DOI：10.6314/JIMT.202610_37(5).03　　內科學誌　2026：37：330-340

專題報導

肝細胞癌免疫治療中免疫相關不良事件的處置

齊振達[1,2]　黃怡翔[1,2,3]

[1]臺北榮民總醫院內科部胃腸肝膽科
[2]國立陽明交通大學醫學院臨床醫學研究所
[3]臺北榮民總醫院醫學研究部

摘　要

肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 是全球癌症相關死亡的主要原因之一，而免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint inhibitors, ICIs) 改變了其治療格局。雖然合併ICI療法顯著改善了患者的預後，但它們也伴隨著因免疫系統過度活化而引起的免疫相關不良事件 (Immune-related adverse events, irAEs)。HCC患者獨特的生理背景，通常伴有潛在的肝臟疾病，為irAEs的管理帶來了特殊的挑戰。本篇概述了HCC中與ICI相關的irAEs，包括其發生率、病理生理學、一般性及器官特異性管理策略，以及ICI再挑戰治療 (rechallenge) 的角色。此外，本文還討論了irAEs的預後意義，強調其與治療療效之間的複雜關係，並著重指出早期識別和適當管理對於優化患者預後的重要性。

關鍵詞：肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC)
免疫檢查點抑制劑 (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)
免疫相關不良事件 (Immune-Related Adverse Events, irAEs)
毒性管理與免疫抑制治療 (Toxicity Management and Immunosuppressive Therapy)
免疫治療再挑戰 (Immunotherapy Rechallenge)

前言

免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的引入，針對程序性細胞死亡蛋白1 (PD-1)、其配體PD-L1，以及細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4) 等途徑，徹底改變了晚期肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的治療模式[1]。其相關的合併療法，包括atezolizumab加bevacizumab[2,3]、durvalumab加tremelimumab[4,5]，以及nivolumab加ipilimumab[6]，相較於傳統的酪氨酸激酶抑制劑，已顯示出顯著的生存改善，並已成為新的治療標準。然而，這些高效療法也帶來了一系列獨特的副作用，稱為免疫相關不良事件（immune-related adverse events, irAEs），並且由於免疫激活失調，幾乎可以影響任何器官系統[7]。在HCC患者中，由於經常存在慢性肝炎或肝硬化等既有肝臟疾病，肝臟irAEs的風險尤其高。這種潛在的肝功能不全不僅增加了易感性，也使irAEs的管理變得複雜，因此需要量身定制的應對方

聯絡人：黃怡翔　通訊處：臺北市北投區石牌路二段201號　臺北榮民總醫院內科部胃腸肝膽科

法[8]。

在晚期HCC患者選擇最佳一線全身性治療時，臨床醫師必須仔細權衡現有療法的不同臨床特徵，特別是在irAEs方面。雙重免疫療法，如nivolumab加ipilimumab或durvalumab加tremelimumab，通常與需要類固醇治療的irAEs發生率較高相關，且傾向於表現出更快的反應動力學，呈現「全有或全無」的模式[1]。例如，在CheckMate 9DW試驗(nivolumab + ipilimumab)中有29%的患者需要高劑量皮質類固醇，在HIMALAYA試驗(durvalumab + tremelimumab)中為20.1%，相較之下，IMbrave150試驗(atezolizumab + bevacizumab)中為12.6%[1]。此外，雙重ICI試驗中的治療相關死亡率（CheckMate 9DW為4.0%，HIMALAYA為2.3%）高於ICI加抗VEGF合併療法（IMbrave150為2.0%）。相比之下，atezolizumab加bevacizumab的組合（ICI加抗VEGF）雖然有較高的出血風險（IMbrave150中3-4級出血率為9%），需要治療前進行內視鏡篩查，但其irAEs特徵相對更易於管理，而其治療反應則可能出現延遲的反應模式[1]。對比之下，durvalumab + tremelimumab則顯示出顯著較低的3-4級出血率，僅為0.5%。肝臟特異性安全性也各不相同，HIMALAYA試驗中3-4級肝臟不良事件為5.9%，而在CheckMate 9DW試驗中，免疫相關肝炎為2%，肝衰竭為1%[1]。總結來說，肝癌病患接受免疫治療時，除了療效以外，仍須同時考量相關副作用的發生（表一）。本篇綜述旨在總結當前對HCC中irAEs的理解，包括其發生率、潛在機制和目前的管理策略，為臨床決策提供實用指導。

