

治療患有復發性局部晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合部腺癌，經確效性試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現（綜合陽性分數[Combined Positive Score, CPS]2:1），且先前曾在使用兩種（含）以上之療法（包括含有 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法，以及 HER2/neu 標靶療法〔如果適合〕）治療時或治療後出現疾病惡化現象的病人。此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

7. 原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤

治療罹患頑固性或先前至少已接受兩種治療仍復發之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤的成人及兒童病人。此適應症是以腫瘤療效反應率與療效反應持久性為基礎加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。使用限制不建議需要立即細胞減量治療之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤病人使用 KEYTRUDA。

8. 高微衛星不穩定性(microsatellite instability high; MSI-H)癌症

治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(mismatch repair deficiency; dMMR)之下列癌症的成人病人。

- 使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌，或於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。

9. 腎細胞癌

KEYTRUDA 的建議劑量為 200 毫克，每 3 週一次，每次以靜脈輸注 30 分鐘，同時併用一日兩次口服 5 毫克 axitinib，直到出現疾病惡化或發生無法接受的毒性反應、或使用 KEYTRUDA 達 24 個月沒有出現疾病惡化則予以停藥。Axitinib 的用法用量請參見 axitinib 的仿單。當與 KEYTRUDA 併用時，若需調升 axitinib 的使用劑量比 5 毫克的起始劑量高時，應考量間隔六週以上再做調整

副作用處理方式：

免疫調節引起之 不良反應	臨床表現	治療處置
結腸炎	腹痛，血便，腸黏 膜出血	<p>2-3 級結腸炎：暫時停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療至少 7 天後再慢慢減 Prednisone。如改善至 0-1 級結腸炎則可以重新給藥，但若結腸炎再度復發則應永久停藥。治療 12 周內無法改善則應永久停藥。</p> <p>4 級結腸炎：應永久停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療至少 7 天後再慢慢減 Prednisone。</p>
肝炎	症狀性肝功能異 常，肝纖維化，肝 硬化，慢性肝炎復 發	<p>2 級肝炎：暫時停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone。如改善至 0-1 級肝炎則可以重新給藥。如治療一周後肝指數仍比 baseline 高 50% 以上，或者治療 12 周內無法改善則應永久停藥。</p> <p>3-4 級肝炎：應永久停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone。</p>
腦下垂體炎	頭痛，視野缺損， 多尿	<p>2 級腦下垂體炎：暫時停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone 至正常生理補充量。如改善至 0-1 級腦下垂體炎則可以重新給藥。如治療 12 周內無法改善則應永久停藥。</p> <p>3-4 級腦下垂體炎：應永久停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone 至正常生理補充量。</p>
腎炎	腎功能異常	<p>2 級腎炎：暫時停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone。如改善至 0-1 級腎炎則可以重新給藥。如治療 12 周內無法改善則應永久停藥。</p> <p>3-4 級腎炎：應永久停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone。</p>

肺炎	乾咳，呼吸困難	<p>2 級肺炎：暫時停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療至少 3 天後再慢慢減 Prednisone。如改善至 0-1 級肺炎則可以重新給藥。如治療 12 周內無法改善則應永久停藥。</p> <p>3-4 級肺炎：應永久停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療至少 3 天後再慢慢減 Prednisone。</p>
甲狀腺功能異常	可能表現甲狀腺功能亢進或低下症狀，因人而異	<p>3 級甲狀腺功能亢進：暫時停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone。如改善至 0-1 級甲狀腺功能亢進則可以重新給藥。如治療 12 周內無法改善則應永久停藥。</p> <p>4 級甲狀腺功能亢進：應永久停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone。</p> <p>甲狀腺功能低下：使用甲狀腺荷爾蒙替代療法，不須停用 pembrolizumab</p>
其他不良反應(大多小於 1%)	脫落性皮炎，葡萄膜炎，關節炎，肌炎，胰臟炎，溶血性貧血，局部癲癇發作，腎上腺功能不全，重症肌無力，視神經炎，橫紋肌溶血症	<p>3 級不良反應：暫時停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone。如改善至 0-1 級不良反應則可以重新給藥，但若 3 級不良反應再度復發則應永久停藥。另 Prednisone 治療 12 周內無法改善則應永久停藥。</p> <p>4 級不良反應：應永久停藥，並給予 Prednisone \geq 40mg/day 治療後再慢慢減 Prednisone。</p>

對於併用 KEYTRUDA 和 axitinib 治療的腎細胞癌病人:

- 如果 ALT 或 AST 高於 3 倍(含)但不超過 10 倍 ULN，且同時沒有總膽紅素大於 2 倍(含)ULN，暫時停用 KEYTRUDA 和 axitinib 直到這些不良反應回復至第 0-1 級。考慮以皮質類固醇治療。復原後恢復給藥時，考慮給予單一

種藥品或依序給予兩種藥品(sequential rechallenge)以觀察反應。T 重新給予 axitinib 時，可參考 axitinib 仿單資訊降低劑量。

- 如果 ALT 或 AST 高於 10 倍(含)ULN、或高於 3 倍 ULN 同時總膽紅素高於 2 倍(含)ULN，應永久停用 KEYTRUDA 及 axitinib，並考量投予皮質類固醇治療。

商品名：OPDIVO 保疾伏 (nivolumab) Injection 100mg/10mL/vial or 20mg/2mL/vial

學名：Nivolumab

使用方式：3mg/kg、Q2W、IV 施打 30 分鐘

台灣衛福部適應症：

- 1 (1)無法切除或轉移性黑色素瘤: OPDIVO 單一療法或併用 ipilimumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。(2) 黑色素瘤之輔助治療：OPDIVO 單一療法適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療。
- 2 非小細胞肺癌: 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。
- 3.腎細胞癌: (1) 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(2) OPDIVO 併用 ipilimumab 可用於治療中度/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
- 4 頭頸部鱗狀細胞癌: 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。
- 5 典型何杰金氏淋巴瘤: OPDIVO 單一療法適用於治療接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與移植後 brentuximab vedotin 復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤病人。本項適應症係依據整體反應率(overall response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。
- 6 泌尿道上皮癌: OPDIVO 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮道癌病人。本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。
7. 無法切除的晚期或復發性胃癌: 適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)的病人。
8. 肝細胞癌: 適用於先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。
9. 轉移性大腸直腸癌
 - OPDIVO 單一藥物適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。

