

酪胺酸激酶抑制劑於放射性碘難治分化型 甲狀腺癌治療手冊

TKI RAI-Refractory DTC Treatment Booklet

GlobalMedNews
全球醫藥新知

This publication is sponsored by Eisai Taiwan Inc. as a service to the medical profession. No responsibility is assumed by GlobalMedNews, its licensors or associates, for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. Although advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer. Produced by GlobalMedNews ©2019 GlobalMedNews.

第三章

酪胺酸激酶抑制劑 主要副作用及處理方式

第三章、酪胺酸激酶抑制劑主要副作用及處理方式

3.1 腸胃道相關副作用

張義芳

臺北馬偕紀念醫院血液暨腫瘤科

使用標靶藥物 TKI 治療癌症的趨勢正迅速興起，並開創了癌症個人化醫學的新時代。然而隨著嶄新治療藥物的使用，臨床上也需要建立密切監測及主動管理潛在的不良反應。本章節將簡要綜述介紹治療 rrDTC 之 TKI 的不良反應、其可能機轉以及臨床處理方式。不良反應包括高血壓、腸胃道症狀、腎功能障礙、疲憊感 (Fatigue) 以及皮膚或黏膜相關等問題。希望本文內容有助於提高病患的藥物治療配合度，並減低因為不良反應導致調降劑量、短暫使用中斷、甚至停用藥物的情況。以期最大化幫助病患接受 TKI 的治療並改善病患的生活品質。

3.1.1 口腔炎

口腔炎是指口腔黏膜因發炎而導致潰瘍疼痛的一種病情，常影響進食、言語、甚至張口¹。放射性碘難治的甲狀腺癌患者，使用 TKI 治療有 23%-36% 的比例發生口腔炎²。大部分的口腔炎都只是輕微症狀 (等級 ≤ 2)，只有少數的 TKI 使用者會產生較嚴重的口腔炎 ($\leq 4\%$)²⁻⁵。

當發生口腔炎時，患者必須要避免薄荷口味的牙膏、含酒精的漱口水與禁止過於酸辣的食物，以免讓口腔發炎惡化。口腔炎的預防勝於治療，保持良好的口腔衛生就是預防的第一步。而使用 TKI 治療前，建議先會診牙科醫師診斷口腔健康情況，以及使用軟毛牙刷、含氟牙膏、與清理牙結石。另外治療期間避免進行牙齒美白。假若口腔炎的潰瘍非常疼痛，可使用局部麻醉劑利多卡因 (lidocaine) 或含類固醇軟膏，可幫助控制潰瘍造成的疼痛^{2,6-9}。

當口腔癌炎嚴重程度大於等於 3 級時，就必須減低藥物的劑量或暫時中斷 TKI 的使用¹⁰。

表 1、口腔炎的程度判斷與處置¹⁰

不良反應	CTCAE與CTCAE (v3.0)等級	處置
口腔炎	1 口腔黏膜有紅斑但症狀輕微，可正常進食。	<ul style="list-style-type: none"> ● 不須改變藥物 ● 建議患者避免惡化口腔炎的食物跟牙膏
	2 有片狀潰瘍發生，雖有不舒服症狀，但仍可進食跟吞嚥。	<ul style="list-style-type: none"> ● 使用局部止痛藥跟類固醇抗發炎 ● 仍可繼續服用 TKI
	3 潰瘍開始有融合情況，會流血，症狀與疼痛加重，進食受到影響，常常進食量不足。	<ul style="list-style-type: none"> ● 暫停服用 TKI 直到恢復到小於等於等級 2
	4 組織壞死產生，明顯自發性流血，甚至生命受危。	<ul style="list-style-type: none"> ● 停止服用 TKI

CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events

3.1.2 噁心

服用抗癌藥物所引起的噁心嘔吐會影響患者生活的品質，產生如：脫水、代謝失調、營養流失、食慾降低等多種狀況，因而導致降低了患者藥物使用的順服性。噁心與嘔吐症狀間雖有相關性，但是由各別不同的機轉引發^{11,12}。服用 TKI 常引起噁心嘔吐，但其嚴重程度低於其他化學藥物。TKI 的噁心發生率大約為 21% 至 73%¹³，而有 16% 至 24% 的使用者會產生嘔吐¹⁴。TKI 誘發噁心嘔吐的詳細機轉並不完全清楚，有研究發現，TKI 造成腸胃道黏膜受損，是可能引起噁心嘔吐的原因^{15,16}。

治療因 TKI 引起的噁心嘔吐時，必須先排除一些其它可能的潛伏原因。藥物部分參考 NCCN 的建議，根據情況使用血清素拮抗劑 (type three 5-hydroxytryptamine, 5-HT3 receptor antagonists)、神經激肽受體拮抗劑 (neurokinin-1, NK-1 receptor antagonists)、或一般止吐劑如 prochlorperazine 與 metoclopramide¹⁷。

表 1、噁心與嘔吐之分級與處置¹⁸

不良反應	CTCAE與CTCAE (v3.0)等級	處置
腹瀉 / 嘔吐	1 沒有食慾 / 24小時1次嘔吐	<ul style="list-style-type: none"> ● 不需調整劑量 / 不需調整劑量
	2 進食量減少但沒有體重減輕，脫水，營養不良等情況 / 24小時2至5次嘔吐	<ul style="list-style-type: none"> ● 不需調整劑量，症狀治療 / 不需調整劑量，症狀治療
	3 進食量跟水分都不夠，需要管灌飲食、靜脈液體注射，甚至提供全靜脈營養 / 24小時嘔吐≥6次且需要靜脈液體注射，甚至提供全靜脈營養	<ul style="list-style-type: none"> ● 暫停藥物直到噁心回復到≤1等級 ● 暫停藥物直到嘔吐回復到≤1等級 ● 治療控制噁心嘔吐症狀以及其所導致的脫水、營養不良等情況。
	4 危及生命	<ul style="list-style-type: none"> ● 永久停用 TKI

3.1.3 腹瀉

腹瀉是使用 TKI 治療時常見的副作用之一，其發生率約為 45% 至 74%。其中 Lenvatinib 與 Sorafenib 分別有 8% 和 5.3% 的比例可引起嚴重腹瀉 (\geq 等級 3)¹⁹。TKI 造成腹瀉的機制仍不完全清楚，可能的原因包括：抑制腸道血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、或因脫靶效應抑制血小板衍生長因子受體 (PDGFR)、幹細胞生長因子受體 (c-KIT)、FMS 樣酪胺酸激酶 (FLT-3) 等之受體型酪胺酸激酶 (RTK)，而造成腹瀉症狀。抑制 VEGFR 還可能導致腸黏膜變化，形成血流小擾動，造成類似於缺血和缺氧的代謝變化並導致發炎及腹瀉。除此之外，脫靶抑制 c-KIT 下，可能影響控制腸道平滑肌起搏功能的卡式間質細胞 (Cajal cell)，導致細菌過度生長與腹瀉²⁰⁻²³。

腹瀉除了對於患者的生活品質有相當的影響，並可能導致水和電解質失衡、腎功能不全、QT 間隔延長等嚴重後果，因此應儘早進行預防治療教育，讓患者了解並記錄嚴重腹瀉的發生率、嚴重程度及任何伴隨的症狀，以避免食用可能加重腹瀉的食物，並於症狀嚴重時能即時聯繫醫療團隊。

一旦出現腹瀉，患者可先於家中補充水分與電解質並使用抗腹瀉劑如，洛佩醯胺 (Loperamide)。腹瀉發生時可先服用 4 mg loperamide，之後每四小時使用 2 mg，直到腹瀉停止，而每天總量建議不超過 16 mg。其他藥物如狄芬諾西萊 (diphenoxylate)/阿托平 (atropine)、含鴉片類制劑與可待因 (codeine) 等也可考慮用於控制腹瀉。吸附劑 (adsorbent) 如白陶土 (Kaolin/Pectin)、蒙脫石粉 (Dioctahedral Smectite)，可吸附消化道中的消化液改善腹瀉情形。