晚期肝細胞癌中免疫相關不良事件的發生率

HCC中irAEs的發生率和嚴重程度因不同的ICI療法而異，並與免疫檢查點標靶的數量、類型和劑量相關。來自關鍵性第三期臨床試驗的數據凸顯了這些差異（表一）：

- IMbrave150 (Atezolizumab + Bevacizumab)：該組合療法的≥3級irAEs總發生率為29%，其中肝炎最為常見（25%）[2,3]。約12%的患者需要使用皮質類固醇來管理irAEs。
- HIMALAYA（Durvalumab + Tremelimumab)：儘管是雙重ICI療法，STRIDE療法（單次起始劑量的tremelimumab）導致的≥3級irAEs總發生率相對較低，為12.6%[4]。多數嚴重的irAEs，如肝炎、腹瀉或結腸炎，僅發生在1-2%的患者中。約20%的患者需要使用皮質類固醇。
- CheckMate-9DW（Nivolumab + Ipilimumab)：這種雙重ICI療法雖然在已發表的第三期研究中達到了最長的中位總生存期，但伴隨著顯著的irAEs。≥3級irAEs發生在28%的患者中，肝炎是最常見的嚴重事件(15%)，其次是腹瀉/結腸炎(5%)和皮疹(4%)[6]。約29%的患者需要使用高劑量皮質類固醇，且報告的治療相關死亡約佔4%的患者。

總體而言，雙重ICI組合療法，特別是在誘導階段，往往與較高的irAEs發生率相關，尤其是在治療的前三個月內。

免疫相關不良事件的病理生理學

irAEs源於ICI療法對免疫恆定的破壞，ICI療法解除了T細胞的負向調控，導致免疫介導的正常組織發炎，主要通過五種免疫病理過程[9]：（表二）

1. **增強的T細胞自體免疫**：檢查點抑制解除了effector CD8+和CD4+ T細胞的負向調控，導致針對與腫瘤細胞共享的自身抗原的交叉反應性T細胞反應，從而引起自體免疫樣的組織損傷[10]。腫瘤細胞的破壞進一步釋放自身抗原，促進表位擴散(epitope spreading)並放大自體反應性T細胞的反應[11]。
2. **自體抗體形成**：CTLA-4抑制促進了自體反應性B細胞的活化，導致自身反應性抗體

表一：晚期肝細胞癌一線免疫療法方案的效用與安全性比較

臨床試驗	IMbrave150 (Atezolizumab + Bevacizumab)	HIMALAYA (Tremelimumab + Durvalumab)	CheckMate 9DW (Nivolumab + Ipilimumab)
治療組合類型	ICI + VEGF 抑制劑	雙重 ICI	雙重 ICI
PD-(L)1/CTLA-4 靶點	阻斷 PD-L1	阻斷 CTLA-4 (tremelimumab) + PD-L1 (durvalumab)	阻斷 PD-1 (nivolumab) + CTLA-4 (ipilimumab)
中位總體存活期 (mOS)，月 (HR)	19.2 (0.66)	16.4 (0.78)	23.7 (0.79)
中位無惡化存活期 (mPFS)，月 (HR)	6.9 (0.65)	3.8 (0.90)	9.1 (0.87)
客觀緩解率 (ORR)，% (CR %)	30.0 (8.0)	20.1 (3.1)	36.0 (7.0)
疾病控制率 (DCR)，%	74.0	60.1	68.0
治療反應的表現	漸進式、延遲的反應模式	快速的反應動力學，呈現「全有或全無」	快速的反應動力學，呈現「全有或全無」
需要類固醇治療的 irAEs，%	12.6	20.1 (高劑量)	29（高劑量）
≥3 級 irAEs 總體發生率，%	29（肝炎最常見，為 25%）	12.6（肝炎、腹瀉或結腸炎等嚴重 irAEs 發生率為 1-2%）	28（肝炎最常見，為 15%；其次是腹瀉 / 結腸炎 5%，皮疹 4%）
3-4 級肝臟事件，%	肝炎：7%	5.9% 3-4 級肝臟不良事件	免疫介導性肝炎：2% 肝衰竭：1%
3-4 級出血風險，%	9	0.5	NA
治療相關死亡率，%	2.0	2.3	4.0

表二：免疫相關不良事件（irAEs）病理生理學機轉

機轉	說明
1. 增強的 T 細胞自體免疫	免疫檢查點抑制劑（ICI）釋放了 T 細胞的活性，可能導致 T 細胞攻擊與腫瘤細胞共有「自身抗原」的正常組織，引發自體免疫般的傷害。
2. 自體抗體形成	抑制 CTLA-4 會促使自體反應性 B 細胞活化，增加自體抗體的產生，這些抗體會介導組織損傷。
3. 促炎性細胞因子擴張	Th1 和 Th17 細胞過度產生 IFN-γ、TNF-α、IL-17 等發炎性細胞因子，創造出一個持續發炎的環境，招募更多免疫細胞，加劇組織損傷。
4. 抗 CTLA-4 補體活化	抗 CTLA-4 抗體可能與正常細胞（特別是腦下垂體細胞）上的 CTLA-4 結合，觸發補體系統的攻擊，導致局部發炎（例如腦下垂體炎）。
5. 先天免疫活化	活化的巨噬細胞和骨髓細胞與 T 細胞相互作用，放大細胞因子的釋放並傳播自體發炎反應，導致肝炎或結腸炎等組織損傷。

