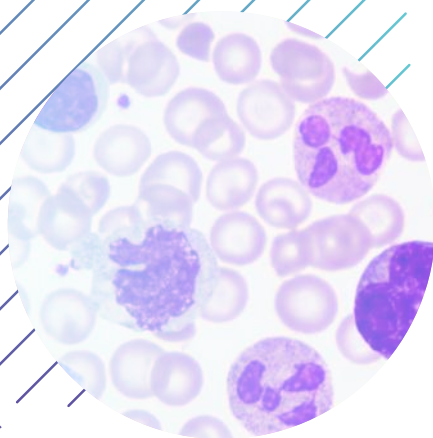
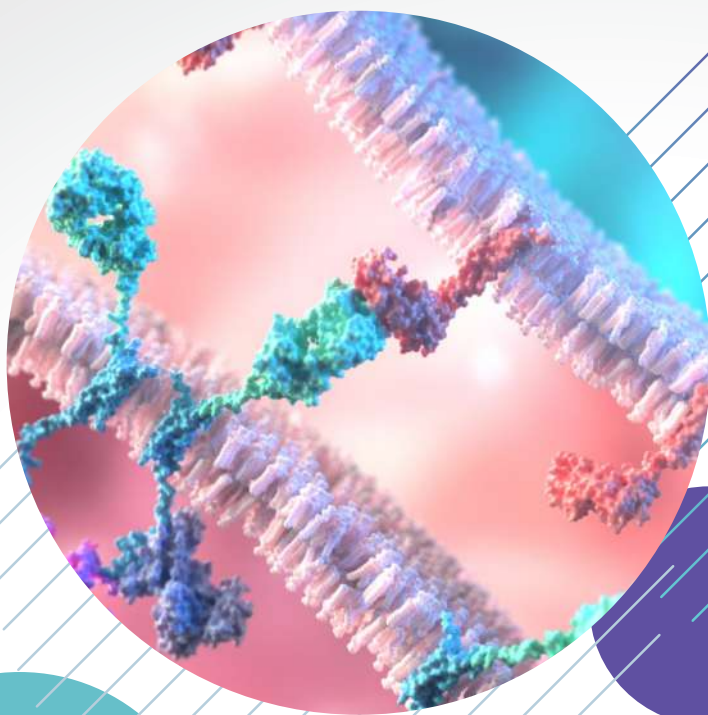




臺灣

CAR-T 細胞 治療手冊

Taiwan CAR-T Cell
Therapy Handbook

主編單位：



中華民國血液病學會
The Hematology Society of Taiwan



中華民國血液及骨髓移植學會
Taiwan Society of Blood and Marrow Transplantation



中華民國癌症醫學會
Taiwan Oncology Society



台灣免疫暨腫瘤學會
Taiwan Society for Immunotherapy of Cancer

第一章 CAR-T 細胞治療前 | Pre CAR-T Cell Therapy

1.1 CAR-T 細胞治療的多專科團隊 CAR-T Cell Therapy Multidisciplinary Team	03
1.2 病人選擇 Patient Selection	04
1.2.1 適應症 Indication	04
1.2.2 病人身體狀況與器官功能評估 Evaluation of Patient's Status and Organ Function	05
1.2.3 CAR-T 細胞治療對疾病的療效 CAR-T Cell Therapy Efficacy in Different Diseases	07
1.3 執行白血球分離術前的藥物 Washout Period Washout Period before Leukapheresis	09
1.4 白血球分離術 Leukapheresis	10
1.5 橋接治療 Bridging Therapy	14
1.5.1 急性淋巴性白血病的橋接治療策略 Bridging Therapy Strategy for ALL	15
1.5.2 淋巴瘤的橋接治療策略 Bridging Therapy Strategy for Lymphoma	16

第二章 CAR-T 細胞治療 | CAR-T Cell Therapy

2.1 淋巴細胞清除性化療 Lymphodepleting Chemotherapy (LDC)	18
2.1.1 ALL 病人的淋巴細胞清除性化療 LDC for ALL	18
2.1.2 DLBCL/FL 病人的淋巴細胞清除性化療 LDC for DLBCL/FL	20
2.2 產品接收、解凍以及輸注 Product Receipt, Thawing, and Infusion	20
2.2.1 產品接收 Product Receipt	20
2.2.2 解凍 Thawing	21
2.2.3 輸注 Infusion	21

CONTENTS 目錄

第三章 CAR-T 細胞治療後 | Post CAR-T Cell Therapy

3.1 短期併發症 Short-term Complications	23
3.1.1 腫瘤溶解症候群 Tumor Lysis Syndrome (TLS)	23
3.1.2 細胞激素釋放症候群 Cytokine Release Syndrome (CRS)	24
3.1.3 免疫效應細胞相關神經毒性症候群 Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)	26
3.1.4 噬血症候群 Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)	29
3.1.5 血球毒性 Hematological Toxicities	33
3.2 長期併發症 Late Complications	42
3.2.1 感染與預防性治療 Infection and Prophylaxis	42
3.2.2 疫苗接種 Vaccination	44
3.2.3 B 細胞再生障礙及免疫球蛋白低下 B-Cell Aplasia and Hypogammaglobulinemia	44
3.3 CAR-T 細胞治療後的長期追蹤 Long-term Follow-up after CAR-T Cell Therapy	45

第四章 CAR-T 細胞治療於實體腫瘤的未來展望 | CAR-T Cell Therapy in Solid Tumors

4.1 前言 Overview of CAR-T Cell Therapy in Solid Tumors	49
4.2 缺乏真正專一的腫瘤特異性抗原，及其所 引起的脫靶毒性 Lack of Unique Tumor-Specific Antigens and the Resulting On-Target/Off-Tumor Toxicity	49
4.3 充滿免疫抑制的腫瘤微環境 Immunosuppressive Tumor Microenvironment	50
4.4 結論 Conclusion	52
參考文獻 References	53
索引 Index	54

01

Pre CAR-T Cell Therapy

第一章

CAR-T 細胞治療前

- P03** ▶ 1.1 CAR-T 細胞治療的多專科團隊
- P04** ▶ 1.2 病人選擇
- P09** ▶ 1.3 執行白血球分離術前的藥物
Washout Period
- P10** ▶ 1.4 白血球分離術
- P14** ▶ 1.5 橋接治療

嵌合抗原受體-T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 細胞治療是一種新型的免疫療法，運用免疫系統的機制來對抗腫瘤細胞，達到抗癌的效果。CAR-T 細胞治療產品必須由取得主管機關核准的製藥公司，以藥品優良製造規範 (Good Manufacturing Practice, GMP) 等級進行製備並通過嚴格的把關；為確保原料與成品之細胞品質，以及降低治療、副作用照護之風險，執行細胞治療的醫療院所也必須取得符合法規的相對應資格認證。¹⁻³

執行 CAR-T 細胞治療的團隊需由不同專業領域的成員所組成，以病人及家屬為中心，向其提供 CAR-T 細胞治療療程 (圖一)。療程可分為三個階段：¹⁻³

① 治療前階段

意即輸注 CAR-T 細胞前的階段，包含治療前評估、細胞收集、細胞保存、細胞製備、轉送流程、橋接治療 (bridging therapy)、淋巴清除術評估、輸注前預防性照護，以及個案家庭評估等。

② 治療中階段

從輸注 CAR-T 細胞當天開始，至 30 天內或病人出院，包含細胞解凍、細胞輸注、輸注反應評估、輸注後併發症評估和醫療處置，以及轉床到加護病房 (intensive care unit, ICU) 的作業流程等。

③ 治療後追蹤階段

接受 CAR-T 細胞治療後與出院的後續處置，包含治療後併發症評估和長期追蹤等。

1.1 CAR-T 細胞治療的多專科團隊 | CAR-T Cell Therapy Multidisciplinary Team

團隊成員的角色與任務⁴

① 細胞治療單位

其角色任務為取得合格認證、確認整體流程中的病人身份辨識與一致性。此外，也需要負責控制藥品收貨流程、制定儲存管理機制、進行細胞冷凍處理流程及監測、負責轉送 (運) 流程，以及可能要協助 / 執

行細胞解凍流程處置。

需要的教育訓練應包含：

- 了解細胞冷凍 / 解凍時的相關專業知識
- 掌握細胞處理流程並通過模擬測試認證
- 了解流程風險管理之關鍵節點與異常狀況處置

② 醫師

其角色任務為評估病人治療需求與了解 CAR-T 細胞治療程序，包含作用機轉、細胞收集保存和製程狀態掌握、橋接治療、細胞治療的併發症評估處置，以及治療後長期追蹤。

需要的教育訓練應包含：

- 即時更新細胞免疫治療的新知與繼續教育資訊
- 訂定 CAR-T 細胞治療照護人員的繼續教育訓練活動計畫

③ 醫檢師及細胞處理技術員

其角色任務為協助個案自體 T 淋巴球細胞的收集、檢驗與品質管理，也需執行收集後的細胞冷凍保存與解凍。

需要的教育訓練應包含：

- 了解細胞分離術、細胞處理冷凍保存和解凍等相關知識與技能
- 接受雙腔靜脈導管照護訓練
- 接受無菌操作、細胞計數和流式細胞儀操作訓練
- 了解檢驗品管及實驗室認證
- 參與繼續教育訓練活動計畫

④ 藥師

其角色任務為確認病人身份並進行辨識核對，了解相關藥品 (CAR-T 細胞及流程中的相關治療用藥) 機轉、藥品運送、保存和解凍方式；以及在輸注前、中、後評估等相關注意事項。此外，也需要觀察藥品輸注反應、建立相關安全性通報機制，進行盤點並儲備 CAR-T 細胞治療 / 橋接治療 / 併發症管理等相關用藥。

需要的教育訓練應包含：

- 了解 CAR-T 細胞治療的選擇及確認病

人是否符合適應症與用藥條件

- 檢視並確認是否有其他併用藥物
- 了解訂購藥品的流程步驟以及接收確認客製化藥品
- 參與並協助更新 CAR-T 細胞治療相關的繼續教育訓練活動計畫

5 臨床護理師 / 專科護理師

其角色任務為進行病人身體、心理社會與家屬支持評估。此外，需具備中央靜脈管路照護、細胞收集、解凍操作等專業知識，能夠在細胞輸注時進行技術操作。能夠運用量表來評估治療後可能出現的併發症的監測處置，包括細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS) 和免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)。還需要評估病人及家屬需求，懂得在必要時轉介相關功能小組、並進行長期個案追蹤。

需要的教育訓練應包含：

- 了解細胞免疫治療機轉及併發症的評估與監測
- 學習併發症的即時處置
- 參與並協助更新相關 CAR-T 細胞治療照護人員的繼續教育訓練活動

6 其他可能參與的醫事人員

① 個案管理師

其角色任務為治療前、中、後進行病人身體、心理社會與家屬支持評估。同時建立個案相關資料庫、評估病人及家屬需求，並在必要時轉介相關功能小組。此外，建立 CAR-T 細胞治療支持團體和長期個案追蹤機制也至關重要。

需要的教育訓練應包含：

- 了解政府的相關政策法規
- 了解相關細胞免疫治療機轉、併發症評估與監測
- 學習併發症即時處置與後送聯繫
- 參與並協助即時更新 CAR-T 細胞治療照護人員的繼續教育訓練活動計畫
- 制定個案長期追蹤計畫

② 心理師

其角色任務為治療前、中、後進行病人及家屬的心理社會評估，以及家庭支持評估，並提供病人在心理健康方面的相關處置。

需要的教育訓練應包含：

- 了解政府的相關政策法規
- 了解細胞免疫治療機轉、併發症評估與監測、併發症即時處置與後送聯繫
- 參與並協助即時更新 CAR-T 細胞治療照護人員的繼續教育訓練活動計畫
- 制定個案與家屬的心理健康長期追蹤計畫

③ 社工師

其角色任務為治療前、中、後進行病人及家屬的家庭評估、確認問題並提供相關社會支援補助。

需要的教育訓練應包含：

- 了解政府的相關政策法規
- 參與並協助即時更新 CAR-T 細胞治療照護人員的繼續教育訓練活動計畫

1.2 病人選擇 | Patient Selection

CAR-T 細胞治療的病人選擇合適性，主要分成三個層面來考量：

① 適應症

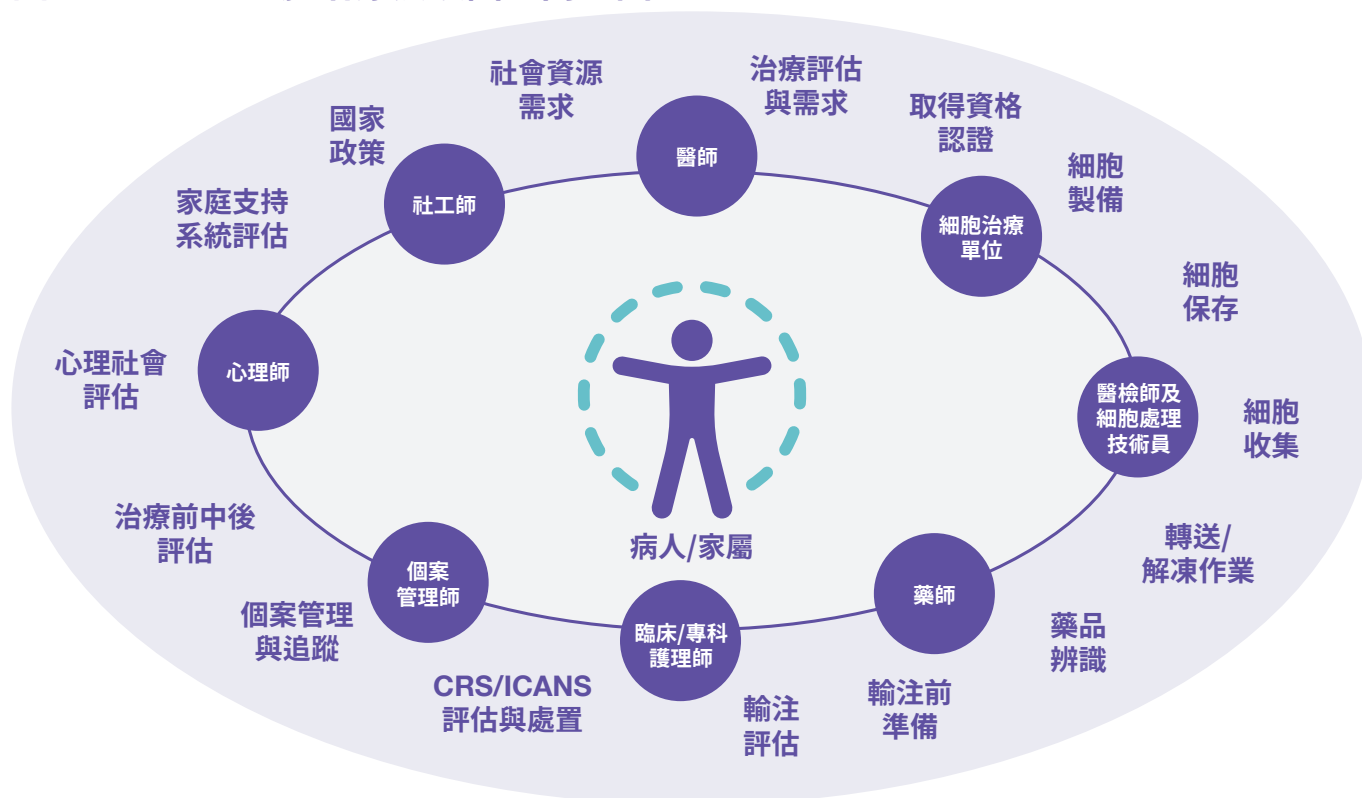
② 病人的身體狀況和器官功能評估

③ CAR-T 細胞治療對疾病的療效

1.2.1 適應症 | Indication

國內目前唯一取得衛生福利部食品藥物管理署核准上市之 CAR-T 細胞治療產品是 tisagenlecleucel (英文商品名：Kymriah[®]，中文商品名：祈萊亞[®])。該 CAR-T 細胞治療的治療標的是 CD19，因此，僅能用來治療有 CD19 表現的惡性腫瘤。適應症包含下列三項：⁵

- ① 患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 的 25 歲以下兒童和年輕成人病人。

圖一、CAR-T細胞治療照護團隊同心圓⁴

CAR-T, chimeric antigen receptor T; CRS, cytokine release syndrome; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

- ② 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 的成人病人。
- ③ 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 成人病人。本適應症係依據腫瘤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。

1.2.2 病人身體狀況與器官功能評估 |

Evaluation of Patient's Status and Organ Function

接受 CAR-T 細胞治療前，要先安排淋巴球收集，並需等待 CAR-T 細胞製備的時間（不同 CAR-T 細胞產品的製程時間會有差別）。因此，歐洲血液與骨髓移植學會 (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) 建議，預期存活至少 6–8 週的病人，比較合適使用 CAR-T 細胞治療。此外，研究顯示 30–100% 接受 CD19 CAR-T 細胞治療的病人，會發生

嚴重程度不等的 CRS，而且約有 10–30% 的病人會發生嚴重 (3 級以上) CRS，也因此，建議接受 CAR-T 細胞治療的病人不宜有太差的器官功能，也需確認其心肺功能至少可承受輕度的 CRS。為確保病人能夠接受 fludarabine 作為淋巴細胞清除性化療 (lymphodepleting chemotherapy, LDC)，建議病人的腎功能指標 - 肌酸酐廓清率 (creatinine clearance rate, CCr) 至少為 30 mL/min 以上。⁶ 再者，會考慮使用 CAR-T 細胞治療的 ALL 病人，可能多數接受過異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HCT)，因此，移植後的狀況也需要特別評估，尤其是否有發生移植物抗宿主疾病 (graft-versus-host disease, GvHD) 以及目前是否正在使用免疫抑制藥物等。一般而言，CAR-T 細胞治療與 allo-HCT 的間隔至少為 100 天，⁷ 且最好已經停用免疫抑制劑。若病人仍在使用免疫抑制劑，並非不能進行 CAR-T 細胞治療，但可能在治療後有較高 GvHD 的風險，且免疫抑制劑可能會影響 CAR-T 細胞的功能。⁸ 其他條件請參考表一，為 EBMT/ 歐洲血液學協會 (European Hematology Association, EHA) 2021 版的建議。⁸

表一、病人適用 CAR-T 細胞治療的標準⁸

適用標準	EBMT/EHA 建議	說明
年齡	無年齡限制	● 儘管嬰兒或兒童病人較不容易透過血球分離術 (apheresis) 收集到足夠的細胞，但 CAR-T 細胞治療應根據病人生理狀況，而非年齡來決定適用與否 ● CAR-T 細胞治療的真實世界數據 (RWE) 顯示，接受治療的 B-ALL 病人中，有 5.9% 的年齡 <3 歲；接受治療的非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 病人中，有 53.5% 的年齡 >65 歲。兩項研究均顯示，達到完全反應 (CR) 的比率與其他年齡的病人均相當
體能狀態	ECOG <2 Karnofsky >60% 或 Lansky >60%	● 曾有 ECOG >1 的病人在非臨床試驗的設定之下接受治療，但結果顯示其總存活期 (OS) 和疾病無惡化存活期 (PFS) 會顯著降低
預期壽命	>6-8 週	● 需要仔細考慮風險效益比
高腫瘤負擔 (high tumor burden)	需要進行風險效益評估	● 高腫瘤負擔在 B-ALL 與 DLBCL，是造成治療失敗和出現較高毒性的危險因子，因此需仔細考慮個別病人的風險效益評估
惡性腫瘤史	除了非黑色素瘤皮膚癌 (non-melanoma skin cancer) 或原位癌 (carcinoma in situ，例如子宮頸癌、膀胱癌、乳癌) 外，沒有需要治療的活性惡性腫瘤	● 需要仔細考慮風險效益比
曾接受異體造血幹細胞移植 (allo-HCT)	並非禁忌症	● 只要病人不需要使用免疫抑制劑，就不是禁忌症 ● 在 ALL 的研究顯示，allo-HCT 有可能會增加 CAR-T 細胞治療相關毒性的風險
曾接受針對 CAR-T 抗原的標靶治療，例如雙特異性抗體 (bispecific antibody)/ 曾接受 CAR-T 細胞治療	並非禁忌症，但特別針對 B-ALL 在標靶治療後復發，進行 CAR-T 細胞治療前應先排除抗原陰性逃脫 (antigen-negative escape)	● CD19 表現減少，可能不會降低 CD19 CAR-T 細胞治療對 B-ALL 的療效 ● 曾接受過 blinatumomab 治療，可能會減損 CAR-T 細胞治療的療效 ● 再次輸注 CD19 CAR-T 細胞，尚可能有機會誘導部分病人的疾病緩解
免疫抑制治療	相對禁忌症 (relative contraindication)	● 任何全身性免疫抑制治療，都可能減損 CAR-T 細胞治療的療效。但間歇性、局部性、吸入性或皮質類固醇鼻噴劑，則不在此限制範圍
細菌或真菌感染	活性感染為禁忌症	● 面對感染，應給予治療來妥善控制，如：病人在進行白血球分離術 (leukapheresis) 前，應該穩定控制感染 ● 多數情況下，發生活性感染，需延遲 CAR-T 細胞治療

適用標準	EBMT/EHA 建議	說明
病毒感染	病毒血症 (viremia) 為禁忌症 若 COVID-19 PCR 檢查結果呈陽性，應延緩治療	● 發生活性病毒感染時，應立刻延遲 CAR-T 細胞治療，直到感染獲得控制再開始 ● 部份潛伏性感染 (如：愛滋病毒 [HIV])，是某些 CAR-T 細胞治療產品的禁忌症，需參考仿單 ● 若病人在具有潛伏性 B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒或 HIV 感染的情况下進行 CAR-T 細胞治療，需要給予預防性抗病毒治療 ● 透過即時定量聚合酶連鎖反應 (qPCR) 檢測出 COVID-19 陽性的無症狀病人，可能可以繼續進行 CAR-T 細胞治療流程，但有一定風險；應由醫師進行個別判斷；並在白血球分離術前，儘早與 CAR-T 細胞製造中心確認可行性
曾有中樞神經系統 (CNS) 侵犯	相對禁忌症	● 需要仔細考慮風險效益比 ● LBCL：ZUMA-1 和 JULIET 試驗中，CNS 侵犯是排除條件，但在 TRANSCEND 試驗中，具有獲得控制的次發性中樞神經系統淋巴瘤 (SCNSL) 病人，可以納入試驗 ● MCL：ZUMA-2 試驗中，CNS 侵犯為排除條件 ● B-ALL：ELIANA 試驗中，進行中的 CNS 侵犯為排除條件 ● 現有真實世界數據顯示，CAR-T 細胞治療用於有 CNS 侵犯的 DLBCL 病人，耐受性良好且具有潛在功效

Adapted from: Table 1, Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.

ALL, acute lymphoblastic leukemia; allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation; B-ALL, B-cell acute lymphoblastic leukemia; CAR-T, chimeric antigen receptor T; CNS, central nervous system; COVID-19, coronavirus disease 2019; CR, complete response; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHA, European Hematology Association; HIV, human immunodeficiency virus; LBCL, large B-cell lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; OS, overall survival; PCR, polymerase chain reaction; PFS, progression-free survival; qPCR, quantitative PCR; RWE, real-world evidence; SCNSL, secondary central nervous system lymphoma.