此外，益生菌 (probiotics) 可用來維持腸道內正常菌叢，並抑制致病菌叢的生長而改善腹瀉症狀。若腹瀉在 48 小時後仍持續惡化，則需考慮住院治療，並於必要時會診腸胃科醫師，以排除其他可能導致腹瀉的因素。病患若曾有嚴重的腹瀉副作用 (\geq 等級 3)，則應考慮減低藥物劑量，甚至停用²⁴⁻²⁶。

表 1、腹瀉程度評估以及處置方式²⁶。

不良反應	CTCAE與CTCAE (v4.03)等級	處置
腹瀉	1 與基本次數相比，大便次數增加至每天 < 4 次	<ul style="list-style-type: none"> ● 無須改變 TKI 劑量 ● 用藥 (如：loperamide) 以及教育病人腹瀉的基本處理
	2 與基本次數相比，大便次數增加每天 4 至 6 次；日常生活活動不受限	<ul style="list-style-type: none"> ● 無須改變 TKI 劑量 ● 確認病人對非處方止瀉藥的順服性，考慮開處方 (二線) 用藥
	3 與基本次數相比，大便次數增加每天 ≥ 7 次；自理性日常生活活動受限，需要住院治療	<ul style="list-style-type: none"> ● 暫停 TKI 直至腹瀉降至等級 ≤ 1 ● 確認病人對非處方止瀉藥的順服性，考慮開處方 (二線) 用藥
	4 危及生命，需要緊急處置	<ul style="list-style-type: none"> ● 永久停用 TKI

參考文獻

01. Eisen T, Sternberg CN, Robert C, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104:93-113.
02. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Lebouleux S, Schlumberger M. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocrine-related cancer* 2018;25:R209-R23.
03. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;372:621-30.
04. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clinical Cancer Research* 2016;22:44-53.
05. Berdelou A, Borget I, Godbert Y, et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid cancer in real-life practice. *Thyroid* 2018;28:72-8.
06. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18:654-62.
07. Aw DCW, Tan EH, Chin TM, Lim HL, Lee HY, Soo RA. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor - related cutaneous and gastrointestinal toxicities. *Asia - Pacific Journal of Clinical Oncology* 2018;14:23-31.
08. Cohen RB, Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: management of treatment-related toxicities. *Investigational new drugs* 2012;30:2066-79.
09. Pilotte AP, Hohos MB, Polson KM, Huftalen TM, Treister N. Managing stomatitis in patients treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clinical journal of oncology nursing* 2011;15.
10. Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Seminars in oncology*; 2018: Elsevier.

11. Singh P, Yoon SS, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2016;9:98-112.
12. Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001;120:263-86.
13. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocrine-related cancer* 2018;25:R209-R23.
14. Naglieri E. Management of toxicity in patients treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI). *European Journal of Cancer Supplements* 2008;6:42-5.
15. Rasmussen AR, Viby N-E, Hare KJ, et al. The intestinotrophic peptide, GLP-2, counteracts the gastrointestinal atrophy in mice induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor, erlotinib, and cisplatin. *Digestive diseases and sciences* 2010;55:2785-96.
16. Yusta B, Holland D, Koehler JA, et al. ErbB signaling is required for the proliferative actions of GLP-2 in the murine gut. *Gastroenterology* 2009;137:986-96.
17. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Antiemesis. 2014. Verfügbar unter: www.nccn.org, letzter Zugriff 2015;24.
18. Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Seminars in oncology*; 2018: Elsevier.
19. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocrine-related cancer* 2018;25:R209-R23.
20. Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Supplements* 2013;11:172.
21. Fan L, Iseki S. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in the endocrine glands of the rat. *Archives of histology and cytology* 1998;61:17-28.
22. Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sendler A, Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2006;64:1295-8.
23. Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol* 2006;68:307-43.
24. Hirsh V, Blais N, Burkes R, Verma S, Croitoru K. Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Current oncology* 2014;21:329.
25. Grande E, Kreissl MC, Filetti S, et al. Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event management strategies. *Advances in therapy* 2013;30:945-66.
26. Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Seminars in oncology* 2018;46:57.