水平增加，這些抗體通過 Fc 和補體依賴性機制介導組織損傷 [12,13]。

3. **促炎細胞因子擴增**：Th1 和 Th17 細胞的極化驅動了發炎細胞因子的過度產生，如 IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-6 和 IL-17[14-16]。這創造了一個促炎環境，招募巨噬細胞和自然殺手細胞，從而持續組織發炎和損傷。
4. **抗 CTLA-4 補體活化**：抗 CTLA-4 抗體可以與正常細胞（特別是腦下垂體細胞）上表達的 CTLA-4 結合，觸發補體依賴性細胞毒性作用和局部發炎 [17]。該機制與 CTLA-4 相關的腦下垂體炎有關。
5. **先天免疫活化**：活化的巨噬細胞和髓系細胞 (myeloid cells) 與 T 細胞相互作用，放大細胞因子的釋放並傳播自體發炎反應，從而導致組織損傷，如 ICI 引起的肝炎和結腸炎 [18,19]。

在 HCC 中，這些一般機制因肝硬化相關免疫功能障礙 (cirrhosis-associated immune dysfunction, CAID) 和腸 - 肝軸 (gut-liver axis) 變化的獨特背景而加劇 [20,21]。慢性肝損傷損害了肝臟的免疫耐受性，並使肝臟在 ICI 治療開始後對過度發炎變得敏感。此外，腸 - 肝軸的破壞以及微生物產物通過通透性增加的腸道屏障的易位，促進了肝臟巨噬細胞的持續抗原刺激，使門脈微環境中的發炎信號持續存在 [22]。因此，在 HCC 患者中使用 ICI 療法可能會引發過度的肝臟發炎和肝細胞壞死。文獻指出，HCC 中的肝臟 irAEs 發生頻率高於其他實體腫瘤 [23]。

免疫相關不良事件的處置

（表三）統整了免疫相關不良事件 (irAEs) 臨床處置。irAEs 的早期識別和適當管理對於在 ICI 治療期間優化安全性和治療連續性至關重要。鑑於 HCC 患者存在潛在的肝臟疾病和共病，系統性的監測和及時干預是必須的。irAEs 通常在治療早期出現，尤其是在前三個月內，這強調了在此初期階段進行警惕監測的重要性 [24]。應教育患者識別潛在的 irAEs 症狀，並在每次就診時進行結構化的追蹤評估，以檢測器官發炎的早期跡象 [25-27]。當懷疑 irAEs 時，進行鑑別診斷至關重要，須排除感染、腫瘤進展或藥物引起的毒性等其他原因。一旦確認或強烈懷疑 irAEs，應根據不良事件通用術語標準 5.0 版 (CTCAE v5.0) 分級的毒性嚴重程度來指導管理。

基於 CTCAE v5.0 分級的處置：

- 1 級（輕度）：ICI 治療通常可以在密切監測下繼續。
- 2 級（中度）：需要暫停 ICI 治療，並開始口服皮質類固醇（例如，prednisone 0.5-1.0 毫克 / 公斤 / 天）。
- ≥3 級（重度 / 危及生命）：通常建議停用 ICI，並立即進行高劑量皮質類固醇治療（例如，prednisone 1-2 毫克 / 公斤 / 天，對於嚴重器官侵犯則需給予靜脈注射）。在危及生命的情況下（4 級），所有 ICI 治療必須永久停用，並遵循重度 irAEs 的管理指南，通常需要在住院期間持續監測。

皮質類固醇的減量：

皮質類固醇應在至少 4-6 週內逐漸減量，以最大限度地降低復發風險。

二線免疫抑制劑：

如果症狀在皮質類固醇治療後 48-72 小時內未能改善，正如 ESMO、ASCO、NCCN 和 SITC 等主要指南所強調的，應根據器官特異性指引考慮升級至二線免疫抑制劑 [25-28]。這些指南也強調了與相關器官專科醫師間的跨科共同照護，以進行全面的管理和追蹤評估。

免疫相關不良事件的器官特異性處置

雖然全身性皮質類固醇是治療中度至重度 irAEs 的基石，但最佳管理方案需根據具體影響器官進行調整。包括 ESMO、SITC、ASCO 和 NCCN 在內的綜合指南為這些器官特異性 irAEs 提供了結構化、基於嚴重程度的治療指引 [25-28]。

