

养的价值研究[J]. 护士进修杂志, 2018, 33(9): 783-785, 799.

[15] 张翠凤, 武玲. 采集母乳在 NICU 中的实施及对极低出生体重儿的影响[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(4): 304-306.

[16] 韩树萍. 母乳喂养对新生儿重症监护病房早产儿的益处[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(3): 161-163.

[17] Manzoni P, Stol I, Pedicino R, et al. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(2): S64-S68.

[18] Spiegler J, Preu B M, Gebauer C, et al. Does breastmilk influence the development of bronchopulmonary dysplasia[J]. J Pediatr, 2016, 16(9): 76-80.

[19] Manea A, Boia M, Iacob D. Benefits of early enteral nutrition in extremely low birth weight infants[J]. Singap Med J, 2016, 57(1): 616-618.

[20] Johnson T J, Patel A L, Bigger H R, et al. Cost savings of human milk as a strategy to reduce the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants[J]. Neonatology, 2015, 107(4): 271-276.

(本文编辑 丁迎春)

非小细胞肺癌患者免疫治疗致皮肤毒性的调查研究

唐淑慧^{1,2}, 侯黎莉³, 王汇⁴

摘要:目的 调查非小细胞肺癌患者免疫治疗致皮肤毒性情况, 为制定针对性护理措施提供参考。方法 选取 110 例非小细胞肺癌患者, 在首次免疫治疗后的第 1~21 天持续追踪其皮疹和瘙痒的发生情况及严重程度。结果 首个免疫治疗周期后患者皮疹发生率 31.82%, 瘙痒症发生率为 18.18%, 皮疹、瘙痒以 1~2 级为主。不同性别、过敏史、TNM 分期、化疗史的免疫治疗患者皮疹发生率比较, 差异有统计学意义; 不同过敏史、TNM 分期、化疗史的免疫治疗患者瘙痒发生率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)。结论 非小细胞肺癌患者初次免疫治疗后, 皮肤毒性发生率及严重程度不高, 但仍需积极干预, 尤其重视女性、有过敏史、化疗史及肿瘤晚期患者, 以提高患者的治疗依从性。

关键词: 非小细胞肺癌; 免疫治疗; 免疫相关不良反应; 皮肤毒性; 瘙痒; 皮疹; 护理

中图分类号: R473.73 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.16.035

Longitudinal study of skin toxicity caused by immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer Tang Shuhui, Hou Lili, Wang Hui, Medical College of Tongji University, Shanghai 200092, China

Abstract: **Objective** To investigate the skin toxicity caused by immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), so as to provide reference for the development of targeted nursing measures. **Methods** A total of 110 non-small cell lung cancer patients were selected and their rashes and pruritus were followed up from the first day to the 21st day into the first immunotherapy cycle. **Results** In the first immunotherapy cycle, the incidence rate was 31.82% for rash, and 18.18% for pruritus, with the skin lesions being graded between level 1 and 2. The incidence rate of skin rash in patients on immunotherapy varied significantly by different genders, allergy history, TNM stages and chemotherapy history; the incidence rate of pruritus in immunotherapy patients varied significantly by allergy history, TNM stages and chemotherapy history ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** The incidence rate and severity of skin toxicity is low and mild after the initial immunotherapy of NSCLC. Still the patients are in need of active intervention, especially for those who are female, have allergy or chemotherapy history, and have advanced stage cancer.

