

肿瘤免疫检查点抑制剂相关皮肤毒性管理的证据总结

杨智慧, 罗园园, 卢睿琦, 刘欣琪, 柳涵钰, 张丰翼, 黄琛, 张立力

摘要: **目的** 评价并总结免疫检查点抑制剂相关皮肤毒性管理的相关证据, 为医护人员对肿瘤免疫检查点抑制剂相关皮肤毒性患者进行管理提供依据。 **方法** 系统检索国内外相关网站和数据库, 查询关于肿瘤免疫检查点抑制剂相关皮肤毒性管理方面的指南、专家共识、证据总结、系统评价等证据。检索时间为建库至2024年4月30日, 由2名具有循证护理知识的研究人员独立对文献进行质量评价和证据级别评定。 **结果** 共纳入19篇文献, 包括指南7篇、专家共识10篇、系统评价1篇、临床决策1篇, 从预防、评估、检查、治疗与护理、监测5个方面形成19条最佳证据。 **结论** 有效管理免疫检查点抑制剂相关皮肤毒性可改善皮肤症状, 提高患者的生活质量。医护人员需考虑患者的意见, 结合临床情境, 为肿瘤免疫检查点抑制剂相关皮肤毒性患者提供个性化的指导。

关键词: 肿瘤; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 皮肤毒性; 药物不良反应; 循证护理; 皮肤护理

中图分类号: R473.73 **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2024.20.046

Evidence-based summary of the management for immune checkpoint inhibitor-related cutaneous toxicity

Yang Zhihui, Luo Yuanyuan, Lu Ruiqi, Liu Xinqi, Liu Hanyu, Zhang Fengyi, Huang Chen, Zhang Lili. School of Nursing, Centre for Evidence-Based Nursing and Midwifery, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: **Objective** To evaluate and summarize the evidence regarding the management of immune checkpoint inhibitor-related cutaneous toxicity, and to provide a basis for healthcare professionals to manage cancer patients developing immune checkpoint inhibitor-related cutaneous toxicity. **Methods** A systematic search was conducted in relevant domestic and international websites and databases. Guidelines, expert consensus reports, evidence summary reports, systematic reviews, and other evidence on the management of immune checkpoint inhibitor-related cutaneous toxicity in cancer patients were included. The search timeframe was from database inception to April 30, 2024. Two researchers with expertise in evidence-based nursing independently assessed the quality and level of evidence of the literature. **Results** A total of 19 articles were included, comprising 7 guidelines, 10 expert consensus statement reports, 1 systematic review, and 1 clinical decision-making report. Nineteen pieces of best-evidence were formulated from five aspects: prevention, assessment, examination, treatment and care, and monitoring. **Conclusion** Effective management of immune checkpoint inhibitor-related cutaneous toxicity can alleviate cutaneous symptoms and improve patients' quality of life. Healthcare professionals should consider patients' preferences and tailor personalized guidance based on clinical circumstances for patients with immune checkpoint inhibitor-related cutaneous toxicity in cancer treatment.

Keywords: tumor; immunotherapy; immune checkpoint inhibitor; cutaneous toxicity; adverse drug reactions; evidence-based nursing; skin care

据全球癌症数据统计, 全世界的癌症发病率和死亡负担正在迅速增长。2020年有1 930万癌症新病例^[1]。免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)治疗是继手术、放疗、化疗、靶向治疗后又一新兴的抗肿瘤治疗方式^[2]。ICIs治疗在取得瞩目疗效的同时出现了与传统药物不同的不良反应^[3], 称为免疫治疗相关不良事件(immune-related Adverse Events, irAEs), 轻则影响患者的生活质量, 重则导致抗肿瘤药物的减量甚至停药, 影响肿瘤治疗进程^[4-6]。因此, 国内外一些专业组织均发布 irAEs