1.2.3 CAR-T 細胞治療對疾病的療效 | CAR-T Cell Therapy Efficacy in Different Diseases

急性淋巴性白血病 (ALL)

根據目前研究，會影響 CAR-T 細胞治療在 ALL 治療效果的因子包括：⁹

① 白血病的基因變化

根據目前的研究，有三個基因變異可能導致 CAR-T 細胞治療效果較差，分別為 *KMT2A* 重組 (rearrangement)、*TP53* 突變以及低二倍體 (hypodiploid) 等三項；其餘的基因變異並不影響 CAR-T 細胞治療的效果。值得注意的是，費城染色體陽性 (Philadelphia-positive, Ph+) ALL 雖然其基因變異本身不影響預後，但針對此類型白血病病人所建議使用的標靶藥物酪胺

酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)，可能會影響 CAR-T 細胞活性，因此，若要接受 CAR-T 細胞治療的 Ph+ ALL 病人，建議避免併用 TKI 類藥物。

② 曾經接受的治療

有文獻顯示，若曾經使用過 blinatumomab，是一種同樣以 CD19 為治療標的的免疫治療藥物，可能會影響後續 CAR-T 細胞治療的效果，但這點仍有爭議性；也有文獻認為若使用 blinatumomab 且效果不好，可以預測對於 CAR-T 細胞治療反應也差，但若對 blinatumomab 治療反應好，並不影響後續使用 CAR-T 細胞治療的效果。另外，曾經接受較多線治療的 ALL 病人，對於 CAR-T 細胞治療的反應也可能較差。

③ 骨髓腫瘤負擔 (bone marrow tumor burden)

腫瘤負擔是目前預測 CAR-T 細胞治療效最顯著的因子，若接受 CAR-T 細胞治療時，骨髓中腫瘤細胞 >5%，則治療效果會顯著下降。

④ 骨髓外疾病 (extramedullary disease, EMD)

若病人在接受 CAR-T 細胞治療時，有非中樞神經的骨髓外疾病 (active non-CNS extramedullary disease)，治療效果會較差；若病人在復發時有 EMD，但於輸注 CAR-T 細胞時已消失，則較不影響預後。

值得注意的是，雖然目前多數文獻顯示，無論 ALL 病人是否有中樞神經侵犯，預後均無顯著差異；但在最早的 ELIANA 試驗收案中，中樞神經侵犯是被排除的。

⑤ CD19 表現量

病人骨髓中，包含白血病細胞及正常 B 細胞的 CD19 表現量若低 (<15%)，可能會影響 CAR-T 細胞增生，進而影響治療效果。

上述影響 CAR-T 療效的預後因子，可能隨著研究而有所改變，關於這些預後因子的細節，請參考表二：

表二、影響 ALL 治療效果的因子⁹

風險因子	摘要
疾病特徵	
白血病之細胞遺傳學	● 原則上，白血病細胞遺傳學病變，對 CD19 CAR-T 細胞治療結果無顯著影響。然而，一些罕見的特定病變可能值得注意： ▶ <i>KMT2Ar</i>：雖然復發風險與其他組別相似，但有較高的骨髓譜系 (myeloid lineage) 轉換發生率，較低生存率，與較差的 OS ▶ <i>TP53</i> 突變：在小型研究中，<i>TP53</i> 突變可能造成更差的無白血病存活期 (LFS) 和 OS ▶ 低二倍體 (hypodiploid)：幾項小型研究指出，這類病人的治療療效不佳
分子標靶 (molecular targets)	● 綜上所述，CD19 CAR-T 細胞對 B-ALL 的多種分子亞型均有治療效果 ● 但由於高劑量 dasatinib 對 T 細胞具有毒性，因此對費城染色體陽性 (Philadelphia-positive, Ph⁺) 或某些類費城 (Philadelphia-like) B-ALL 病人，不建議 CAR-T 細胞併用 dasatinib
過去治療	
Blinatumomab	● 兩項單 / 雙中心研究指出，過去使用過 blinatumomab 可能會影響 CAR-T 治療反應率和復發風險 ● 但另一項大型多中心研究結果顯示，並非曾經使用 blinatumomab 單一治療，而是對 blinatumomab 無治療反應者，會與較低的反應率和無事件存活期 (EFS) 相關
過去接受治療次數	● 兩項多中心分析表明，病人接受過的治療次數越多，可能表示其疾病的難治性，而導致較差的預後
進行輸注時的風險因子	
骨髓腫瘤負擔	● 多項臨床試驗和多中心分析指出，與低腫瘤負擔相比，高腫瘤負擔 (通常定義為骨髓中有 ≥5% 為腫瘤細胞) 與復發風險增加呈現正相關
骨髓外疾病 (EMD)	● CD19 CAR-T 細胞輸注時，若發生活性非中樞神經系統的骨髓外疾病 (non-CNS EMD)，會有較差的 EFS；但過去曾發生 EMD 或中樞神經系統疾病且獲得控制者，則不影響預後
CD19 ⁺ 抗原負荷 (load)	● 骨髓 CD19⁺ 抗原負荷與 CAR 持續性相關，因而影響復發風險

Adapted from: Table 1, Myers RM, et al. *Blood* 2023;141:1251-1264.

ALL, acute lymphoblastic leukemia; B-ALL, B-cell acute lymphoblastic leukemia; CAR, chimeric antigen receptor; CAR-T, chimeric antigen receptor T; CNS, central nervous system; EFS, event-free survival; EMD, extramedullary disease; *KMT2Ar*, *KMT2A* rearrangement; LFS, leukemia-free survival; OS, overall survival.

瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)

過去研究的結果顯示，影響 CAR-T 細胞治療效果的因子，可以分三個層面來探討：

① 病人相關因子

- CAR-T 細胞輸注前的腫瘤負擔 (tumor burden) 越大，或是伴隨淋巴結外 (extranodal disease) 表現的病人，疾病比較容易在 CAR-T 細胞治療後復發。¹⁰
- CAR-T 細胞輸注前，乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 上升 (超過參考數值 2 倍以上)，血小板 (platelet, PLT) 低下 (<50,000/ μ L) 的病人，治療效果較差。^{11,12}
- CAR-T 細胞輸注前，淋巴細胞清除性化療無法使用足量 fludarabine 之病人療效較差。^{12,13}

② T 細胞相關因子

- 從病人體內分離之細胞原料 (apheresis material) 的初始 T 細胞 (naïve T cell) 及類幹細胞記憶 T 細胞 (stem cell-like memory T cell) 越多，通常所製備的 CAR-T 細胞增生能力較強，療效也較佳。¹⁵
- 調節 T 細胞 (Treg cell) 越少，長期療效較好。¹⁶

③ 腫瘤與腫瘤微環境因子

- MYC 過度表現、TP53 突變和帶有傾向抑制性腫瘤微環境 (tumor microenvironment, TME) 的病人療效較差。^{17,18}

CAR-T 細胞治療的效果，因應個別病情而異，因此需由醫師進行個別判斷

1.3 執行白血球分離術前的藥物 Washout Period | Washout Period before Leukapheresis

圖二、Washout Period、橋接治療及淋巴細胞清除性化療的治療時間點、治療考量及治療目標



有些藥物的使用，會對 T 淋巴球造成不好的影響，為求有較好的 T 淋巴球品質，執行白血球分離術前，建議檢視先前使用藥物，並依不同藥物給予不同的 washout period，從疾病診斷到 CAR-T 細胞輸注間，washout period 的時間點、治療考量及治療目標可參考圖二。Washout period 對 T 細胞的影響，大致而言，若是對 T 淋巴球有明確不良影響的藥物，需等

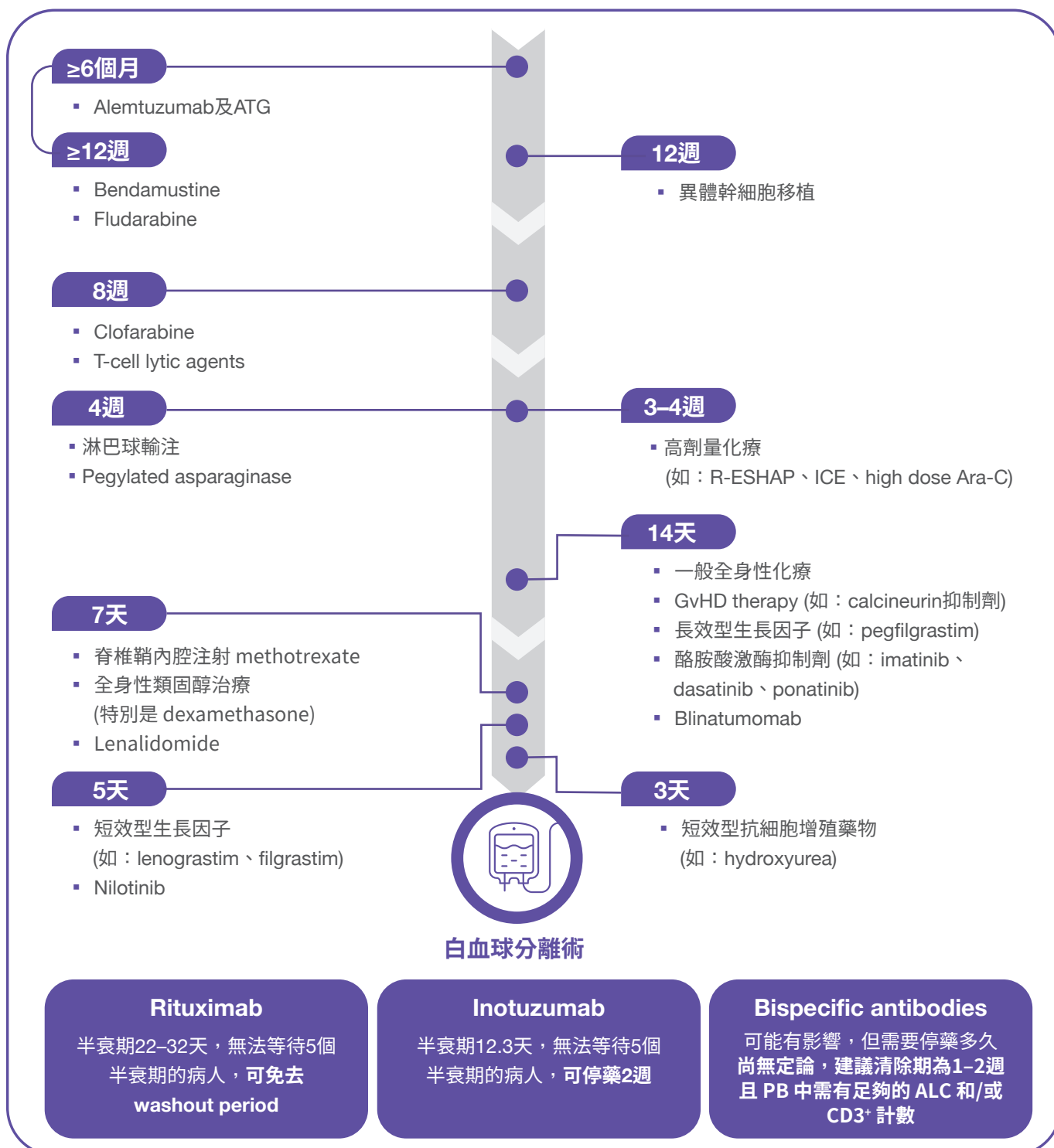
待該藥物 5 個半衰期 (half-life) 時間，圖三僅為建議的 washout period 時間，臨床醫師可依病人病情需求做調整。

1.4 白血球分離術 | Leukapheresis

① 目的

透過白血球分離術，收取數目適量的 T 淋巴球，以利進行後續 CAR-T 細胞治療製程。

圖三、不同藥物的 Washout Period 建議時間¹⁹



Adapted from: Figure 2, Qayed M, et al. *Cytotherapy* 2022;24:869-878.

ALC, absolute lymphocyte count; Ara-C, cytarabine; ATG, anti-thymocyte globulin; GvHD, graft-versus-host disease; ICE, ifosfamide + carboplatin + etoposide; PB, peripheral blood; R-ESHAP, rituximab + etoposide + methylprednisolone + cytarabine + cisplatin.

2 執行分離術前的評估^{8,20}

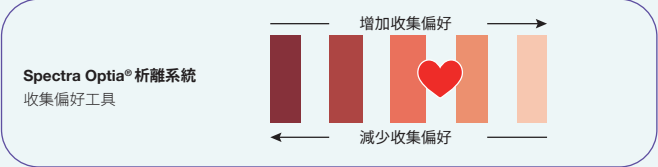
評估項目	建議參考數值	說明
體能狀況	● ECOG <2 , Karnofsky >60%	
血氧濃度	● 在無提供額外氧氣下 SaO ₂ >92%	
過去病史回顧	● 孕齡婦女必須確認淋巴球收集時為未懷孕狀態 ● 須有收集時 7 日內血液或尿液之懷孕陰性報告	
感染性檢驗	● 至少應有 30 日內 HBsAg、HBcAb、HBsAb、anti-HCV、anti-HIV 檢驗結果	● 依製造商與當地衛生主管機關要求進行檢測 ● 如有 HBsAg 或 anti-HCV 陽性，須加驗病毒量 (viral load)
周邊血球計數	● Hemoglobin >8.0 g/dL , HCT >24% ● Platelet >30,000/μL	● 幫助分離術建立介面 ● 分離術可能損耗 30% 的循環血小板，可輸血提高血小板數目，減少出血風險
	● 淋巴球數目 >200/μL (optional)	● 淋巴球數量過低可能導致收集失敗 ● 依製造商與當地衛生主管機關要求進行檢測
基本生化數值	● Total bilirubin <1.98 mg/dL ● ALT 與 AST <4 x ULN ● Creatinine clearance >30 mL/min ● Cardiac function LVEF >40% ● 基線期 ECG ● 基線期 cardiac biomarkers (troponin and NT-proBNP) ● Serum Ca ²⁺ 、Mg ²⁺ 在正常範圍內	● 醫師可依臨床狀況調整

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ECG, electrocardiogram; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HBcAb, hepatitis B core antibody; HBsAb, hepatitis B surface antibody; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCT, hematocrit; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; ULN, upper limit of normal; SaO₂, arterial oxygen saturation.

3 估計分離術處理總血量 (以 Kymriah® 為例)

淋巴球數目	CD3 ⁺ 細胞數目	需處理病人總血量
<100/μL	<100/μL	考慮分兩天
<300/μL	<150/μL	3-4 倍
>300/μL	>150/μL	2-3 倍
顯著較高	顯著較高	考慮以較小的規模分兩次收集

4 執行分離術

執行項目	建議參考數值	說明
建立靜脈管路	可用靜脈、中央靜脈導管 (central venous catheter) 或雙腔靜脈導管 (double lumen)	
收集速率	1.0 mL/min，對於淋巴球或 CD3 ⁺ 較低的病人可調整至 0.8 mL/min	
收集偏好設定	若使用 Spectra Optia 收集，可偏好收集管路保持淺鮭紅色，如下圖： 	
抗凝劑使用	建議使用檸檬酸鈉葡萄糖溶液 (ACD-A) 作為抗凝劑	● 視各機構規定可併用肝素，但不建議單獨使用肝素
電解質監控	建議監控血鈣或其他電解質，必要時補充鈣	● 依各機構規定
管路充填	從病人的血管引出血液到充滿整體管路，在 Spectra Optia 約需要 200 cc 血液，如超過病人 15% 總血量，應使用減除白血球的紅血球濃厚液 (leukocyte-reduced PRBC) 將分離機的耗材管路充滿 (priming)，再進行血液分離	● 不同管路可能有不同的填充體積 ● 低體重或兒科病人適用 ● 兒童可能需在兒科加護病房進行

ACD-A, anticoagulant citrate dextrose solution A; PRBC, packed red blood cells.

5 紀錄及相關檢體採集

執行項目	建議參考數值	說明
生命跡象	分離過程至結束時，應測量並記錄生命跡象	
文件紀錄	建議記錄下列資訊 ● 血液處理量 ● 分離術白血球產品的收集體積 ● 收集時間 / 日期 ● 製造商 / 供應商的批號、有效期限	
產品採檢 (以 Kymriah® 為例)	分離術細胞原料 (apheresis material) 應至少檢測 ● 細胞數 (CBC/DC) ● 存活有核細胞數 (total nucleated count) : $\geq 2 \times 10^9$ ● 存活 CD3⁺ 計數 : $\geq 1 \times 10^9$ ● T 細胞比例 / 有核細胞數 (TNC) : $> 3\%$ ● 總細胞存活率	依各機構規定

CBC, complete blood count; DC, differential count; TNC, total nucleated cell.

6 分離術原料運送

- ① 使用經過認證、具有溫控隔熱的容器，將分離術產品運送至細胞處理場所 (cell process unit) 進行處理，該處理可能為冷凍保存運送，或可能直接進入工廠進行製作，依各家廠商規範執行。
- ② 分離術產品若未能在 4 小時內進行冷凍處理，得置放於 2–8°C 環境下。
- ③ 超低溫冷凍保存必須於分離術產品完成後 24 小時內完成。

7 細胞產品處理與冷凍

執行項目	建議參考數值	說明
執行場所	須符合 ISO 第 5 類環境的無菌技術 (如：第二類生物安全櫃)	
抗凍液配置 (以 Kymriah® 為例)	● 二甲基亞砜 (DMSO)： 最終產品濃度：5–10% ● 蛋白質： ▶ 人類血清蛋白 (HSA)：2.5–5% ▶ 自體血漿：任何百分比 ▶ 人類 AB 型血漿：<5%	● 可先預冷抗凍液至 2–8°C
超低溫冷凍白血球濃度 (以 Kymriah® 為例)	0.5×10^8 – 2.5×10^8 WBC/mL	● 視實際需求進行血漿移除來濃縮細胞 ● 可將細胞先行預冷 ● 加入抗凍液後的細胞濃度，依各製造商要求，可能有所不同
品管 (QC) 小瓶 (以 Kymriah® 為例)	品管小瓶內，需含至少 1 mL 超低溫冷凍白血球產品	● 品管小瓶內容物應直接來自於最終超低溫冷凍之白血球濃厚液 ● 需與超低溫冷凍之白血球濃厚液一同進入程式化降溫儀，並同時置入液態氮桶內 ● 依各製造商要求可能有所不同
微生物檢驗	加入抗凍液後，需採樣進行微生物檢驗 (blood/fungus culture)	● 如微生物檢驗陽性，須盡速通知製造商與機構主管

DMSO, dimethyl sulfoxide; HSA, human serum albumin; ISO, international organization for standardization; QC, quality control; WBC, white blood cells.

8 程式化降溫 (以 Kymriah® 為例)

- ① 細胞原料加入含 DMSO 的抗凍液後，須置於低溫 (<4°C) 並快速進入程式化降溫步驟，盡量在 20 分鐘內執行。
- ② 品管 (QC) 小瓶需與抗凍液的細胞原料一同進入程式化降溫步驟。
- ③ 程式化降溫操作範例：各製造商要求可能有所不同，降溫過程需詳細記錄成圖表，範例請參考表三。

表三、程式化降溫過程 (以 Kymriah® 為例)

步驟	模式	速度 (°C/min)	目標溫度 (°C)	持續時間 (min)	說明
1	等待起始		0	0	等待平衡溫度
2	冷卻	-1	-5	15	以 -1°C/min 降溫
3	冷卻	-25	-47	1	共熔補償
4	回溫	+10	-9	0	共熔補償
5	冷卻	-1	-40	0	以 -1°C/min 降溫
6	冷卻	-10	-90	10	以 -10°C/min 降溫
7	結束				

9 超低溫運送至液態氮桶存放

完成程式化降溫冷卻的細胞原料，得使用超低溫運送桶 (裝置)，送至液態氮桶進行存放，運送過程需配有溫度監控紀錄。操作人員須配戴個人防護裝備 (personal protective equipment)。

10 其他注意事項

- ① 執行分離術前，確認病人身分，至少有 2-3 種可識別身分的資料 (需確認病人簽屬個人資料使用同意書)。
- ② 在生物安全櫃中，每次僅限處理一名病人的白血球分離原料。
- ③ 印製標籤或其他身分鏈結文件 (chain of identity, COI) 時，建議由兩位工作人員核對確認。

1.5 橋接治療 | Bridging Therapy

橋接治療是指病人在透過白血球分離術收集完 T 細胞後，到淋巴細胞清除性化療前，等待 CAR-T 細胞製備完成的這段期間所進行的治療。臨床試驗顯示，約有 7% 的病人，在等待 CAR-T 細胞製備期間未能存活，²⁰ 突顯了縮短細胞製備時間和橋接治療的重要性。橋接治療的目標，是在等待 CAR-T 細胞輸注之前，防止疾病快速惡化，減少疾病負擔，提升 CAR-T 細胞治療效果，同時降低可能伴隨的不良免疫反應風險。^{7,8} 如果 CAR-T 細胞治療的「原料採集至輸注」時間 (又稱 vein-to-vein time) 較短且疾病負擔較低，則可以省略橋接治療。⁸

對於疾病急速惡化的病人，橋接治療的選擇取決於個別的臨床情境，這包括考慮之前治療的耐受性和反應情況、疾病生長的位置和體積、合併症 / 現有的器官功能異常，以及病人當前的身體狀態。在腫瘤負擔較大的病人中，最理想的狀態是能夠成功地進行腫瘤減量 (debulking) 或維持疾病穩定；然而，這並非總是可行，特別是當疾病對化學治療產生耐藥性時。因此，選擇合適的橋接治療，避免對病人造成過大的毒性，以防止嚴重的不良事件，有助於避免延遲 CAR-T 細胞輸注，進一步減輕可能與 CRS 相關的器官功能障礙，或降低長期血球低下 (cytopenia) 的情況與感染風險。⁷

橋接治療也需小心，避免增加淋巴細胞清除性化療的毒性。因此，專家建議需與淋巴細胞清除性化療間隔的洗除時間 (washout period) 如表四。⁸

此外，一項由 Shahid S 等人的研究顯示出橋接治療對 CAR-T 細胞治療結果的影響，²¹ 將該中心橋接治療分成高強度與低強度兩大類，高強度橋接治療定義為預期骨髓抑制時間超過 7 天者。該回溯性研究表示，使用較強及較多療程數 (cycles) 橋接治療的病人，常常是疾病較嚴重的病人；研究結果指出，橋接治療前的腫瘤負擔、淋巴細胞清除性化療前之腫瘤負擔或橋接治療的腫瘤減量，並不會影響 CAR-T 細胞治療的效果。反而使用兩個療程以上橋接治療的病人，不但有較高的感染發生率，且整體存活較差。

表四、橋接治療和淋巴細胞清除性化療間應間隔的時間 (專家意見)⁸

治療方式	EBMT/EHA 建議	說明
高劑量化學治療	3–4 週	避免發生額外毒性和長期血球低下 (cytopenia)
脊椎鞘內腔注射化學治療藥物	1 週	避免發生額外毒性
短效型細胞毒殺性 / 抗細胞增殖藥物	3 天	避免發生額外毒性
放射治療	1 週 (對肺臟則為 2 週)	避免發生額外毒性
酪胺酸激酶抑制劑 (TKI)	3 天	避免發生額外毒性

Adapted from: Table 5, Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.

EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; EHA, European Hematology Association; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

最後，只要原轉介醫院與 CAR-T 細胞治療醫院仔細溝通治療策略，選定橋接治療方案後，可以在原轉介醫院或在 CAR-T 細胞治療醫院執行。

1.5.1 急性淋巴性白血病的橋接治療策略 | Bridging Therapy Strategy for ALL

ALL 病人於 CAR-T 細胞治療前所使用的橋接治療可能策略，由 EBMT/EHA 提出的建議如下：²²

① 無需治療

無症狀病人 (smoldering disease)。

② 低強度化學治療

低腫瘤負擔及 / 或 ALL 緩慢惡化者 (Ph⁺ ALL 病人可考慮標靶藥物治療，如酪胺酸激酶抑制劑治療)。

- ① 每週給予 vincristine 合併口服 mercaptopurine (6-MP) 及 methotrexate
- ② 每週給予 vincristine 合併 dexamethasone 6 mg/m², 2 days/week

③ 中強度化學治療

有腫瘤負擔及 / 或 ALL 惡化者。

- ① 鞏固治療 (6-MP、cytarabine、cyclophosphamide)
- ② 每週給予 vincristine 合併 dexamethasone、bortezomib、asparaginase

④ 高強度化學治療

疾病具侵略性或有骨髓外疾病。

- ① 高劑量 cytarabine、etoposide (VP16) 合併 cyclophosphamide、hyper-CVAD (cyclophosphamide、vincristine、doxorubicin、dexamethasone)
- ② 若有 CNS 侵犯則給予高劑量 methotrexate

⑤ 非常高強度化學治療

快速惡化的病人。

- ① 接續治療 (sequential approach)，例如：給予高劑量 cytarabine 治療後接續進行淋巴細胞清除性化療
- ② 在使用免疫治療 (如blinatumomab及 inotuzumab ozogamicin) 作為橋接治療時，雖然可能有效，但理論上 blinatumomab可能造成CD19陰性腫瘤細胞的篩選 (selection of CD19-negative clones)；而inotuzumab ozogamicin的治療，若達到低於檢測極限的微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD)，可能會因為無剩餘B細胞，影響之後CAR-T細胞的增生 (expansion) 及持續性 (persistence)²²

1.5.2 淋巴瘤的橋接治療策略 | Bridging Therapy Strategy for Lymphoma

淋巴瘤病人的橋接治療選項包括：²⁰

① 化學治療

如 gemcitabine、etoposide 或是 platinum。盡量避免使用可能引起嚴重副作用並延遲或阻礙 CAR-T 細胞輸注的高毒性療法。

② 放射治療

可以考慮用於局部腫大 / 症狀明顯的疾病；可持續使用至淋巴細胞清除性化療前的前 1 天。

③ 類固醇

在淋巴細胞清除性化療前，進行脈衝類固醇治療，或適當地逐漸減量；在淋巴細胞清除性化療前，停止使用類固醇。

④ 標靶治療

- ① Ibrutinib：臨床數據顯示，CAR-T 細胞治療的持久性和效果有所提升；如果沒有藥物伴隨的血球下降，可持續使用至淋巴細胞清除性化療的前 1 天
- ② Lenalidomide：臨床數據暗示，CAR-T 細胞治療的效果有所提升；建議在淋巴細胞清除性化療前 1 週停用，讓血球恢復，以利淋巴細胞清除性化療
- ③ Rituximab、obinutuzumab
- ④ Polatuzumab + bendamustine + rituximab (pola-BR)

⑤ 抗 CD19 治療

試驗中的 tafasitamab 合併 lenalidomide，對 CAR-T 細胞治療效果的影響未知。



02

CAR-T Cell Therapy

第二章

CAR-T 細胞治療

P18 ▶ 2.1 淋巴細胞清除性化療

P20 ▶ 2.2 產品接收、解凍以及輸注

2.1 淋巴細胞清除性化療 |
Lymphodepleting Chemotherapy
(LDC)

淋巴細胞清除性化療 (LDC) 或淋巴細胞清除調理處方 (lymphodepleting conditioning regimen)，是 CAR-T 細胞治療成功的重要關鍵；因此，在 CAR-T 細胞輸注前，通常會給予 LDC，其主要目的為降低病人體內的淋巴球

數量，減少病人體內針對 CAR-T 細胞的免疫反應，進而促進 CAR-T 細胞的增生。除此之外，LDC 也可降低病人體內負責抑制免疫反應的細胞，如調節 T 細胞、調節細胞激素、甚至增加疾病控制等效果。²² 目前研究皆顯示，LDC 在 CAR-T 細胞治療是不可或缺的角色，若未給予 LDC，CAR-T 細胞治療效果較差。⁷ LDC 對 CAR-T 細胞的增生和持續性相當重要，其相關機轉請參考表五。²²

表五、LDC 調理處方的機轉與影響²²

淋巴細胞清除	降低整體 NK 細胞、B 細胞和 T 細胞數量
對 CAR-T 細胞的免疫反應	減少病人免疫系統對抗基因轉殖 (anti-transgene) 細胞的免疫反應
清除免疫抑制性細胞	Treg 細胞和骨髓來源抑制細胞 (MDSC)
調節腫瘤抑制作用	降低 IDO 表現，增加共同刺激 (costimulatory) 分子表現量
消除體內恆定細胞激素低下	增加 IL-2、IL-7、IL-15 和 MCP-1 表現量
提升細胞增生、功能與持續性	更好、持續更久的腫瘤抑制

Adapted from: Table 25.1, The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook.
CAR-T, chimeric antigen receptor T; IDO, indoleamine deoxygenase; IL, interleukin; LDC, lymphodepleting chemotherapy; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MDSC, myeloid derived suppressor cell; NK, natural killer; Treg, regulatory T cell.

