中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER
SYSUCC
SINCE 1964

肺癌免疫检查点抑制剂治疗常见不良反应的护理

邹本燕

目 录

一、前言

二、病例介绍

三、护理评估

四、护理措施

五、体会

前言

肺癌

肺癌是最常见的肺原发性恶性肿瘤，分为两种主要的类型

- 非小细胞肺癌
- 小细胞肺癌

◆临床表现及常见的症状有：

咳嗽、咯血、胸痛、胸闷气短、发热等呼吸系统症状

外侵或转移可引起相关的症状和体征

【治疗方法】

手术	化疗	放疗	分子靶向	免疫治疗 ↑
• I期、II期、IIIA期	辅助、姑息	辅助，姑息	基于相关靶点检测（EGFR-TKI、ALK、MET	• 纳武利优单 NSCLC二线 • 帕博利珠

案例 （一）

基本情况： 范XX，女性 ，49岁， 住院号：XXXX21 学历：大学 籍贯：广东

主诉：确诊肺癌3年，靶向治疗耐药后1月

现病史：

1 患者3年前体检发现肺占位病变，外院查PET结果考虑肺癌伴双肺转移结节，多发骨转移，随后CT穿刺，病理提示肺腺癌EGFR 19号外显子突变，初诊提示cT4NXM1b IVb期，行靶向治疗

2 1个月前出现胸闷气急，在外院诊断为恶性心包积液，行穿刺引流后好转，轻度咳嗽伴咳痰

3 2017-1-6
行PD-1 单抗治疗

4 门诊随访：
2017-1-12开始出现于**双上肢前臂出现细小红色丘疹，累及胸背部，丘疹融合呈片状，伴Ⅰ度瘙痒**，无作特殊处理；
2017-1-27**皮疹范围继续扩大至双下肢，范围超过50%BSA**（2017-2-3入院）

主要治疗措施

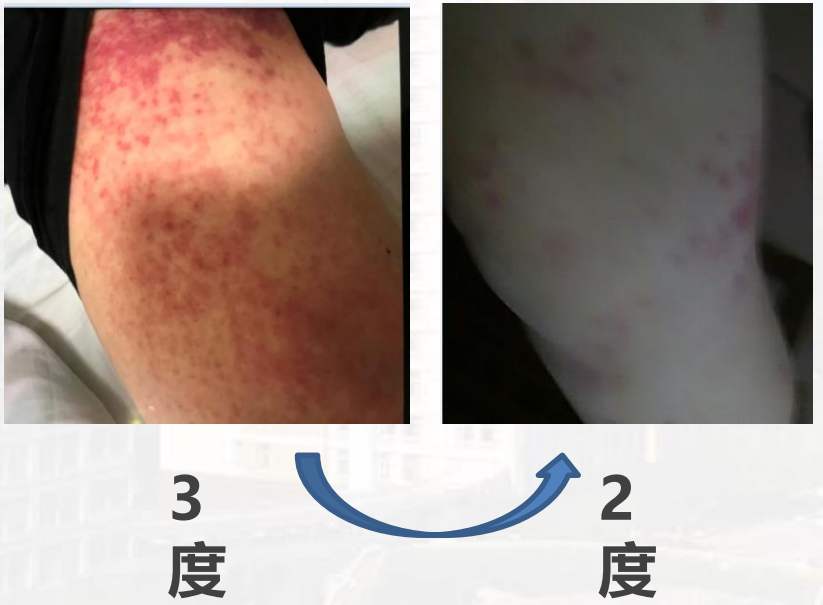
➢针对皮肤反应（皮疹、皮肤瘙痒）

✓考虑皮疹3度，与药物可能相关，予对症，支持治疗，停止免疫治疗

✓静脉使用激素

✓皮疹恢复至2度

✓转介到皮肤科就诊



中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER
SYSUCC
SINCE 1964

免疫相关不良反应的评价和护理

皮肤毒性管理的护理步骤：评估与分级

护理评估

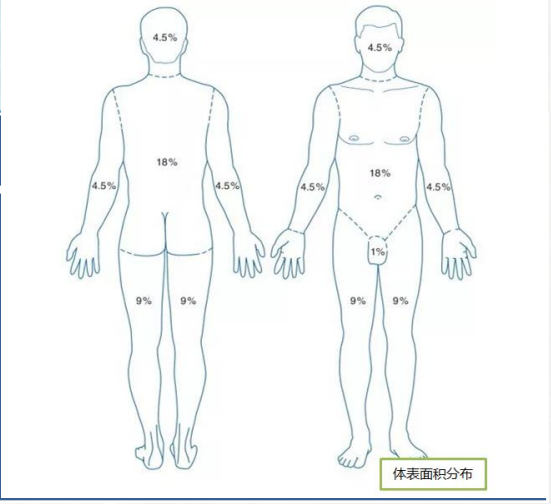
看
- 患者是否看起来很不舒服?
- 患者是否看起来感觉不适?
- 有没有明显的皮疹?
- 就诊期间，患者是否在抓挠皮肤?
- 皮肤是否完好?
- 有没有皮肤改变?
  - 干燥症
  - 皮肤色素或颜色改变
- 皮疹有没有累及口腔?