的共识或指南^[7], 呼吁医务人员及时判断 irAEs 的分级并做出相应处理。为了避免治疗进程的非计划性中断, 给患者带来长期获益, 做好 irAEs 的管理尤其重要。皮肤毒性是抗 PD-1/PD-L1 和抗 CTLA-4 治疗最常见的首发不良反应, 发生率分别为 30%~40% 和 50%^[7]。国内外相继出台的各类 irAEs 的临床指南中针对皮肤毒性的证据内容较少、比较分散, 尚未形成系统的全流程皮肤管理的指导方案。本研究旨在运用循证方法对 ICIs 相关皮肤毒性管理的内容进行证据总结分析, 以期对医护人员早期评估和及时管理皮肤毒性提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略 根据“6S”证据资源金字塔模型, 自上而下进行计算机证据检索。采用主题词与自由词相结合的方式检索。英文检索词: skin toxicity, skin adverse events, immune-related adverse events, irAEs, immune related cutaneous adverse events, ir-

作者单位: 南方医科大学护理学院, 南方医科大学护理与助产循证中心(广东, 广州, 510515)

杨智慧: 女, 博士, 讲师, yzhatgz@163.com

通信作者: 张立力, zhanglili_gz@126.com

科研项目: 国家自然科学基金青年项目(72204106); 广东省医学科研基金项目(A202282)

收稿: 2024-05-25; 修回: 2024-07-22

cAEs, dermal toxicity, cutaneous toxicity, dermatologic immune-related adverse events; cancer, neoplasms, tumor; immunotherapy, immune checkpoint blockades, ICISs, cancer immunotherapy。中文检索词:不良反应,不良事件,副作用;皮肤毒性,皮肤不良反应;癌症,肿瘤;免疫治疗,免疫检查点抑制剂。系统检索 BMJ Best Practice、UpToDate、Cochrane Library、Medline Plus、JBI 循证卫生保健国际合作中心图书馆、英国国家卫生与临床优化研究所网站(NICE)、美国国立指南库(NGC)、国际指南协作网(GIN)、苏格兰校际指南网络(SIGN)、美国国立综合癌症网络(NCCN)、加拿大安全大略注册护士协会网站(RANO)、PubMed、CINAHL、Embase、医脉通、中国知网、万方数据、中国生物医学文献服务数据库、中国临床肿瘤协会(CSCO)等关于肿瘤 ICIs 相关皮肤毒性管理方面的指南、专家共识、证据总结、系统评价等证据,检索时间为建库到 2024 年 4 月 30 日。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①肿瘤 ICIs 治疗;②内容包括皮肤毒性的管理措施;③研究类型为指南、证据总结、推荐实践、专家共识、系统评价;④语种为中英文。排除标准:内容信息不全或者文献质量评价未通过的证据。

1.3 文献质量评价 对纳入的指南采用临床实践指南研究与评价系统(AGREE II)^[8],分别从范围和目的、参与人员、指南开发的严谨性、呈现的清晰性、指南的适用性、编辑的独立性 6 个领域以及附加的 2 个全面评价条目对指南进行综合评价。对纳入的系统评价和专家共识使用澳大利亚 JBI 循证卫生保健中心(2016)的相关文献质量评价工具^[9]。由 2 名具有循证医学背景知识的研究者独立对文献进行质量评价,当评价意见出现分歧时,由第 3 名循证医学背景的研究组成员进行仲裁。

1.4 证据级别评定 对纳入的文献进行证据提取,证据的纳入原则是以循证证据和高质量的证据优先,同时考虑证据的发表时间。分篇提取证据后,再根据所涵盖的项目类别进行分类,并将证据进行汇总,采用 JBI 证据分级及证据推荐级别系统(2014 版)对纳入的证据进行等级划分。

2 结果

2.1 纳入文献的一般特征 本研究初步检索到文献 22 453 篇,根据主题词及文献的纳入排除标准筛选后,初步纳入 73 篇文献,阅读全文后最终纳入 19 篇文献^[10-28]。其中指南 7 篇^[10-16]、专家共识 10 篇^[17-26]、系统评价 1 篇^[27]、临床决策 1 篇^[28]。纳入文献的一般特征,见表 1。