- OPDIVO 併用 ipilimumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。

單一療法

- OPDIVO 的建議劑量為 3 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。
- OPDIVO 黑色素瘤輔助治療之建議劑量為 3 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次，直到疾病復發或出現無法接受之毒性為止，治療至多為期 1 年

併用 Ipilimumab

- 黑色素瘤：OPDIVO 的建議劑量為 1 mg/kg 靜脈輸注 30 分鐘後，隨後同一天給予 ipilimumab 3 mg/kg 連續靜脈輸注 90 分鐘，每 3 週一次，最多 4 次劑量或出現無法接受之毒性為止，以較早發生者為準。後續 OPDIVO 單一療法的建議劑量為 3 mg/kg，連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。
- 腎細胞癌及大腸直腸癌：OPDIVO 的建議劑量為 3 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，隨後同一天給予 ipilimumab 1 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，每 3 週一次，共 4 次劑量。後續 OPDIVO 單一療法的建議劑量為 3 mg/kg，連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。

副作用處理方式：

1.肺部相關不良事件對應措施：

肺臟炎的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
Grade 1 僅影像變化	考慮是否延後免疫療法 每 2~3 天監測症狀 考慮與呼吸道及感染科專任醫師諮詢	最少需每隔 3 週進行影像診斷 <u>若症狀惡化</u> ： 以 Grade 2 或 3~4 的對應方法進行治療
Grade 2 輕度~中度的新症狀	依照臨床試驗計畫書延後免疫療法與呼吸道及感染科專任醫師諮詢 每日監測症狀，考慮住院 投予 1.0mg/kg/日的靜脈注射 methylprednisolone 或投予等質量	每隔 1~3 天進行影像診斷 <u>若症狀有所改善</u> ： 若症狀改善回到基準線狀態，以 1 個月以上時間遞減使用類固醇。依照臨床試驗計畫書再

	<p>的口服藥劑</p> <p>考慮進行支氣管鏡檢查及肺組織活檢</p>	<p>度開始免疫療法。考慮預防投予抗生素。</p> <p><u>症狀超過 2 週仍未改善，或更加惡化</u>：</p> <p>以 Grade 3~4 的對應方法進行治療</p>
<p>Grade 3~4</p> <p>重度新症狀 新出現缺氧症/ 缺氧症的惡化； 威脅生命</p>	<p>依照臨床試驗計畫書中止免疫療法住院</p> <p>與呼吸道及感染科專任醫師諮詢</p> <p>投予 2~4mg/kg/日的靜脈注射 methylprednisolone 或靜脈注射等質量皮質類固醇</p> <p>投予抗生素預防機會性感染</p> <p>考慮進行支氣管鏡檢查及肺組織活檢</p>	<p><u>症狀改善回到基準線狀態</u>：</p> <p>以 6 週以上時間遞減使用類固醇</p> <p><u>症狀超過 48 小時仍未改善，或更加惡化</u>：</p> <p>追加投予免疫抑制劑 (Infliximab、Cyclophosphamide、靜脈注射免疫球蛋白、Mycophenolate mofetil)</p>

2.腸胃相關不良事件對應措施：

腹瀉或是大腸炎的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
<p>Grade 1</p> <p><u>腹瀉</u>：相較於基準線，未滿 4 次/日的排便次數增加</p> <p><u>大腸炎</u>：無症狀</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續免疫療法</p> <p>對症治療</p>	<p>與症狀惡化相關的密切監測</p> <p>指導患者若有惡化情形需立即報告</p> <p><u>症狀惡化時</u>：</p> <p>以 Grade 2 或 3~4 的措施治療</p>
<p>Grade 2</p> <p><u>腹瀉</u>：相較於基準線，4~6 次/日的排便次數增加；靜脈輸液必須未滿 24 小時；日常起居活動不受限制</p> <p><u>大腸炎</u>：腹痛；血便</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續免疫療法</p> <p>對症治療</p>	<p><u>症狀改善至 Grade 0~1 時</u>：</p> <p>依照臨床試驗計畫書，再度開始免疫療法</p> <p><u>症狀持續超過 5~7 天，或是再度復發時</u>：</p> <p>以 0.5~1.0mg/kg/天口服 methylprednisolone 或是投予等質量的口服藥劑</p>

		<p>症狀改善至 Grade 1 時，至少花 1 個月以上時間遞減類固醇。考慮是否對機會性感染預防性投予抗生素。依照臨床試驗計畫書，再度開始免疫療法</p> <p><u>症狀惡化時</u>：</p> <p>以 Grade 3~4 的對應措施治療</p>
<p>Grade 3~4</p> <p><u>腹瀉 (G3)</u>：相較於基準線，7 次/日以上的排便次數增加；失禁；靜脈輸液必須為 24 小時以上；日常起居活動受限制</p> <p><u>大腸炎 (G3)</u>：重度腹痛；必須進行醫療干預、出現腹膜刺激症狀</p> <p><u>G4</u>：威脅生命、穿孔</p>	<p>依照臨床試驗計畫書中止免疫療法</p> <p>以 1.0~2.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或靜注等質量的皮質類固醇</p> <p>對機會性感染採取預防投予抗生素</p> <p>考慮進行內視鏡檢查</p>	<p><u>症狀有改善的話</u>：</p> <p>持續使用類固醇直到改善至 Grade 1，隨後至少花 1 個月以上時間遞減</p> <p><u>症狀持續超過 3~5 天，或是改善後再度復發時</u>：</p> <p>(在無禁忌條件的前提下)</p> <p>投予 5mg/kg Infliximab</p> <p>注意：Infliximab 不可用於穿孔與敗血症病例</p>