Key words: non-small cell lung cancer; immunotherapy; immune related adverse reaction; skin toxicity; skin itches; rashes; nursing

近几年, 肺癌的发病率及病死率逐年上升, 非小细胞肺癌 (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) 约占所有原发性肺癌的 85%^[1-2], 化疗是其重要的治疗手段。但是近年来部分患者化疗难以达到理想的治疗效果, 免疫治疗的研究成为热点^[3]。据报道, 晚期

非小细胞肺癌患者免疫治疗 5 年生存率可突破 16%^[4], 但是免疫治疗在治疗疾病的同时, 会引起不同程度的免疫治疗相关不良反应 (immune-related Adverse Events, irAEs), 常见 irAEs 的器官和 (或) 系统包括皮肤、胃肠道、内分泌系统、肺部、神经系统及肝脏等^[5], 其中皮肤毒性是最常见的不良反应之一, 且发生率高, 皮疹的发生率 30%~40%, 瘙痒的发生率 13%~20%^[6-7]。因此, 皮肤毒性的早期预防和护理十分重要。本研究分析 irAEs 中皮肤毒性的发生规律, 拟为临床非小细胞肺癌患者症状管理提供参考。

作者单位: 1. 同济大学医学院 (上海, 200092); 2. 海军军医大学第一附属长海医院肿瘤科; 3. 上海市第九人民医院护理部; 4. 海军军医大学第一附属长海医院呼吸与危重症医学科

唐淑慧: 女, 硕士, 主管护师, 护士长

通信作者: 侯黎莉, pises_liz@163.com

收稿: 2020-03-02; 修回: 2020-05-13

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用便利抽样法,选取 2018 年 12 月至 2019 年 12 月上海长海医院住院的 110 例非小细胞肺癌患者为研究对象。纳入标准:①经病理或细胞学及影像学确诊;②拟行帕博利珠单抗首次免疫治疗;③治疗前血常规、肝肾功能、心电图均正常,无严重心、脑等器质性损伤;④听力、理解沟通能力正常;⑤知晓病情并签署知情同意书,自愿参加本研究。排除标准:①认知功能障碍或患精神性疾病;②合并其他原发肿瘤。剔除标准:①随访期间死亡、失访或资料不全;②治疗周期中使用化疗、中药等其他治疗方法;③有皮肤病史、放射治疗史;或随访期间使用药物干预皮肤毒性。患者均仅使用帕博利珠单抗单药方案免疫治疗,具体方案帕博利珠单抗 200 mg 静脉滴注,静滴前后无其他辅助治疗,每 21 天为 1 个治疗周期。符合条件的患者 138 例,随访中,未按期常规检查 10 例,增加放化疗、靶向或中药治疗 13 例,通信失访 5 例,最终纳入 110 例。男 86 例,女 24 例;年龄 34~79(63.74±11.77)岁。组织类型:腺癌 16 例,鳞癌 80 例,其他 14 例。PD-1 基因检测:≥50% 14 例,1%~49% 84 例,<1%或未知 12 例。

1.2 方法

1.2.1 调查问卷 ①一般资料调查表:自行设计,调查内容包括性别、年龄、文化程度、过敏史、家族史、吸烟史、婚姻状况、疾病治疗情况、基因检测情况、组织类型、疾病分期等。②免疫治疗所致皮肤毒性随访记录册:依据美国国立癌症研究院常见不良反应事件评价标准 5.0 版(CTCAE v5.0)制定^[8],用以评定皮疹及瘙痒分级。皮疹分级标准:0 级,无不适;1 级,皮疹<10%的体表面积,伴有或不伴有瘙痒和敏感;2 级,皮疹 10%~30%的体表面积,伴有或不伴有瘙痒和敏感,伴心理影响,影响工具性日常生活活动(做饭、购物、使用电话等);3 级,皮疹>30%的体表面积,伴有或不伴有瘙痒和敏感,伴心理影响,影响个人日常生活活动(洗澡、穿脱衣、进食、如厕、服用药物等,非卧床不起),需要口服抗生素治疗二重感染;4 级,皮疹布满全身表面,伴有或不伴有瘙痒和敏感,需要静脉给予抗生素治疗广泛的多重感染,危及生命;5 级,死亡。瘙痒的分级标准:0 级,无不适;1 级,轻度或局部,需要局部的治疗;2 级,集中或广泛分布,间歇性发作,瘙痒引起皮肤改变(肿胀、丘疹、脱皮、苔藓、渗出),需要口服药治疗,影响工具性日常生活活动;3 级,集中或广泛分布,持续性发作,影响个人日常生活活动或睡眠,需要口服激素或免疫抑制剂治疗。③治疗后自我感受日记:患者每日记录治疗后自我感受,主要记录免疫治疗后皮肤情况动态变化过程。研究者结合上述记录描述分析皮肤毒性的发生规律,对皮疹或瘙痒症状给予干预的患者,其症状等