2.2 文献质量评价结果

2.2.1 指南 7 篇指南^[10-16]在范围和目的、参与人员、

严谨性、清晰性、应用性、独立性领域的标准化百分比为 33.33%~100.00%,>60%领域数分别为 6、6、6、6、2、3、6 个,全面质量评分分别为 5.5、5.5、6、6、5、3.5、6。5 篇^[10-13,16]推荐级别为 A 级,2 篇^[14-15]推荐级别为 B 级。

表 1 纳入文献的一般特征

纳入文献	国家/地区	数据库来源	文献类型	文献主题
NCCN 等 ^[10]	美国	NCCN	指南	ICIs 相关毒性的管理
Haanen 等 ^[11]	欧洲	PubMed	指南	ICIs 相关的毒性管理
Brahmer 等 ^[12]	美国	PubMed	指南	ICIs 相关不良反应的管理
Schneider 等 ^[13]	美国	PubMed	指南	ICIs 相关不良事件的管理
中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织 ^[14]	中国	CSCO	指南	ICIs 相关的毒性管理
Majem 等 ^[15]	西班牙	PubMed	指南	ICIs 相关不良事件的管理
Brahmer 等 ^[16]	美国	PubMed	指南	ICIs 相关不良事件的管理
Apalla 等 ^[17]	欧洲	PubMed	专家共识	ICIs 引起的皮肤不良事件的管理建议
中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会等 ^[18]	中国	中国知网	专家共识	ICIs 相关的毒性多学科诊疗
倪军等 ^[19]	中国	中国知网	专家共识	非小细胞肺癌围手术期 ICIs 相关的不良反应管理
施国明等 ^[20]	中国	万方数据	专家共识	肝癌 ICIs 相关不良反应管理
国际肝胆胰协会中国分会等 ^[21]	中国	万方数据	专家共识	基于 ICIs 的肝细胞癌免疫联合治疗多学科共识
中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会等 ^[22]	中国	中国知网	专家共识	反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治
斯晓燕等 ^[23]	中国	中国知网	专家共识	ICIs 的相关皮肤不良反应
上海市医学会皮肤性病学会等 ^[24]	中国	中国知网	专家共识	抗肿瘤药物相关皮肤不良反应管理专家共识
牛志成等 ^[25]	中国	中国知网	专家共识	ICIs 相关不良反应的管理
中国医师协会呼吸医师分会等 ^[26]	中国	中国知网	专家共识	ICIs 相关毒性管理建议
Nadelmann 等 ^[27]	美国	PubMed	系统评价	ICIs 的皮肤相关不良事件管理
Patel ^[28]	美国	UpToDate	临床决策	ICIs 相关的皮肤黏膜毒性管理

2.2.2 专家共识 10 篇专家共识^[17-26],其中共识^[23,25]条目 1“是否明确标注了观点的来源”为“不清楚”,条目 2 观点是否来源于该领域有影响力的专家为“不清楚”,其他 2、3、4、5 条目评价结果均为“是”,条目 6 为“NA”。其余 8 篇专家共识的条目 1、2、3、4、

5 条目均为“是”，条目 6 均为“NA”。整体质量较高。

2.2.3 系统评价 1 篇系统评价^[27]，条目 9 为“否”，条目 4、5、6、7 为“不清楚”，其他均为“是”。

2.2.4 临床决策 1 篇临床决策^[28]，因临床决策来源于 UpToDate，属于证据资源金字塔中最顶层的证据，制订过程严谨，质量高，故直接采用符合本研究的

证据，默认为高级别证据^[29]。

2.3 证据汇总 对纳入的证据统一采用 2014 版 JBI 证据预分级及证据推荐级别系统^[30] 进行评价并确定分级。最终从预防、评估、检查、治疗与护理、监测 5 个方面形成 19 条最佳证据。