3. 肝臟相關不良事件對應措施：

肝功能檢查上升的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
<p>Grade 1</p> <p>AST 或 ALT 位於設施正常值上限~2.5 倍以下、總膽紅素為設施正常值上限~1.5 倍以下或兩者皆有</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續免疫療法</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續監測肝功能</p> <p><u>若肝功能惡化</u>：</p> <p>以 Grade 2 或 3~4 對應方法進行治療</p>
<p>Grade 2</p> <p>AST 或 ALT 位於設施正常值的 2.5 倍~5 倍以下、總膽紅素為設施正常值的 1.5 倍~3 倍以下或兩者皆有</p>	<p>依照臨床試驗計畫書延後免疫療法</p> <p>每隔 3 天監測肝功能</p>	<p><u>若肝功能改善回到基準線狀態</u>：</p> <p>再次開始常規治療的肝功能監測。依照臨床試驗計畫書再次開始免疫療法</p> <p><u>持續上昇的情形超過 5~7 日或惡化的場合</u>：</p> <p>投予 0.5~1.0mg/kg/日的口服 methylprednisolone，或投予等質量的口服劑，當肝</p>

		功能回復到基準線狀態或回復到 Grade 1 時，以 1 個月以上時間逐步減少類固醇，評估投予抗生素預防機會性感染。依照臨床試驗計畫書再次開始免疫療法
Grade 3~4 AST 或 ALT 超過設施正常 值 5 倍、總膽紅素超過設施 正常值 3 倍或兩者皆有	中止免疫療法* 每隔 2~3 天監測肝功能 靜脈注射 1~2mg/kg/日的 Methylprednisolone 或等質 量的皮質類固醇** 投予抗生素預防機會性感染 與消化器官專任醫師諮詢	肝功能改善到 Grade 2： 以 1 個月以上時間逐步減少 類固醇 <u>肝功能經過 3~5 日仍無改 善，出現惡化或再度惡 化：</u> 投予 Mycophenolate mofetil 1g, 1 天 2 次 3~5 日內未有反應者，遵 照各區域 Guideline 考慮使 用其他免疫抑制劑

4. 皮膚相關不良事件對應措施：

出疹 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
Grade 1~2 占體表面積 ≤30%*	對症治療（抗組織胺劑、局 部使用類固醇等） 依照臨床試驗計畫書持續免 疫療法	<u>症狀持續超過 1~2 週，或 是再復發的場合：</u> 考慮進行皮膚活檢 依照臨床試驗計畫書延後免 疫療法 靜脈注射 0.5~1.0mg/kg/日 的甲基(Methylprednisolone) 或投予等質量得口服劑。若 有改善，以 1 個月以上時間 逐步減少類固醇。考慮預防 性投予抗生素。依照臨床試 驗計畫書再度開始免疫療法 <u>若情況惡化：</u> 以 Grade 3~4 對應措施來 治療
Grade 3~4	依照臨床試驗計畫書延後或	症狀改善至 Grade 1 時：

占體表面積>30% ; 威脅生命*	中止免疫療法 考慮進行皮膚活檢 諮詢皮膚科專門醫師 靜脈注射 Methylprednisolone 1.0~ 2.0mg/kg/日或是等質量的皮 質類固醇	以1個月以上時間逐步減少 類固醇，投予抗生素以預防 機會性感染 依照臨床試驗計畫書再度開 始免疫療法
----------------------	---	--

5. 腎臟相關不良事件對應措施：

Creatinine 評價的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
Grade 1 Creatinine 超過設施正常值 上限且位於基準線值~基準 線值的 1.5 倍之間	依照臨床試驗計畫書持續免 疫療法 每週監測 Creatinine 值	<u>回復到基準線狀態時</u> ： 依照臨床試驗計畫書再度開 始監測常規診療的 Creatinine 值
Grade 2~3 Creatinine 位於超過基準線 值的 1.5 倍~設施正常值上 限的 6 倍之間	依照臨床試驗計畫書延後免 疫療法 每隔 2~3 天監測 Creatinine 值 以 0.5~1.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或投予 等質量的口服藥劑 考慮實施腎臟活檢	<u>改善至 Grade 1 時</u> ： 至少以 1 個月以上時間遞減 類固醇，針對機會性感染考 慮預防性投予抗生素。依照 臨床試驗計畫書重新開始免 疫療法及監測常規診療的 Creatinine 值 <u>升高的情形持續超過 7 天， 或出現惡化情形</u> ： 以 Grade 4 的對應措施治療
Grade 4 Creatinine 超過設施正常值 上限的 6 倍	依照臨床試驗計畫書中止免 疫療法 每日監測 Creatinine 值 以 1.0~2.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或靜注 等質量的皮質類固醇 與腎臟專業醫師諮詢諮詢 考慮實施腎臟活檢	<u>改善至 Grade 時</u> ： 至少以 1 個月以上時間遞減 類固醇，針對機會性感染採 取預防投予抗生素

6.神經相關不良事件對應措施：

神經毒性的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
Grade 1~2 沒有症狀或有輕度症狀； 不需治療	依照臨床試驗計畫書持續免疫療法	持續監測患者 症狀惡化時： 以 Grade 2 或 3~4 的對應措施治療
Grade 2 中度症狀； 起居以外的日常活動受限	依照臨床試驗計畫書延後免疫療法 依照 Guideline 治療症狀 以 0.5~1.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或投予等質量的口服藥劑	<u>症狀改善至基準線狀態時</u> ： 以至少 6 週以上時間遞減類固醇 <u>症狀惡化時</u> ： 以 Grade 3~4 的對應措施治療
Grade 3~4 重症； 日常起居活動受限制； 危及生命	依照協議(protocol)中止免疫療法 與神經內科專門醫師諮詢 依照各地區 Guideline 治療症狀 以 1.0~2.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或靜注等質量的皮質類固醇 對機會性感染採取預防性投予抗生素	<u>症狀改善至 Grade 2 時</u> ： 以至少 1 個月以上時間遞減類固醇 <u>症狀持續或惡化時；出現非典型症狀時</u> ： 依照各地區 Guideline 考慮靜注免疫球蛋白或使用其他免疫抑制劑

商 品 名：Tecentriq

學 名：Atezolizumab

使用方式：1200mg/vial、Q3W、IVD 一小時(初次注射後無不良反應之後可縮短為 30 分鐘)