目前 LDC 的藥物種類、劑量與給藥時間，皆根據 CAR-T 細胞治療產品以及治療的疾病不同，而有部分差異，但大多都是以 fludarabine 和 cyclophosphamide 這兩種藥物為主 (參考下表)。^{7,22} LDC 可能會帶來的潛在併發症包括嗜中性白血球低下 (neutropenia)、貧血、血小板低下 (thrombocytopenia) 和免疫抑制所引發的感染風險。與淋巴細胞清除藥物相關的特定毒性包括：⁸

- **Fludarabine**：發燒和神經毒性。
- **Cyclophosphamide**：出血性膀胱炎、心包炎和神經毒性。

另外，當病人有腎功能或肝功能不全時應適當調整劑量。

2.1.1 ALL 病人的淋巴細胞清除性化療 | LDC for ALL

CAR-T 細胞治療用於 ALL 的 LDC 建議 (暫以 Kymriah[®] 為例)：^{5, 7}

- **Fludarabine** (靜脈輸注 30 mg/m² 30 分鐘 x 4 天) 和 **cyclophosphamide** (在接受第一劑 fludarabine 時開始，靜脈輸注 500 mg/m² 60 分鐘 x 2 天)。
目前研究顯示，若 fludarabine 的劑量不足，可能導致 CAR-T 細胞治療效果較差。
- **Cytarabine** (靜脈輸注 500 mg/m² x 2 天) 和 **etoposide** (在接受第一劑 cytarabine 時開始，靜脈輸注 150 mg/m² x 3 天)：如果病人在接受 LDC 前不久，曾因投予 cyclophosphamide 而發生第 4 級出血性膀

天	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabine x 4	✓	✓	✓	✓			
Cyclophosphamide x 2	✓	✓					
CAR-T 細胞輸注							✓

CAR-T, chimeric antigen receptor T.

肺炎，或證實對含 cyclophosphamide 療法為化療難治狀態，應使用 cytarabine + etoposide 療法。

為避免 LDC 直接影響 CAR-T 細胞，因此目前建議在完成 LDC 後，需間隔 48 小時再進行 CAR-T 細胞輸注，也因此，建議 LDC 在 CAR-T 細胞輸注前 2-14 天給予。⁷ 若給予 LDC 後，因故無法輸注 CAR-T 細胞，最多可以延遲 4 週，意即，若完成 LDC 後，超過 4 週沒有輸

注 CAR-T 細胞，則需要重新給予。⁸

LDC 可能的風險包括：血球低下、感染、出血性膀胱炎、神經毒性等，²² 因此在給予 LDC 前，也需要重新評估病人是否有辦法接受 LDC，以及後續的 CAR-T 細胞治療。評估項目請參考表六。評估重點包括感染狀況、心、肝、腎功能，以及 CAR-T 細胞的製備進度，⁸ 若病人的淋巴球數值已經小於 200/ μ L，有文獻建議可以考慮不給予 LDC。²²

表六、ALL 病人進行 LDC 前評估項目⁸

標準	EBMT/EHA 建議	說明
CAR-T 細胞產品	應在接收到 CAR-T 細胞產品後開始進行 LDC	● 特殊情況下，可在確認 CAR-T 細胞產品製備成功，但尚未收到時開始進行 LDC
臨床情況	進行 LDC 前，應排除活性感染 (active infection)	● 病人應處於適合接受 LDC 的健康狀況
血氧飽和度	$\geq 92\%$	
白血球計數	不論白血球計數或絕對淋巴細胞計數 (ALC)，所有病人都須進行 LDC	● Tisagenlecleucel 的產品特性摘要說明：進行 CAR-T 細胞輸注前 1 週，WBC 較低 ($<1 \times 10^9/L$) 的病人可能不需接受 LDC ● CAR-T 細胞輸注前，發生不明原因之嗜中性白血球低下的病人，有些專家會謹慎進行 LDC。 ● 基於 LDC 對 CAR-T 細胞活性的重要性，一般不建議在未經 LDC 的情況下就進行 CAR-T 細胞輸注
C 反應蛋白、血鐵蛋白、LDH、代謝體分析 (metabolic profiling)、纖維蛋白原	須排除正在發生中的感染症	● 依據基線期狀態，評估細胞激素釋放症候群 (CRS) 與免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (ICANS) 的發生風險
膽紅素	● $<2 \text{ mg/dL}$ ● 具 Gilbert 氏症候群 (Gilbert's syndrome) 的病人可接受的上限較高 ($>2.5 \text{ mg/dL}$)	● 這些數值外的情況，沒有臨床試驗數據可以支持
AST/ALT	應滿足 $\leq 4 \text{ ULN}$ ，或特定試驗標準	● 應嘗試找出肝功能異常的原因，如：感染、藥物毒性 (包括抗真菌藥物)、靜脈阻塞性疾病 (VOD)、GvHD 或其他疾病
肌酸酐 (creatinine) 廓清率	$>30 \text{ mL/min}$	● 肌酸酐廓清率 $<60 \text{ mL/min}$ 時，醫師應考慮適當減少 cyclophosphamide 和 fludarabine 的劑量，並可能增加 LDC 和 CAR-T 細胞回輸之間的時間間隔，使 fludarabine 代謝物在體內有足夠時間清除
心臟功能	當出現心衰竭，與橋接治療過程中發生心臟毒性時，需重複進行心臟檢查	● 必要時，可再次進行經食道心臟超音波 (TTE)、心電圖 (ECG)、心臟生物標記 (肌鈣蛋白與 NT-proBNP) 檢查；亦需要進行心臟腫瘤學評估 (cardio-oncology assessment)

標準	EBMT/EHA 建議	說明
腫瘤負擔評估	基線期評估 (baseline assessment)	● 使用 PET-CT/ 其他影像方式；執行骨髓檢查；若需要，執行腰椎穿刺術 (LP)

Adapted from: Table 7, Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.

ALC, absolute lymphocyte count; ALL, acute lymphoblastic leukemia; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CAR-T, chimeric antigen receptor T; CRS, cytokine release syndrome; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; ECG, electrocardiogram; EHA, European Hematology Association; GvHD, graft-versus-host disease; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; LDC, lymphodepleting chemotherapy; LDH, lactate dehydrogenase; LP, lumbar puncture; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography; TTE, transthoracic echocardiography; ULN, upper limit of normal; VOD, veno-occlusive disease; WBC, white blood cells.

2.1.2 DLBCL/FL 病人的淋巴細胞清除性化療 | LDC for DLBCL/FL

CAR-T 細胞治療用於復發性或難治性 DLBCL 和 FL 病人時的 LDC 建議 (暫以 Kymriah® 為例)：⁵

- **Fludarabine** (靜脈輸注 25 mg/m² x 3 天) 和 **cyclophosphamide** (在接受第一劑 fludarabine 時開始，靜脈輸注 250 mg/m² x 3 天)。
- **Bendamustine** (靜脈輸注 90 mg/m² x 2 天)：如果病人在接受 LDC 前不久，曾因投予 cyclophosphamide 而發生第 4 級出血性膀胱炎，或證實對含 cyclophosphamide 療法為化療難治狀態，應使用 bendamustine 療法。

DLBCL/FL 病人，其 LDC 與 CAR-T 細胞治療輸注之間隔時間分別為：

- 復發性或難治性 DLBCL 病人，建議在完成 LDC 後 2 至 14 天進行 CAR-T 細胞輸注。
- 復發性或難治性 FL 病人，建議在完成 LDC 後 2 至 6 天進行 CAR-T 細胞輸注。

若病人出現顯著血球減少，例如白血球計數在輸注前 1 週內 <1,000/mL，則可略過 LDC。但若完成 LDC 後，和 CAR-T 細胞輸注的間隔**超過 4 週且 WBC >1,000/mL**，則病人在輸注 CAR-T 細胞之前應再次進行 LDC。⁷

2.2 產品接收、解凍以及輸注 | Product Receipt, Thawing, and Infusion

目的

接收來自製造商 (manufacturer) 製成的 CAR-T 細胞產品，進行核對 COI 的標準登記入庫作業，在病人床邊執行解凍，並完成 CAR-T 細胞輸注。

2.2.1 產品接收 | Product Receipt

產品接收流程

評估項目	建議參考數值	說明
產品接收	確認產品，核對病人身分鏈結文件 (COI)	● 至少兩人同時核對，依各機構作業規範辦理，藥師可能得參與其中
放行、允收文件回顧	來自製造商的放行文件可能包括下列： ● 總存活 CAR-T 細胞數 ● 體積量 (volume) ● 運送過程溫度監控相關文件 ● 微生物測試結果 (無菌測試) ● 品管報告	● 依各製造商和機構作業規範辦理 ● 不符合規格 (OOS) 的 CAR-T 細胞治療產品仍可使用 (例外情況包括微生物 / 有害物質污染)，前提是於放行證書中列出不符合規格的細節，並提供製造商的書面風險評估表，臨床醫師使用評估說明 (製造商和醫生皆承擔責任)，而病人也提供書面同意⁸
入庫作業	依據專屬血袋號碼，執行入庫作業	● 依各機構作業規範辦理

評估項目	建議參考數值	說明
液態氮桶存放	自超低溫運送桶移出後，需再次確認身分鏈結文件、包裝數量與完整性，無外漏破損，盡速將產品置入液態氮桶存放	● 依各機構作業規範辦理

CAR-T, chimeric antigen receptor T; COI, chain of identity; OOS, out of specification.

2.2.2 解凍 | Thawing

解凍前作業

執行項目	說明
排除緊急併發症	● 解凍與輸注 CAR-T 細胞之前，須排除下列情形：急性感染、心臟衰竭、未受控制的心律不整、需要升壓劑的休克或最近發生的器官衰竭
建立靜脈輸液管路	● 須經測試管路無菌暢通，以確保 CAR-T 細胞能完整輸入體內
輸注前給藥	● 輸注前的 30–60 分鐘前，可以給予 acetaminophen/paracetamol 和 diphenhydramine，減少急性輸注反應 ● 應避免全身性皮質類固醇注射
建立生理監視器	● 監視血氧、心電圖、血壓 (三合一生理監視器)，評估生命徵象
準備加溫器	● 乾式或濕式加溫器，溫度可設定在 $37 \pm 2^\circ\text{C}$

CAR-T, chimeric antigen receptor T.

解凍作業

執行項目	說明
確認輸注醫囑、放行標準	● 確認病人和 CAR-T 細胞產品身分一致 ● 確認 CAR-T 細胞產品符合臨床或當地機構的放行標準
提領作業，轉移 CAR-T 細胞至超低溫運送桶	● 超低溫運送桶至病人床邊的過程，需要有溫度監控
執行解凍	● 將 CAR-T 細胞產品置入加溫器解凍，確認均勻受熱 ● 解凍後應從加溫器中移出，置於室溫 ($20\text{--}25^\circ\text{C}$) 下 ● 若 CAR-T 細胞產品超過一袋以上，需等前一袋輸注完成後，方可解凍第二袋

CAR-T, chimeric antigen receptor T.

2.2.3 輸注 | Infusion

輸注作業

執行項目	說明
回輸	● 收到解凍的 CAR-T 細胞產品後，由兩人共同核對病人姓名、出生年月日及效期 ● 接上無白血球過濾器之點滴輸液套輸注，盡速於開始解凍後的 20–30 分鐘內輸注完畢，可用生理食鹽水沖洗袋子，以減少細胞殘存袋內 ● 輸注過程，須要有醫護人員全程參與，監視血氧、心電圖、血壓
監視生命跡象	● 輸注過程每 15 分鐘評估一次病人生命跡象 ● 完成回輸後每 30 分鐘評估一次病人生命跡象，持續至少 1–2 小時，觀察是否有不良反應
完成紀錄	● 須記錄病人輸注的產品編號，輸注時間 (開始到結束時間) ● 常見的不良反應：噁心、嘔吐、腹痛、嗅到大蒜的味道 ● 少見但嚴重的不良反應：低血壓、高血壓、心搏過慢、心臟停跳、胸悶、皮膚紅疹、過敏性休克

CAR-T, chimeric antigen receptor T.

03

Post CAR-T Cell Therapy

第三章

CAR-T 細胞治療後

- P23 ▶ 3.1 短期併發症
- P42 ▶ 3.2 長期併發症
- P45 ▶ 3.3 CAR-T 細胞治療後的長期追蹤

3.1 短期併發症 | Short-term Complications

3.1.1 腫瘤溶解症候群 | Tumor Lysis Syndrome (TLS)

腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS)，意指大量腫瘤細胞在短期間內死亡，並釋放大量細胞內容物至血液，導致電解質異常及腎功能障礙的情況。

臨床症狀

TLS 可能導致的症狀，包含心律不整 (低血鈣或高血鉀)、急性腎衰竭或是抽搐等；依照病情進展與嚴重度，可分為只有抽血檢驗結果異常的 TLS (laboratory TLS) 及有臨床症狀的 TLS (clinical TLS)。²³ 事先給予預防，或在檢驗結果異常就盡早開始治療，可降低細胞輸注後產生的相關症狀與導致合併症的可能性。

CAR-T 細胞治療引起的 TLS，低於其他血液癌症的傳統治療。²⁴ CAR-T 細胞治療產生 TLS 的原因，可以是 LDC 或是因腫瘤細胞大量被破壞所引起。因此，在有大量腫瘤 (bulky tumor) 的淋巴瘤病人，以及骨髓中腫瘤細胞負擔較高 (high tumor burden) 的淋巴性白血病人中，TLS 發生機率較高，²⁵ 仍需謹慎關注。因此，文獻與指引中皆建議，從 LDC 開始就給予 TLS 的預防性治療，如 allopurinol 或是 febuxostat。而根據文獻報告，未接受 LDC 的 CAR-T 細胞治療病人也可能發生 TLS；且在 CAR-T 細胞治療後第 28 到 100 天，也可能出現 TLS 延遲的情況，²⁶ 這可能與 CRS 延遲發生類似，都是因 CAR-T 細胞持續破壞腫瘤細胞所致。

臨床處置

CAR-T 細胞治療引起的 TLS，類似於其他治療引起的 TLS。一般而言，可依照各醫院自訂的 TLS 處置原則 (standard hospital protocols) 來處理。

英國血液學標準委員會 (British Committee for Standards in Haematology, BCSH) 於 2015 年提出的成人與兒童血液癌症之 TLS 處理準則，²⁷ 其預防與治療是依照

危險因子區分為低度、中度及高度危險群。²⁸ 依照 BCSH 的準則，目前 CAR-T 細胞治療適應症的疾病，都屬於中度或高度危險群，如果病人年紀大或是腎功能不理想，發生 TLS 的可能性更大。BCSH 建議的預防 TLS 與治療策略如下：²⁷

預防 TLS

- ① 中度危險群病人，應該給予水份 (hydration) 或 7 天 allopurinol (或持續到 TLS 風險消失)。
- ② 高危險群病人，除非病人有葡萄糖-6-磷酸鹽去氫酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏症，建議給予 hydration 及 rasburicase 預防。以單一固定劑量 (fixed dose) 方式給予：成人 3 mg，兒童 0.2 mg/kg，或依狀況調整。
- ③ 不建議鹼化 (alkalinization) 尿液。
- ④ 給予 rasburicase 的病人，無須再合併 allopurinol，避免降低 rasburicase 的效果。

TLS 的治療策略

- ① 建議轉入加護病房 (intensive care facility)。
- ② 建議 hydration 的量需維持尿量 (urine output) >4 mL/kg/hr (嬰兒 >100 mL/m²/hr)，輸液不可含鉀離子。
- ③ 除非病人有 G6PD 缺乏症，否則應該給予 rasburicase 治療，劑量為 0.2 mg/kg/day，給予 3–7 天。
- ④ 無症狀的低血鈣不建議治療。
- ⑤ 腎臟透析 (renal dialysis) 的適應症：
 - ① 輸液過量很難處理 (intractable fluid overload)。
 - ② 高血鉀 ≥7 mmol/L。
 - ③ 給予上述治療後，仍然高尿酸、高血磷、低血鈣、腎功能惡化。
- ⑥ 不建議進行腹膜透析 (peritoneal dialysis)。

3.1.2 細胞激素釋放症候群 | Cytokine Release Syndrome (CRS)

致病機轉²⁹

CAR-T 細胞進入人體之後，會辨識帶有特定抗原的腫瘤細胞。以 CD19 CAR-T 細胞為例，CAR-T 細胞會辨識帶有 CD19 表現的腫瘤細胞，一旦發現腫瘤細胞，CAR-T 細胞會開始活化增生，分泌一系列細胞激素，如：IFN- γ 、TNF- α 、IL-2。這些細胞激素不但會進一步活化 CAR-T 細胞，刺激其他細胞激素如 IL-1、IL-6、IL-10 的分泌，還會同時刺激周邊其他免疫效應細胞如巨噬細胞等，開始對腫瘤細胞進行攻擊，因此導致 CRS 的症狀。隨著 CAR-T 細胞不斷活化增生，細胞激素的分泌持續增加引發了全身性的發炎反應，導致多重器官的內皮受損及血管滲漏，進而造成低血壓、低血氧以及其他器官損傷。這些發炎反應會在腫瘤細胞被 CAR-T 細胞清除後，開始逐步趨緩，最終消失，而 CRS 也就獲得緩解。CRS 的發生率隨著臨床試驗、細胞產品的不同而有所差異，從 30% 至接近 100% 都有報告，嚴重的 CRS 的發生率大約在 10-30% 之間。⁸

臨床症狀

CRS 為一全身性的發炎反應，發燒是最早出現的症狀，其他可能發生的症狀包括：心搏過速、噁心、頭痛、皮疹等；隨著發炎反應逐漸增強，可能會出現呼吸急促、低血氧；更嚴重者可能會發生低血壓、呼吸衰竭、多重器官衰竭，甚至危及生命。³⁰ 在 CAR-T 細胞輸注後的 1-14 天內皆有可能發生 CRS，中位數大約在輸注後 7 天左右，不過曾有在輸注後超過 14 天才發生延遲性的 CRS；顯示 30 天內仍需持續觀察症狀的重要性。CRS 的症狀可能持續 4-7 天。⁸

CRS 的分級

美國移植與細胞治療協會 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 依照發燒、低血壓及缺氧等 3 項指標的臨床嚴重程度，將 CRS 分為 4 個等級，如表七。³¹

臨床檢查

所有發生 CRS 的病人都必須進行血液培養、尿液培養、胸部 X 光等檢查，用以排除感染的可能性，包括巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、EB 病毒 (Epstein-Barr

表七、ASTCT 之 CRS 分級³¹

	第 1 級	第 2 級	第 3 級	第 4 級
發燒 *	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$
低血壓	無	不需使用升壓劑	需使用升壓劑，合併或不合併血管增壓素 (vasopressin)	需要使用多種升壓劑，但不包括血管增壓素
缺氧情況	無	及 / 或 [†] 需要接受 ≤ 6 L/min 低流量氧氣 [‡] 或吹過式 (blow-by) 治療	及 / 或 [†] 需要接受 > 6 L/min 高流量氧氣、面罩、非再吸入型面罩或 Venturi mask 治療	及 / 或 [†] 需要接受正壓治療 (如持續正壓呼吸器 [CPAP]、雙相正壓呼吸機 [BiPAP]、插管及機械通氣)

與 CRS 相關的器官毒性可依照 CTCAE v5.0 分級，但這不影響 CRS 等級

* 發燒的定義為體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 且非其他原因 (例：感染) 所導致。對於已接受 antipyretic 或 anticytokine 治療 (如 tocilizumab 或類固醇治療) 的 CRS 病人，後續的分級不再需考量發燒，而以低血壓及缺氧情況決定

[†] 需要 1 種血管升壓劑及低流量氧氣的缺氧情況，被歸類為第 3 級

[‡] 低流量氧氣的定義為氧氣輸送速率 ≤ 6 L/minute，低流量氧氣也包含吹過式供氧 (有時會用於兒童病人)；高流量氧氣定義為氧氣輸送速率 > 6 L/minute

Adapted from: Table 2, Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-638.

ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP, bi-level positive airway pressure; CPAP, continuous positive airway pressure; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

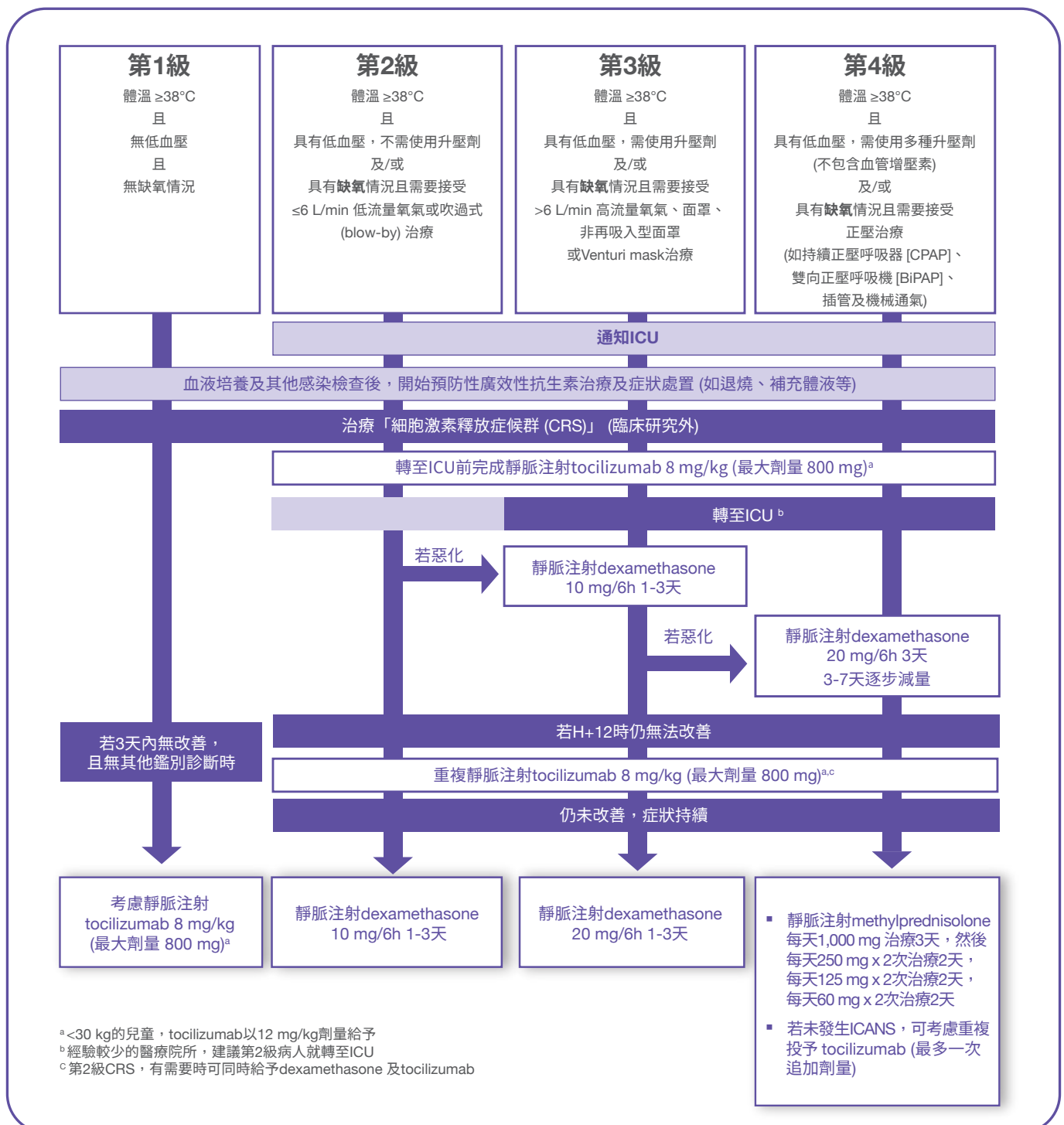
virus, EBV) 等病毒學檢查也可考慮進行。若病人發生嚴重 CRS, 可以考慮進行心臟超音波檢查以評估心臟功能。支持性療法在 CRS 治療扮演重要角色, 須及時給予退燒藥、靜脈輸液、氧氣、廣效性抗生素及其他症狀的緩解藥物; 若病人發生第 2 級以上的 CRS, 須使用連續性生命徵象監視器; 若病人生命徵象開始不穩定,

則須及早考慮轉至加護病房積極監測。³⁰

臨床處置

若病人在 CAR-T 細胞輸注後, 發生發燒、低血壓、低血氧或是器官損傷, 都要懷疑可能是 CRS 的症狀。針對 CRS 的臨床處置, 依照嚴重度分級而有所不同, 細節可參考圖四。⁸

圖四、CRS 之分級及處置流程⁸



Adapted from: Figure.1 Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.

