

雙重免疫治療 (Ipi + Nivo) : 適合哪些癌? 副作用是不是真的更兇?

Dual immune checkpoint blockade (ipilimumab + nivolumab): indications and toxicity

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期: 2026/05/11 · 最後更新: 2026/05/11 · 審稿: 林協霆 (2026/05/11) · 主題: 雙重免疫檢查點抑制劑治療 (Dual checkpoint inhibitor therapy)

DOI: 10.5281/zenodo.20115038 · 此版本 10.5281/zenodo.20115039 · <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/dual-checkpoint-ipi-nivo>

摘要 · ABSTRACT

雙重免疫 (ipilimumab + nivolumab) 在黑色素瘤、惡性肋膜間皮瘤、肝癌、轉移性 NSCLC 與術前 NSCLC 都已有 phase III 證據; 本文整理適應症、 \geq G3 免疫相關不良反應比率 (雙免疫 55–60% vs. 單藥 PD-1 約 10–15%)、何時不該用、以及 LAG-3 + PD-1 (relatlimab + nivolumab) 這條新組合。

雙重免疫檢查點抑制劑 (dual immune checkpoint blockade) 指的是同時阻斷兩個免疫煞車點, 最經典的組合是 ipilimumab (anti-CTLA-4) + nivolumab (anti-PD-1), 在晚期黑色素瘤可把 10 年總存活率推到三組中最高, mOS 達到 71.9 個月, 並陸續在轉移性非小細胞肺癌、惡性肋膜間皮瘤、術前 NSCLC、晚期肝癌 (HIMALAYA: tremelimumab + durvalumab 為同類概念) 取得 phase III 證據; 2022 年起 LAG-3 + PD-1 的 relatlimab + nivolumab 也加入這個家族。本文用一張比較表、一個 Steps 流程, 整理「哪些癌真的能拿到雙免疫紅利、 \geq G3 免疫相關不良反應到底比單藥高多少、哪些病人千萬別用」。

閱讀對象

本文設定讀者為: (1) 正在被建議「ipi + nivo」或「LAG-3 + PD-1」組合的病友與家屬, 想知道副作用是否承受得住; (2) 同業與住院醫師, 想快速回顧目前 phase III 雙免疫的適應症與毒性比較。實際用藥決策請務必與主治醫師討論。



為什麼要把兩個免疫煞車一起踩?

T 細胞活化分兩階段, 雙免疫就是把這兩個煞車一起放開:

- **CTLA-4** (ipilimumab、tremelimumab 阻斷): T 細胞在淋巴結內被抗原呈現細胞活化的「priming phase」, 是早期把關。

- **PD-1 / PD-L1** (nivolumab、pembrolizumab、durvalumab 阻斷) : T 細胞抵達腫瘤後的「effector phase」，是被腫瘤利用來逃逸的後期把關。
- **LAG-3** (relatlimab 阻斷) : 另一個 T 細胞耗竭 (exhaustion) 標誌，與 PD-1 互相加強。阻斷 LAG-3 可恢復腫瘤浸潤淋巴球功能。

把作用點不同的兩個機轉一起用，理論上可以擴大反應族群 (增加 ORR) 與延長反應持久度 (mDOR)，代價是免疫相關不良反應 (irAE) 的頻率與嚴重度同步上升。

一句話記法

單藥 anti-PD-1 是「在腫瘤現場放鬆煞車」；ipi + nivo 是「連源頭也一起鬆」；relatlimab + nivolumab 是「另一個耗竭路徑也鬆」。