台灣衛福部適應症：

1.1 局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌

適用於治療下列之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人：

- . 接受含鉑化學治療後疾病惡化，或
- . 不適合含cisplatin療法且腫瘤PD-L1表現 $\geq 5\%$ ，或
- . 不適合任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤PD-L1表現量

說明：此適應症療效乃依據腫瘤反應率加速核准，將來仍須有確認性試驗結果以確認療效。

1.2 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌

單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。病人若具有EGFR或ALK腫瘤基因異常，則須先經EGFR或ALK抑制劑治療，若治療後疾病惡化方可使用Tecentriq。

與Avastin (bevacizumab)、paclitaxel和carboplatin併用，做為轉移性，不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。

1.3 三陰性乳癌

與nab-paclitaxel併用，適用於治療無法切除之局部晚期或轉移性三陰性乳癌，且腫瘤具PD-L1表現(tumor-infiltrating immune cells (IC) $\geq 1\%$)且未曾接受化療用於轉移性乳癌之病人。

1.4 小細胞肺癌

與carboplatin和etoposide併用，適用於第一線治療成人擴散期小細胞肺癌 (extensive stage small cell lung cancer)。

副作用處理方式：

1. 免疫相關肺炎：

監測	
<ul style="list-style-type: none">• 應監測病患是否出現放射學造影徵兆及肺炎症狀• 指示病患在發生下列情形時，立即與其健康照護提供者聯絡<ul style="list-style-type: none">- 新出現咳嗽或咳嗽惡化- 呼吸急促- 胸痛	
處置	追蹤

第 2 級 肺炎	暫停 TECENTRIQ 治療 給予劑量相當 1 至 2 mg/kg/day prednisone 的類固醇治療	逐漸減少皮質 類固醇	如果副作用改善至第 0 至 1 級繼續 TECENTRIQ 治療
第 3 級或 第 4 級 肺炎	永久停用 TECENTRIQ 給予劑量相當 1 至 2 mg/kg/day prednisone 的類固醇治療	逐漸減少皮質類固醇	

2. 免疫相關肝炎：

監測			
<ul style="list-style-type: none"> 應監測病患是否出現肝炎的徵兆或症狀 在 TECENTRIQ 治療之前與治療期間定期監測 AST、ALT 與膽紅素呼吸急促 指示病患在發生下列情形時，立即與其健康照護提供者聯絡 <ul style="list-style-type: none"> 皮膚或眼白發黃 尿色變深(茶色) 昏昏欲睡 重度噁心或嘔吐 比平時更容易出血或淤血 腹部右側疼痛 比平時更不容易感到飢餓 			
處置		追蹤	
第 2 級 免疫媒介性肝炎或是 AST 或 ALT > 3 倍和 ≤ 5 倍 ULN，或總膽紅素 > 1.5 倍和 ≤ 3 倍 ULN	暫停 TECENTRIQ 治療 給予劑量相當 1 至 2 mg/kg/day prednisone 的 類固醇治療	逐漸減少皮 質類固醇	如果副作用改善至 第 0 至 1 級 繼續 TECENTRIQ 治療
第 3 級或第 4 級 免疫媒介性肝炎或是 AST 或 ALT > 5 倍 ULN，或總膽紅素 > 3 倍 ULN	永久停用 TECENTRIQ 給予劑量相當 1 至 2 mg/kg/day prednisone 的 類固醇治療	逐漸減少皮質類固醇	

3. 免疫相關結腸炎：

監測			
<ul style="list-style-type: none"> 應監測病患是否出現腹瀉或結腸炎的徵兆或症狀 指示病患在發生下列情形時，立即與其健康照護提供者聯絡 <ul style="list-style-type: none"> 腹瀉或排便次數增加 腹部重度疼痛或壓痛 血便或黑便、瀝青樣便、黏便 			
處置		追蹤	
第 2 級 腹瀉或結 腸炎	暫停 TECENTRIQ 治療 若症狀持續 > 5 天或復 發，給予 1~2 mg/kg/day 的 prednisone 或等效劑 量治療	在症狀改善至第 0 或 1 級後以 ≥ 1 個 月時間逐漸減量 類固醇	若事件在 12 週內改善至第 0 或 1 級，並且皮質類固醇 劑量已降低至 ≤ 10 mg/day 口服 prednisone 的等效劑 量繼續 TECENTRIQ 治療
第 3 級 腹瀉或結 腸炎	暫停 TECENTRIQ 治療 給予劑量相當 1 至 2 mg/kg/day prednisone 的	病患獲得改善後 轉換為口服類固 醇。在症狀改善	若事件在 12 週內改善至第 0 或 1 級，並且皮質類固醇 劑量已降低至 ≤ 10 mg/day

	類固醇治療	至第 0 或 1 級後 以 ≥ 1 個月的時間 逐漸減量類固醇	口服 prednisone 的等效劑 量繼續 TECENTRIQ 治療
第 4 級 腹瀉或結 腸炎	永久停用 TECENTRIQ		