BiPAP, bi-level positive airway pressure; CPAP, continuous positive airway pressure; CRS, cytokine release syndrome; h, hours; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICU, intensive care unit.

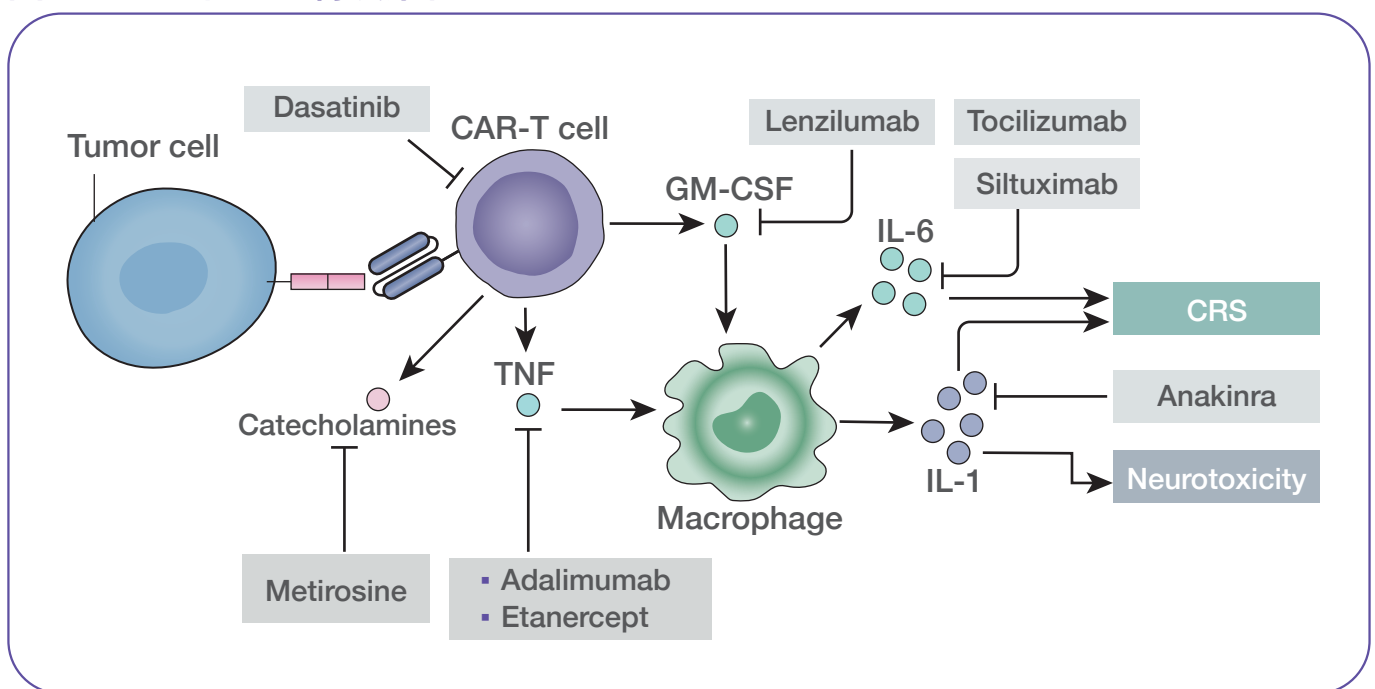
CRS 的機轉與藥物

細胞激素在 CRS 的致病機轉中扮演重要角色，透過阻斷細胞激素是處理 CRS 的核心策略。目前以使用 tocilizumab (成人 8 mg/kg/dose, <30 kg 兒童 12 mg/kg/dose) 進行 IL-6 阻斷為主，若給予一次 tocilizumab 後沒有顯著效果，可以每 8 小時重複給予，通常 24 小時內不超過三次，總次數以四次為限。³⁰ 值得注意的是，若給予兩次 tocilizumab 後，臨床症狀仍未改善，除了持續給予 tocilizumab 外，更重要的是考慮給予類固醇 (dexamethasone，

成人 10 mg/dose、兒童 0.5 mg/kg/dose)。目前的證據認為，短期使用類固醇並不影響長期 CAR-T 細胞的治療效果，若有臨床需要仍可使用，但若 CRS 已獲得改善就可盡早減量。^{8,30}

若病人發生對上述治療沒有反應的頑固型 CRS，還可以考慮其他種類的 IL-6 阻斷藥物，如 siltuximab。²⁴ 除此之外，也可考慮阻斷 IL-6 之外的其他細胞激素，例如：在難治型或對 tocilizumab 和類固醇反應不佳之 CRS 和 ICANS，可以考慮 IL-1 阻斷藥物，如使用 anakinra。相關藥物及標的可以參考圖五。²⁹

圖五、CRS 相關機轉及藥物²⁹



Adapted from: Figure 3, Morris EC, et al. *Nat Rev Immunol* 2022;22:85-96.

CRS, cytokine release syndrome; CAR-T, chimeric antigen receptor T; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

3.1.3 免疫效應細胞相關神經毒性症候群 |

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

大約有 20–60% 接受 CD19 CAR-T 細胞治療的病人會發生 ICANS (≥3 級的有 12–30%)。神經毒性常發生在 CAR-T 細胞輸注後的 4–10 天，並可持續 14–17 天。ICANS 通常在發生 CRS 不久後，或與 CRS 同時發生；有 10% 的病人，會在輸注超過 3 週後才出現「延遲性 ICANS」。

ICANS 的病理生理學 (pathophysiology)，可能肇因於多種綜合因素，包括：發炎細胞激

素增加了血管通透性；活化內皮細胞導致血腦障壁失去作用；而腦脊髓液中的細胞激素增加，可能在某些情況下會導致腦水腫。藥物動力學的結果顯示，輸注後發生較早、較大量的 CAR-T 細胞體內增殖，會與更高的 ICANS 風險有關。而 ≥3 級 ICANS 的危險因子包括：CD28 CAR-T 細胞產品、較高的 CAR-T 細胞治療劑量、高疾病負擔、先前存在的神經系統疾病、低血小板數，以及發生過早期、嚴重的 CRS。而 CAR-T 細胞輸注後的 36 小時內，如果出現發燒 (≥38.9°C) 和不穩定的血流動力學 (hemodynamic instability)，可用於預測嚴重 ICANS 的發生，且具有高敏感性。

臨床症狀及影像學檢查

ICANS 的臨床症狀包括震顫 (tremor)、精神錯亂 (confusion)、激躁 (agitation) 和癲癇發作 (seizures)。其他明顯症狀包含語言障礙 (dysphasia)、說話時猶豫不決 (hesitant speech) 和筆跡惡化 (deterioration in handwriting)，這些症狀可能惡化為表達性和接受性失語症 (aphasia)。但除了高危險病人外，不建議常規進行預防性抗癲癇治療 (anti-convulsant prophylaxis)。此外，曾有 ICANS 病人發生過致命性腦水腫 (fatal cerebral edema)，也有與晚期精神病表現相關的報告。

ICANS 主要依賴臨床診斷，並以腦部磁共振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 和腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF) 檢查協助鑑別診斷。而腦波圖 (electroencephalogram, EEG) 的結果，可能表現正常，但也可能會顯示擴散性減慢 (diffuse slowing)、額葉間歇性出現規律性的 delta 波活動 (frontal intermittent rhythmic delta activity)，或呈現三相形態的一般週期性放電 (general periodic discharges with triphasic morphology)。病人可能會出現其他種非癲癇狀的 EEG 異常，包括全腦非同步性的慢波 (generalized asynchronous slow activity) 和局部慢波 (focal slowing)。局部 EEG 異常的病人，通常有包括失語症等局部神經系統症狀。少數病人會出現棘波 (spike wave) 及其他癲癇狀的異常放電 (epileptiform discharges)。若病人持續出現相關狀況，應進行持續或間歇性 EEG 檢查，並根據 EEG 結果給予抗癲癇藥物 / 皮質類固醇來控制病情。ICANS 病人的 CSF，通常會表現出輕微的白血球增多和蛋白質濃度增加，顯示血腦障壁的受損與通透性增加。CSF 中的蛋白質濃度上升，會與神經毒性嚴重程度有關，但不能因蛋白質濃度正常或較低，就因此排除 ICANS。

病人應接受 MRI 檢查，若無法進行 MRI 檢查，則改進行電腦斷層造影檢查 (computed tomography, CT)。MRI 應包括顯影劑注射

之前和之後之 T1W、T2W、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)、diffusion-weighted imaging (DWI) 和 susceptibility-weighted imaging (SWI)，其中 SWI 對診斷顱內出血還具有相當敏感性。然而，有顯著神經毒性病人，其神經影像學檢查結果很多時候是正常的。正常的 CT 影像，可用於協助排除 (例如：急性缺血性中風或出血事件等) 其他病變。但偶有病人會出現腦水腫，即使是 3–4 級的 ICANS 病人，其 MRI 檢查結果亦可能表現正常。有研究指出，這些病人會出現 T2/FLAIR 影像上的白質高訊號，有時涉及雙側丘腦 (bilateral thalami)、外囊 (external capsule) 或胼胝體 (corpus callosum)。其他 MRI 變化，也可能包括：血管源性水腫 (vasogenic edema)、微出血 (microhemorrhages) 和軟腦膜增強 (leptomeningeal enhancement) 等。根據美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 治療指引，腦內出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 合併之腦水腫，並非 CAR-T 細胞所帶來的神經毒性，也不列入 ASTCT 的 ICANS 分級內。ICH 可另外使用 CTCAE v5.0 分級進行記錄。

根據 ASTCT 的 ICANS 共識分級量表，可將 ICANS 進行分級，如表八。該分級量表透過腦病變 (encephalopathy) 標準化評估量表，也就是免疫效應細胞相關腦病變 (immune effector cell-associated encephalopathy, ICE) 評分，以及以下四個神經毒性面向的嚴重程度，包含：意識低落程度、癲癇、活動能力、顱內壓 (intracranial pressure, ICP) 升高 / 腦水腫等，作為分級標準。兒科版本則納入了康乃爾小兒譫妄評估 (Cornell Assessment of Pediatric Delirium, CAPD) 評分，可用於評估 <12 歲或發育遲緩的兒童。值得注意的是，此 ICANS 分級量表將任何類型的單一臨床癲癇或亞臨床 EEG 癲癇，都視為第 3 級；而長時間或重複的臨床或亞臨床癲癇發作，且未回復至基準值者，均視為第 4 級。

CAR-T 細胞相關神經毒性的分級^{31,32}

ICANS 的評估工具包括 ICE 及 CAPD：

免疫效應細胞相關腦病變 (ICE) 評估工具 (適用於 ≥12 歲兒童及成人)³¹

● 說明 ：能指出目前時間的年、月，目前所在哪一個城市與醫院：4 分	ICE 評分 ▶ 7–9，Grade 1 ▶ 3–6，Grade 2 ▶ 0–2，Grade 3 ▶ 病人無法被喚醒並執行 ICE 評分，可直接認定為 Grade 4 的 ICANS
● 說出名字 ：能說出 3 種物體的名字 (如：醫師可以指著時鐘、筆、按鈕請病人作答)：3 分	
● 遵循指令 ：可以遵循簡單的指令 (如：請比出“2 根手指”或“閉上眼睛並伸出你的舌頭”)：1 分	
● 寫作 ：有能力寫出完整的句子 (如：我會戰勝癌症)：1 分	
● 專注力 ：有能力從 100 開始，每次以 10 為遞減進行倒數：1 分	

Modified from: Table 5, Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-638.

ICE, immune effector cell-associated encephalopathy; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

康乃爾小兒譫妄評估 (CAPD) 評估工具 (適用於 <12 歲兒童)³¹

	Never 4 分	Rarely 3 分	Sometimes 2 分	Often 1 分	Always 0 分
1. 兒童的眼神能與照護者接觸？					
2. 兒童的行為是有目的性？					
3. 兒童能意識到周圍的環境？					
4. 兒童能表達其需求及慾望？					
	Never 0 分	Rarely 1 分	Sometimes 2 分	Often 3 分	Always 4 分
5. 兒童是否焦躁不安？					
6. 兒童是否無法被安撫？					
7. 兒童是否很少活動，清醒時也幾乎沒有動靜？					
8. 兒童在互動時，會隔很久才有反應？					

Modified from: Table 7, Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-638.

CAPD, Cornell Assessment of Pediatric Delirium.

ICANS 分級，是根據五個評估面向中最嚴重的情況來決定 (<12 歲兒童以 CAPD 評分取代 ICE 評分，作為神經毒性面向的評分)，但這些情況不能是其他原因所引起。

臨床處置

可參考圖六，應注意 ICANS 不同於 CRS，ICANS 通常對 tocilizumab 無治療反應，靜脈注射的 tocilizumab 無法穿越血腦障壁。因此，使用皮質類固醇、仔細監控，與支持性療法為 ICANS 照顧的基本。治療神經毒性應考量 ICANS 等級：

① 第 1 級神經毒性

建議單獨進行支持性治療即可。若輸注後 72 小時內出現 ICANS，可考慮每 12–24 小時使用靜脈注射 10 mg dexamethasone (兒童：0.5 mg/kg)，並在給予 2 劑後重新進行評估。

② 第 2 級神經毒性

病人應接受支持性治療和靜脈注射 10 mg dexamethasone，並在其後重新評估。若無改善，可以每 6–12 小時重複給予一次 dexamethasone。

表八、ASTCT 針對病人的 ICANS 分級共識³¹

	第 1 級	第 2 級	第 3 級	第 4 級
≥12 歲兒童及成人的 ICE 評分 *	7–9	3–6	0–2	0 (無法喚醒且無法評估 ICE)
<12 歲兒童的 CAPD 評分	1–8	1–8	≥9	無法評估 CAPD
意識低落程度 †	可自發性恢復清醒	可被聲音喚醒	只能被觸覺刺激喚醒	病人呈現木僵或昏迷，無法被喚醒或需要強力或重複的觸覺刺激才能被喚醒
癲癇	N/A	N/A	有任何能快速緩解的臨床全身性癲癇或能介入緩解的非抽搐性全身性癲癇	有危及生命的長時間癲癇 (>5 分鐘)；或重複的臨床或腦波圖 (EEG) 癲癇發作，且期間未回復到基準值
活動能力 ‡	N/A	N/A	N/A	深度的局部運動無力，如半身麻痺或下身癱瘓
顱內壓 (ICP) 增加 / 腦水腫	N/A	N/A	神經影像學結果發現局部病灶或水腫 [§]	去大腦或去皮質僵直；第六對腦神經麻痺；視乳突水腫；庫欣氏三徵象，或神經影像顯示有瀰漫性腦水腫徵象

* ICE 0 分病人若可被喚醒但無法言語，可能被評為第 3 級；但 ICE 0 分病人若無法被喚醒，屬於第 4 級

† 意識低落程度不應受於其他原因影響（如未服用鎮靜藥物）

‡ 與免疫效應細胞療法相關的震顫及肌抽躍 (myoclonus) 可依據 CTCAE v5.0 進行分級，但這不影響 ICANS 等級

§ 顱內出血（有或沒有相關水腫）不被認為是神經毒性特徵，且排除在 ICANS 分級之外。但可依據 CTCAE v5.0 進行分級

Modified from: Table 6 and 8, Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-638.

ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CAPD, Cornell Assessment of Pediatric Delirium; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; EEG, electroencephalogram; ICE, immune effector cell-associated encephalopathy; ICP, intracranial pressure; N/A, not applicable.

③ 第 3 級神經毒性

建議靜脈注射 dexamethasone（每 6 小時給予 10 mg）或 methylprednisolone（每 12 小時給予每 1 mg/kg）。

④ 第 4 級神經毒性

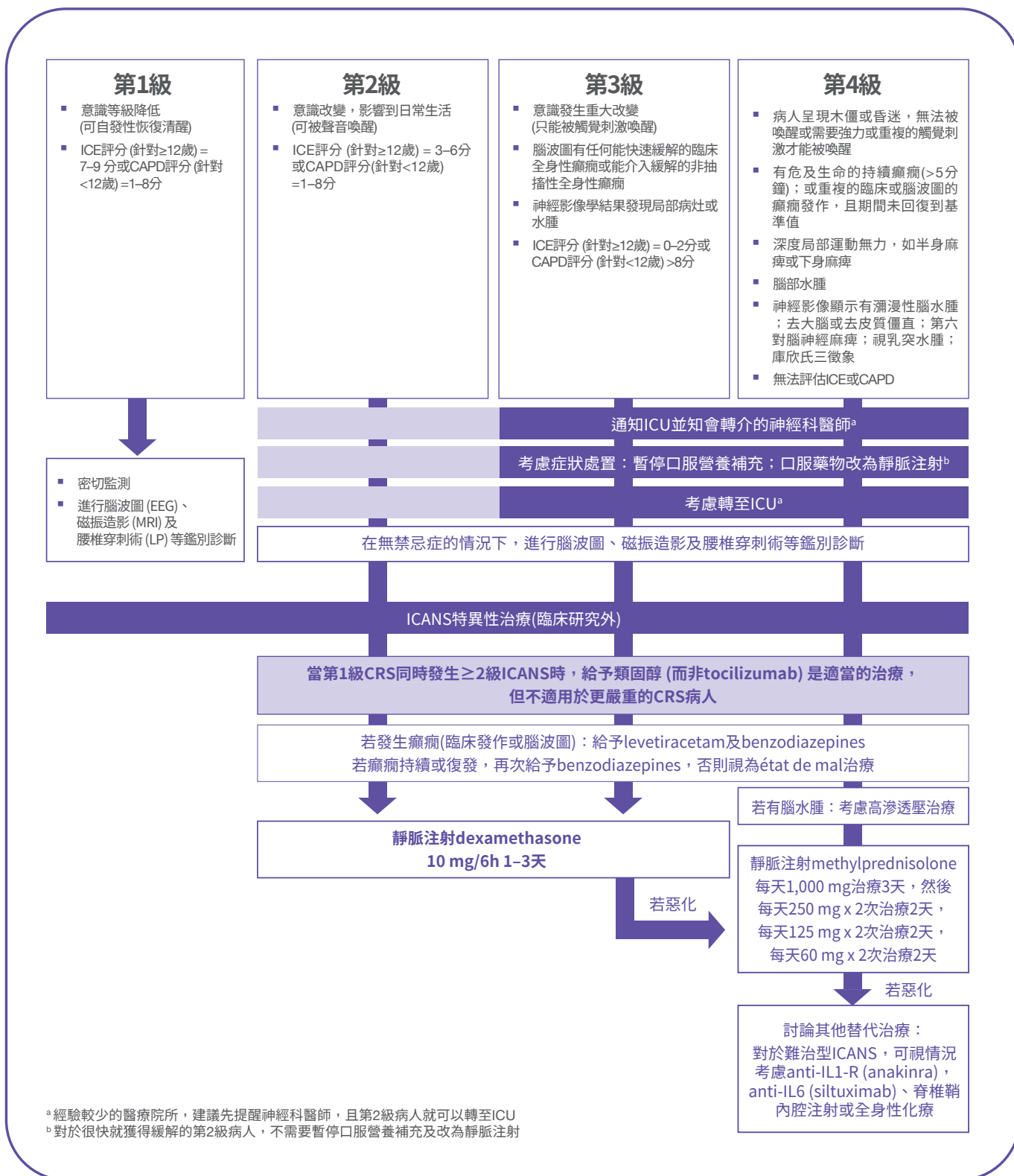
建議治療選擇為高劑量皮質類固醇，以靜脈注射的方式給予 1,000 mg methylprednisolone（兒童：30 mg/kg），並在給予 2 劑後重新進行評估，持續 3 天。其後快速減量至每 12 小時分別給予 250 mg、125 mg 與 60 mg，每一次的劑量調整都維持 2 天後才進行減量。出現抽搐性癲癇重積狀態 (convulsive status

epilepticus) 時，應依照各院指引進行治療。神經毒性 ≥3 級的病人應接受 ICU 照顧。強烈建議對於正在接受類固醇治療 CRS 或神經毒性的病人，要進行預防性抗真菌治療 (antifungal prophylaxis)。在使用類固醇管理 ICANS 時，一旦症狀出現改善，應盡快進行減量。

3.1.4 噬血症候群 | Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)

傳統 HLH 的定義

噬血症候群 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)，是指因免疫過度

圖六、ICANS的分級及處置流程⁸Adapted from: Figure 3, Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.

CAPD, Cornell Assessment of Pediatric Delirium; CRS, cytokine release syndrome; EEG, electroencephalogram; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICE, immune effector cell encephalopathy; ICU, intensive care unit; IL, interleukin; MRI, magnetic resonance imaging; LP, lumbar puncture; R, receptor.

活化 (hyperinflammatory syndrome)，導致一系列的連鎖反應 (cascade) 所造成的症候群。症狀包括發燒、肝脾腫大，實驗室檢查特徵是高血鐵蛋白血症 (hyperferritinemia)、凝血異常 (coagulopathy)、多重器官功能異常以及血球低

下。HLH 可以是原發性 (primary) 或是次發性 (secondary)，現在更增加了免疫治療相關的次發性 HLH。

CAR-T 細胞治療併發 HLH 後的臨床表現，與原發性及其他次發性 HLH 皆很類似。早期注

意到 CAR-T 細胞治療合併症 CRS 中，有一部分病人的臨床表現，與 HLH/ 巨噬細胞活化症候群 (macrophage activation syndrome, MAS) 很相似。Neelapu SS 於 2018 年提出“CAR-T 細胞治療引發的 HLH 診斷標準”。其標準為：³³ 血鐵蛋白 (ferritin) 超過 10,000 ng/mL，並伴隨兩項以上異常：3 級以上肝毒性、腎毒性、肺水腫、及骨髓或其他器官組織切片有血球吞噬現象。由於符合第 3 級 CRS 的病人，也常會符合 HLH 的診斷條件，當時尚不清楚 HLH 是嚴重的 CRS，還是另一個不同的合併症，因此統計出來的發生率並不明確，有報告指出 HLH 約為 1%，但很有可能因為與嚴重的 CRS 症狀重疊，被歸為 CRS 而低估。

CAR-T 細胞治療後發生的 HLH-like 合併症 (全名 IEC-HS)

隨著 CAR-T 細胞治療的進步，人們越來越認識到這個類似 HLH (HLH-like) 的合併症，

可能並非是 CRS 的嚴重型；越來越多報告顯示，HLH-like 的症狀發生常與 CRS 脫鉤，且往往會比 CRS 更延遲發作 (delayed onset)，重要的是，HLH-like 合併症可能造成多重器官衰竭。因此，ASTCT 成立一個工作小組，特別來制定此合併症的處置準則，**並將此合併症重新命名為 immune effector cell-associated HLH-like syndrome (IEC-HS)**，²⁴ 藉此與 primary HLH 區別。另外，雖然 CRS 與 IEC-HS 的病理機轉及症狀相似，但是 IEC-HS 是獨立於 CRS 的。²⁴ IEC-HS 常延遲發作，並可能在 CRS 緩解時或緩解後才出現。所以，不應該將 IEC-HS 視為是在 CRS 治療後沒有改善的一項嚴重 CRS 合併症，²⁴ 兩者是屬於不同的毒性類別 (toxic entity)。³⁴

臨床症狀

ASTCT 對 IEC-HS 的定義及識別標準 (identifying criteria) 請參考**表九**。³⁴

表九、IEC-HS 的定義與識別標準³⁴

IEC-HS 的定義	IEC-HS 是一種免疫過度活化症候群，在病理和生化檢查上均不同於 CRS 和 ICANS。其表現： 1 具有 HLH/MAS 臨床特徵 2 在 IEC 的治療後 3 具有以下檢查項目異常的新發 (new onset) 與惡化，包括：血球低下、高血鐵蛋白血症、凝血異常合併低纖維蛋白原血症 (coagulopathy with hypofibrinogenemia) 及轉胺酶上升 (transaminitis)
IEC-HS 的識別標準 *	臨床 / 實驗室表現
常見表現 †	● 必須：血鐵蛋白升高 (>2 x ULN 或 >2 x CAR-T 細胞輸注時的基礎值)，或異常快速升高 (根據臨床評估) ● 發病時，CRS 正在改善或緩解後；或接受 CRS-directed therapy 後有初步改善，但仍在惡化 ‡ ● 肝轉胺酶升高 >5 x ULN (若基礎值正常)，或 >5 x 基礎值 (若基礎值異常) ● 低纖維蛋白原血症 (<150 mg/dL 或 <LLN) ● 骨髓或其他組織出現血球吞噬 (hemophagocytosis) ● 血球低下 (不論其為新發、惡化或難治性)
其他可能出現的表現	● LDH 升高 (>ULN) ● 其他凝血異常 (如 PT/PTT 升高) ● 直接型高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia) ● 新發脾腫大 (splenomegaly) ● 發燒 (新發或持續發燒) ● 神經毒性 ● 肺部表現 (如缺氧、肺部浸潤、肺水腫) ● 腎功能不全 (新發腎功能不全) ● 高三酸甘油酯血症 (空腹值 >265 mg/dL)

* 只有在無法歸因於其他病因 (包括 CRS、感染和 / 或疾病進展) 時才能進行此診斷

† 通常會同時出現一系列表現 (幾乎都在 72 小時內出現)

‡ 雖然 IEC-HS 大多會在 CRS 之後出現，但亦有可能有所例外，更多的臨床經驗將闡明 IEC-HS 可能的表現

Adapted from: Table 1, Hines MR, et al. *Transplant Cell Ther* 2023;2029:438.e1-e16.