1. **肝臟 irAE（肝炎）**：由於 HCC 患者普遍存在慢性肝病，肝炎是臨床上最重要的

表三：免疫相關不良事件（irAEs）臨床處置

類別 / 受累器官	嚴重度分級 (CTCAE) 與第一線處置策略	類別特殊考量 / 第二線治療 （類固醇無效或重症）
一般性處置通則	Grade 1（輕度）：繼續 ICI，密切監測臨床與實驗室數值。Grade 2（中度）：暫停 ICI，給予口服類固醇（Prednisone 0.5-1.0 mg/kg/day）。Grade 3（重度）：暫停 / 停用 ICI，立即給予高劑量類固醇（Prednisone 1-2 mg/kg/day 或靜脈注射）。Grade 4（危急）：永久停用 ICI，住院進行重症處置。	類固醇減量：應在 4-6 週以上緩慢減量以防復發。二線升級時機：高劑量類固醇治療 48-72 小時無顯著改善應及早升級。
肝臟 (Hepatitis)	Grade 1：密切追蹤肝功能。Grade 2：暫停 ICI；若無改善給予類固醇。Grade 3-4：停用 ICI，給予高劑量 Methylprednisolone (1-2 mg/kg/day IV)。	首選：Mycophenolate mofetil (MMF)。禁忌 / 避免：Infliximab（具肝毒性風險）。難治型：Tacrolimus、Azathioprine。
腸胃道 (Colitis / Diarrhea)	Grade 1：支持性治療（止瀉劑、水分補充、飲食調整）。Grade 2-4：暫停 / 停用 ICI，給予全身性皮質類固醇。	二線首選：Infliximab 或 Vedolizumab（腸道專一性整合素抗體）。注意：謹慎使用 Tocilizumab（具腸道穿孔風險）。
皮膚 (Rash / SJS / TEN)	輕度：局部外用類固醇、口服抗組織胺。中重度 (Grade 2-3)：暫停 ICI，口服 / 靜脈全身性類固醇。Grade 4 (SJS/TEN)：永久停用 ICI，緊急高劑量類固醇。	SJS/TEN：可考慮合併 IVIG。難治型：Infliximab 或 Tocilizumab。
內分泌 (Thyroid / Hypophysitis)	甲狀腺異常：補充荷爾蒙 (Levothyroxine) 或使用 Beta-blockers 控制症狀。腦下垂體炎：立即補充皮質類固醇以預防急性腎上腺危象。通常不需停用 ICI（除非重度危象）。	以荷爾蒙替代療法為主。極少需要額外使用第二線免疫抑制劑。
肺臟 (Pneumonitis)	Grade 1：密切監測，考慮暫停 ICI。Grade 2-4：暫停 / 停用 ICI，使用全身性類固醇並長程緩慢減量（至少 6 週）。	首選：MMF 或 IVIG。避免：不建議使用 Infliximab。
心臟 (Myocarditis)	Grade 3-4：永久停用 ICI，立即給予超高劑量類固醇 (Pulse-dose Methylprednisolone 1g/day)。	二線首選：MMF、IVIG、Abatacept（CTLA-4 促效劑）。絕對禁忌：Infliximab（具惡化心衰竭風險）。

irAEs 之一。其發生率各不相同（例如，IMbrave150 中 為 53%，HIMALAYA 中為 3%，CheckMate-9DW 中 為 19%），≥3 級事件的報告率分別為 25%、1% 和 15%[2,4,6]。

處置：對於 1 級肝毒性，可在密切的實驗室監測下繼續使用 ICIs，並避免使用具有肝毒性的藥物。對於 2 級事件，應暫停 ICIs，如果肝酶水平未改善，則應開始使用皮質類固醇。對於 ≥3 級肝炎，必須停用 ICIs，並立即開始高劑量靜脈注射 methylprednisolone（1-2 毫克 / 公斤 / 天）。如果在 48-72 小時內未見改善，應引入 mycophenolate mofetil (MMF)， 並避免使用 infliximab，因其具有潛在的肝毒性。在難治性病例中，可考慮使用 tacrolimus、azathioprine、cyclosporine 或 tocilizumab。

2. **皮膚 irAE（皮疹）**：皮膚 irAEs，特別是皮疹，是常見的，發生率從 2% (HIMALAYA)