4. 免疫相關內分泌病變：

監測			
<ul style="list-style-type: none"> 應監測病患是否出現內分泌病變的臨床徵兆和症狀 在 TECENTRIQ 治療之前與治療期間定期監測甲狀腺功能 指示病患在發生下列情形時,立即與其健康照護提供者聯絡 <ul style="list-style-type: none"> - 持續性或不尋常頭痛 - 感覺寒冷 - 特別疲倦 - 便秘 - 體重增加或減少 - 聲音變低 - 眩暈或昏厥 - 比平常更頻尿 - 比平常更容易覺得飢餓或口渴 - 噁心或嘔吐 - 掉髮 - 腹痛 - 情緒或行為產生變化,例如性慾減退、易怒或健忘 			
處置		追蹤	
第 2 級或 第 3 級 腦下垂體炎	暫停 TECENTRIQ 治療	視臨床狀況給予皮質 類固醇與荷爾蒙替代 治療	如果副作用改善至第 0 至 1 級 繼續 TECENTRIQ 治療
第 4 級 腦下垂體炎	永久停用 TECENTRIQ 視臨床狀況給予皮質類固醇與荷爾蒙替代治療		
症狀性 甲狀腺機能 低下	暫停 TECENTRIQ 治療	視需要展開甲狀腺荷 爾蒙替代治療 單一的甲狀腺機能低 下應以替代療法而不 以皮質類固醇處置	在症狀獲得控制後,並且 甲狀腺功能逐漸改善 繼續 TECENTRIQ 治療
症狀性 甲狀腺機能 亢進	暫停 TECENTRIQ 治療	視需要展開抗甲狀腺 藥物治療	
無症狀 甲狀腺機能 低下或亢進	甲狀腺功能檢測異常但無症狀的病患可繼續接受 TECENTRIQ		
症狀性 腎上腺功能 不全	暫停 TECENTRIQ 治療 給予 1~2 mg/kg/day methylprednisolone IV 治療	在症狀改善後接著以 1~2 mg/kg/day 口服 prednisone 或等效劑量 治療 在症狀改善至 ≤ 第 1 級後以 ≥ 1 個月的時 間逐漸減量類固醇	若事件在 12 週內改善至 ≤ 第 1 級,並且皮質類固醇 劑量已降低至 ≤ 10 mg/day 口服 prednisone 的等效劑 量並且病患的替代治療劑 量穩定(如需要此治療) 繼續 TECENTRIQ 治療

第 1 型 糖尿病	針對第 3 或 4 級的高血糖症 (空腹血糖 > 250-500 mg/dL) 暫停 TECENTRIQ 治療	展開胰島素治療	在以胰島素替代治療達到代謝控制後 繼續 TECENTRIQ 治療
--------------	---	---------	-------------------------------------

5. 其他免疫相關副作用

監測			
<ul style="list-style-type: none"> 應監測病患是否出現心肌炎、腦膜炎、腦炎、運動與感覺神經病變，以及眼睛發炎毒性的徵兆或症狀 指示病患在發生下列情形時，立即與其健康照護提供者聯絡 <ul style="list-style-type: none"> 重度肌肉無力 意識混亂 頸部僵硬 手腳麻木或刺痛 情緒或行為產生變化 視力模糊、複視或其他視覺問題 發燒 對光線特別敏感 眼部疼痛或發紅 			
處置		追蹤	
任何等級 腦膜炎或腦炎	永久停用 TECENTRIQ 給予 1 至 2 mg/kg/day 的 IV methylprednisolone 或等 效劑量類固醇治療	病患獲得改善後 轉換至口服 prednisone 60 mg/day 或等效劑 量類固醇治療	在症狀改善至 ≤ 第 1 級後以 ≥ 1 個月的時間逐漸 減量類固醇
任何等級 肌無力症候群/重症 肌無力或 Guillain- Barré 症候群	永久停用 TECENTRIQ 視情況採取機構醫療介入考慮以 1 至 2 mg/kg/day prednisone 的 劑量，開始全身性皮質類固醇治療		
第 2 級 心肌炎	暫停 TECENTRIQ 治療 同時考慮以全身性皮質類 固醇治療	如果副作用改善至第 0 至 1 級 繼續 TECENTRIQ 治療	
第 2 級 眼睛發炎毒性	暫停 TECENTRIQ 治療		
第 3 級或第 4 級 心肌炎或 眼睛發炎毒性	永久停用 TECENTRIQ		

6. 其他免疫相關副作用

監測	
<ul style="list-style-type: none"> 應監測病患是否出現急性胰臟炎的徵兆或症狀 指示病患在發生下列情形時，立即與其健康照護提供者聯絡 <ul style="list-style-type: none"> 噁心或嘔吐 腹痛 	
處置	追蹤

第 2 或 3 級胰臟炎，或是第 3 或 4 級血清澱粉酶或脂酶濃度升高 (> 2 倍 ULN)	暫停 TECENTRIQ 治療 IV 1~2 mg/kg/d methylprednisolone 或等效劑量治療	在症狀改善後接著給予 1~2 mg/kg/d 口服 prednisone 或等效劑量治療	血清澱粉酶和脂酶濃度在 12 週內改善至≤第 1 級後，或是胰臟炎症狀獲得緩解，並且皮質類固醇劑量已降低至≤ 10 mg/d 口服 prednisone 等效劑量繼續 TECENTRIQ 治療
第 4 級或任何等級復發性胰臟炎	永久停用 TECENTRIQ		

7. 感染

監測		
<ul style="list-style-type: none"> 應監測病患是否出現感染的徵兆和症狀 指示病患在發生下列情形時，立即與其健康照護提供者聯絡 <ul style="list-style-type: none"> - 發燒 - 咳嗽 - 頻尿 - 排尿疼痛 - 類流感症狀 		
處置		追蹤
第 3 或 4 級感染	暫停 TECENTRIQ 治療於疑似或證實細菌感染時以抗生素治療	如果副作用改善至第 0 至 1 級繼續 TECENTRIQ 治療

8. 輸注相關反應

監測		
<ul style="list-style-type: none"> 應監測病患是否出現輸注相關反應的徵兆和症狀 指示病患在發生下列情形時，立即與其健康照護提供者聯絡 <ul style="list-style-type: none"> - 寒顫或發抖 - 眩暈 - 潮紅 - 發癢或出疹 - 發燒 - 感覺快要昏倒 - 呼吸短促或喘鳴 - 背痛或頸部疼痛 - 臉部或嘴唇腫脹 		
處置		追蹤
第 2 級輸注相關反應	暫停 TECENTRIQ 治療發生輕度或中度輸注反應的病患，應中斷輸注或減慢輸注速率	如果副作用改善至第 0 至 1 級繼續 TECENTRIQ 治療
第 3 級或第 4 級輸注相關反應	永久停用 TECENTRIQ	

商品名：抑癌寧注射劑 IMFINZI Injection 50 mg/ml

學名：Durvalumab

使用方式：IMFINZI 的建議劑量為每公斤體重 10 毫克，靜脈輸注 60 分鐘，每兩週一次，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。