表 2 肿瘤 ICIs 相关皮肤毒性管理最佳证据

证据维度	证据内容	证据级别
预防	1. 患者和家属应在 ICIs 治疗前、治疗期间及时接受医疗专业人员关于 ICIs 作用机制、相关不良反应的最新的专业教育，并获得相关资料 ^[12-13] 。用药前如存在原有皮肤问题，为避免对抗肿瘤治疗造成影响，建议患者至皮肤科处理 ^[24]	5
	2. 鼓励患者在治疗前讨论生育问题，接受 ICIs 治疗时采取避孕措施 ^[12]	4
评估	3. ICIs 治疗前应进行全身评估(生命体征、皮肤和黏膜) ^[21] ，尤其是有自身免疫性皮肤病史的患者 ^[12,25]	5
	4. 评估和确认 ICIs 治疗与皮肤毒性之间的关系。包括：①病史(自身免疫性疾病病史、既往皮肤病病史)；②治疗史(近期的癌症治疗) ^[18] ；③用药清单(当前和近期使用的药物)；④用药与皮肤毒性发作的时间关系；⑤评估其他药物对发生皮肤症状的潜在作用 ^[13]	5
检查	5. 皮肤检查：评估皮损的形态、位置，包括皮肤表面、黏膜(眼、鼻、口咽、生殖器和肛周区域)、皮肤附属器(毛发、指/趾甲) ^[13,28] 。评估皮肤毒性对日常生活自理能力的影响、严重程度(美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 5.0 版,CTCAE5.0)、分类、累及部位(头发、口腔、黏膜)、症状(疼痛、口干、瘙痒、烧灼感、紧绷感等)、面积(皮疹分级为 G1<10%；G2 10%~30%；G3>30%) ^[25,27-28] 。反应性毛细血管增生分级：G1, 单个或多个结节，最大径≤10 mm，伴或不伴破溃出血；G2, 单个或多个结节，最大径>10 mm，伴或不伴有破溃出血；G3, 呈泛发性，并发感染时可能需要住院治疗 ^[22]	5
	6. 皮肤活检：需要对皮肤的病变部位(如炎症皮肤或大疱和水疱周围)进行活检，进行常规组织病理学检查和直接免疫荧光检查以确认皮肤毒性的不同类型 ^[10,16]	5
治疗与护理	7. 实验室检查：根据不同的皮肤毒性分类进行血液学检查，如细菌、病毒和真菌培养与抗体检测，以排除感染或自身免疫性疾病 ^[16,28] 。推荐检查项目包括血常规、肝肾功能、细胞因子、血沉、C-反应蛋白、抗核抗体谱、嗜酸性粒细胞计数；必要时进行抗 SS-A/SS-B 抗体检查 ^[20,26]	5
	8. 建议考虑使用皮肤影像学检查 ^[15]	5
	9. 建议患者避免皮肤刺激和阳光照射，对于光暴露区域有色素脱失的所有患者，推荐采用光防护措施(避光、防晒)，以避免日晒伤 ^[11,24]	5
	10. 温和的皮肤护理：使用无芳香剂或无潜在刺激物的温和润肤剂、防晒剂，使用温和清洁剂(pH 中性的肥皂或沐浴露)，避免洗浴时间过长及热水烫洗 ^[10,24]	5
	11. 口腔护理：①保持口腔卫生，使用软牙刷并定期更换牙刷，每日多次温和漱口预防口腔感染等 ^[24] 。消除口腔内修复材料、假牙等创伤危险因素；②加强唾液刺激和水合作用，避免环境空气干燥的地方，保持鼻腔卫生(定期用生理盐水清洁)以促进鼻腔呼吸(避免口干)，每天润滑嘴唇数次 ^[17] 。如果有口腔苔藓样改变，推荐使用糖皮质激素漱口液，不需要停用抗肿瘤药物 ^[24]	5
	12. 饮食护理：①口腔感觉迟钝的患者避免进食脆、辣、酸或过热的食物；②口腔干燥综合征的患者注意口腔保湿，多喝水、限制咖啡因摄入，摄入软、湿、泥状的食物，使用无糖口香糖、润滑剂、人工唾液、保湿喷雾、促唾液分泌剂以保持口腔湿润；③有口腔黏膜炎症的患者应避免酸性食物和饮料，使用苯海拉明、抗酸剂及利多卡因配置而成的漱口液 ^[10]	3
	13. 出现 ICIs 治疗相关营养不良性甲改变的患者，推荐使用硬甲油(指甲强化剂)和甲护理(如剪掉甲、避免修剪指甲或趾甲根部角质层相关操作) ^[28]	4
	14. 发生反应性毛细血管增生症的患者，G1 和 G2 级推荐继续用药，G3 级需要暂停用药。易摩擦部位可用纱布保护，避免出血；如皮疹明显增大且有出血破溃，可采用局部压迫止血治疗或采取局部治疗措施，可予云南白药粉、凝血酶冻干粉等止血，并预防性局部抗感染治疗；如有需要可采取局部切除或激光治疗等干预措施；并发感染者给予抗感染治疗 ^[14,22-24]	3
	15. 对于轻度皮肤毒性患者，可继续 ICIs 治疗，并可使用外用皮质类固醇、润肤剂和口服抗组胺药控制症状。对外用药治疗无效的重度皮肤毒性患者，应给予全身性皮质类固醇治疗，可能需要中断甚至停止 ICIs 治疗 ^[19,27]	5
	16. 重度皮肤毒性处理：温和的皮肤护理、评估皮肤毒性、治疗继发性细菌感染。需尽早请眼科、耳鼻喉科、泌尿科和妇科会诊，以治疗黏膜受累及预防后遗症 ^[28]	3
17. 特殊的皮肤毒性：①如有广泛皮疹的患者，应考虑到发生危及生命的反应的可能性，如 Stevens-Johnson 综合征(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)/中毒性表皮坏死松解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)或药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)。②出现淋巴结肿大、面部或肢体远端肿胀的体征，可能是药物反应伴 DRESS 和全身性症状或者药物超敏综合征(DIHS)。③出现黏膜受累或皮肤上出现水疱(特别是口腔或生殖器区域，可能是 SJS 或 TEN)，需请皮肤科/烧伤科会诊，进行下一步监测和治疗 ^[10,13]	5	
18. 治疗期间应密切监测皮肤毒性的症状和体征 ^[13]	4	
19. 建议每 1~2 周对急性皮肤毒性的患者进行重新评估，直至症状得到控制。此后，如果患者接受稳定的抗肿瘤治疗，则每 3 个月随访 1 次 ^[28]	5	