级以当日评估所处等级记录。

1.2.2 资料收集 采用问卷调查法和追踪随访法。患者入院时,由研究者对符合纳入标准的研究对象签署知情同意书并发放一般资料调查表。免疫治疗当日告诉患者皮肤毒性的表现,并指导观察和自我感受日记记录方法。免疫治疗后的 1~21 d 通过电话、微信或门诊随访,了解患者皮肤皮疹及瘙痒情况。随访结束后收回患者自我感受日记与随访记录册核对,进行数据核查与补充。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件进行统计描述、 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 非小细胞肺癌患者皮肤毒性的发生情况 发生皮疹 35 例(31.82%),其中 1 级 23 例,2 级 11 例,3 级 1 例;瘙痒 20 例(18.18%),其中 1 级 14 例,2 级 6 例。不同特征患者皮肤毒性发生率比较,年龄、文化程度、职业、家庭月收入、婚姻状况、吸烟饮酒史、家族肿瘤史、肿瘤类型、基因检测值及手术史比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),有统计学意义的项目,见表 1。

表 1 不同特征患者皮肤毒性发生率比较 例(%)

项目	例数	皮疹	瘙痒
性别			
男	86	21(24.42)	14(16.28)
女	24	14(58.33)	6(25.00)
χ^2		9.948**	0.463
过敏史			
无	98	23(23.47)	8(8.16)
有	12	12(100.00)	12(100.00)
χ^2		25.443**	54.596**
TNM 分期			
I	29	4(13.79)	4(13.79)
II	71	26(36.62)	10(14.08)
III	10	5(50.00)	6(60.00)
χ^2		6.622*	12.932**
化疗史			
是	28	14(50.00)	1(3.57)
否	82	21(25.61)	19(23.17)
χ^2		5.723*	5.390*

注:* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

2.2 患者皮肤毒性的持续时间 患者皮疹持续时间为 7.00(5.00,10.00)d,以 5~11 d 的发生例数增多;瘙痒持续时间为 8.00(6.25,9.84)d,以 3~11 d 的发生例数增多。

3 讨论

3.1 非小细胞肺癌患者免疫治疗后皮肤毒性的特点 本研究显示,首次免疫治疗后患者皮疹和瘙痒发生率分别为 31.82%、18.18%。1 级、2 级、3 级皮疹发生率分别 20.91%、10.00%、0.91%;1 级、2 级瘙痒发生率分别 12.73%、5.45%;提示免疫治疗后皮肤

毒性不容忽视。Motzer 等^[9]研究表明,使用抗 PD-1 药物出现皮疹的发生率为 13%~22%。多数情况下,皮疹为自限性,仅有不到 2% 的患者发展到 3 级或更高程度;在接受 PD-1/PD-L1 单抗治疗的患者中有 11%~21% 的患者出现瘙痒,但极度瘙痒的患者不足 1%,皮肤毒性的发生等级较低,与本研究结果一致。但由此产生的患者身体和心理上的社会不适可能会导致其抗癌治疗的中断或剂量调整。进一步分析其影响因素显示,不同性别、过敏史、TNM 分期、化疗史的免疫治疗患者皮疹发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);不同过敏史、TNM 分期、化疗史的免疫治疗患者瘙痒发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。本研究中 58.33% 女性患者发生皮疹,与女性人群护肤过度清洁、化妆品使用、生活化学物品(洗衣液、洗洁精等)使用过度导致皮肤屏障结构损伤,皮肤上皮层变薄,弹性纤维减少,血流量降低,角化细胞增殖缓慢等^[10]因素有关,因而女性皮疹症状发生率高于男性。研究表明,有过敏史的患者更易发生皮肤相关症状^[11],免疫相关皮肤毒性发生率也增高。Ⅱ期以上晚期肿瘤患者各系统受到肿瘤影响,功能低下,因此皮肤毒性风险增加。胡琪等^[12]研究表明,发生皮肤毒性的 irAE 风险与 PD-1/PD-L1 单抗治疗恶性肿瘤方案的剂量相关,本研究为避免干扰,选择剂量相同的首次使用帕博利珠单抗的免疫抑制剂,未对抑制剂的剂量进行进一步探讨。但本研究显示有化疗史患者皮肤毒性的发生情况更多,因此在免疫抑制剂多次使用时或有化疗史的患者要注意剂量累积后可能造成皮肤毒性的发生或加重,需早期预防和干预。