CAR-T, chimeric antigen receptor T; CRS, cytokine release syndrome; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; IEC, immune effector cell; IEC-HS, immune effector cell-associated HLH-like syndrome; LDH, lactate dehydrogenase; LLN, lower limit of normal; MAS, macrophage activation syndrome; PT, prothrombin time; PTT, partial prothrombin time; ULN, upper limit of normal.

與其他血球毒性的差異，可參考 3.1.5 血球毒性章節中的**表十四** (HLH、CRS/MAS、IEC-HS 的比較表)。

ASTCT 對於 IEC-HS 的識別標準重點如下：³⁴

① 不將發燒列入識別標準

雖然發燒是 HLH-2004 診斷的重要標準，但是為避免混淆，必須將疑似 CRS 復發或遲發性 CRS 區分開來，因此發燒被排除在 IEC-HS 的建議識別標準之外。

② 不訂立一個明確的血鐵蛋白數值

透過“有上升且快速上升”作為識別標準。快速上升的定義由個別治療者認定，可避免因等待數值達到標準而延遲治療。

③ 不將細胞激素的測量列入識別標準

因為檢驗結果並非隨時可得，而且常常 CRS 會先發生，使得病人接受過抗細胞激素治療而有所干擾。

ASTCT 的 IEC-HS 識別標準，強調了整體的考量、臨床表現與床邊評估嚴重度，而不僅是依賴單項檢驗結果。對於可能造成 HLH-like 的其他原因，也需要進行額外檢驗加以排除；除了與 CRS 進行區分外，也須排除 **HSV、VZV、CMV、EBV、HHV-6、adenovirus、enterovirus、parvovirus 等活性感染**。另外，也需監測是否發生原有疾病惡化、EBV 有關之移植後淋巴增生疾病 (EBV-PTLD) 或是次發性癌症。

IEC-HS 的分級

ASTCT 的 IEC-HS 嚴重程度分級可參考**表十**。該分級是參照美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute, NCI) 提出的常見不良事件評估標準 (CTCAE) 中，對免疫系統失調的描述方式，藉此將 IEC-HS 分為 5 級。

臨床處置

ASTCT 提出的治療策略，主要是綜合了專家意見、過去 CRS/IEC-HS 的研究結果，以及 HLH 的治療經驗而來。

ASTCT 建議：

① 在有症狀的輕度病人就開始治療，可以使用類固醇或 anakinra 單一或合併治療

請注意，在給予第二線治療前，建議需有一定時間的評估 (如 48 小時) 才下決定，避免過度治療導致藥物毒性及影響 CAR-T 細胞療效。

② 第二線治療考慮給予 ruxolitinib

隨著 IEC-HS 嚴重性增加，病人性命與影響 CAR-T 細胞療效的利弊評估會有動態改變；調整為以維持病人性命為最大目標。因此，為了避免發生嚴重甚至危及生命的症狀，應盡快開始治療才是最重要的思考策略。

表十、IEC-HS 分級³⁴

	第 1 級	第 2 級	第 3 級	第 4 級	第 5 級
IEC-HS*	無症狀或症狀輕微，仍無需處置。	輕度至中度症狀，需要進行處置 (例如，給予 IEC-HS 的免疫抑制劑、針對無症狀低纖維蛋白原血症的輸血)	症狀嚴重或臨床上顯著，但不會立即危及生命 (例如，凝血功能障礙伴隨出血，需要進行輸血；或因新發急性腎損傷、低血壓或呼吸窘迫而需要住院治療)	已有危及生命的症狀：需要進行緊急處置 (例如危及生命的出血或低血壓、需要插管的呼吸窘迫、急性腎臟損傷需要透析)	死亡

* 非其他原因所引起；IEC-HS 定義為：發生巨噬細胞活化 /HLH 病理和生化特徵異常，並可歸因於 IEC 治療，可與血球減少、高血鐵蛋白血症、凝血異常合併低纖維蛋白原血症和肝轉胺酶上升 (> 5 x ULN) 的新發或惡化相關。雖然根據 ASTCT 定義，嚴重 CRS 病人常出現類似 HLH 表現，但 IEC-HS 往往延遲發生，並在 CRS 改善後 / 時出現

Adapted from: Table 2, Hines MR, et al. *Transplant Cell Ther* 2023;2029:438.e1-e16.

ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS, cytokine release syndrome; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; IEC, immune effector cell; IEC-HS, immune effector cell-associated HLH-like syndrome; ULN, upper limit of normal.

- ③ **第三線的治療是 etoposide 或 emapalumab** 因為過去並無 anti-IL-6 對 HLH 有效的證據，且病人很可能已用過該藥物，因此並不建議給予 anti-IL-6 治療，尤其是在處置無 CRS 表現的 IEC-HS 時。

IEC-HS 的藥物治療選擇與用法³⁴

給予天數是參考 2021 EBMT/EHA 建議：⁸

- ① **Anakinra** – 是一種 IL-1 receptor 拮抗劑
成人：100–200 mg/day sc/iv q6–12h。
兒童：5–7 mg/kg/day (或更高劑量 8–10 mg/kg/day) q8–12h，或 4 mg/kg q6h。給予 2–4 天。
- ② **類固醇**
成人：Dexamethasone 10–40 mg/day (10 mg q6h 最常用)。
兒童：Dexamethasone 10 mg/m²/day or methylprednisolone 1–2 mg/kg q6–12h。給予 4 天。
 2021 EBMT/EHA 建議，若 dexamethasone 治療無效，可轉換為 methylprednisolone 1,000 mg/day 給予 3 天，接著 250 mg x 2/day 給予 2 天，接著 125 mg x 2/day 給予 2 天，接著 60 mg x 2/day 給予 2 天。
- ③ **Ruxolitinib** – 是一種 JAK1/JAK2 抑制劑
成人 (≥14 歲)：
 10 mg q12h (可提高至 20 mg q12h)。
兒童 (<14 歲) 且體重 >25 kg：
 5 mg q12h。
兒童 (<14 歲) 且體重 <25 kg：
 2.5 mg q12h，可再視反應提高劑量。
- ④ **Etoposide** – 是一種化療藥物
成人及兒童：50–100 mg/m²/dose，分別在第 1 天及第 4 天給藥，必要時第 7 天再給。
- ⑤ **Emapalumab** – 是一種 IFN-γ 單株抗體
 起始劑量：1 mg/kg，後續調整依仿單建議。一般而言，反應不佳者，第 3 天起給

3 mg/kg，第 6 天起給 6 mg/kg，第 9 天起給 10 mg/kg。

臨床監測與其他支持性治療³⁴

- ① 每天監測 CBC/DC、PT/aPTT、fibrinogen 以及肝腎功能。
- ② 考慮監測 HLH 診斷標準中的生化項目，如 soluble CD25、NK cell function、triglycerides、IFN-γ、CXCL9 ratio、CXCL10、IL-10 以及 IL-18。
- ③ 維持 Hb >7 g/dL、有出血時 PLT ≥50 x 10⁹/L 及 fibrinogen >150 mg/dL、沒出血時 fibrinogen >100 mg/dL，INR >1.5 給予 vitamin K 以及 INR >2.0 給予新鮮冷凍血漿 (FFP) 加上 cryoprecipitate。
- ④ 在急性期，使用白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)，可能加重細胞激素風暴。
- ⑤ 可能可以使用 eltrombopag 或 romiplostim 提高血小板，但結果好壞未知。
- ⑥ 給予免疫抑制劑時，要注意各藥物可能的感染風險；考慮監測血中、尿液、及痰液中有無細菌、病毒、真菌，或給予預防性或預先性 (preemptive) 抗微生物製劑。

3.1.5 血球毒性 | Hematological Toxicities

不論是 CAR-T 細胞治療的標靶為何，都可能會發生短期血球毒性，此現象稱為免疫效應細胞相關的血球毒性 (immune effector cell-associated hematotoxicity, ICAHT)，ICAHT 具有下列幾項特色：

- ① 血球低下可能在 CRS 緩解後持續存在，甚至可能長達數月至數年之久。
- ② 血球數量的恢復可能是間歇式的，如短暫恢復後又再次或多次下降。
- ③ 可能會惡化至嚴重的骨髓再生不良 (bone marrow aplasia)，且對生長因子治療的反應不佳。

④ 病理機制不明，可能是嚴重的發炎反應和細胞激素所造成的造血細胞的抑制。

風險因子

增加血球毒性的風險因子請參考表十一。

ICAHT 分級

ICAHT 的分級是以 CAR-T 細胞輸注後的 30 天為界；輸注後 0-30 天發生的為早期 ICAHT，30 天後發生的為晚期 ICAHT，請參考表十二。

表十一、CAR-T 細胞治療後，與血球低下有關的風險因子³⁵

	風險因子	說明
疾病本身相關因素	● 疾病本身狀態	B 細胞急性淋巴性白血病 (B-ALL) 的風險高過 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (B-NHL)
	● CAR-T 細胞輸注前的腫瘤負擔 (疾病惡化，高 LDH)	特別是侵犯骨髓的疾病
治療史	● 曾接受幾線治療	與平時的造血系統能力有關
	● 曾接受造血幹細胞移植	
	● 橋接治療	
造血系統與骨髓狀態	● 骨髓被腫瘤細胞浸潤	
	● 已存在血球低下	尤其是已存在血小板低下
	● 不明潛在性複製性造血作用 (ChiP)	與發炎反應增加相關，是潛在風險因子之一
發炎狀態	● 血清中 C 反應蛋白增加	
	● 血清中血鐵蛋白增加	
CAR-T 細胞治療產品與輸注後風險因子	● 共同刺激 (costimulatory) 分子 (CD28 風險大於 41BB)	淋巴細胞清除性化療劑量的差異 (cyclophosphamide 劑量)
	● 嵌合抗原受體結構 (construct) 類型 (串聯抗原受體結構風險大於單一抗原受體結構)	
	● 嚴重 CRS	
	● 發炎相關的生物標記持續升高	
	● 活性感染 (active infection)	主要為病毒感染，或伴隨敗血症
	● CRS/MAS 或 IEC-HS	血球低下為重疊的症狀

Adapted from: Table 2, Rejeski K, et al. *Blood* 2023;142:865-877.
B-ALL, B-cell acute lymphoblastic leukemia; B-NHL, B-cell non-Hodgkin lymphoma; CAR-T, chimeric antigen receptor T; ChiP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential; CRS, cytokine release syndrome; CRS/MAS, cytokine release syndrome with macrophage activation syndrome; IEC-HS, immune effector cell-associated HLH-like syndrome; LDH, lactate dehydrogenase.

表十二、ICAHT 分級³⁵

	第 1 級	第 2 級	第 3 級	第 4 級
早期 ICAHT (0-30 天)				
ANC $\leq 500/\mu\text{L}$	<7 天	7-13 天	≥ 14 天	未曾超過 500/ μL
ANC $\leq 100/\mu\text{L}$	—	—	≥ 7 天	≥ 14 天
晚期 ICAHT (+30 天後)*				
ANC	$\leq 1,500/\mu\text{L}$	$\leq 1,000/\mu\text{L}$	$\leq 500/\mu\text{L}$	$\leq 100/\mu\text{L}$

* 須測量於 ≥ 2 個時間點，排除非暫時性嗜中性白血球低下

Adapted from: Table 1, Rejeski K, et al. *Blood* 2023;142:865-877.

ANC, absolute neutrophil count; ICAHT, immune effector cell-associated hematotoxicity.

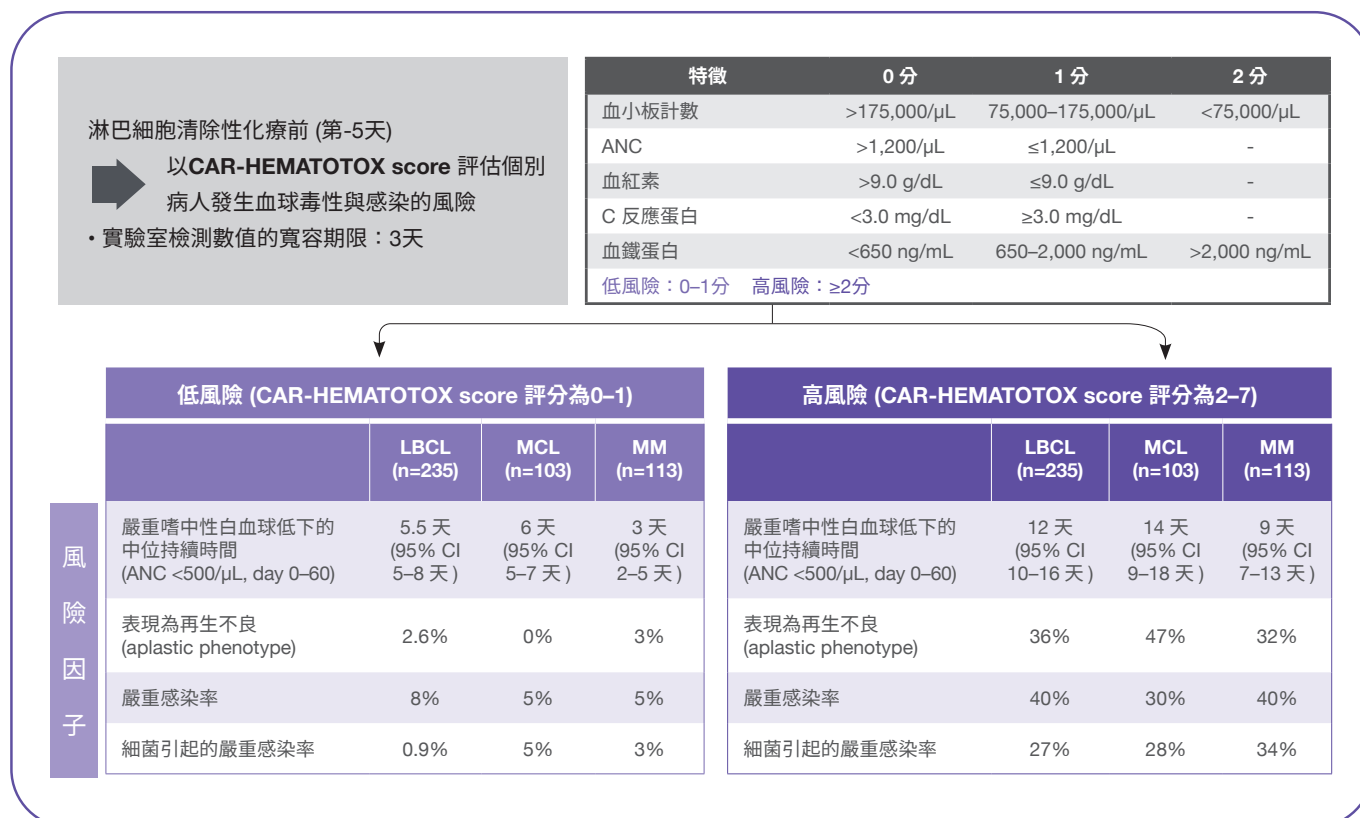
風險評估

CAR-T 細胞輸注後，可透過 CAR-HEMATOTOX score 做風險評估，請參考圖七，或由 German Lymphoma Alliance 的網站進行評估。

CAR-HEMATOTOX score 可在執行淋巴瘤細胞清除性化療的前 5 天 (day-5) 進行。透過病人當下的絕對嗜中性白血球的數目 (ANC)、血紅素 (Hb)、C 反應蛋白、血鐵蛋白的檢測結果，來評估 CAR-T 細胞輸注後 60 天內的預後。

雖然 CAR-HEMATOTOX score 適用於大 B 細胞淋巴瘤 (large B-cell lymphoma, LBCL)、被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 和多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)，但對於成人或孩童的 B 細胞急性淋巴性白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)，仍有參考價值。

值得注意的是 CAR-HEMATOTOX score 雖具有高度的敏感性，但特異性較低 (high sensitivity, but lower specificity)，臨床評估仍須小心解讀。

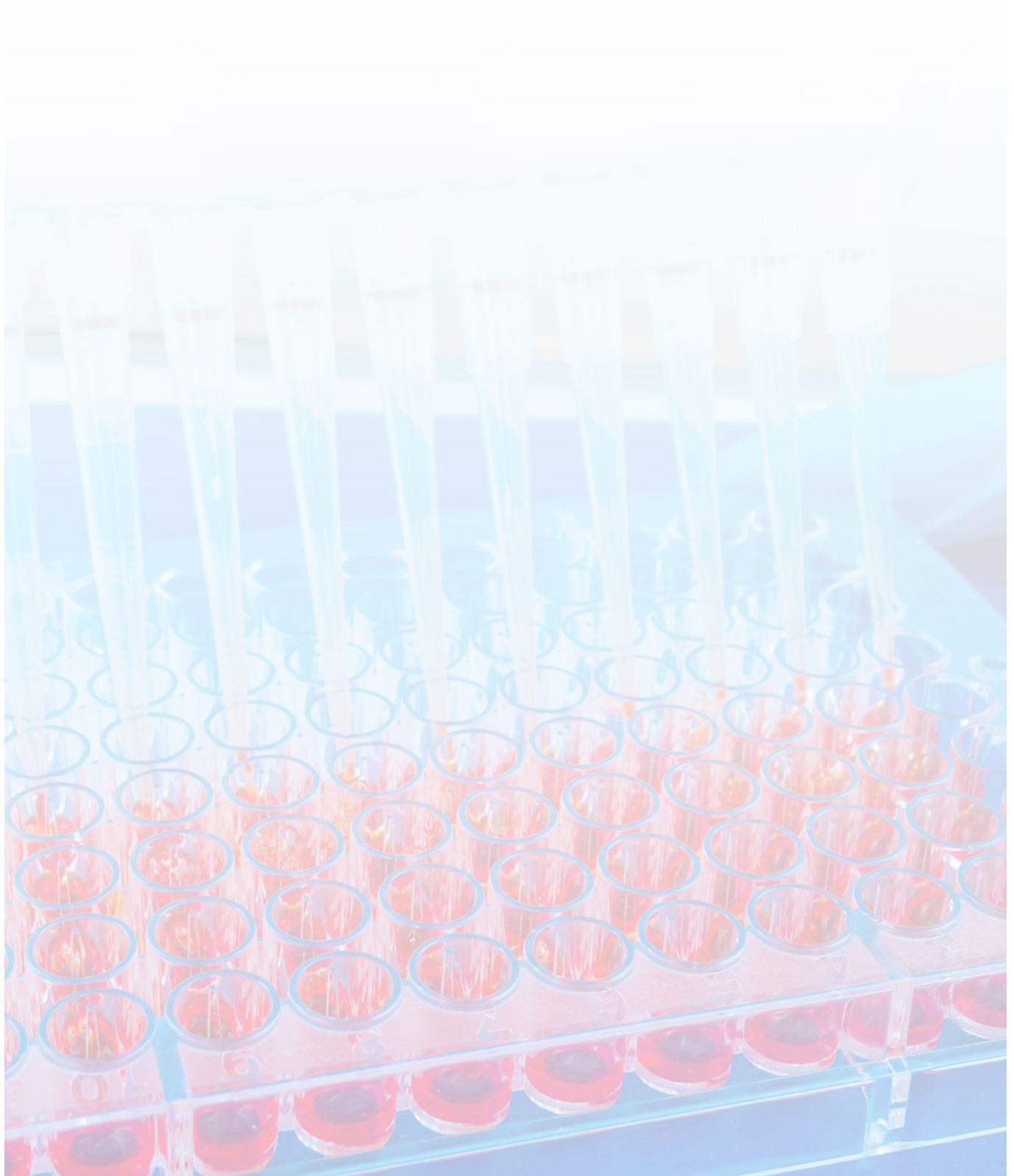
圖七、以 CAR-HEMATOTOX score 做為風險分級工具³⁵

Adapted from: Figure 1, Rejeski K, et al. *Blood* 2023;142:865-877.

ANC, absolute neutrophil count; CI, confidence interval; LBCL, large B-cell lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; MM, multiple myeloma.

對應的措施

- ❶ 若評估結果顯示病人具有高 ICAHT 風險，可考慮在淋巴球收集術或淋巴細胞清除性化療前，進行骨髓檢查，以確認骨髓狀況與進一步風險評估。
- ❷ 若出現預期外的血球低下，例如：CAR-T 細胞輸注後 2-3 星期，血球仍未恢復，可參考**表十三**，進行基本的檢查與逐步鑑別診斷。



表十三、根據 ICAHT 嚴重程度進行逐步診斷³⁵

類別	推測原因	檢查	執行的時間點
第一階 門檻較低的基本檢查			
骨髓造血能力不足	● 與先前治療相關， 如：allo-HCT、fludarabine 的使用、腫瘤細胞浸潤骨髓	CBC、RPI、周邊血液抹片	例行性進行
藥物副作用	● 檢查是否同時服用造成骨髓 抑制 (myelosuppressive) 的 藥物		例行性進行
維生素不足	● 維生素 B12、葉酸	檢測血清中濃度	例行性進行
排除感染	● 細菌 / 病毒 / 真菌所引起的 感染	血液培養、CMV PCR、血中前降 鈣素原 (procalcitonin)、CD4 ⁺ T 細胞、免疫球蛋白 G (IgG)、 B 細胞數量	例行性進行
排除巨噬細胞活化症候 群 (MAS)	● CRS/MAS 或 IEC-HS	血鐵蛋白、三酸甘油酯濃度	例行性進行
第二階 後續檢查 - 在 G-CSF 治療無效 (連續施打 5 天後，仍沒有反應)、或第一階的檢查結果皆為陰性， 和 / 或存在其他風險因子時執行			
類別	推測原因	檢查	執行的時間點
根據臨床表現，考慮以 PCR 進行病毒偵測	● 微小病毒 (parvovirus)	微小病毒 B19 PCR	發生長期貧血時
	● HHV6、JCV	以血液 / 腦脊髓液樣本進行 HHV6、JCV PCR	出現神經系統症狀
	● EBV、adenovirus、HSV	PCR	發生 HLH
骨髓疾病	● (MDS/AML/ 骨髓纖維化) 或 復發	骨髓穿刺和切片、流式細胞儀分 析、免疫組織化學染色 (IHC)、 細胞遺傳學、次世代定序 (NGS)	出現長期血球低下
	● 白血病 / 淋巴瘤復發	以周邊血液 / 骨髓樣本進行流式 細胞儀分析，包含 B 細胞檢測組 (panel)	例行性進行
其他成因	● 其他罕見的血液系統疾病、 骨髓疾病、陣發性夜間血 紅素尿症 (PNH)、自體免疫 疾病	骨髓檢測組 (myeloid panel)、 GPI- 聯結的結構、直接抗球蛋白 試驗 (DAT)	懷疑有 MPN、PNH 或自體免疫疾病時

Adapted from: Figure 2, Rejeski K, et al. *Blood* 2023;142:865-877.