表四：肝細胞癌免疫檢查點抑制劑再挑戰方案分類

方案	方案說明	初始治療類型	再挑戰治療類型	患者人數 (佔總數)	客觀緩解率 (ORR)	疾病控制率 (DCR)	中位無惡化存活期 (mPFS)	irAEs 發生率 (總體)	Grade ≥3 irAEs 發生率
方案 1	針對初始接受抗 PD-1 免疫療法之患者，結合標靶療法與抗 PD-L1 療法	主要為抗 PD-1 單一療法	標靶療法 + 抗 PD-L1	138 (36.0%)	17.4%	64.5%	5.2-5.6 個月	60.9%	18.8%
方案 2	針對初始接受標靶療法和抗 PD-L1 免疫療法之患者，結合抗 CTLA-4 ipilimumab 和抗 PD-1 nivolumab 療法	標靶療法 + 免疫療法 (抗 PD-L1)	抗 CTLA-4 ipilimumab + 抗 PD-1 nivolumab	100 (26.1%)	18.0%	45.0%	2.4-3.0 個月	44.8%	16.4%
方案 3	針對初始接受標靶 bevacizumab 和抗 PD-L1 atezolizumab 免疫療法之患者，結合抗 CTLA-4 tremelimumab 和抗 PD-L1 durvalumab 療法	標靶 bevacizumab + 抗 PD-L1 atezolizumab	抗 CTLA-4 tremelimumab + 抗 PD-L1 durvalumab	132 (34.5%)	6.8%	40.2%	2.0-4.0 個月	51.4%	24.3%
方案 4	針對初始治療後產生抗藥性之患者，重複使用相同的標靶療法與抗 PD-L1 免疫療法	標靶 bevacizumab + 抗 PD-L1 atezolizumab	標靶 bevacizumab + 抗 PD-L1 atezolizumab (相同組合)	13 (3.4%)	15.0%	54.0%	4.7 個月	46.0%	15.0%

到 22% (IMbrave150) 不等[2,4,6]。

處置：輕度病例通常通過症狀治療（局部皮質類固醇、口服抗組織胺藥）即可解決。對於對局部類固醇無效的 2 級和 3 級皮疹，可使用全身性皮質類固醇（prednisone 0.5-1.0 毫克 / 公斤 / 天），並暫停 ICI。對於 4 級皮膚 irAEs（如史蒂芬斯 - 強森症候群 [Stevens-Johnson syndrome, SJS] 和毒性表皮壞死松解症 [toxic epidermal necrolysis, TEN]），需永久停用 ICI 療法，並立即開始高劑量靜脈皮質類固醇。對於 SJS/TEN，也可考慮使用靜脈注射免疫球蛋白 (IVIG)，嚴重病例需要多專科重症監護[29]。對類固醇無效的反應可使用 infliximab 或 tocilizumab 進行管理。

3. **胃腸道 irAE（腹瀉 / 結腸炎）**：這是最常見的 irAEs 之一，各試驗中的發生率從 3% 到 8% 不等，≥3 級事件發生率為 1% 到 5%[2,4,6]。

處置：1 級病例通過止瀉藥和低纖維飲食進行症狀處理，通常允許繼續 ICI 治療。對於 2 級或更嚴重的事件，應暫停 ICI 療法，並開始全身性皮質類固醇（prednisone 40-60 毫克 / 天）。如果類固醇治療無效，可考慮使用二線藥物，如 infliximab 或 vedolizumab（一種腸道特異性抗整合素單株抗體）。應謹慎使用 tocilizumab，因其有腸道穿孔的潛在風險[30]。

4. **內分泌 irAE（甲狀腺功能低下 / 亢進、腦下垂體炎）**：甲狀腺功能障礙很常見，甲狀腺功能低下的報告率為 10-19%，甲狀腺功能亢進為 5-11%，而腦下垂體炎較為罕見（CheckMate-9DW 中為 3%）[2,4,6]。≥3 級事件不常見。

處置：甲狀腺功能障礙主要通過激素替代（甲狀腺功能低下 levothyroxine）或症狀控制（甲狀腺功能亢進用 β- 阻斷劑）來管理。對於腦下垂體炎，及時補充糖皮質激素至關重要，以避免腎上腺危象。ICI 治療通常可以在對內分泌 irAEs 進行仔細監測的情況下繼續。

5. **肺部 irAE（肺炎）**：這是不常見但臨床上很重要的事件，發生率在 1% 到 2% 之間[2,4,6]。

管理：輕度（1 級）肺炎可在密切監測下觀察。對於中度至重度（≥2 級）肺炎，應暫停 ICIs，並開始全身性皮質類固醇，並逐漸減量。如果症狀未能改善，首選二線免疫抑制劑，如 MMF 或 IVIG；通常不鼓勵使用 infliximab。