一張表看完目前 phase III 雙免疫適應症

下表整理目前最常被引用的雙免疫 phase III 試驗。**跨試驗比較有限制**，僅供概念性對照。

試驗	癌別	設計 / 對照	n	mOS (雙免疫 vs. 對照)	≥G3 治療相關 AE
CheckMate-067	晚期黑色素瘤一線	Ipi + nivo vs. nivo vs. ipi	945	72.1 vs. 36.9 vs. 19.9 個月 (10 年追蹤)	雙：55–60% / nivo：21% / ipi：28%
CheckMate-227 Part 1	轉移性 NSCLC 一線 (PD-L1 ≥ 1%)	Ipi + nivo vs. 化療	1166 (總)	17.1 vs. 14.9 個月 (HR 0.79)	雙：32.8% / 化療：36.0%
CheckMate-9LA	轉移性 NSCLC 一線 (不分 PD-L1)	Ipi + nivo + 2 週期化療 vs. 化療 4 週期	719	14.1 vs. 10.7 個月 (HR 0.69)	雙加化：47% / 化療：38%
CheckMate-743	不可切除惡性肋膜間皮瘤一線	Ipi + nivo vs. 化療	605	18.1 vs. 14.1 個月 (HR 0.74)	雙：30% / 化療：32%
HIMALAYA	不可切除晚期肝細胞癌一線	STRIDE (tremelimumab 1 劑 + durvalumab) vs. sorafenib	1171	16.4 vs. 13.8 個月 (HR 0.78)	雙：25.8% / sorafenib：36.9%
CheckMate-816	可切除 NSCLC (IB–IIIA) 術前	Ipi 已退出此試驗；nivo + 化療 vs. 化療	358	EFS 31.6 vs. 20.8 個月 (HR 0.63)；pCR 24% vs. 2.2%	nivo + 化療：33.5% / 化療：36.9%
RELATIVITY-047	晚期黑色素瘤一線	Relatlimab + nivolumab vs. nivolumab	714	mPFS 10.1 vs. 4.6 個月 (HR 0.75)	雙 (LAG-3 + PD-1)：18.9% / nivo：9.7%

跨試驗比較的限制

上表的 ≥G3 治療相關不良反應比例來自各試驗主分析報告，但族群 (PD-L1、共病、年齡)、評估準則、追蹤時間都不一致。例如 CheckMate-067 的雙免疫 ≥G3 比率 (55–60%) 顯著高於 NSCLC 的 CheckMate-227 (32.8%)，原因之一是黑色素瘤族群普遍較年輕、追蹤較長，會累積更多 late-onset irAE。請勿用這張表直接比較「哪個雙免疫毒性最低」。

CheckMate-816：術前 NSCLC 為什麼沒放 ipilimumab？

CheckMate-816 是切得掉 NSCLC (stage IB–IIIA) 術前輔助治療的 phase III，最終定案的方案是 nivolumab 單藥 + 化療——不是 ipi + nivo。原因是：(1) 早期病人開刀後仍可治癒，承擔雙免疫的 ≥G3 irAE 風險不划算；(2) 術前用免疫治療最怕「irAE 拖到開刀時間」，加 ipilimumab 會把這個風

險放大。最後 nivo + 化療在 pCR 從 2.2% 拉到 24%、EFS 中位數從 20.8 延長到 31.6 個月 (HR 0.63)，副作用又沒比單純化療更高。這個案例提醒我們，雙免疫不是「加越多越好」，而是要找到風險效益最大的場域。

適合用雙免疫的病人長什麼樣？

第一步：確認癌別有 phase III 證據

目前同儕審查的 phase III 證據集中在：晚期黑色素瘤（一線、含腦轉移）、轉移性非小細胞肺癌（CheckMate-227、CheckMate-9LA）、不可切除惡性肋膜間皮瘤（一線）、晚期肝細胞癌（HIMALAYA：tremelimumab + durvalumab 為同類概念）、以及晚期黑色素瘤的 LAG-3 + PD-1（relatlimab + nivolumab）。不在這個清單內的癌別（如腎細胞癌的 CheckMate-214）也有 phase III 證據；但離這些清單越遠、證據等級越低、就越不該『搶用』雙免疫。

第二步：確認體能與器官功能可承受

ECOG PS 0-1 是大部分試驗的納入門檻。PS 2 以上、近期住院、嚴重感染或活動性結核病的病人，雙免疫的風險收益比明顯下降。肝、腎、心、肺功能要先評估；既存的肺纖維化、間質性肺病史是 anti-PD-1 與 anti-CTLA-4 的高風險警訊。

第三步：排除自體免疫疾病活動期與器官移植

活動性自體免疫疾病（紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎需高劑量類固醇控制、發炎性腸道疾病）與實體器官移植受贈者是雙免疫的相對／絕對禁忌；後者啟動雙免疫後排斥率高達 40-50%、且可能在數天內致命。