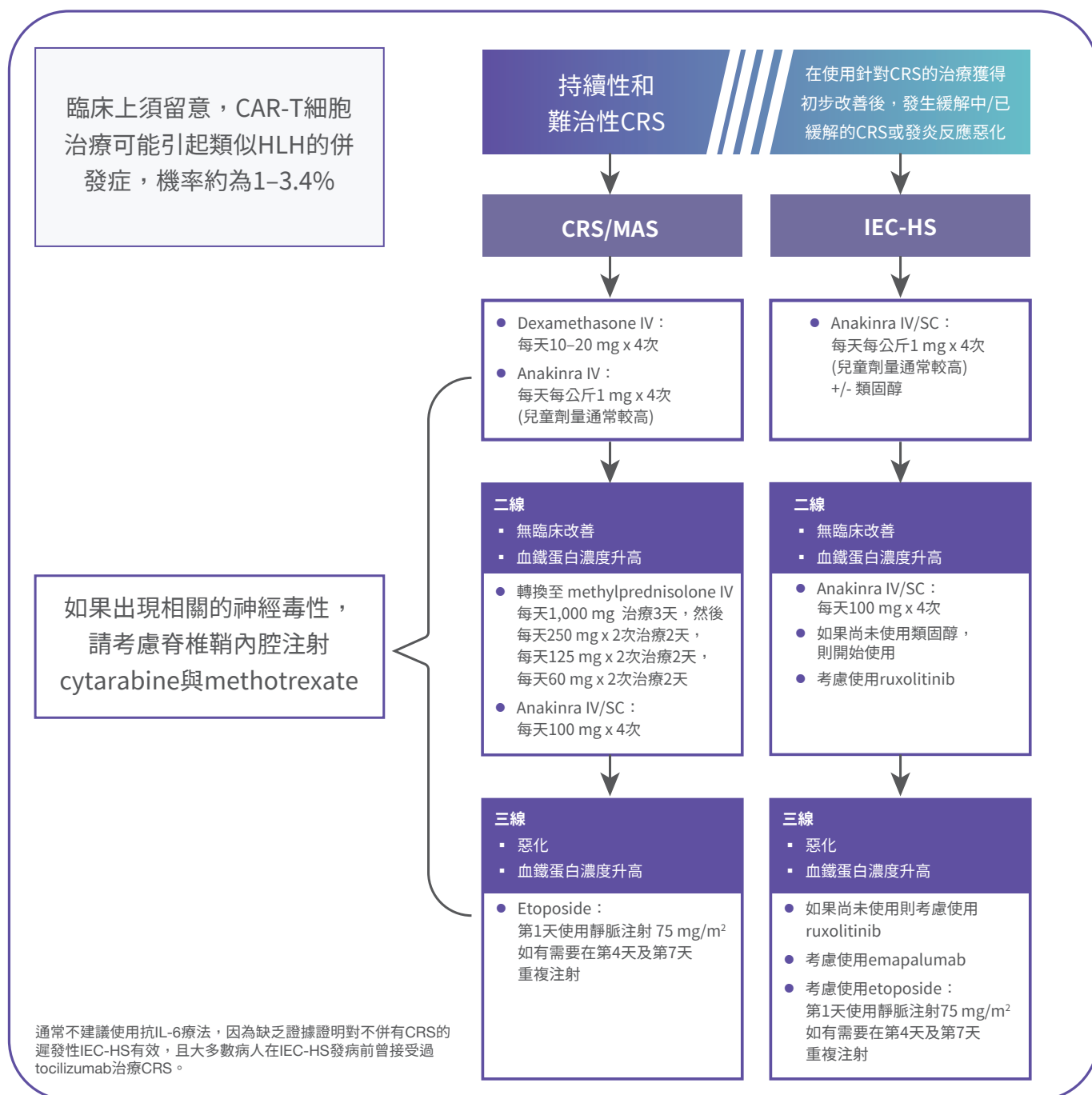
allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation; AML, acute myeloid leukemia; CBC, complete blood count; CMV, cytomegalovirus; CRS/MAS, cytokine release syndrome with macrophage activation syndrome; DAT, direct antiglobulin test; EBV, Epstein-Barr virus; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; GPI, glycosylphosphatidylinositol; HHV6, human herpesvirus 6; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; HSV, herpes simplex virus; ICAHT, immune effector cell-associated hematotoxicity; IEC-HS, immune effector cell-associated HLH-like syndrome; IgG, immunoglobulin G; IHC, immunohistochemistry; JCV, John Cunningham virus; MAS, macrophage activation syndrome; MDS, myelodysplastic syndrome; MPN, myeloproliferative neoplasm; NGS, next-generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RPI, reticulocyte production index.

CAR-T 細胞治療引起的嗜血症候群與血球低下

CAR-T 細胞治療可能引起類似 HLH 的併發症，機率約為 1–3.4%，可依並存的其他症狀和表現分為 cytokine release syndrome with macrophage activation syndrome (CRS/MAS) 和 IEC-HS。診斷條件可參考 HLH-2004 criteria、H-score 與 optimized HLH inflammatory index 或表十四，治療方式可參考圖八。

若血球低下的起因為 HLH，可以參考治療 HLH 的精神，其中包括使用抗 IL-1 的 anakinra、抗 IFN- γ 的 emapalumab 或嘗試細胞激素吸附 (cytokine adsorption) 等方法來降低體內細胞激素。若以上效果不彰或是無法取得，也可以考慮使用化療 etoposide，把上游造成嚴重發炎反應的 CAR-T 細胞殺死。

圖八、CRS/MAS與IEC-HS的處置^{8,35}



Modified from: Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275 and Rejeski K, et al. *Blood* 2023;142:865-877.

CAR-T, chimeric antigen receptor T; CRS, cytokine release syndrome; CRS/MAS, cytokine release syndrome with macrophage activation syndrome; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; IEC-HS, immune effector cell-associated HLH-like syndrome; IL, interleukin; IV, intravenous; SC, subcutaneous.

表十四、HLH、CRS/MAS、IEC-HS 的比較表

	傳統 HLH 定義		CAR-T 細胞治療引起的血球毒性定義			對於 CRS/MAS 和 IEC-HS 的意見
	HLH-2004 (對於 fHLH)	H-score (對於所有 sHLH/MAS)	MD Anderson ³³	CRS/ MAS ⁸	IEC-HS ³⁴	
CRS				難治型 CRS	發生在 CRS 緩解 中 / 緩解後，或 發炎反應改善後 的持續惡化	
發燒	✓	✓		✓ (++)	✓	● 在使用類固醇和 IEC-HS 病人中，可 可能不會出現
新發器官異常巨大 (new-onset organomegaly)	✓	✓		✓ (+/-)	✓	● 有助於區分 CRS 和 CRS/MAS
肺部臨床症狀			✓		✓	
腎功能不全			✓		✓	
中樞神經系統侵犯					✓	● 與 ICANS 並存
嚴重的血球低下	✓	✓		✓ (++)	✓	● 普遍會發生 ● 在 IEC-HS 病人中可以觀察到血球低下的惡化或是新發
血清轉胺酶和 / 或膽紅素		✓	✓	✓ (+)	✓	● 可在 CRS 中發現， 但數值會變動
血鐵蛋白	✓	✓	✓	✓ (++)	✓ (兩倍以上上升 或快速上升)	● 可在 CRS 中發現， 但數值會變動
LDH					✓	● 非專一性
低纖維蛋白原血症	✓	✓		✓ (+/-)	✓	● 常因為肝功能障礙 所引起
高三酸甘油酯血症	✓	✓		✓ (+)	✓	● 常因為肝功能障礙 所引起
在骨髓或其他組織中有 血球吞噬現象	✓	✓	✓	✓ (+++)	✓	● 為 CRS/MAS 重要的 診斷工具，用來 鑑別其他潛在重疊 的疾病
凝血異常				✓ (+/-)	✓	● 常因為肝功能障礙 所造成
NK 細胞活性低下或缺乏	✓					● 非常規檢測項目
sIL-2r (CD25)	✓					● 非常規檢測項目

+ means severity.

CAR-T, chimeric antigen receptor T; CRS, cytokine release syndrome; CRS/MAS, cytokine release syndrome with macrophage activation syndrome; fHLH, familial HLH; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; IEC-HS, immune effector cell-associated HLH-like syndrome; LDH, lactate dehydrogenase; MAS, macrophage activation syndrome; NK, natural killer; sHLH, secondary HLH; sIL-2r, soluble interleukin-2 receptor.

血球低下的建議處置 (參考表十五與圖九)

① 過去凍存的造血幹細胞回輸

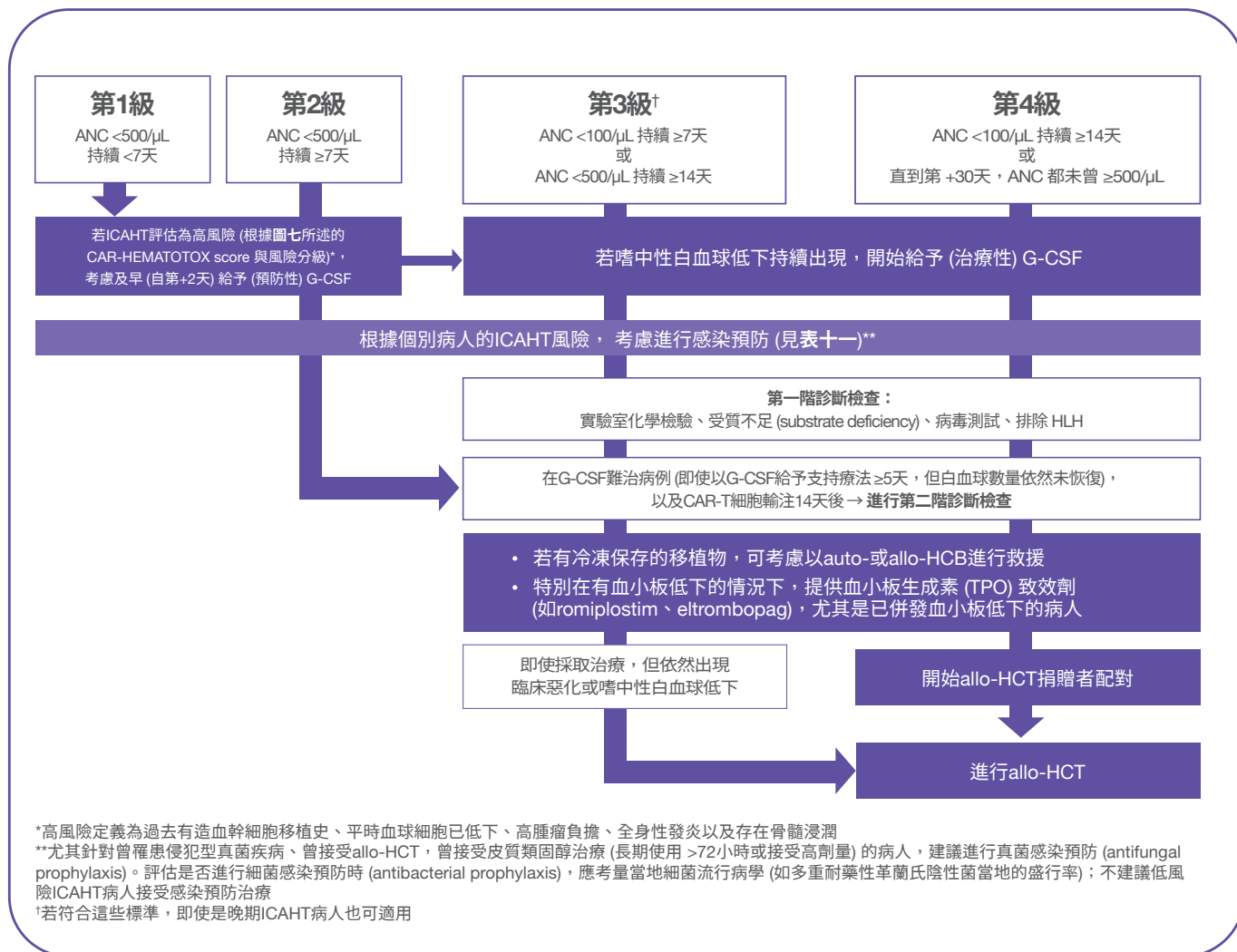
- ① 病人如在 CAR-T 細胞輸注後的第 14 天，對於 G-CSF 治療仍無反應者，通常有較高的風險發生致命的感染。雖然證據有限，但可考慮使用血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 致效劑治療，尤其是那些已有血小板低下的病人。
- ② 若是因為嚴重的 CRS 而造成的血球低下，則應盡早使用抗發炎藥物，如：類固醇的脈衝療法 (pulse-dose corticosteroids) 或是抗細胞激素藥物 (tocilizumab 或 anakinra)。
- ③ 若病人尚有之前凍存的 CD34⁺ 造血幹細胞，不論自體或異體，將這些 CD34⁺ 造血幹細胞回輸，可能是一種有效的處置方式。長期造血衰竭的病人有可

能在造血幹細胞回輸後，血球逐漸恢復，但要小心出現免疫重建發炎症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome)。

- ④ 病人在 CAR-T 細胞輸注的 14 天後，出現 3 級以上的 ICAHT 血球毒性，且確定已對 G-CSF 治療無效時，可考慮使用病人之前凍存的 CD34⁺ 造血幹細胞進行處置；部分專家建議，可以不需經過移植前化療處置 (conditioning chemotherapy)，直接回輸造血幹細胞，可以有較好的預後。

② 異體造血幹細胞移植

- ① 若上述的各式方法仍無法改善，在輸注 CAR-T 細胞的 30 天過後，仍為第 4 級以上的 ICAHT 時，可考慮異體造血幹細胞移植。

圖九、ICAHT的治療流程³⁵

Adapted from: Figure 3, Rejeski K, et al. *Blood* 2023;142:865-877.

allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell boost; allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation; ANC, absolute neutrophil count; auto-, autologous; CAR-T, chimeric antigen receptor T; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; ICAHT, immune effector cell-associated hematotoxicity; TPO, thrombopoietin.

- ② 需仔細評估血球自行恢復的可能性。由於在 CAR-T 細胞輸注後的 3-6 個月，仍屬於血球可能會自行恢復的合理範圍，需仔細衡量在這段時間血球

自行恢復和發生感染的可能性，並仔細地個別評估異體造血幹細胞移植帶來的好處與風險。

表十五、血球低下的短期處置³⁵

	時機	方式	預防措施	說明
紅血球濃厚液 (PRBC)/ 血小板輸注	基於病人風險狀況並依據各醫療機構規範	● 依據各醫療機構規範 ● 使用紅血球濃厚液時，考慮每次只使用一份單位，以避免鐵質過度負擔 (iron overload)	使用血液製劑前進行照光 (irradiation)，自進行白血球分離術的 7 天前開始，至少需維持至 CAR-T 細胞輸注後 90 天。	● 由於有使用 fludarabine，血品可照光以避免產生 TA-GvHD
G-CSF	預防性 G-CSF： 根據 CAR-HEMATOTOX score 評估為 ICAHT 高風險的病人，自第 +2 天開始使用	● 對於 ICAHT 高風險病人，考慮早期給予 G-CSF (自第 +2 天開始) 作為預防 ● 劑量：5 µg/kg 每日一次	對 ICAHT 低風險病人，G-CSF 也許不是必要	● 降低嗜中性白血球低下合併發燒風險 (不會增加嚴重或 3 級以上的 CRS 或 ICANS 發生風險) ● 不會對 CAR-T 細胞擴增或治療結果產生不良影響
	治療性 G-CSF： 不論是否伴隨感染併發症，嚴重嗜中性白血球低下 (ANC <500/µL) 的病人需即刻使用 G-CSF	● 不論是否伴隨感染併發症，若發生長期嗜中性白血球低下則建議使用 ● 劑量：5 µg/kg 每日一次。若無治療反應，考慮增加劑量		● 嗜中性白血球能間歇性恢復的病人，通常對 G-CSF 有快速反應；但骨髓或造血已衰竭 (aplastic) 的病人，通常對 G-CSF 無反應
細菌感染預防 (antibacterial prophylaxis)	● 對於 ICAHT 低風險的病人，不建議使用 ● 預期會發生長時間嗜中性白血球低下 (如：ANC <100/µL，長達 7 天以上) 的病人，可以給予預防細菌性感染抗生素 ● 對於 ICAHT 高風險的病人，一旦 ANC <500/µL，可以考慮進行感染預防 ● 對於低風險的病人，不建議使用 fluoroquinolone 作為預防性抗生素	● 根據各醫療機構規範 (如：levofloxacin 或 ciprofloxacin)	須注意由多重耐藥性 (MDR) 病原體引起的共生 (colonization)	● 考量當地細菌流行病學。若當地多重耐藥性革蘭氏陰性菌的盛行率高，可能會影響預防性抗生素的使用 ● 近期有研究發現，過度使用預防性抗生素，可能會減少腸內菌的多樣性，進而影響免疫調節功能，導致預後較差

	時機	方式	預防措施	說明
抗病毒藥物	所有病人	● 從淋巴細胞清除開始，直到 CAR-T 細胞輸注 1 年後，以及 / 或直到 CD4⁺ 細胞數量 >0.2 x 10⁹/L ● 使用 valaciclovir 500 mg 每日兩次，或 acyclovir 800 mg 每日兩次		
抗肺囊蟲藥物 (antipneumocystis)	所有病人	● 從淋巴細胞清除開始，直到 CAR-T 細胞輸注 1 年後，以及 / 或直到 CD4⁺ 細胞數量 >0.2 x 10⁹/L ● 使用 co-trimoxazole 480 mg 每日一次，或 960 mg 每週三次	若對 co-trimoxazole 過敏，可考慮使用吸入劑 pentamidine 300 mg 每月一次、dapsone 100 mg 每日一次，或 atovaquone 1,500 mg 每日一次	● 可根據各醫療機構規範執行 ● 出現長期的骨髓抑制，可考慮延後開始
全身性初級真菌感染預防	對於出現嚴重嗜中性白血球低下 (ANC <500/ μ L)，且根據 CAR-HEMATOTOX score 評估為 ICAHT 高風險，和 (或) 長期嗜中性白血球低下的病人，可以考慮進行感染預防	● 活性黴菌 (active mold) 預防需要維持 1-3 個月的時間 (根據嗜中性白血球低下的持續時間，以及是否使用類固醇) ● 口服 posaconazole 每日 300 mg 或以靜脈注射 micafungin 每日 50 mg		對於有以下情況的三種病人，建議應進行感染預防： ● 曾接受 allo-HCT ● 罹患侵犯型麴菌病 (invasive aspergillosis) ● 曾接受皮質類固醇治療 (使用高劑量或 >72 小時)

Adapted from: Table 3, Rejeski K, et al. *Blood* 2023;142:865-877.

allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation; ANC, absolute neutrophil count; CAR-T, chimeric antigen receptor T; CRS, cytokine release syndrome; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; ICANS, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICAHT, immune effector cell-associated hematotoxicity; MDR, multi-drug resistant; PRBC, packed red blood cells; TA-GvHD, transfusion associated with graft-versus-host disease.

3.2 長期併發症 | Late Complications

3.2.1 感染與預防性治療 | Infection and Prophylaxis

伺機性感染是常見的長期併發症之一，EBMT/EHA 建議接受 CAR-T 細胞治療的病人，在免疫重建前，應該接受預防性感染處置 (參考表十五)。

感染風險因子包括：⁸

- 在 CAR-T 細胞治療前，已暴露 >4 線治療之病人
- 曾進行自體 / 異體造血細胞移植 (autologous/allogeneic hematopoietic cell transplantation)

- 曾接受橋接治療
- 接受高劑量的 CAR-T 細胞輸注
- 發生 $\geq$ 第 3 級 CRS 或是 $\geq$ 第 2 級 ICANS
- 曾使用類固醇 /tocilizumab 治療 CRS 或 ICANS
- 嗜中性白血球低下
- 長期的 $CD4^+$ T 淋巴細胞低下
- 長期的 B 細胞再生障礙 (B-cell aplasia) 及免疫球蛋白低下

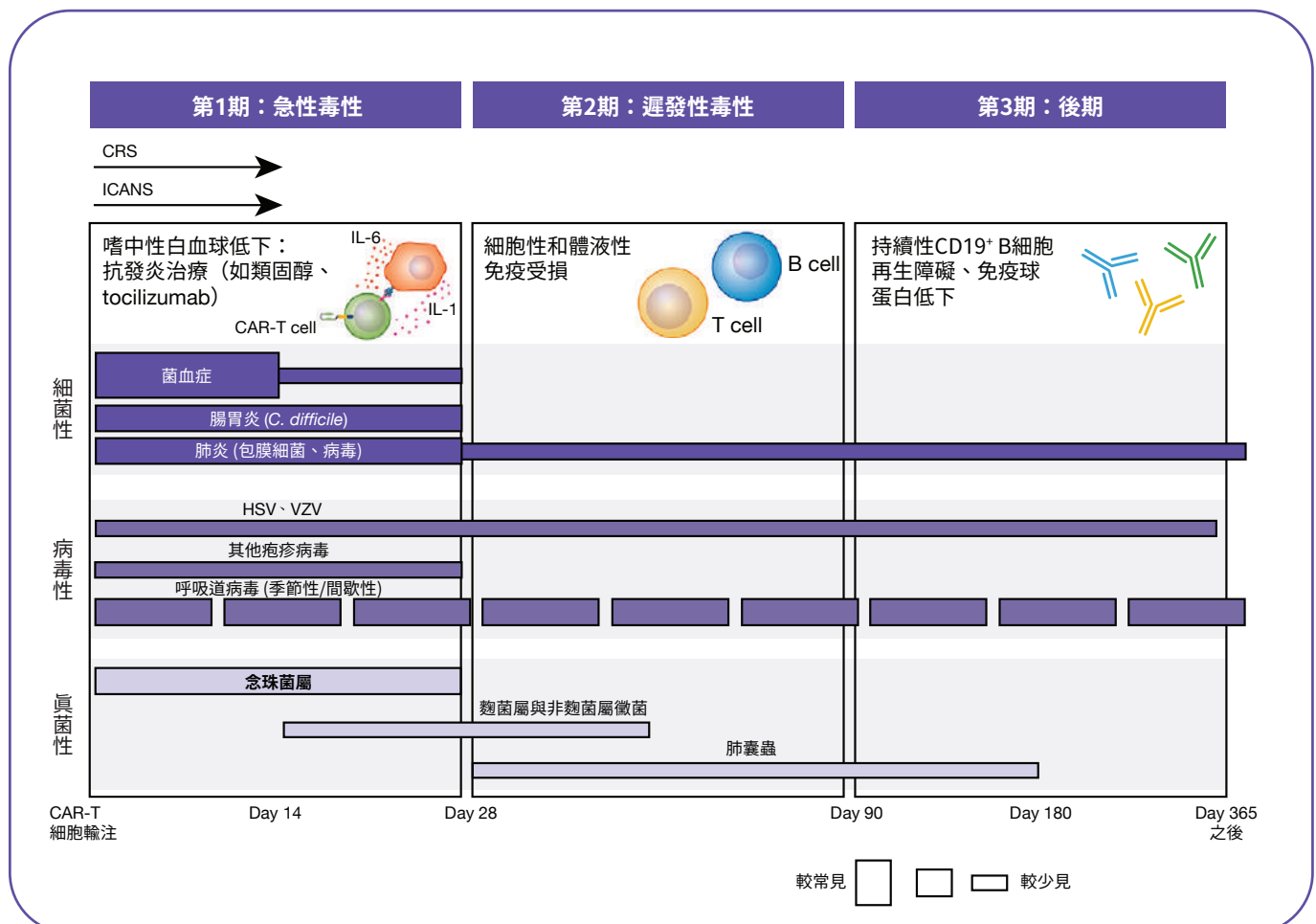
如圖十所示，CAR-T 細胞治療後 30 天內發生的早期感染，大多屬於細菌性或呼吸道病毒性感染，侵襲性真菌感染則不常見。³⁵ 治療 30 天後，則以病毒感染佔大多數；接受 valaciclovir 預防的病人中，單純疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 和水痘帶狀疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 的再活化並不常見。至於

CMV、EBV、adenovirus、人類疱疹病毒第六型 (human herpes virus type 6, HHV6)、BK 病毒和 John Cunningham 病毒的再活化並不常見。因此，除非是自體骨髓移植或長期接受高劑量類固醇的高風險族群，無需過度進行例行性監測。

現有證據說明，在 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、C 型肝炎病毒和愛滋病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 非活性感染情況下，CAR-T 細胞製備仍可進行^{*}，並只要在進行白血球分離術前和淋巴細胞清除前，檢測不到相關病毒，治療就會是安全的。此外，HBV 感染者，包含 HBV 表面抗原或是 anti-HBc 抗體陽性 (特別是如果 HBV 表面抗原呈陽性且 HBV DNA 呈陽性) 病人，建議在 CAR-T 細胞治療後，至少給予 6 個月的 entecavir/tenofovir 或等效價藥物作為長期預防。⁸

^{*} 不同 CAR-T 細胞產品有相對應原料收取準則，仍須依照規定辦理

圖十、CAR-T細胞治療後各階段可能的感染³⁶



Adapted from: Figure 4, Hill JA, Seo SK. *Blood* 2020;136:925-935.