3.2 非小细胞肺癌患者免疫治疗后皮肤毒性的动态变化 本研究显示,非小细胞肺癌患者首次免疫治疗后首个周期内,皮疹以 1~2 级为主,在 5~11 d 的发生例数增多,持续时间 7.00(5.00,10.00)d。瘙痒也以 1~2 级为主,在 3~11 d 发生例数增多,持续时间 8.00(6.25,9.84)d。本研究中患者的皮肤毒性损害不严重,可能与研究对象均为首次使用免疫抑制剂患者,尚未产生累积毒性。但研究表明,皮肤症状对患者的舒适度有不同程度影响^[13]。提示医护人员需告知患者皮肤毒性的发生情况及规律,消除患者的紧张焦虑情绪,并在免疫治疗后的第 3~11 天加强皮肤观察,采取及时有效的预防和干预措施,积极防治患者免疫相关皮肤毒性症状,提高患者的治疗依从性。

4 小结

非小细胞肺癌患者初次免疫治疗后,皮肤毒性发

生率及严重程度不高,但仍需积极干预,尤其重视女性、有过敏史、化疗史及肿瘤晚期患者。医护人员需根据患者皮肤毒性的发生规律做好健康教育及出院后随访,以提高患者的治疗依从性。本研究仅收集首个治疗周期的数据,时间短且样本量有限,结果尚需今后扩大样本量及延长随访时间进一步证实。

参考文献:

- [1] Rosell R, Karachaliou N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026):1354-1356.
- [2] Zhi X, Zou X, Hu M, et al. Increased lung cancer mortality rates in the Chinese population from 1973-1975 to 2004-2005: an adverse health effect from exposure to smoking[J]. *Cancer*, 2015, 121(S17):3107-3112.
- [3] 彭智,王正航,袁家佳,等. ESMO 免疫治疗的毒性管理指南解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(1):1-9.
- [4] Berner F, Bomze D, Diem S, et al. Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7):1043-1047.
- [5] Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(14):272.
- [6] Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 4):iv119-iv142.
- [7] Naidoo J, Page D B, Li B T, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. *Ann Oncology*, 2015, 26(12):2375-2391.
- [8] Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE), DCTD, NCI, NIH, DHHS[S]. 2017.
- [9] Motzer R J, Rini B I, McMerritt D F, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: results of a Randomized Phase II Trial[J]. *Clinical Oncology*, 2015, 33(13):1430-1437.
- [10] 张书婷,杨春俊,杨森. 皮肤屏障影响因素的研究进展[J]. *中国美容医学*, 2016, 25(12):110-112.
- [11] 胡霞,罗健,李苗苗,等. 肺癌患者症状群管理研究进展[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(7):99-102.
- [12] 胡琪,于雪峰,黎雨,等. 抗 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的皮肤免疫相关不良反应的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(4):652-655.
- [13] 中国临床肿瘤学会. CSCO 免疫检查点抑制剂毒性管理指南(2019)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019: 23-26.

(本文编辑 丁迎春)