3 讨论

3.1 证据总结的内容分析 我国虽然已有针对皮肤反应的管理实践指南,但多针对靶向治疗的药物,尚无针对 irAEs 全流程管理的规范化指南和专家共识。本研究基于 ICI 的相关指南、专家共识、系统评价、临床决策,汇总了现有的皮肤毒性管理的最佳证据,旨在促进临床护士实施更高质量的肿瘤护理,并为医护人员指导肿瘤患者管理 irAEs 提供指导。本研究在系统检索的基础上,总结了皮肤毒性管理的内容,主要包括预防、评估、检查、治疗与护理、监测 5 个方面。目前 ICI 相关皮肤毒性的发生机制尚不明确,目前认为皮肤及其附属器部位的 irAEs 与该部位免疫细胞分布密集,免疫功能活化过度有关^[31]。皮肤毒性的表现形式多样,发生时间和部位无规律。这也侧面强调了肿瘤护理人员接受皮肤毒性管理相关培训的必要性。证据指出医护人员在 ICI 治疗前应和患者讨论生育问题,及时对患者进行 ICI 作用机制和相关不良反应的专业教育。有文献指出,肿瘤科护士应熟悉患者诊疗过程及制订针对性的护理目标,了解各种药物的疗效和毒性,指导患者进行临床决策^[32]。护士对患者进行健康教育也有助于患者安全和获取更好的结局^[33]。在临床实践中,护士与患者接触最为密切,通常是首先发现患者症状的医务人员^[34]。研究指出,医护人员要和患者保持定期的随访与监测,指导患者加强自我管理,早期识别 irAEs 并及时处理,从而达到早诊断、早治疗的目标,防止症状进一步加重^[35-36]。肿瘤科护士作为肿瘤免疫治疗团队的一员,在肿瘤治疗全程管理中的作用日益突出,应在患者的健康评估、宣教指导、症状管理、心理支持、随访咨询、多学科协作以及科学研究中发挥重要作用。