6. **心臟 irAE（心肌炎）**：雖然罕見，但 ICI 相關的心肌炎死亡率極高。

管理：在 3-4 級心肌炎中，必須永久停用 ICIs，並給予高劑量靜脈皮質類固醇。如有必要，應啟動脈衝劑量 methylprednisolone 療法（500-1,000 毫克 / 天，持續 3-5 天）。對於類固醇無效的心肌炎，通常使用 MMF 和 / 或 IVIG，而 abatacept 也有更多證據支持使用。由於有心衰竭的風險，通常不鼓勵使用 infliximab。

重度免疫相關不良事件中的脈衝療法

脈衝劑量 methylprednisolone 療法（靜脈注射 methylprednisolone 500-1,000 毫克 / 天，持續 3-5 天）保留用於危及生命的 irAEs（例如，腦炎、心肌炎、重症肌無力、急性呼吸窘迫症候群），當標準高劑量皮質類固醇不足時使用，需要謹慎的臨床判斷。這種積極的治療方法帶有高血糖、感染和精神病等風險，需要在有監測的醫院環境或重症加護中心進行。

類固醇無效的二線管理策略

當 irAEs 對皮質類固醇無反應（定義為高劑量皮質類固醇啟用後 48-72 小時內臨床無改善）時，必須根據器官特異性毒性特徵使用二線免疫抑制劑。

- 肝臟 irAEs：MMF 是一線治療，由於有肝衰竭的風險，應避免使用 infliximab。在難治性病例中，可考慮使用 tacrolimus、azathioprine、cyclophosphamide 和 rituximab[31]。
- 胃腸道 irAEs（結腸炎）：推薦使用 Infliximab 或 vedolizumab。
- 肺部 irAEs：首選 MMF 或 IVIG（可考慮合併 cyclophosphamide）；由於療效有限且感染風險增加，不傾向使用抗 TNF 藥物。
- 心肌炎：可使用 MMF、IVIG 或抗 T 淋巴

細胞球蛋白。Abatacept 的使用日益增多，而 infliximab 為禁忌 [32,33]。

免疫檢查點抑制劑再挑戰治療

對於因 irAEs 或完成治療而停止初始免疫治療的 HCC 患者，ICI 再挑戰治療 (rechallenge) 是一種潛在的治療策略。儘管 ICI 再挑戰治療的客觀緩解率 (objective Response Rate, ORR) 和中位無進展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 可能低於初始 ICI 治療（再挑戰治療的 ORR 為 13.8%，mPFS 為 2.0-5.6 個月；而初始治療的 ORR 為 20.3%，mPFS 為 3.7-5.4 個月），但再挑戰治療仍可帶來顯著的臨床益處 [34]。值得注意的是，幾項研究報告稱，即使在最初經歷疾病進展 (progressive disease, PD) 的患者中，再挑戰治療後抗腫瘤反應也有所增強 [35,36]。

在安全性方面，ICI 再挑戰治療期間的 irAEs 和 ≥3 級 irAEs 的發生率（分別為 54.1% 和 19.5%）高於初始 ICI 治療期間（分別為 38.0% 和 8.0%）[34]。這種發生率的增加可能與延長和重複的 ICI 給藥有關。然而，與初始 ICI 治療相比，再挑戰治療相關的致命 irAEs 較少 (3.1% vs. 0.3%)，並且再挑戰治療期間的大多數 irAEs 可通過密集監測和及時干預來管理 [37,38]。

依一文獻回顧整理了四種主要的 ICI 再挑戰治療組合策略（表四）。其中，方案 1（抗 PD-1 單藥治療後使用標靶治療 + 抗 PD-L1）和方案 2（標靶和 PD-L1 治療後使用 ipilimumab + nivolumab）通常顯示出較高的 ORR 和更有利的臨床結果 [34]。關於再挑戰治療的時機，數據顯示初始 ICI 治療與再挑戰治療之間隔超過一個月，可能與更有利的預後相關，特別是在 mPFS 方面。這可能是由於 ICI 循環濃度的下降，這可能會使腫瘤重新敏感化。此外，為再挑戰治療選擇合適的患者亦至關重要。肝功能良好（Child-Pugh A 級，ALBI 1 級和 2 級）、年齡較輕（≤60 歲）和腫瘤負荷較低的患者在接受再挑戰治療後可能會獲得更有利的結果 [36,39]。雖然先前對初始 ICI 治療的反應可能預示著某些患者有更好的預後，但初始最佳總體反應為 PD 並不是 ICI 再挑戰治療的禁忌症。先前的 irAEs 也不是絕對禁忌症，但需要密切監測和個體化的風險效益評估 [40]。