第四步：與病人討論毒性脈絡

雙免疫的 irAE 大多前 12 週發生，但晚發 irAE（停藥後數月）也不少見。治療前要與病人約定「腹瀉超過 24 小時、新發呼吸喘、皮疹擴大、嚴重疲倦或內分泌症狀」就立刻聯絡團隊。先發給病人毒性日記、衛教手冊與緊急聯絡卡，是降低嚴重 irAE 風險的關鍵手段。

適應症（目前已核准或試驗證據明確）

- 晚期黑色素瘤一線：ipilimumab + nivolumab；LAG-3 + PD-1（relatlimab + nivolumab）為近年新增選項。
- 轉移性非小細胞肺癌一線：ipilimumab + nivolumab ± 2 週期化療；不分 PD-L1 表現。
- 不可切除惡性肋膜間皮瘤一線：ipilimumab + nivolumab，特別是非上皮型（non-epithelioid）獲益較大。
- 不可切除晚期肝細胞癌一線：STRIDE（tremelimumab 單次 priming + durvalumab）為 anti-CTLA-4/PD-L1 概念之雙免疫。
- 晚期腎細胞癌中高風險族群一線：ipilimumab + nivolumab（CheckMate-214）。
- dMMR / MSI-H 轉移性大腸癌一線：ipilimumab + nivolumab（CheckMate-8HW），可作為單藥免疫療法的進階選項。

絕對與相對禁忌症

- **絕對禁忌**：實體器官移植受贈者、活動性嚴重自體免疫疾病、活動性肝炎（HIMALAYA 等試驗有納入 viral hepatitis 但需穩定）、藥物嚴重過敏史。
- **高風險謹慎**：間質性肺病史、神經肌肉自體免疫疾病（重症肌無力、Guillain-Barré 病史）、嚴重內分泌疾病、ECOG PS \geq 2、年齡 \geq 75 歲且有多重共病。
- **妊娠 / 授乳**：兩種藥都應避免，建議治療期間與停藥後 5 個月內採取有效避孕。
- **慢性類固醇 \geq 10 mg prednisone 等效劑量**：會抵銷免疫治療效益，需先嘗試減量。

副作用 / 不良反應：到底比單藥嚴重多少？

發生比例（依 CheckMate-067 黑色素瘤）

- 任何級別治療相關 AE：雙免疫 96%、nivolumab 單藥 86%、ipilimumab 單藥 86%。
- 第 3 級以上治療相關 AE：雙免疫約 55–60%、nivolumab 單藥 21%、ipilimumab 單藥 28%。
- 因 AE 永久停藥：雙免疫約 39%、nivolumab 單藥約 12%、ipilimumab 單藥約 16%。
- 治療相關死亡：雙免疫約 0.4–1%（多為大腸炎、肺炎、心肌炎、肝炎）。

NSCLC 族群（CheckMate-227 / 9LA）的 \geq G3 治療相關 AE 約 32–47%，明顯低於黑色素瘤族群，部分原因是 NSCLC 試驗的 ipilimumab 劑量較低（1 mg/kg q6w，黑色素瘤是 3 mg/kg q3w \times 4）。

常見免疫相關不良反應與處置

- **皮膚**：皮疹、白斑、搔癢；保濕、外用類固醇、嚴重時口服類固醇。
- **腸胃**：腹瀉、大腸炎；G2 以上即考慮類固醇 1 mg/kg/day，G3 以上需停藥 + IV methylprednisolone + 必要時 infliximab 或 vedolizumab。
- **肝臟**：AST/ALT 上升、自體免疫肝炎；G3 以上停藥 + 類固醇，難治者加 MMF。
- **肺臟**：肺炎；新發喘、咳嗽、低血氧 \rightarrow 立刻 CT、停藥、類固醇。
- **內分泌**：甲狀腺（最常見，30–40%）、垂體炎（雙免疫獨特，5–10%）、腎上腺功能不全、第 1 型糖尿病；多數需終身荷爾蒙替代。
- **心臟**：心肌炎罕見但致命（ $<$ 1%，雙免疫死亡率可達 50%）。新發胸痛、心律不整、troponin 上升 \rightarrow 立刻停藥、入院。
- **神經**：腦炎、重症肌無力、Guillain-Barré；雙免疫風險高於單藥。