台灣衛福部適應症：

1. 泌尿道上皮癌

治療下列患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人：

- 接受含鉑化療期間或治療結束後病情惡化。
- 於使用含鉑化療進行術前輔助治療，或輔助治療 12 個月內病情惡化。

本適應症為根據腫瘤反應率及反應持續時間獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2. 局部晚期非小細胞肺癌 (NSCLC)

治療患有局部晚期、無法手術切除的非小細胞肺癌，且接受放射治療合併含鉑化療後病情未惡化的病人。

不良反應的劑量調整

建議不要減少劑量。如表所述，暫時不給或終止 IMFINZI 以處理不良反應。

副作用處理方式：

不良反應的建議劑量調整

不良反應	嚴重程度 ¹	劑量調整
肺炎	2 級	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。
	3 或 4 級	永久停藥
肝炎	ALT 或 AST 大於 3 倍但小於或等於 8 倍 ULN 或 總膽紅素大於 1.5 倍但小於或等於 5 倍 ULN	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。
	ALT 或 AST 大於 8 倍 ULN 或總膽紅素大於 5 倍 ULN 或 沒有其他原因而同時出現 ALT 或 AST 大於 3 倍 ULN 且總膽紅素大於 2 倍 ULN	永久停藥
結腸炎或腹瀉	2 級	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於

		prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。
	3 或 4 級	永久停藥
甲狀腺功能亢進	2-4 級	暫不給藥直到臨床狀況穩定
腎上腺功能不全或垂體炎/垂體低能症	2-4 級	暫不給藥直到臨床狀況穩定
第一型糖尿病	2-4 級	暫不給藥直到臨床狀況穩定
腎炎	肌酸酐大於 1.5 倍但小於或等於 3 倍 ULN	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。
	肌酸酐大於 3 倍 ULN	永久停藥
皮疹或皮炎	2 級超過 1 週或 3 級	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。
	4 級	永久停藥
感染	3 或 4 級	暫不給藥直到臨床狀況穩定
輸注相關反應	1 或 2 級	中斷輸注或減緩輸注速度
	3 或 4 級	永久停藥
其他免疫介導性不良反應	3 級	暫不給藥直到減輕至 1 級或緩解，並且皮質類固醇劑量小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)。
	4 級	永久停藥
持續的 2 或 3 級不良反應 (不包括內分泌病變)	2 或 3 級不良反應，其在上一次 IMFINZI 給藥後 12 週內未恢復到 0 或 1 級	永久停藥
無法減少皮質類固醇劑量	無法在上一次 IMFINZI 給藥後 12 週內減量至小於或等於 prednisone 每天 10 mg (或相當劑量)	永久停藥
復發的 3 或 4 級不良反應	復發的 3 或 4 級 (嚴重或危及生命的) 不良反應	永久停藥

¹ 依據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準(CTCAE)4.03 版。

ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬酸轉胺酶；ULN：正常值上限。

商品名：百穩益® (BAVENCIO®) 注射劑濃縮液(20 毫克/毫升)

學名：Avelumab

使用方式：BAVENCIO® 併用 axitinib 的建議劑量為 10 毫克/公斤 (mg/kg) ，每兩週一次以靜脈輸注 60 分鐘，以及 axitinib 5 毫克，每日兩次 (間隔 12 小時) 隨餐或空腹口服，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。

台灣衛福部適應症：

1. 適用於治療轉移性默克細胞癌 (Merkel Cell Carcinoma)之成人病人。
本適應症係依據客觀反應率加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。
2. 併用 axitinib 適用於晚期腎細胞癌 (Renal Cell Carcinoma, RCC) 病人的第一線治療。

藥品簡介：Avelumab 為直接對抗免疫調節細胞表面配體蛋白質 PD-L1 的全人類 IgG1 單株抗體，是利用重組 DNA 技術在中國倉鼠卵巢細胞中生產製備。

常見副作用及劑量調整：

治療相關不良反應	嚴重程度*	劑量調整
輸注相關反應	第 1 級輸注相關反應	輸注速率降低 50%
	第 2 級輸注相關反應	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級；以 50% 的速率重新開始輸注
	第 3 或第 4 級輸注相關反應	永久停用
肺炎	第 2 級肺炎	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
	第 3 或第 4 級肺炎，或第 2 級肺炎復發	永久停用
肝炎 BAVENCIO併用 axitinib之 相關資訊請見下方	天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 或丙胺酸轉胺酶 (ALT) 超過正常值上限 (ULN) 3 倍至最多 5 倍；或總膽紅素超過正常值上限 1.5 倍至最多 3 倍。	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
	AST 或 ALT 超過 正常值上限 5 倍，或總膽紅素超過 正常值上限 3 倍	永久停用
結腸炎	第 2 或第 3 級結腸炎或腹瀉	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級

治療相關不良反應	嚴重程度*	劑量調整
	第 4 級結腸炎或腹瀉，或第 3 級結腸炎復發	永久停用
內分泌病變 (甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺功能不足、高血糖)	第 3 或第 4 級內分泌病變	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
腎炎及腎功能不全	血清肌酸酐超過正常值上限 1.5 倍至多 6 倍	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
	血清肌酸酐超過 正常值上限 6 倍	永久停用
其他免疫相關不良反應 (包括心肌炎、胰臟炎、肌炎、腦下垂體功能低下、葡萄膜炎、Guillain-Barré 症候群)	以下任一情況： • 上述未列出的第 2 或第 3 級免疫相關不良反應臨床徵兆或症狀。	延後給藥，直到不良反應緩解至第 0-1 級
	以下任一情況： • 有生命危險或第 4 級不良反應 (不包括以荷爾蒙補充療法控制的內分泌異常) • 第 3 級免疫相關不良反應復發 • 需使用 prednisone 每日 10 mg 以上或等效藥物治療 12 週以上 • 第 2 或第 3 級免疫相關不良反應持續 12 週或 12 週以上	永久停用

腎細胞癌 (試驗 B9991003)

試驗 B9991003 探討 BAVENCIO 併用 axitinib 的療效及安全性，這是一項隨機分配 (1:1)、多中心、開放標記試驗，收錄未曾接受針對晚期腎細胞癌治療的晚期或轉移性且具有亮細胞成分的腎細胞癌病人，接受 BAVENCIO 併用 axitinib 治療。病人不論腫瘤的 PD L1 表現量高低，皆納入試驗。