3.2 體重下降

張義芳

臺北馬偕紀念醫院血液暨腫瘤科

大約有 30-80% 的癌症病患發生體重流失的情況，其嚴重程度與發生率跟癌症種類有關係¹。就癌症病患而言，體重流失的成因可能是癌症本身或是因為抗癌治療的過程所造成。無論癌症治療前後所造成的體重流失，都是預後不佳的因子²。而使用 TKI，尤其包含抑制血管新生作用的藥物，皆會引起前述食慾不振、噁心嘔吐、腹瀉、與口腔炎等不良反應，導致降低食慾與養分吸收，因此造成體重流失³。另外，抑制血管新生也會妨礙脂肪新生，而減緩體重的增加⁴⁻⁷。

使用 TKI 導致體重流失的處置，目前尚未有文獻提供明確的參考，但可以透過降低藥物劑量，或營養師的介入處置以減緩體重流失⁸。常用的黃體素藥物 (megestrol acetate) 可增加患者的食慾^{9,10}。除此之外，有系統地評估患者是否有導致體重流失的其他原因，以及改善影響進食或營養耗損的症狀也都非常重要。然而若患者情況持續無法改善時，也可採取管灌食物或全靜脈營養 (total parenteral nutrition, TPN)。

表 1、體重流失的評估以及處置方式¹¹

不良反應	CTCAE與CTCAE (v5.0)等級	處置
體重流失	1 體重減少原先的 5 to <10%	●無需額外處置
	2 體重減少原先的 10 - <20%	●需要額外營養支持
	3 體重減少大於等於原先的 20%	●管灌食物或 TPN 靜脈注射

參考文獻

1. DEWYS W. PROGNOSTIC EFFECT OF WEIGHT LOSS PRIOR TO CHEMOTHERAPY IN CANCER PATIENTS. 1980.
2. Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction. *J Clin Oncol* 2010;28:4376-83.
3. Eskens FA, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. *European journal of cancer* 2006;42:3127-39.
4. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nature reviews Drug discovery* 2010;9:107.
5. Voros G, Maquoi E, Demeulemeester D, Clerx N, Collen Ds, Lijnen HR. Modulation of angiogenesis during adipose tissue development in murine models of obesity. *Endocrinology* 2005;146:4545-54.
6. Claffey KP, Wilkison W, Spiegelman B. Vascular endothelial growth factor. Regulation by cell differentiation and activated second messenger pathways. *Journal of Biological Chemistry* 1992;267:16317-22.
7. Soukas A, Socci ND, Saatkamp BD, Novelli S, Friedman JM. Distinct transcriptional profiles of adipogenesis in vivo and in vitro. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:34167-74.
8. Yang Y-C, Lee M-S, Cheng H-L, Chou H-Y, Chan L-C. More Frequent Nutrition Counseling Limits Weight Loss and Improves Energy Intake During Oncology Management: A Longitudinal Inpatient Study in Taiwan. *Nutrition and cancer* 2019;71:452-60.
9. Garcia JM, Shamliyan TA. Off-Label Megestrol in Patients with Anorexia-Cachexia Syndrome Associated with Malignancy and Its Treatments. *The American journal of medicine* 2018;131:623-9. e1.
10. Ruiz - García V, López - Briz E, Carbonell - Sanchis R, Bort - Martí S, González - Perales JL. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2018;9:444-52.
11. Program NCICTE. Common Terminology Criteria for Adverse Events:(CTCAE): Cancer Therapy Evaluation Program; 2003.