CAR-T, chimeric antigen receptor T; CRS, cytokine release syndrome; HSV, herpes simplex virus; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; IL, interleukin; VZV, varicella-zoster virus.

3.2.2 疫苗接種 | Vaccination

在免疫重建不全或持續免疫抑制的情況下，疫苗（包括 COVID-19 疫苗）的效果很可能會降低，但目前共識仍為：接種疫苗仍然能

降低感染率並改善臨床結果。EBMT/EHA 對於 CAR-T 細胞治療前 / 後的疫苗接種建議，可參考表十六，成人和兒科病人均適用該建議。^{8,37}

表十六、CAR-T 細胞治療前後的疫苗接種建議⁸

	EBMT/EHA 建議		說明
	CAR-T 細胞治療前	CAR-T 細胞治療後	
流感疫苗	● 最好於接受淋巴細胞清除前 2 週接種 ● B 細胞再生障礙者，產生免疫血清抗體反應的可能性較低	CAR-T 細胞治療後超過 3 個月的病人，無論免疫功能是否恢復，都應接種疫苗	● 在免疫功能恢復不完全或持續免疫抑制的情況下，疫苗反應很可能較低 ● 目前共識為：接種疫苗仍可能是有益的，可以降低感染率並改善臨床病程。在 B 細胞恢復後可考慮接種追加劑
SARS-CoV-2 (COVID-19) 疫苗	● 最好在接受 CAR-T 細胞治療前接種 ● B 細胞再生障礙者，產生免疫血清抗體反應的可能性較低	CAR-T 細胞輸注後超過 3 個月	● 有關 CAR-T 細胞治療後疫苗反應的數據有限，而初期研究報告顯示出免疫血清抗體反應不全的情況 ● SARS-CoV-2 (COVID-19) 疫苗所引起的保護力相當依賴 T 細胞介導的免疫反應，因此 B 細胞再生障礙並非禁忌症；但 T 細胞的標準值尚未定義。建議進行疫苗接種後監測
不活化疫苗		CAR-T 細胞治療後超過 6 個月，且距離免疫球蛋白替代治療超過 2 個月	禁忌症包括： ● 同時接受免疫抑制劑或細胞毒性治療
減毒活性和非活性含佐劑疫苗		CAR-T 細胞治療後 1 年，且免疫功能完全恢復 (CD4 ⁺ T 細胞絕對數量 >0.2 × 10 ⁹ /L，CD19 或 CD20 ⁺ B 細胞數量 >0.2 × 10 ⁹ /L，且沒有同時接受免疫抑制或細胞毒性治療)	禁忌症包括： ● 接受 allo-HCT 後 2 年內 ● 完成免疫球蛋白替代治療 8 個月內

Adapted from: Table 13, Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.

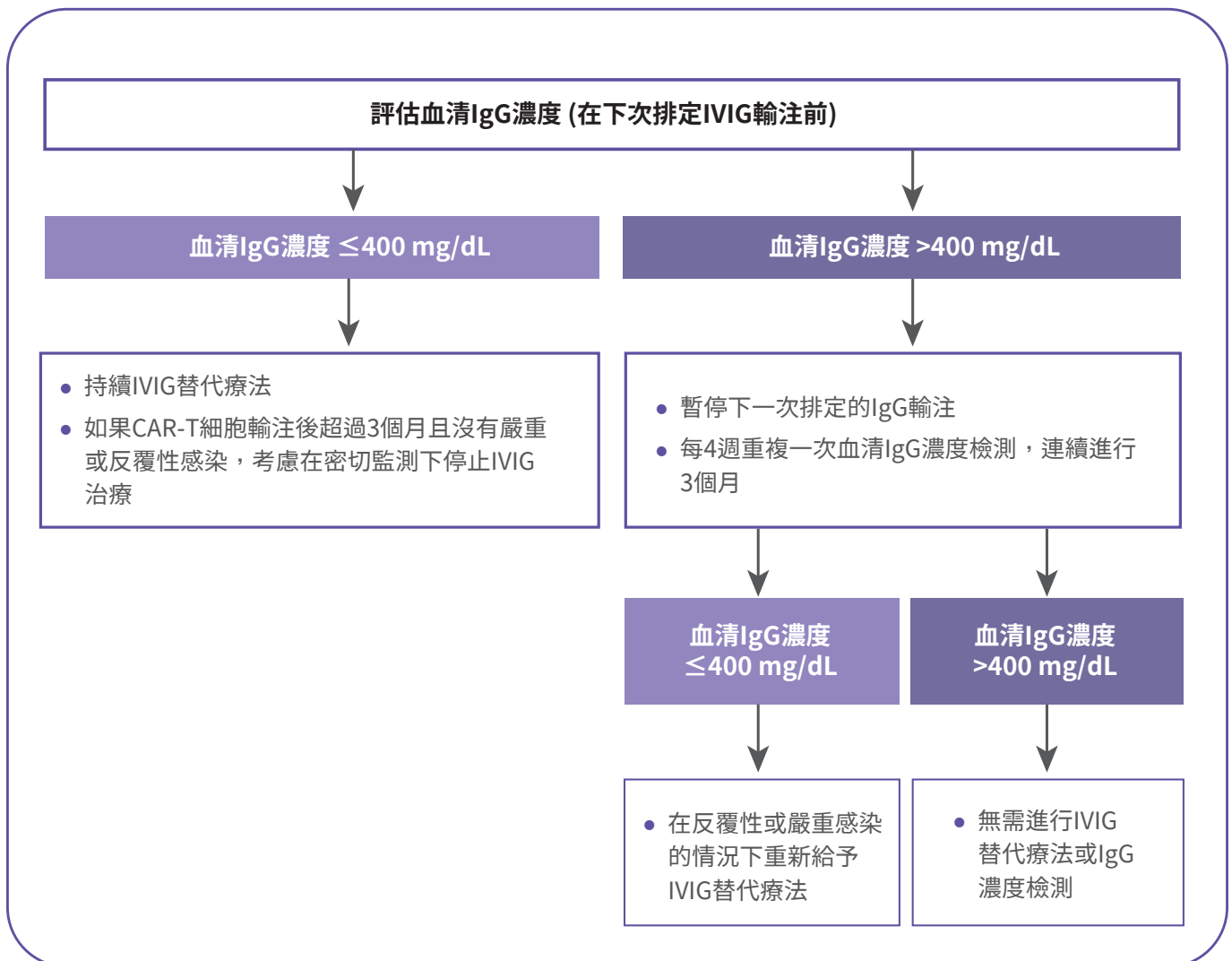
allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation; CAR-T, chimeric antigen receptor T; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; EHA, European Hematology Association; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

3.2.3 B 細胞再生障礙及免疫球蛋白低下 |

B-Cell Aplasia and Hypogammaglobulinemia

CAR-T 細胞治療對標靶目標的專一性高，因此很少觀察到脫靶毒性 (off-target toxicity)，反而較常觀察到 CAR-T 細胞攻擊帶有標靶之正常細胞 (on-target/off-tumor toxicity) 造成的相關毒性。在 CD19 CAR-T 細胞治療成功後，

幾乎都會發生 B 細胞再生障礙的情況。³⁷ 在 ELIANA 臨床試驗中，83% 的 B-ALL 兒科病人在 6 個月內仍有 B 細胞再生障礙；在 ZUMA-1 臨床試驗中，對 CAR-T 細胞治療有反應的病人中，有 25% 在 12 個月內仍有 B 細胞再生障礙。⁸ 在接受 tisagenlecleucel 治療的兒科病人中，觀察到有 43% 出現免疫球蛋白低下 (hypogammaglobulinemia)，但實際的發生率

圖十一、CAR-T細胞治療後免疫球蛋白給予時機³⁸

Adapted from: Figure 3, Hill JA, et al. *Blood Rev* 2019;38:100596.
CAR-T, chimeric antigen receptor T; IgG, immunoglobulin G; IVIG, intravenous immunoglobulin.

可能更高，因為在確認為免疫球蛋白低下之前，部分病人已進行經驗性免疫球蛋白替代治療 (empiric immunoglobulin replacement)。³⁷

在功能性 CAR-T 細胞持續存在期間，兒科病人通常會接受經驗性免疫球蛋白替代治療，來減少急性感染併發症風險，但對於成年病人是否需要接受該類治療，目前尚無結論。³⁷ 嚴重免疫球蛋白低下可能增加呼吸道和其他細菌 (如肺炎鏈球菌和 b 型流感嗜血桿菌等) 感染的風險，在免疫球蛋白低下與感染關連性的數據建立之前，建議在 CAR-T 細胞治療後密切追蹤血清 IgG 濃度，並適時給予靜脈免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 輸注以保持 IgG > 400 mg/dL，給予時機可參考圖十一。³⁷

3.3 CAR-T 細胞治療後的長期追蹤 | Long-term Follow-up after CAR-T Cell Therapy

CAR-T 細胞治療後的長期追蹤，需多專科團隊 (包括 CAR-T 細胞治療醫師、專科醫師、專科護理師、個案管理師等) 共同進行，以掌握治療後的疾病狀況及晚期影響。持續性地血球低下、免疫球蛋白低下及感染相當常見；神經併發症及肺毒性會增加死亡風險；次發性惡性腫瘤的潛伏期長，但較為罕見，還需更多臨床研究及流行病學長期追蹤資料，才能更準確地估算次發性惡性腫瘤的發生率。美國食品藥物管理署要求 tisagenlecleucel 及 axicabtagene ciloleucel 需進行至少 15 年的長期追蹤，而由國際血液和骨髓移植研究中心 (CIBMTR) 執行

的上市後登錄研究中，會以治療後的惡性腫瘤發生率做為重要的評估終點。EBMT/EHA 建議的長期追蹤監測頻率及檢測項目可參考表十七及表十八。⁸

CAR-T 細胞治療後的長期追蹤主要分成三個面向：

① 疾病狀態

目前國際臨床治療指引對追蹤疾病狀態的頻率未有定論，但研究顯示 CAR-T 細胞輸注後 28 天的骨髓微量殘存疾病 (MRD) 和正子造影檢查，可以預測 ALL³⁹ 和 DLBCL⁴⁰ 在 CAR-T 細胞治療之後疾病是否復發。因此可以考慮 CAR-T 細胞治療後 1 個月、第 1 年每 3 個月，以及第 2 年後每 6 個月追蹤疾病狀態。

② CAR-T 細胞是否仍然存在於體內

可以 anti-CD19 CAR 抗體追蹤 CAR-T 細胞數量，但大部分醫院沒有這項檢驗；也可以利用 B 細胞再生障礙作為 CD19 CAR-T 細胞的功能性檢測。B 細胞復原被定義為從疾病緩解開始到在白血球的 CD19⁺ 細胞占比達到 $\geq 1\%$ ，或淋巴細胞中達到 $\geq 3\%$ 的最早時間。⁴¹

③ 治療後長期副作用追蹤

追蹤項目包含：血球低下、免疫球蛋白低下、神經或精神副作用是否恢復、感染症/心臟毒性/次發性腫瘤的發生、懷孕狀態，以及其他免疫相關反應。⁴²

表十七、EBMT/EHA 建議達到緩解的病人在 CAR-T 細胞治療中心進行之最低長期追蹤監測頻率⁸

期間	回診頻率	監測項目
● 治療後 100 天至 1 年 ● 1-2 年 ● 2-15 年	● 每個月 ● 每 6 個月 ● 每年	● 疾病情況 – 是否緩解、達到微量殘存疾病 (MRD) 狀態、復發、死亡 ● 後續治療 – 包括異體移植、其他免疫效應細胞 (IEC) 療法或新興醫療產品 (ATMPs) ● 免疫狀態 – 包括免疫效應細胞標誌、免疫球蛋白、CAR-T 細胞的持續性 ● 新發癌症及次發性骨髓疾病 ● 自體免疫力及新發自體免疫疾病 ● 內分泌、生殖及骨骼的健康，包括其生長及發育情況 ● 神經系統狀態 (是否從 ICANS 恢復) ● 心理狀態及生活品質 ● 心血管疾病，包括代謝症候群等危險因子情況 ● 呼吸功能 ● 腸胃道及肝臟健康 ● 疫苗接種情況 ● 後續接受異體移植、細胞毒殺治療 (cytotoxic therapy) 及 / 或其他 IEC 療法病人的長期追蹤，可參考 Majhail 醫師等人在 2012 年提出的建議⁴³

Adapted from: Table 14, Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.

ATMPs, advanced therapy medicinal products; CAR-T, chimeric antigen receptor T; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; EHA, European Hematology Association; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; IEC, immune effector cell; MRD, minimal residual disease.

表十八、EBMT/EHA 建議進行之長期追蹤檢測項目⁸

檢測項目	目的	頻率	備註
全血球計數、生化檢查套組	標準追蹤	每次回診時	
病毒感染 (周邊血 PCR、鼻咽抽出液)	病毒再活化 / 感染	有臨床症狀時	
免疫球蛋白定量 ± 血清蛋白電泳	免疫重建	每次回診時	
周邊血的免疫表型— CD 3/4/8/16+56/19	免疫重建	每隔一次回診	正常化後就不需再檢測
CAR-T 細胞檢查，anti-CD19 CAR-T 細胞治療有商用試劑套組可用於常規檢測	CAR-T 細胞的持續性	每次回診時	連續兩次都檢測不到時，就不需再檢測
根據病人年齡檢測內分泌功能及其他標準長期影響	標準追蹤	每年一次或有臨床症狀時	

Adapted from: Table 15, Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.

CAR-T, chimeric antigen receptor T; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; EHA, European Hematology Association; PCR, polymerase chain reaction.

追蹤疾病狀態

儘管 CD19 CAR-T 細胞治療在復發及難治型 B-ALL 及 B 細胞淋巴瘤 (B-cell lymphoma) 病人治療中，展現出優異的完全緩解率，但達到完全緩解之病人，最終仍有 40–60% 會復發。⁴⁴ CAR-T 細胞治療後之緩

解持續性相關因素，可參考表十九。抗原逃脫 (antigen escape) 是一種 CAR-T 細胞治療後復發的機制，發生於腫瘤細胞失去標靶抗原表現。目前已知接受 CAR-T 細胞治療的 B 細胞淋巴瘤病人中，有 20–28% 會出現抗原逃脫；B-ALL 病人中則有 16–68% 會發生。⁴⁵

表十九、CAR-T 細胞治療後，與緩解持續性相關的因素⁴⁵

治療反應深度	一開始就達到較深度緩解的病人，較可能維持長期治療反應；不過，即使達到深度 MRD(-) 緩解，疾病仍可能復發
疾病類型	- B 細胞淋巴瘤病人較不容易達到完全緩解，但一旦達到完全緩解，較能維持較久 - B-ALL 病人或 MM 病人較容易達到完全緩解，但較不容易維持緩解
腫瘤負擔及位置	- 輸注前腫瘤體積較小的病人，較容易獲得深度治療反應 - 骨髓外疾病表現會降低反應率
淋巴細胞清除性化療	- 接受淋巴細胞清除性化療的病人，治療反應較佳 - 最有效的淋巴細胞清除性化療方案及劑量尚無定論，但 fludarabine 合併 cyclophosphamide 是目前最常用的治療方式
CAR-T 細胞濃度	較高的 CAR-T 細胞最大血中濃度，與一開始的治療反應及緩解持續性有關

Adapted from: Box 1, Cappell KM, Kochenderfer JN. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:359-371.

B-ALL, B-cell acute lymphoblastic leukemia; CAR-T, chimeric antigen receptor T; MM, multiple myeloma; MRD, minimal residual disease.

04

CAR-T Cell Therapy
in Solid Tumors

第四章

CAR-T細胞治療於 實體腫瘤的未來展望

- P49 ▶ 4.1 前言
- P49 ▶ 4.2 缺乏真正專一的腫瘤特異性抗原，
及其所引起的脫靶毒性
- P50 ▶ 4.3 充滿免疫抑制的腫瘤微環境
- P52 ▶ 4.4 結論

4.1 前言 | Overview of CAR-T Cell Therapy in Solid Tumors

CAR-T 細胞治療目前主要應用於血液癌症，如前面章節所提到的適應症，已經展現頗佳的臨床療效。但截至 2023 年 12 月，在實體腫瘤的治療中，CAR-T 細胞治療的應用仍在早期的研究和發展階段，並且面臨到一些挑戰。

目前 Claudin 18.2 CAR-T 細胞已經在早期臨床試驗中，對腸胃道腫瘤的整體反應率 (overall response rate, ORR) 達到 49%，尤其胃癌或胃食道交界處癌更為敏感，ORR 可達 57%，顯示出不錯的療效以及可控制與耐受的毒性。⁴⁶ 除了常規過度表達的蛋白質或突變的新抗原以外，包括脂質和碳水化合物的非蛋白質抗原尚未被深入探索，可能可以提供額外的 CAR-T 細胞治療標靶選項。在這些非蛋白質抗原類別中，ganglioside GD2 在神經母細胞瘤 (neuroblastoma) 的早期人體臨床試驗治療已取

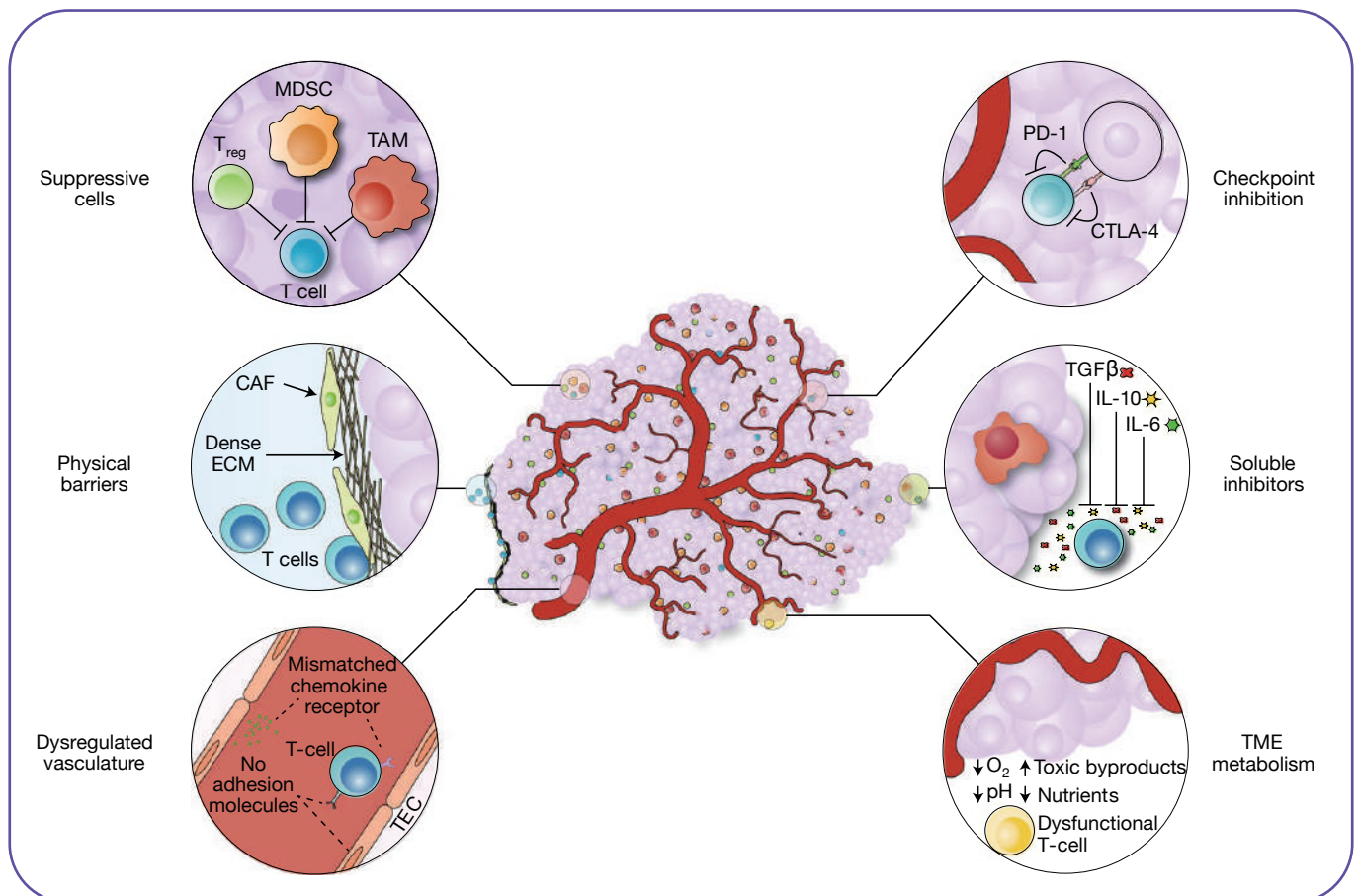
得良好的初步效果。大約有三分之二的受試者可以獲得腫瘤反應，包含三分之一病人的腫瘤完全消失，而且試驗結果顯示，在無惡化存活曲線上可以見到長尾現象 (long tail)。⁴⁷

對於將 CAR-T 細胞治療用於實體腫瘤，目前遇到的挑戰主要有兩方面，即缺乏腫瘤專一性抗原，和複雜的腫瘤微環境 (如圖十二)。^{48,49} 本章節對此兩方面挑戰及可能的因應做法，進行討論。

4.2 缺乏真正專一的腫瘤特異性抗原，及其所引起的脫靶毒性 | Lack of Unique Tumor-Specific Antigens and the Resulting On-Target/Off-Tumor Toxicity

理想的腫瘤抗原，屬於腫瘤特異性抗原 (tumor-specific antigen, TSA)，而不是腫瘤相關抗原 (tumor-associated antigen, TAA)。但現實上，腫瘤特異性抗原極少，因此在設計

圖十二、腫瘤微環境中的免疫抑制機轉⁴⁹



Adapted from: Figure 6, Labanieh L, et al. *Nat Biomed Eng* 2018;2:377-391.

CAF, cancer-associated fibroblast; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; ECM, extracellular matrix; IL, interleukin; MDSC, myeloid-derived suppressor cell; PD-1, programmed cell death protein 1; TAM, tumor-associated macrophage; TEC, tumor endothelial cell; TGFβ, transforming growth factor-β; TME, tumor microenvironment; Treg, regulatory T cell.