3.2 多学科合作,规范皮肤毒性管理措施 本研究主要针对肿瘤 ICI 相关皮肤毒性管理进行证据总结,临床实用性与可操作性较强。不同类型的恶性肿瘤患者,受不同药物因素的影响,其皮肤毒性的分类、临床表现、严重程度等方面存在差异,对症状管理的实施要求也不尽相同。日常皮肤护理建议避免皮肤刺激和阳光照射,使用温和的皮肤护理方法。皮肤毒性也包括黏膜毒性^[10,28],如口腔黏膜问题,影响患者进食,常容易被忽略,因此也需要为患者提供口腔护理和饮食护理等基础护理措施。

多个指南和专家共识强调了多学科会诊在 irAEs 管理中的重要性,多学科诊治是改善肿瘤免疫治疗发生不良反应患者预后的重要手段^[10,18,26]。然而由于临床医护人员对于 irAEs 规范化管理的意识不够,经验不足,重度和特殊的皮肤毒性不仅严重影响患者生活质量,还会影响抗肿瘤治疗,管理现状不容乐观,尤其需要多学科进行合作和诊治以免病情延误。皮肤毒性管理需要多学科团队的合作,包括但不限于皮肤

科、肿瘤科、烧伤科、眼科、耳鼻喉科、泌尿科和妇科等。因此在对证据进行临床转化的过程中,需要联合多学科、多部门共同参与实现证据的最佳转化与应用。

3.3 对未来研究的建议 在文献检索过程中,研究者发现目前有关医护人员和患者对 ICI 相关的皮肤毒性的认知及管理的报告较少,国内也尚未形成统一的皮肤毒性管理流程。若能将此风险评估纳入到临床工作中,尽早明确高危患者,对高危患者基于循证进行标准化预防管理,可能会延缓皮肤毒性的发生,减少重度皮肤毒性的发生。国内有研究探讨了中医药对 ICI 相关不良反应的作用^[37],但目前有关皮肤毒性的中医研究较少,证据尚不充分,未来仍需多中心、前瞻性的临床研究确定中医护理的方案、模式及效果,在后续研究中,也亟需基于循证制订规范的皮肤毒性管理流程,指导临床医护人员开展临床实践。

4 小结

本研究通过循证总结了目前关于肿瘤 ICI 相关的皮肤毒性管理相关证据,汇总了 19 条证据,包括预防、评估、检查、治疗与护理、监测 5 个方面。本研究仅检索了公开发表的中英文文献,部分证据来源于国外文献,由于文化差异性,在证据借鉴时存在一定局限性。因此,在证据转化过程中,需注意结合临床实际情境,充分考虑证据应用过程中的促进与阻碍因素,以及医疗政策与患者的意愿。建议医护人员结合最佳证据给患者制订本土化、个性化的管理方案,提高其管理依从性和有效性,改善临床结局。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 李龙, 谢成英, 郑明月, 等. 肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 自然杂志, 2021, 43(6): 391-399.
- [3] 张诗民, 陈元, 褚倩. 免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的不良反应及管理策略[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(12): 609-613.
- [4] Bhardwaj M, Chiu M N, Pilkhwal Sah S. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2022, 41(1): 73-90.
- [5] Postow M, Johnson D B. Toxicities associated with immune checkpoint inhibitors [EB/OL]. (2024-01-16) [2024-05-05]. <https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-immune-checkpoint-inhibitors>.
- [6] Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy[J]. Am J Clin Dermatol, 2018, 19(3): 345-361.
- [7] 倪军, 张力. 肿瘤免疫治疗相关不良反应研究进展[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(1): 84-89.
- [8] Brouwers M C, Kho M E, Browman G P, et al. AGREE