嚴重 irAE 必須當作急診處理

雙免疫的嚴重 irAE (\geq G3) 發生率在黑色素瘤族群高達 55–60%，且**初期症狀經常被誤認為感冒、腸胃炎或一般疲倦**。任何「治療後新發、無法用其他原因解釋」的腹瀉、呼吸喘、胸痛、嚴重頭痛、皮疹擴大、新發肌無力或意識改變，都應該在 24 小時內回診、抽 CBC + 肝腎功能 + 甲狀腺 + cortisol + troponin。延誤 48–72 小時治療的心肌炎、肺炎、大腸炎、腦炎，死亡率將明顯上升。

Relatlimab + nivolumab : 較低毒性的「第三條雙免疫路」

RELATIVITY-047 (NEJM 2022, n = 714) 是黑色素瘤一線把 LAG-3 + PD-1 與單藥 nivolumab 比較的 phase III : mPFS 10.1 vs. 4.6 個月 (HR 0.75, 95% CI 0.62–0.92) , ORR 43% vs. 33%。最關鍵的是毒性：第 3 級以上治療相關 AE 約 18.9%，遠低於 ipi + nivo 的 55%；治療相關死亡 0.8%、停藥率 14.6%。

這讓 relatlimab + nivolumab 成為「想要雙免疫的擴大反應、但 ipi 風險太高」族群的選項；但目前 mOS 對比 ipi + nivo 的直接 head-to-head 證據尚未成熟，因此 NCCN 仍把 ipi + nivo 與 LAG-3 + PD-1 並列為一線選項。

對病人與家屬的實務建議

第一次治療前，先把「緊急聯絡卡」拿到手

多數醫學中心會發給雙免疫病人一張卡，上面寫「我正在接受免疫治療，若我有 X 症狀，請通知 Y 團隊」。在急診、外院、旅行時這張卡可以避免被誤治（例如把免疫性大腸炎當成一般腸胃炎處理）。

抽血追蹤要規律

雙免疫期間建議每次回診都檢驗 CBC、肝腎功能、甲狀腺 (TSH/FT4)、電解質；前 3 個月每 3 週一次。新症狀就加抽 cortisol、ACTH、troponin、CK、amylase / lipase。

與主治醫師討論時可帶的問題清單

1. 我這個癌別有 phase III 證據支持雙免疫嗎？對應的試驗叫什麼？
2. 我的 PD-L1 表現、共病、體能狀態適合哪一種組合？ipi + nivo、relatlimab + nivolumab、或加化療？
3. 我有沒有自體免疫疾病或器官移植史？這會不會讓我不能用？
4. 預期最常見的副作用有哪些？哪些需要立刻打電話、哪些可以等下次回診？
5. 預期療程多長？什麼時候會做療效評估？沒效時下一步是什麼？
6. 一旦發生嚴重 irAE，需要永久停藥嗎？停藥後反應還能維持嗎？



參考文獻

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. **Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma** (CheckMate-067). *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. **Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma** (CheckMate-067, 10-year update). *J Clin Oncol.* 2022;40(2):127-137. doi:10.1200/JCO.21.02229

3. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. **First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate-9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial.** *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211. [doi:10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
4. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. **First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate-743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.** *Lancet.* 2021;397(10272):375-386. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8)
5. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. **Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma (RELATIVITY-047).** *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34. [doi:10.1056/NEJMoa2109970](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109970)
6. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. **Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA).** *NEJM Evid.* 2022;1(8):EVIDoa2100070. [doi:10.1056/EVIDoa2100070](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070)
7. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. **Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer (CheckMate-816).** *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985. [doi:10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170)

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)；本文 7 篇主要試驗 DOI 已通過 `audit:doi` 驗證。

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/dual-checkpoint-ipi-nivo>

CITATION 林協霆. 雙重免疫治療 (Ipi + Nivo)：適合哪些癌？副作用是不是真的更兇？. 林協霆·臨床筆記. 2026/05/11. [doi:10.5281/zenodo.20115038](https://doi.org/10.5281/zenodo.20115038)

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。