3.3 疲憊與無力

張義芳

臺北馬偕紀念醫院血液暨腫瘤科

疲憊感的成因包括癌症本身帶給病患的症狀與服用 TKI 所導致的不良反應、或一些病情的徵候，如甲狀腺功能低下、貧血、憂鬱、睡眠障礙與疼痛。不同種類的 TKI 引起疲憊感的發生率各有不同，如 lenvatinib 為 59% 和 sorafenib 為 50%。其中嚴重疲憊感 (≥第三級) 的發生率為 lenvatinib 的 10% 與 sorafenib 的 6%¹。疲憊感可造成癌症患者的沮喪情緒以及身體或認知的倦怠或耗盡，因而顯著降低生活品質²。

癌因性疲憊症的定義為：與癌症或癌症治療相關，產生與近期身體活動量不成比例之疲憊感，且具有持續、令人感到不適、主觀特性、並足以影響正常的生活，所以使用 TKI 造成的疲憊症也符合此定義。其治療處置方式包括非藥物部分，如運動、認知行為治療、睡眠衛生、營養處置、與相關輔助療法；以及藥物治療部分，如精神刺激藥物、類固醇藥物、黃耆多醣體注射藥物與蔘類等³。

疲憊感發生原因複雜，所以治療疲憊感非常困難。然而治療疲憊的第一步為緩解可能造成疲憊的症狀，如貧血、甲狀腺功能低落、睡眠品質不佳與憂鬱情緒等。尤其治療甲狀腺癌的患者，必須在使用 TKI 前檢查甲狀腺基本功能，並在治療過程中進行常規性的監測追蹤^{4,5}。而若服用 TKI 後，出現中度以上的疲憊感時，應考慮降低 TKI 的劑量、調整至服藥時間至下午或甚至停藥⁶。

表 1、疲憊的症狀評估與處置⁶。

不良反應	CTCAE與CTCAE (v3.0)等級	處置
腹瀉	1 輕微疲憊感，但絲毫不影響日常生活	<ul style="list-style-type: none"> ● 無需特別處置，可與患者討論是否需要支持性照顧 ● 檢查 TSH 與血色素
	2 中度疲憊感，對部分的日常作息的活動感覺有困難做到。	<ul style="list-style-type: none"> ● 進一步與患者討論支持性照顧 ● 考慮劑量調整 ● 檢查 TSH 與血色素
	3 嚴重的疲憊感影響到日常生活作息	<ul style="list-style-type: none"> ● 中斷藥物劑量 ● 支持性治療 ● 檢查 TSH 跟血色素
	4 失能 (Disabling)	<ul style="list-style-type: none"> ● 停止藥物治療 ● 支持性治療 ● 檢查 TSH 跟血色素

參考文獻

01. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocrine-related cancer* 2018;25:R209-R23.
02. Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening. *Thoracic surgery clinics* 2015;25:185-97.
03. 謝瑞坤、孫秀卿 (2018)《癌因性疲憊症之臨床治療指引》。台北：台灣腫瘤護理學會、台灣癌症安寧緩和醫學會
04. Eisen T, Sternberg CN, Robert C, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104:93-113.
05. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:2692-9.
06. Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Seminars in oncology*; 2018; 46:57-64.

3.4 高血壓

張義芳

臺北馬偕紀念醫院血液暨腫瘤科

根據文獻指出，罹患放射性碘難治甲狀腺癌的患者，服用 TKI 後，高血壓的不良反應發生率在 32% 至 69% 之間，而大於等於第三級的高血壓不良反應率在 3%-42%，其中 lenvatinib 最容易產生高血壓的不良反應¹⁻⁵。TKI 導致高血壓的成因目前尚未明朗，但有研究發現可能與抑制血管新生的作用有關。主要是抑制血管內皮生長因子的路徑，影響了血管內膜功能導致一氧化氮 (nitric oxide) 的量下降⁶⁻⁸。