免疫相關不良事件與臨床結果

irAEs 的發生與 HCC 的良好臨床結果相關，包括更高的 ORR、更高的疾病控制率 (disease control rate, DCR) 和更長的 PFS[41,42]。這種關聯表明，irAEs 的發生是 ICI 引起免疫活化的指標，並與治療效果相關。雖然有 irAEs 的患者相較於沒有 irAEs 的患者有更長總生存期 (overall survival, OS) 的趨勢，但這種生存益處特別見於輕度 irAEs（1-2 級）的患者，而非重度 irAEs 患者 [41]。其中，皮膚 irAEs 通常是早期事件，可能作為治療反應的早期預測性生物標記 [42,43]。儘管肝膽 irAEs 很常見，但並未顯示與 OS 有顯著關聯 [41]。雖然全身性皮質類固醇是中度至重度 irAEs 的基石，但其對 OS 的影響，特別是高劑量時，仍具爭議，需要仔細考量。

七、結論

ICIs 在 HCC 治療中的應用日益增多，凸顯了有效管理 irAEs 的重要性。irAEs 是可能影響幾乎所有器官系統的自體免疫性疾病；因此，它們的識別和及時干預至關重要。雖然 irAEs 與改善的治療效果和更好的總生存期相關，但其管理需要謹慎考慮。ICI 再挑戰治療為部分停止初始 ICI 治療的患者提供了一種可行的治療選擇，顯示出可接受的安全性和顯著的抗腫瘤活性。未來的研究應優先開發預測性生物標記、為 HCC 患者量身定制器官特異性指南，並優化再挑戰策略，以進一步增強 ICI 療法的臨床適用性和安全性。

參考文獻

1. Chi CT, Huang YH. Optimal treatment selection for hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy. J Gastroenterol 2026;61(8):1041-58.
2. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020;382(20):1894-905.
3. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J

Hepatol 2022;76(4):862-73.
4. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022;1(8):EVIDoa2100070.
5. Lau G, Abou-Alfa GK, Cheng AL, et al. Outcomes in the Asian subgroup of the phase III randomised HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82(2):258-67.
6. Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2025;405(10492):1851-64.
7. Schulz TU, Zierold S, Sachse MM, et al. Persistent immune-related adverse events after cessation of checkpoint inhibitor therapy: Prevalence and impact on patients' health-related quality of life. Eur J Cancer 2022;176:88-99.
8. De Martin E, Fulgenzi CAM, Celsa C, et al. Immune checkpoint inhibitors and the liver: balancing therapeutic benefit and adverse events. Gut 2025;74(7):1165-77.
9. Choi SK, Woo S, Chon HJ. Immune-related adverse events in hepatocellular carcinoma: organ-specific patterns and management approaches. J Liver Cancer 2026;26(1):65-82.
10. Hong MMY, Maleki Vareki S. Addressing the Elephant in the Immunotherapy Room: Effector T-Cell Priming versus Depletion of Regulatory T-Cells by Anti-CTLA-4 Therapy. Cancers 2022;14(6):1580.
11. Liu WR, Fisher DE. Epitope Spreading and the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibition in Cancer. Int J Incol Res 2021;4(1):029.
12. Kim C, Yang H, Kim I, et al. Association of High Levels of Antidrug Antibodies Against Atezolizumab With Clinical Outcomes and T-Cell Responses in Patients With Hepatocellular Carcinoma. JAMA Oncol 2022;8(12):1825-9.
13. Yang Y, Li X, Ma Z, et al. CTLA-4 expression by B-1a B cells is essential for immune tolerance. Nat Commun 2021;12(1):525.
14. Lim SY, Lee JH, Gide TN, et al. Circulating Cytokines Predict Immune-Related Toxicity in Melanoma Patients Receiving Anti-PD-1-Based Immunotherapy. Clin Cancer Res 2019;25(5):1557-63.
15. Yang H, Kang B, Ha Y, Lee SH, Kim I, Kim H, et al. High serum IL-6 correlates with reduced clinical benefit of atezolizumab and bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. JHEP Rep 2023;5(4):100672.
16. Lechner MG, Cheng MI, Patel AY, et al. Inhibition of IL-17A Protects against Thyroid Immune-Related Adverse Events while Preserving Checkpoint Inhibitor Antitumor Efficacy. J Immunol 2022;209(4):696-709.
17. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. Sci Transl Med 2014;6(230):230ra245.
18. Taherian M, Chatterjee D, Wang H. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hepatic Injury: A Clinicopathologic Review. J Clin Transl Pathol 2022;2(3):83-90.
19. Llewellyn HP, Arat S, Gao J, et al. T cells and monocyte-derived myeloid cells mediate immunotherapy-related hepatitis in a mouse model. J Hepatol 2021;75(5):1083-95.
20. Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022;19(2):112-34.
21. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. J Hepatol 2014;61(6):1385-96.
22. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. J Hepatol 2020;72(3):558-77.
23. Celsa C, Cabibbo G, Fulgenzi CAM, et al. Characteristics and outcomes of immunotherapy-related liver injury in patients with hepatocellular carcinoma versus other advanced solid tumours. J Hepatol 2024;80(3):431-42.
24. Lau G, Sangro B, Cheng AL, et al. Immune-mediated adverse events and overall survival with tremelimumab plus durvalumab and durvalumab monotherapy in unresectable HCC: HIMALAYA phase III randomized clinical trial. Hepatology 2026;83(3):484-96.
25. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2021;39(36):4073-126.
26. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv119-42.
27. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer 2021;9(6):e002435.
28. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(4):387-405.
29. Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Clin Dermatol 2020;38(6):607-12.
30. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. Ann Rheum Dis 2017;76(3):504-10.
31. Dara L, De Martin E. Immune-Mediated Liver Injury From Checkpoint Inhibitor: An Evolving Frontier With Emerging Challenges. Liver Int 2025;45(2):e16198.
32. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. N Engl J 2019;380(24):2377-9.
33. Matzen E, Bartels LE, Løgstrup B, Horskær S, Stilling C, Donskov F. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis in cancer patients: a case report and review of reported cases. Cardiooncology 2021;7(1):27.
34. Li J, Liang YB, Wang QB, et al. Rechallenge with Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Hepatocellular Carci-