- II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839-E842.
- [9] The Joanna Briggs Institute (JBI). *Joanna Briggs Institute Reviews' Manual: 2016 edition* [EB/OL]. [2023-12-27]. <https://www.JoannaBriggs.org>.
- [10] National Comprehensive Cancer Network(NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1, 2024 [EB/OL]. [2024-05-05]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
- [11] Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217-1238.
- [12] Brahmer J R, Abu-Sbeih H, Ascierto P A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002435.
- [13] Schneider B J, Naidoo J, Santomasso B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126.
- [14] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 41-42.
- [15] Majem M, Garcia-Martínez E, Martínez M, et al. SEOM clinical guideline for the management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors (2019) [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(2): 213-222.
- [16] Brahmer J R, Lacchetti C, Schneider B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [17] Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force dermatology for cancer patients position statement[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(3): 332-350.
- [18] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(2): 158-164.
- [19] 倪军, 黄淼, 张力, 等. 非小细胞肺癌围手术期免疫治疗相关不良反应管理的临床诊疗建议[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(3): 141-160.
- [20] 施国明, 黄晓勇, 任正刚, 等. 肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识(2021版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(12): 1241-1258.
- [21] 国际肝胆胰协会中国分会, 中华医学会外科学分会肝外科学组, 中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会. 基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2021版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(7): 636-647.
- [22] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9): 840-848.
- [23] 斯晓燕, 何春霞, 张丽, 等. 免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10): 639-644.
- [24] 上海市医学会皮肤性病学分会, 上海市医学会肿瘤靶分子专科分会. 抗肿瘤药物相关皮肤不良反应管理专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2023, 56(10): 907-919.
- [25] 牛志成, 王雷, 汪治宇. 免疫检查点抑制剂相关不良反应的管理专家共识[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(3): 249-255.
- [26] 中国医师协会呼吸医师分会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1811-1832.
- [27] Nadelmann E R, Yeh J E, Chen S T. Management of cutaneous immune-related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(1): 130-138.
- [28] Patel A B. Cutaneous immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [EB/OL]. (2024-01-15) [2024-04-11]. <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-immune-related-adverse-events-associated-with-immune-checkpoint-inhibitors>.
- [29] 李繁荣, 唐如冰, 庞春华, 等. 肿瘤患者失眠评估与护理干预的最佳证据总结[J]. *护理学杂志*, 2022, 37(2): 96-100.
- [30] 胡雁, 郝玉芳. 循证护理学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 90-93.
- [31] Postow M A, Sidlow R, Hellmann M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [32] Rubin K. Management of metastatic melanoma: nursing challenges today and tomorrow[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2009, 13(1): 81-89.
- [33] Lasa-Blandon M, Stasi K, Hehir A, et al. Patient education issues and strategies associated with immunotherapy [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(5): 150933.
- [34] 刘姝慧, 潘瑞丽. 我国肿瘤专科护士在免疫治疗中的角色功能及作用[J]. *中华现代护理杂志*, 2021, 27(15): 2087-2091.
- [35] Ledezma B. Ipilimumab for advanced melanoma: a nursing perspective[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2009, 36(1): 97-104.
- [36] 白敏. 肿瘤免疫治疗相关不良反应护理研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(2): 249-253.
- [37] 刘克舜, 赵传琳, 任秦有, 等. 中医药在肿瘤免疫治疗及相关不良反应中应用的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(16): 2902-2907.