試驗中排除曾接受全身性療法治療晚期或轉移性腎細胞癌的病人，曾接受 IL-2、IFN- α 、抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 CTLA-4 抗體全身性免疫療法的病人，或活動性腦轉移病人。

隨機分配依據美東癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態 (0、1) 及地區 (美國、加拿大/西歐、全球其他國家) 分層。病人隨機分配接受 BAVENCIO 兩週一次靜脈輸注 10 毫克/公斤，併用 axitinib 5 毫克每日兩次口服治療；或是接受 sunitinib 50 毫克每日口服一次治療，連續四周後休息兩周，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。

總計 886 名病人接受隨機分配：442 人分配至 BAVENCIO 併用 axitinib 組；444 人分配至 sunitinib 組。

主要療效評估指標為 PD-L1 陽性 (PD L1 表現濃度 $\geq 1\%$) 晚期腎細胞癌病人第一線治療的無惡化存活期 (PFS) 和整體存活期 (OS)，由盲性獨立中央審查 (BICR) 依《實體腫瘤療效反應評估標準》(RECIST 1.1 版) 評估。重大次要評估指標為不分 PD L1 表現量的 PFS 和 OS，由盲性獨立中央審查依 RECIST 1.1 版評估，PD-L1 狀態依免疫組織化學法測量判定。其他次要療效評估指標包括客觀反應率 (OR)、治療反應時間 (TTR)、治療反應持續時間 (DOR)。試驗族群特性為：年齡中位數 61 歲 (範圍 27.0 至 88.0 歲)；38% 為 65 歲以上；75% 為男性；75% 為白人；ECOG 體能狀態分數為 0 (63%) 或 1 (37%)。

轉移性腎細胞癌資料庫 (IMDC) 各風險群的病人分佈：預後良好 21%，預後中等 62%，預後不良 16%。斯隆凱特林紀念癌症中心 (MSKCC) 各風險群的病人分佈：預後良好 22%，預後中等 65%，預後不良 11%。

隨機分配後 6 週進行初次腫瘤評估，而後每 6 週一次，直到隨機分配後 18 個月，之後每 12 週一次直到確認疾病惡化為止。

療效結果如表 7 和圖 3 所示。

表 7：試驗 B9991003 療效結果—全分析資料集

療效評估指標 (基於 BICR 評估)	BAVENCIO 併用 axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
無惡化存活期 (PFS)		
事件數 (%)	180 (41)	216 (49)
中位數，月 (95% CI)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
風險比 (95% CI)	0.69 (0.56, 0.84)	
p 值*(1-sided)	0.0001	

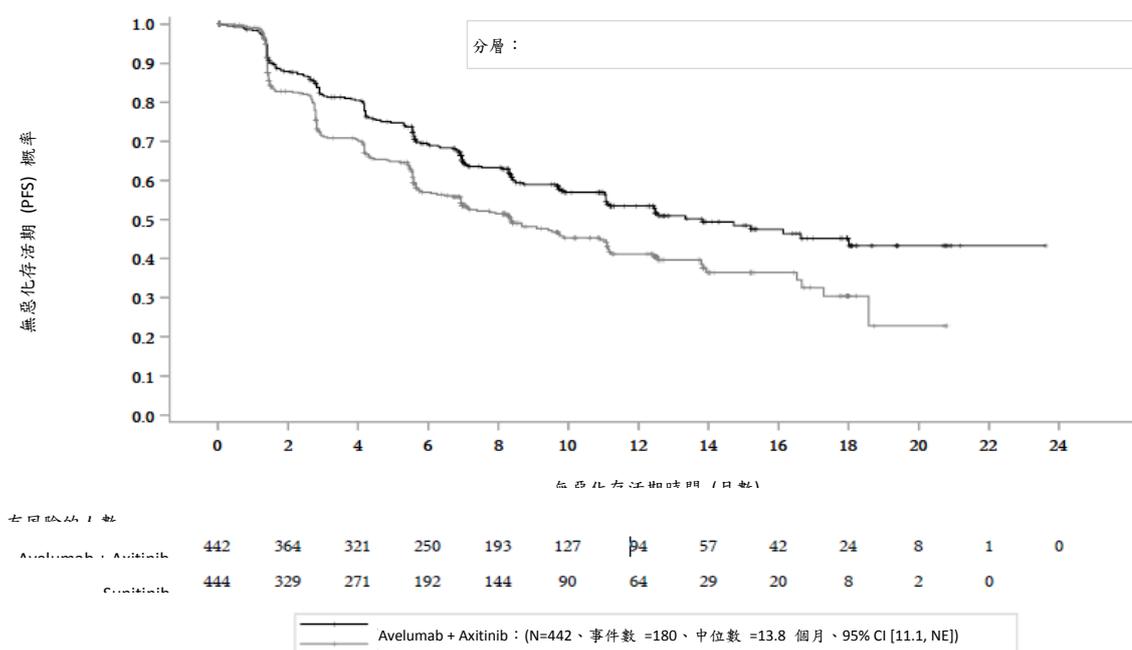
BICR = 盲性獨立中央審查；CI = 信賴區間；NE = 無法估計。

* 分層對數秩檢定 p 值。

** 信賴區間的計算採用雙對數轉換，加上反向轉換至原始尺度。

初次期中分析時，整體存活期的資料尚不完整。觀察到的風險比 (HR) 為 0.78 (95% CI: 0.554, 1.084)。兩個治療組皆尚未達到 OS 中位數，第 12 個月仍存活的機率，BAVENCIO 併用 axitinib 組為 86.3% (95% CI: 82.2%, 89.5%)，sunitinib 組為 83.0% (95% CI: 78.8%, 86.5%)。

圖 3：基於 BICR 評估以 Kaplan-Meier 法估算的 PFS—全分析資料集



接受 BAVENCIO 併用 axitinib 治療的病人，不論 PD L1 陽性腫瘤或不分 PD-L1 表現量的全部病人，皆觀察到 PFS 有統計顯著的改善，相較於 sunitinib 治療組，惡化或死亡的風險分別減少 39% 和 31%。依據 IMDC 及 MSKCC 標準，所有風險組皆觀察到 PFS 改善。