使用具有抑制血管內皮生長因子性質的 TKI 前，建議能先檢查心臟左心室功能，爾後每三個月追蹤一次。開始使用此類藥物後，能全天候 24 小時監測血壓，方能儘早注意到高血壓不良反應的出現，並及時處理控制血壓，以避免嚴重的併發症發生。當收縮血壓 ≥ 140 mmHg 或舒張血壓 > 90 mmHg 時，表示應使用降血壓藥物⁹⁻¹²。

降血壓藥物可以選擇血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors)，血管張力素 II 型受體拮抗劑 (angiotensin II receptor blockers)，非二氫吡啶鈣離子通道阻斷劑 (non-dihydropyridine calcium channel blockers)，乙型交感神經受體阻斷劑 (β -adrenoceptor blockers)。若使用利尿劑時，要監測電解質不平衡與是否有脫水的問題。實務上可以單用藥物，也可以將藥物合併使用以積極的控制不良反應高血壓，避免後續嚴重的併發症^{5,6,13}。

表 1、高血壓等級與處置^{14,15}

不良反應	CTCAE與CTCAE (v3.0)等級	處置
腹瀉	1 收縮血壓 120 - 139 mm Hg 或 舒張血壓 80 - 89 mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> 不需要介入處理 不需要調整 TKI 劑量
	2 如先前無高血壓病史： 收縮血壓 140-159 mm Hg 或 舒張血壓 90 - 99 mm，需要介入處置。 以下情況需藥物治療： 持續 (≥ 24 小時) 增加 >20 mm Hg 舒張血壓， 或血壓 $>140/90$ ；開始單一藥物治療。	<ul style="list-style-type: none"> 除非服用高血壓藥無效，否則無須調整 TKI 劑量
	3 收縮血壓 ≥ 160 mm Hg 或 舒張血壓 ≥ 100 mm Hg： 需單一藥物治療或超過一種以上的藥物治療	<ul style="list-style-type: none"> 暫停使用 TKI 直到血壓恢復至等級 2 以下
	4 危及生命 (如高血壓危像、惡性高血壓、短暫或永久的腦神經損傷)，需要緊急處理。	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 TKI 會診心臟內科醫師

參考文獻

01. Wirth L, Tahara M, Robinson B, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 study of (E7080) Lenvatinib in differentiated cancer of thyroid (select). *Annals of Oncology* 2014;25:iv353-iv4.
02. Yang X, Pan X, Cheng X, Kuang Y, Cheng Y. Risk of hypertension with sorafenib use in patients with cancer: a meta-analysis from 20,494 patients. *American journal of therapeutics* 2017;24:e81-e101.
03. Qi WX, Shen Z, Lin F, et al. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta - analysis of clinical trials. *British journal of clinical pharmacology* 2013;75:919-30.
04. Zhang X, Shao Y, Wang K. Incidence and risk of hypertension associated with cabozantinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of clinical pharmacology* 2016;9:1109-15.
05. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocrine-related cancer* 2018;25:R209-R23.
06. Ancker OV, Wehland M, Bauer J, Infanger M, Grimm D. The adverse effect of hypertension in the treatment of thyroid cancer with multi-kinase inhibitors. *International journal of molecular sciences* 2017;18:625.
07. Sueta D, Suyama K, Sueta A, et al. Lenvatinib, an oral multi-kinases inhibitor,-associated hypertension: Potential role of vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 2017;260:116-20.
08. Dienstmann R, Braña I, Rodon J, Tabernero J. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *Oncologist* 2011;16:1729-40.
09. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *New England Journal of Medicine* 2008;358:95-7.
10. Bamias A, Manios E, Karadimou A, et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *European Journal of Cancer* 2011;47:1660-8.
11. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:596-604.
12. Takahashi S, Kiyota N, Tahara M. Optimal use of lenvatinib in the treatment of advanced thyroid cancer. *Cancers of the head & neck* 2017;2:7.
13. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20.
14. Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Seminars in oncology* 2019;46:57-64.
15. Events CTCfA. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5. 0. 2017.