CAR-T 細胞時多數只能採用腫瘤相關抗原。目前已辨識出許多腫瘤相關抗原，為在實體腫瘤病人中測試 CAR-T 細胞提供了良好基礎。

因為腫瘤相關抗原不夠專一性，它也可能在正常細胞低度表現，這樣的情況會導致 CAR-T 細胞產生“對準目標，卻作用在非腫瘤區域”的脫靶毒性 (on-target/off-tumor)，對帶有目標抗原的正常組織產生傷害。在以往的 CAR-T 細胞治療第一期臨床試驗，部分接受 CAR-T 細胞治療的實體腫瘤病人，可能發生嚴重毒性，⁵⁰ 造成器官衰竭，進而導致死亡的風險。⁵¹

在研發實體腫瘤的 CAR-T 細胞治療時，思考如何解決或至少降低脫靶毒性，對於引導開發出安全及有效的治療策略，是至關重要的。目前對於這一挑戰，有數種解決方式研發中。

① 建立更具特異性的 CAR-T 細胞治療系統，包括具有外部控制 T 細胞功能或存活的系統，可以是 drug-off 或 drug-on 形式存在。

① Drug-off 形式：在預設的條件下，CAR-T 細胞處在 on 狀態。在 GD2-CART01 研究中，使用可誘導的 caspase 9 作為一個安全開關 (suicide switch)，使得 GD2-CART01 細胞能夠在發生危險毒性時，藉由藥物給予來使 CAR-T 細胞被消除。在臨床試驗時，的確有病人，因發生嚴重的神經學毒性，藉由投予 rimiducid 以啟動 GD2-CART01 細胞上的自殺基因，在 4 個小時內快速清除大部分的 GD2-CART01 細胞，以維護病人安全。⁴⁷

② Drug-on 形式：在預設的條件下，CAR-T 細胞處在 off 狀態，必須投予特定小分子物質，方可穩定 CAR 的結構並活化 CAR-T 細胞進入戰鬥狀態。^{52,53} 一般而言，這種方式可以透過調整小分子藥物濃度的方式，來調整 CAR-T 細胞活性。

② 通過調整單鏈可變片段 (single-chain variable fragment, scFv) 的親和力，或修改 CAR 的結構，使其對高抗原表現的腫瘤細胞有毒殺能力，卻對低抗原表現的

正常細胞沒有毒殺能力或減弱毒性，可能有助於降低脫靶毒性的風險，這在 HER2 CAR-T 細胞治療的例子中，是十分有效的改進方式。⁵⁴

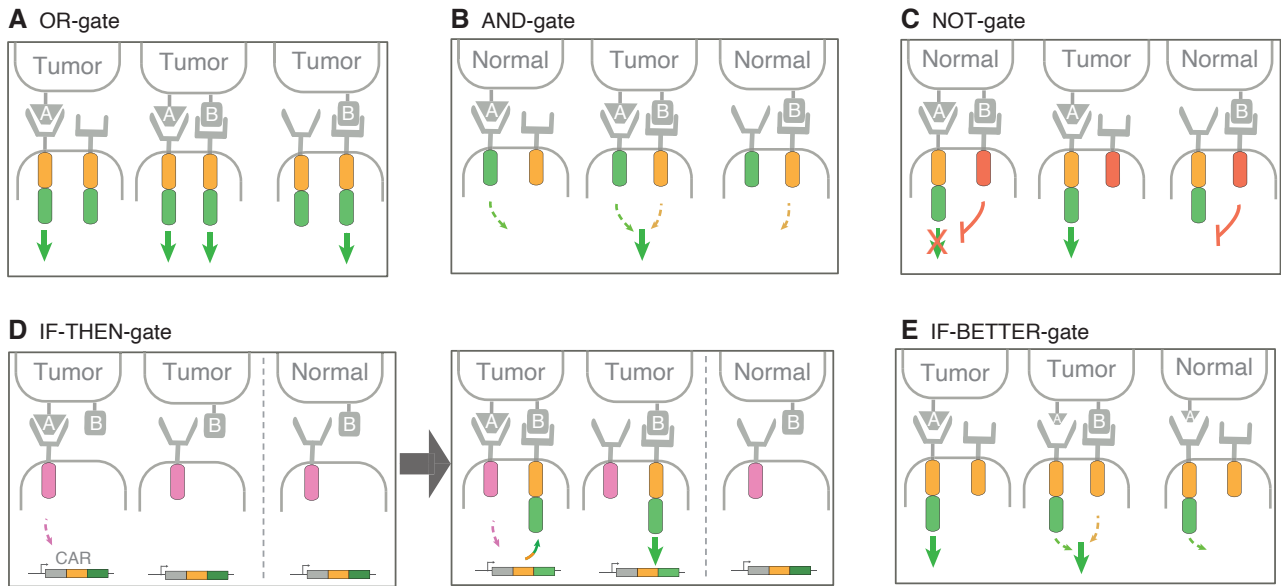
③ 在體外模型中，已經探索了許多基於蛋白質邏輯電路的策略 (OR gate、AND gate、NOT gate、IF-THEN gate、IF-BETTER gate 等)。旨在利用 2 種以上抗原的表現與否及其表現強弱，進一步限制 CAR-T 細胞在腫瘤部位的活化和毒殺性，作用機轉可參考圖十三。⁵⁵

④ 在局部區域給予 CAR-T 細胞 (例如：intrathecal、intraventricular、intraperitoneal、intratumor 等)。這些方式可將抗腫瘤活性集中在腫瘤環境中，有機會避免全身性脫靶毒性，這方式已在早期臨床試驗研究中實行。

4.3 充滿免疫抑制的腫瘤微環境 | Immunosuppressive Tumor Microenvironment

實體腫瘤的腫瘤微環境，通常有豐富的纖維組織和各種類型的細胞，以及複雜的細胞與細胞間的交互作用，這會使得 CAR-T 細胞難以有效地移動並進入腫瘤深部，因而無法攻擊全部癌細胞。因此，如何讓 CAR-T 細胞有效率地穿越腫瘤組織周邊的纖維結構，並克服免疫抑制的微環境，是 CAR-T 細胞治療用於實體腫瘤的一大難題。⁵⁶

腫瘤周圍會形成高度免疫抑制的微環境。例如，腫瘤會在局部產生血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)，誘導形成畸形血管，抑制淋巴細胞附著，促使組織缺氧，並限制浸潤其中的免疫效應細胞進行氧化代謝。此外，腫瘤會吸引骨髓來源抑制細胞 (MDSC)，而骨髓來源抑制細胞分泌的免疫抑制因子，會抑制免疫效應細胞。⁵⁷ 同時，包括腫瘤相關的巨噬細胞 (tumor-associated macrophage, TAM)、腫瘤表達的趨化因子、調節 T 細胞 (Treg)、免疫抑制因子、抑制性免疫檢查點的高表達，以及具有免疫抑制作用的細胞激素、和表達死亡配體 (programmed death-ligand) 的外泌體 (exosome)，都是形成腫瘤周

圖十三、基於蛋白質邏輯電路限制CAR-T細胞的策略⁵⁵

A, OR-gate, T cells coexpress fully functional CARs targeting distinct tumor antigens A and B.

B, AND-gate, T cells coexpress a CAR specific for antigen A and a CCR specific for antigen B. CAR T cells are fully activated when the CAR and the CCR simultaneously engage with antigens A and B coexpressed on the tumor but not on normal cells.

C, NOT-gate, T cells coexpress a fully functional CAR specific for antigen A and an inhibitory CAR (iCAR) specific for antigen B. T cells are fully activated when the CAR engages with antigen A expressed exclusively on tumor cells. iCAR engagement with antigen B expressed on normal cells reversibly inhibits CAR T cells.

D, IF-THEN-gate, T cells coexpress synthetic Notch (SynNotch) receptor specific for antigen A. Engagement of SynNotch receptor with antigen A (left) induces transient expression of fully functional CAR specific for antigen B (right) in the tumor environment. The decay of CAR expression (spatiotemporal regulation) in circulating T cells should allow for the protection of normal cells expressing the tumor-associated antigen B. The gray arrow between implies time.

E, IF-BETTER-gate, T cells coexpress a fully functional CAR specific for antigen A and a CCR specific for antigen B. CAR T cells are fully activated if the CAR engages with antigen A expressed at high levels on tumor cells. If tumors express antigen A at low levels (small-size antigen A, middle tumor cell), full T cell activation requires CCR engagement with antigen B on the same tumor cells. Antigen A can be expressed alone, not with antigen B, at low levels in normal tissues.

Adapted from: Figure 3, Hamieh M, et al. *Cancer Discov* 2023;13:829-843.
CAR-T, chimeric antigen receptor T; CCR, chimeric costimulatory receptor.

圍高度免疫抑制環境的重要因子，可以幫助腫瘤細胞成功逃避免疫效應細胞的辨認或攻擊。

對於腫瘤微環境及如何增強 CAR-T 細胞治療性能的挑戰，科學家正透過合成生物學的策略與研發，試圖改善 CAR-T 細胞在實體腫瘤的療效，⁴⁸ 舉例如下：

- ① **讓 CAR-T 細胞可以同時表現特定腫瘤趨化因子**
例如：CCR5、CXCR3、CXCR4 等，期望使更多的 CAR-T 細胞可以藉由腫瘤趨化因子而進入到腫瘤內部。
- ② **讓 CAR-T 細胞分泌特定細胞激素**
例如：IL-2、IL-7、IL-15、IL-18 等，希望可以調整腫瘤微環境，此方式具有發展潛力。
- ③ **Dominant Negative Receptor (DNR)**
這些改造的受體，可以結合具有免疫抑制

作用的 ligand，但卻不會引發免疫效應細胞下游抑制訊號的傳導，如此一來，可以消耗掉腫瘤微環境中具有免疫抑制作用的 ligand，例如：TGF- β 和 VEGF 等。在一項胰臟癌的動物實驗中，TGF- β DNR-equipped anti-PSMA CAR-T 細胞被證明可以增強抗腫瘤效果。

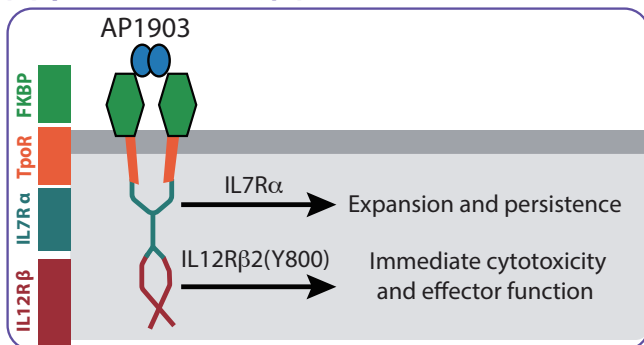
- ④ **Cell-Intrinsic Checkpoint Inhibition**
與前者類似，透過 PD-1 DNR 的使用，可以讓 CAR-T 細胞克服 PD-1 的免疫抑制。臨床前研究和第一階段臨床試驗顯示，搭載 PD-1 DNR 的抗 CD19 CAR-T 細胞治療安全且有效。
- ⑤ **Switch Receptors (SR)**
將 CAR-T 細胞內修飾，讓本來與免疫抑制 ligand 接合的受體，反而與免疫刺激性訊號相結合，達成將細胞外的抑制訊號反轉

成細胞內刺激訊號的效果。例如，將 4-1BB 連接至 TGF- β 的受體，讓 CAR-T 細胞在接受細胞外 TGF- β 的訊號後，反而產生細胞內 4-1BB 免疫刺激的訊號。這方式已在一黑色素瘤的模型中實施，被證實可以提高 T 細胞增殖和腫瘤清除能力。

6 iTurbo Platform

這是一種能夠透過小分子藥物 (如圖十四中的 AP1903) 啟動 cytokines signaling 訊號 (如 IL-7 receptor 和 IL-12 receptor) 的傳導平台，藉由藥物可控制 JAK/STAT 的訊號傳導及其強度，從而有效提高 T 細胞的持久性。⁵⁸

圖十四、AP1903藥物之iTurbo Platform⁵⁸



Adapted from: Figure 3, Lin RJ, et al. *Cancer Immunol Res* 2022;10:1069-1083. IL, interleukin.

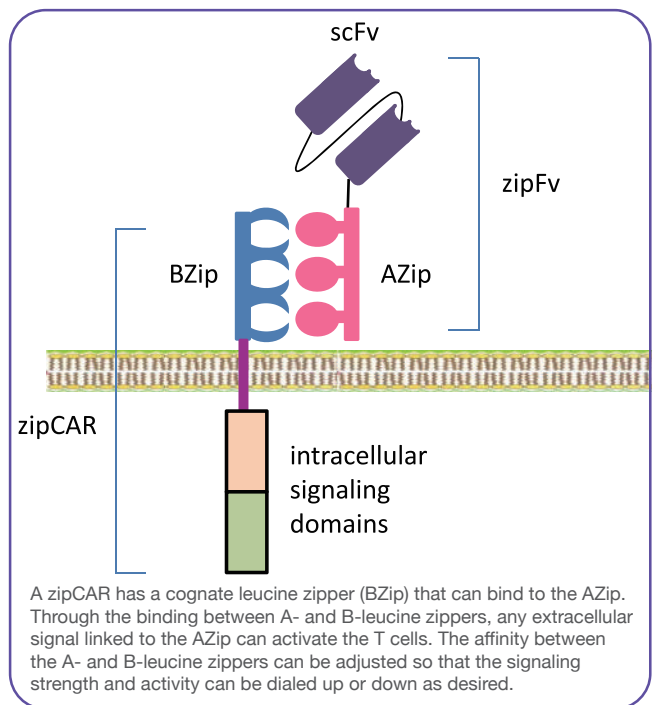
7 Universal CARs

可以使用「universal」CARs (如圖十五中的 zipCAR)，搭配不同的 tumor-associated antigen targeting domain (如圖十五中的 zipFv)，甚至搭配雙特异性 T 細胞接合體 (bispecific T-cell engagers, BiTEs)，就可以靈活地切換 CAR-T 細胞毒殺腫瘤的專一性，以外源性方式持續活化 CAR-T 細胞。⁵⁹ 此種方式的變形相當的多，例如，使用 avidin CARs 可以結合特定的 ligand，增強 CAR-T 細胞的特異性和活性。

8 利用 anti-FAP CAR-T 細胞消滅纖維母細胞 (fibroblast)

Fibroblast 具有抗原 FAP (fibroblast activation protein)，因此先以 FAP CAR-T 細胞做第一波治療，再輔以第二波 mesothelin CAR-T 細胞治療。此方式可以有有效的治療小鼠胰臟癌，目前在動物實驗上已取得重要成績。⁶⁰

圖十五、Universal CARs系統能靈活調控CARs細胞的活性及專一性⁵⁹



Adapted from: Figure 3, Zhao J, et al. *J Hematol Oncol* 2018;11:132.

CAR, chimeric antigen receptor; scFv, single-chain variable fragment; zipCAR, a CAR consisting of a universal receptor with leucine zipper adaptor; zipFv, a separate scFv with leucine zipper adaptor.

9 在 CAR-T 細胞治療時，同時給予數次的腫瘤抗原刺激，期望延長 CAR-T 細胞的持久性與增加 CAR-T 細胞數量

例如：利用 CARVac (lipid nanoparticle-based RNA vaccine) 來作為 Claudin 6 CAR-T 細胞的刺激加強針，初步在早期臨床試驗取得不錯的成績。

4.4 結論 | Conclusion

目前，研究人員致力於不斷改進 CAR-T 細胞治療，特別是在實體腫瘤治療領域。這包括調整 CAR-T 細胞的設計或給藥途徑，降低脫靶毒性，或是透過合成生物學的方法，藉由創新的受體設計和細胞工程技術，使 CAR-T 細胞治療可以克服複雜的腫瘤微環境，同時開發整合其他治療策略的綜合治療計畫。我們相信，實體腫瘤並非 CAR-T 細胞治療攻不破的高牆，由於 CAR-T 細胞治療領域的不斷發展，新的研究成果和治療進展，有機會在數年內掀起臨床腫瘤治療策略的巨大變化。

參考文獻 | References

01. Ilard R, et al. *Clin Hematol Int* 2022;4:75-88.
02. Lamprecht M, Dansereau C. *Clin J Oncol Nurs* 2019;23:6-12.
03. 蘇啓軒、李嫻萱、許玉娟、姚明、陳佳慧 (2021)。嵌合抗原受體 T 細胞 (CAR-T) 治療的發展與護理。台灣醫學。卷 25，頁 411-416。
04. 陳敏銓、黃采薇、趙子傑、簡淑慧、陳秋慧、陳瑞儀、胡文郁、鄭春秋、周繡玲、許麗珠、楊克平、顧乃平 (2017)。癌症護理學。華杏出版股份有限公司。四版，頁 648。
05. Kymriah 祈萊亞中文仿單。(版號 TWI-240223，出版日期 2023-04-26)。
06. Frey N, Porter D. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:e123-e127.
07. Amini L, et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19:342-355.
08. Hayden PJ, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.
09. Myers RM, et al. *Blood* 2023;141:1251-1264.
10. Vercellino L, et al. *Blood Adv* 2020;4:5607-5615.
11. Schuster SJ, et al. *Lancet Oncol* 2021;22:1403-1415.
12. Scordo M, et al. *Blood Adv* 2023;bloodadvances.2023010302.
13. Fabrizio VA, et al. *Blood Adv* 2022;6:1961-1968.
14. Iacoboni G, et al. *J Clin Oncol* 2023;JCO2301097.
15. Caballero AC, et al. *Front Immunol* 2022;13:904497.
16. Good Z, et al. *Nat Med* 2022;28:1860-1871.
17. Jaeger U, et al. Myc Expression and Tumor-Infiltrating T Cells Are Associated with Response in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel in the Juliet Trial. ASH 2020, Poster 1194.
18. Shouval R, et al. *J Clin Oncol* 2022;40:369-381.
19. Qayed M, et al. *Cytotherapy* 2022;24:869-878.
20. Jain T, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2305-2321.
21. Shahid S, et al. *Transplant Cell Ther* 2022;28:72.e1-e8.
22. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-94353-0>. Accessed 13 September 2023.
23. Howard SC, et al. *N Engl J Med* 2011;364:1844-1854.
24. Yáñez L, et al. *Hemasphere* 2019;3:e186.
25. Schubert ML, et al. *Ann Oncol* 2021;32:34-48.
26. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica* 2020;105:297-316.
27. Jones GL, et al. *Br J Haematol* 2015;169:661-671.
28. Cairo MS, et al. *Br J Haematol* 2010;149:578-586.
29. Morris EC, et al. *Nat Rev Immunol* 2022;22:85-96.
30. Santomaso BD, et al. *J Clin Oncol* 2021;39:3978-3992.
31. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-638.
32. Neill L, et al. *Pract Neurol* 2020;20:285-293.
33. Neelapu SS, et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47-62.
34. Hines MR, et al. *Transplant Cell Ther* 2023;2029:438.e1-e16.
35. Rejeski K, et al. *Blood* 2023;142:865-877.
36. Hill JA, Seo SK. *Blood* 2020;136:925-935.
37. Kansagra AJ, et al. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1868-1880.
38. Hill JA, et al. *Blood Rev* 2019;38:100596.
39. Pulsipher MA, et al. *Blood Cancer Discov* 2022;3:66-81.
40. Kuhn A, et al. *Blood Adv* 2022;6:321-326.
41. Mueller KT, et al. *Clin Cancer Res* 2018;24:6175-6184.
42. Chakraborty R, et al. *Transplant Cell Ther* 2021;27:222-229.
43. Majhail NS, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:348-371.
44. Gu T, et al. *J Zhejiang Univ Sci B* 2022;23:793-811.
45. Cappell KM, Kochenderfer JN. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:359-371.
46. Qi C, et al. *Nat Med* 2022;28:1189-1198.
47. Del Bufalo F, et al. *N Engl J Med* 2023;388:1284-1295.
48. Albelda SM. *Nat Rev Clin Oncol* 2024;21:47-66.
49. Labanieh L, et al. *Nat Biomed Eng* 2018;2:377-391.
50. Flugel CL, et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:49-62.
51. Morgan RA, et al. *Mol Ther* 2010;18:843-51.
52. Weber EW, et al. *Science* 2021;372:eaba1786.
53. Zhang B, et al. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000756.
54. Liu X, et al. *Cancer Res* 2015;75:3596-607.
55. Hamieh M, et al. *Cancer Discov* 2023;13:829-843.
56. Marofi F, et al. *Stem Cell Res Ther* 2021;12:81.
57. Gabrilovich DI, Nagaraj S. *Nat Rev Immunol* 2009;9:162-174.
58. Lin RJ, et al. *Cancer Immunol Res* 2022;10:1069-1083.
59. Zhao J, et al. *J Hematol Oncol* 2018;11:132.
60. Xiao Z, et al. *Nat Commun* 2023;14:5110.

索引 | Index

英文	縮寫	中文	出現頁數
Absolute lymphocyte count	ALC	絕對淋巴細胞計數	10, 19, 20
Acute lymphoblastic leukemia	ALL	急性淋巴性白血病	4–8, 15, 18, 19, 34, 35, 44, 46, 47
Active infection		活性感染	6, 19, 32, 34, 43
Allogeneic hematopoietic cell transplantation	allo-HCT	異體造血幹細胞移植	5–7, 37, 40, 41, 42, 44
American Society for Transplantation and Cellular Therapy	ASTCT	美國移植與細胞治療協會	24, 27, 29, 31, 32
Antigen-negative escape/Antigen escape		抗原陰性逃脫 / 抗原逃脫	6, 47
Apheresis		血球分離術	6, 9, 12
B-cell aplasia		B 細胞再生障礙	43, 44
Bispecific T-cell engagers	BiTEs	雙特异性 T 細胞接合體	52
Bone marrow aplasia		骨髓再生不良	33
Bridging therapy		橋接治療	3, 9, 14–16, 19, 34, 43
British Committee for Standards in Haematology	BCSH	英國血液學標準委員會	23
Carcinoma in situ		原位癌	6
Central nervous system	CNS	中樞神經系統	7, 8, 15
Chimeric antigen receptor T	CAR-T	嵌合抗原受體 T	3–10, 14–16, 18–21, 23–28, 30–36, 38–47, 49–52
Coagulopathy		凝血異常	30, 31, 39
Complete response	CR	完全反應	6, 7
Cornell assessment of pediatric delirium	CAPD	康乃爾小兒譫妄評估	27–30
Creatinine clearance rate	CCr	肌酸酐廓清率	5
Cytokine release syndrome	CRS	細胞激素釋放症候群	4, 5, 14, 19, 20, 23–26, 28–34, 37–41, 43
Cytomegalovirus	CMV	巨細胞病毒	24, 32, 37, 43
Cytopenia		血球低下	14, 15, 19, 30, 31, 33, 34, 36–43, 45, 46
Diffuse large B-cell lymphoma	DLBCL	瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤	5–7, 9, 20, 46
Electrocardiogram	ECG	心電圖	11, 19, 20
Electroencephalogram	EEG	腦波圖	27, 29, 30
Epstein-Barr virus	EBV	EB 病毒	25, 32, 37, 43

英文	縮寫	中文	出現頁數
European Hematology Association	EHA	歐洲血液學協會	5–7, 15, 18–20, 33, 42, 44, 46, 47
European Society for Blood and Marrow Transplantation	EBMT	歐洲血液與骨髓移植學會	5–7, 15, 18–20, 33, 42, 44, 46, 47
Event-free survival	EFS	無事件存活期	8
Extramedullary disease	EMD	骨髓外疾病	8, 15, 47
Follicular lymphoma	FL	濾泡性淋巴瘤	5, 20
Glucose-6-phosphate dehydrogenase	G6PD	葡萄糖 -6- 磷酸鹽去氫酶	23
Graft-versus-host disease	GvHD	移植抗宿主疾病	5, 10, 19, 20, 41, 42
Granulocyte colony-stimulating factor	G-CSF	白血球生長激素	33, 37, 40–42
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	HLH	噬血症候群	29–34, 37–40
Hyperferritinemia		高血鐵蛋白血症	30–32
Hypofibrinogenemia		低纖維蛋白原血症	31, 32, 39
Hypogammaglobulinemia		免疫球蛋白低下	43–46
Immune effector cell-associated encephalopathy	ICE	免疫效應細胞相關腦病變	27–30
Immune effector cell-associated hematotoxicity	ICAHT	免疫效應細胞相關的血球毒性	33–37, 40–42
Immune effector cell-associated HLH-like syndrome	IEC-HS		31–34, 37–39
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	ICANS	免疫效應細胞相關神經毒性症候群	4, 5, 19, 20, 25–31, 39, 41–43, 46
Immune reconstitution inflammatory syndrome		免疫重建發炎症候群	40
Immunoglobulin G	IgG	免疫球蛋白 G	37, 45
Intravenous immunoglobulin	IVIG	靜脈注射免疫球蛋白	45
Lactate dehydrogenase	LDH	乳酸脫氫酶	9, 19, 20, 31, 34, 39
Large B-cell lymphoma	LBCL	大 B 細胞淋巴瘤	7, 35
Leukapheresis		白血球分離術	6, 7, 9, 10, 14, 41, 43
Leukemia-free survival	LFS	無白血病存活期	8
Lumbar puncture	LP	腰椎穿刺術	20, 30
Lymphodepleting chemotherapy	LDC	淋巴細胞清除性化療	5, 9, 14–16, 18–20, 23, 34–36, 47
Macrophage activation syndrome	MAS	巨噬細胞活化症候群	31, 32, 34, 37–39
Mantle cell lymphoma	MCL	被套細胞淋巴瘤	7, 35
Minimal residual disease	MRD	微量殘存疾病	15, 46, 47

英文	縮寫	中文	出現頁數
Multiple myeloma	MM	多發性骨髓瘤	35, 47
Myeloid derived suppressor cell	MDSC	骨髓來源抑制細胞	18, 49, 50
National Cancer Institute	NCI	美國國家癌症研究院	32
National Comprehensive Cancer Network	NCCN	美國國家癌症資訊網	27
Neuroblastoma		神經母細胞瘤	49
Non-melanoma skin cancer		非黑色素瘤皮膚癌	6
Non-Hodgkin lymphoma	NHL	非何杰金氏淋巴瘤	6, 7
Overall survival	OS	總存活期	6–8
Philadelphia-positive	Ph ⁺	費城染色體陽性	7, 8, 15
Platelet	PLT	血小板	9, 11, 26, 33, 41
Positron emission tomography-computed tomography	PET-CT	正子造影 - 電腦斷層掃描	20
Progression-free survival	PFS	無惡化存活期	6, 7
Real-world evidence	RWE	真實世界數據	6, 7
Secondary central nervous system lymphoma	SCNSL	次發性中樞神經系統淋巴瘤	7
Single-chain variable fragment	scFv	單鏈可變片段	50, 52
Transthoracic echocardiography	TTE	經食道心臟超音波	19, 20
Tumor burden		腫瘤負擔	6, 8, 9, 14, 15, 20, 23, 34, 40, 47
Tumor lysis syndrome	TLS	腫瘤溶解症候群	23
Tumor microenvironment	TME	腫瘤微環境	9, 49–52
Tumor-associated antigen	TAA	腫瘤相關抗原	49, 50
Tumor-associated macrophage	TAM	腫瘤相關的巨噬細胞	49, 50
Tumor-specific antigen	TSA	腫瘤特異性抗原	49
Tyrosine kinase inhibitor	TKI	酪胺酸激酶抑制劑	7, 10, 15
Vascular endothelial growth factor	VEGF	血管內皮生長因子	50, 51
Veno-occlusive disease	VOD	靜脈阻塞性疾病	19, 20
Viremia		病毒血症	7

編輯作者群(依姓名筆劃排列)：

王妤文藥師、吳教恩醫師、李依蓉護理師、李思慧醫師、
周書緯醫師、林建廷醫師、陳三奇醫師、鄭兆能醫師、簡聖軒醫師

特別感謝台灣諾華協助印刷