「藥品給付規定」修訂對照表

第9節 抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

(自109年4月1日生效)

修正後給付規定	原給付規定
<p>9.69 免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab 製劑) : (108/4/1、108/6/1、<u>109/4/1</u>) :</p> <p>1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內, 單獨使用於下列患者</p> <p>(1) 黑色素瘤(略)</p> <p>(2) 非小細胞肺癌 : (<u>109/4/1</u>)</p> <p>I. 無法接受化學治療, 且 EGFR/ALK/<u>ROS</u> 腫瘤基因為原生型之轉移性非小細胞肺癌成人患者。</p> <p>備註 : (略)</p> <p>II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後, 又有疾病惡化, 且 EGFR/ALK/<u>ROS</u> 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。</p> <p>III. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗, 又有疾病惡化, 且 EGFR/ALK/<u>ROS</u> 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患</p>	<p>9.69. 免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab 製劑) : (108/4/1、108/6/1) :</p> <p>1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內, 單獨使用於下列患者</p> <p>(1) 黑色素瘤(略)</p> <p>(2) 非小細胞肺癌 :</p> <p>I. 無法接受化學治療, 且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之轉移性非小細胞肺癌成人患者。<u>(倘有 ROS-1 藥物納入給付用於此適應症時, 本款即同步限縮用於 ROS-1 腫瘤基因為原生型者。)</u></p> <p>備註 : (略)</p> <p>II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後, 又有疾病惡化, 且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。(108/6/1)</p> <p>III. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗, 又有疾病惡化, 且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。</p>

<p>者。</p> <p>(3)~(5)(略)</p> <p>(6)轉移性胃癌：先前已使用過二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，<u>且於109年4月1日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)</u></p> <p>(7)晚期腎細胞癌(略)</p> <p>(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：</p> <p>I.~IV.(略)</p> <p>V.<u>於109年4月1日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)</u></p> <p>2. 使用條件<u>(109/4/1)</u></p> <p>(1)(略)</p> <p>(2)病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：</p> <p>I.~II. (略)</p> <p>III. <u>腎功能</u>：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件)</p> <p>i <u>泌尿道上皮癌第一線用藥</u>： <u>$eGFR > 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 且 $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$。</u></p> <p>ii. <u>泌尿道上皮癌第二線用藥</u>： <u>$eGFR > 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$。</u></p>	<p>(倘有 ROS-1 藥物納入給付用於此適應症時，本款即同步限縮用於 ROS-1 腫瘤基因為原生型者。)</p> <p>(3)~(5)(略)</p> <p>(6)轉移性胃癌：先前已使用過二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者。</p> <p>(7)晚期腎細胞癌(略)</p> <p>(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：</p> <p>I.~IV.(略)</p> <p>2. 使用條件</p> <p>(1)(略)</p> <p>(2)病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：</p> <p>I.~II. (略)</p> <p>III. $\text{Creatinine} < 1.5 \text{ mg/dL}$ 且 $eGFR > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (晚期腎細胞癌病人可免除此條件)</p>
---	---

iii. 其他癌別：

Creatinine<1.5mg/dL 且
eGFR>60mL/min/1.73m²。

(3) 病人之生物標記表現：依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS ≥ 50%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS ≥ 10	本藥品尚未給付於此適應症	IC ≥ 5%
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS ≥ 10	TC ≥ 5%	IC ≥ 5%
頭頸部鱗狀細胞癌	TPS ≥ 50%	TC ≥ 10%	本藥品尚未給付於此適應症

(3) 依個別藥品使用其對應之 class III IVD (體外診斷醫療器材)所檢測之病人生物標記(PD-L1)表現量需符合下表：

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8)	atezolizumab (Ventana SP142)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS ≥ 50%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS ≥ 10	本藥品尚未給付於此適應症	IC ≥ 5%
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS ≥ 10	TC ≥ 5%	IC ≥ 5%
頭頸部鱗狀細胞癌	TPS ≥ 50%	TC ≥ 10%	本藥品尚未給付於此適應症

胃癌	CPS ≥ 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症

*Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

(4)略

(5)使用總療程以 2 年 為上限。

(6)(略)

(7)初次申請以 12 週為限，申請時需檢附以下資料：

I. (略)

II. 生物標記表現量檢測報告：符合使用條件之 PD-L1 表現量檢測結果，並由病理專科醫師簽發報告。

III. ~VII(略)

VIII. 其他佐證病歷資料。

(8)用藥後每 12 週評估一次，以 i-RECIST 或 mRECIST 標準評定反應，依下列原則給付：

I. 有療效反應者(PR 及 CR)得繼續使用；

II. 出現疾病惡化(PD)或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應時，應停止使用；

III. 初次用藥後評估疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估。經再次評估若仍為 SD 者，應停止使用。

胃癌	CPS ≥ 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

(4)略

(5)使用總療程以 52 週 為上限。

(6)(略)

(7)初次申請以 12 週為限，申請時需檢附以下資料：

I. (略)

II. 生物標記(PD-L1)表現量檢測報告：符合使用條件之生物標記(PD-L1)表現量檢測結果，並由病理專科醫師簽發報告。

III. ~VII(略)

(8)用藥後每 12 週評估一次，以 i-RECIST 或 mRECIST 標準評定反應，依下列原則給付：

I. 有療效反應者(PR 及 CR)得繼續使用；

II. 出現疾病惡化(PD)或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應時，應停止使用；

III. 疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥 4 週，並於 4 週後再次評估，經再次評估若為 PR、CR 者，得再繼續使用 12 週，若仍為 SD 或已 PD

<p>(9)申請續用時，需檢附以下資料：</p> <p>I.~III.(略)</p> <p><u>IV.其他佐證病歷資料。</u></p> <p>(餘略)</p>	<p>者，應停止使用。</p> <p>(9)申請續用時，需檢附以下資料：</p> <p>I.~III.(略)</p> <p>(餘略)</p>
---	--

備註：劃線處為新修訂部分