noma: A Narrative Review. Liver Cancer 2025;15(4):611-30.
35. Scheiner B, Roessler D, Phen S, Lim M, Pomej K, Pressiani T, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in individuals with hepatocellular carcinoma. JHEP Rep 2022;5(1):100620.
36. Wong JSL, Kwok GGW, Tang V, et al. Ipilimumab and nivolumab/pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma refractory to prior immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer 2021;9(2):e001945.
37. Wang B, Hao X, Yan J, Li X, Zhao M, Han T. A bibliometric analysis of immune-related adverse events in cancer patients and a meta-analysis of immune-related adverse events in patients with hepatocellular carcinoma. J Transl Int Med 2024;12(3):225-43.
38. Zheng SS, Wu JF, Zhang ZZ, Wu YF, Chen YJ, Qian S, et al. Efficacy and Safety of Ipilimumab Plus Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies Combination Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Progressing After Multiple Lines of Treatment: A Retrospective Multicenter Study. J Hepatocell Carcinoma 2025;12:527-37.
39. Lai KC, Chen YH, Hung YP, Chiang NJ, Chen MH, Chen SC. Efficacy and safety of durvalumab rechallenge in advanced hepatocellular carcinoma patients refractory to prior anti-PD-1 therapy. Hepatol Int 2024;18(6):1804-14.
40. Alden SL, Lim M, Kao C, et al. Salvage Ipilimumab plus Nivolumab after Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Cancer Res Commun 2023;3(7):1312-7.
41. Hwang SY, Rezaee-Zavareh MS, Attia AM, et al. Immune-Related Adverse Events Are Associated With Improved Outcomes After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2026;121(2):383-95.
42. Liu S, Li Z, Lin J, Ke L, Hua Y. Meta-Analysis: Immune-Related Adverse Events Are Associated With Improved Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2026;63(2):188-202.
43. Zhang S, Tang K, Wan G, et al. Cutaneous immune-related adverse events are associated with longer overall survival in advanced cancer patients on immune checkpoint inhibitors: A multi-institutional cohort study. J Am Acad Dermatol 2023;88(5):1024-32.

Management of Immune-Related Adverse Events in Hepatocellular Carcinoma Immunotherapy

Chen-Ta Chi[1,2], Yi-Hsiang Huang[1,2,3]

[1]Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.
[2]Institute of Clinical Medicine, School of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan.
[3]Department of Medical Research, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

Hepatocellular carcinoma (HCC) remains a leading cause of cancer-related mortality worldwide, with immune checkpoint inhibitors (ICIs) profoundly transforming its therapeutic landscape. While combination ICI regimens have significantly improved patient outcomes, they are associated with immune-related adverse events (irAEs) resulting from immune system overactivation. The unique physiological context of HCC patients, often presenting with underlying liver disease, poses specific challenges for irAE management. This review provides a comprehensive overview of ICI-related irAEs in HCC, including their incidence, pathophysiology, general and organ-specific management strategies, and the evolving role of ICI rechallenge. Furthermore, it discusses the prognostic significance of irAEs, highlighting their complex relationship with treatment efficacy and emphasizing the importance of early recognition and appropriate management for optimizing patient outcomes.