听
- 患者是否有瘙痒伴或不伴皮疹?是否有皮疹伴或不伴瘙痒?
- 症状是否影响日常生活活动?是否影响睡眠?
- 症状有无加重?

识别
- 有无皮炎病史，是否原有皮肤问题（例如，银屑病）和伤口?
- 提示其他病因的实验室异常（例如，全血细胞计数的嗜酸性粒细胞，肝功能异常）

危险信号

- **广泛皮疹（超过50%BSA）或迅速进展**
- **累及口腔**
- **担心超级感染**



Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

护理评估

评估内容	评 估 结 果
生命体征	T 36.5℃， P 96 次/分， R 20次/分， BP 119/79 mmHg Ht 152.5 cm ， Wt 47.7 kg
呼吸系统	略…
循环系统	略…
消化系统	略…
神经系统	神清、精神疲倦，能正确对答
皮肤评估	双上肢、胸背部、双下肢片状丘疹，伴瘙痒，无水泡、硬结，无溃疡，清洁度好，干燥，皮温略高
自理能力评估	卧床休息，疲倦乏力，BADL评分：70 分（部分自理） 跌倒风险评估：25分（存在跌倒风险）
心理社会评估	（SAS）52分：轻度焦虑

实验室检查

提示患者可能存在

感染

日期	白细胞 (10*9/L)	血红蛋白 (g/L)	红细胞 (10*9/L)	血小板 (10*9/L)
2016-12-30（基线）	6.16	134.0	4.38	263.0
2017-2-4	9.99 ↑	115.0	4.04	173.0
参考值	3.5-9.5	115-150	3.8-5.1	100-300

实验室检查

日期	C-反应蛋白	
2016-12-20（基线）	9.65	
2017-2-4	70.67 ↑	
正常范围	0-3.0 mg/L	

潜在风险

- 广泛皮疹（超过50%BSA）
- 进展迅速
- 可能会出现重度感染

皮肤毒性管理的护理步骤：评估与分级

毒性分级：斑丘疹（麻疹样皮疹）				
特征：皮肤上有斑块（没有隆起）和丘疹（隆起）；累及上部躯干，向心性扩散，伴有瘙痒。				
1级（轻度） • 斑块和皮疹覆盖皮肤不到BSA的10%，伴或不伴症状（例如，瘙痒、烧灼感、皮肤发紧）	2级（中度） • 斑块和皮疹覆盖皮肤占BSA的10%-30%，伴或不伴症状（例如，瘙痒、烧灼感、皮肤发紧）；工具性ADLs受限	3级（重度） • 斑块和皮疹覆盖皮肤超过BSA的30%，伴或不伴相关症状；自理ADLs受限；皮肤剥落面积不到10%的BSA	4级（可能危及生命） • 斑块和皮疹覆盖皮肤占任何比例的BSA，伴或不伴症状，伴有需要IV抗生素的超级感染；皮肤剥落面积占BSA的10%-30%	5级 （死亡）

Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

皮肤毒性管理的护理步骤：评估与分级

毒性分级：瘙痒				
特征：强烈痒感。				
1级 （轻度） • 轻度或局限性；可使用外用药	2级 （中度） • 强烈或广泛；间歇性；皮肤因为抓挠而改变（例如，水肿、丘疹形成、抓痕、苔藓化、渗液或结痂）；工具性ADLs受限	3级 （重度） • 强烈或广泛；持续性；自理ADLs受限或影响睡眠	4级 （可能危及生命）	5级 （死亡）

Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

皮肤毒性的护理步骤：临床处理细则

按等级分组管理

干预（有风险者）

- 建议皮肤护理。
  - 避免使用肥皂，而应使用非皂类的、无香味、无色素的洗面奶；腋下、外阴和足部使用温和的肥皂。
  - 每天使用非类固醇类保湿剂或含保湿剂的润肤剂（尿素，甘油）
  - 顺着毛发生长方向，涂抹保湿剂和润肤剂，尽可能减少毛囊炎形成。
- 建议采取防晒措施。
- 评估患者和家人对预防策略和依据的了解程度。
  - 确定依从性的阻碍因素。

1级（轻度）

- 继续免疫治疗
- 一些患者会使用口服抗组胺药物。
- 一些患者会使用外用的皮质类固醇。
- 建议皮肤护理。
  - 非类固醇类保湿剂或润肤剂增加到每天使用两次，使皮肤保持湿润。
  - 使用含磷脂质及脂质的保湿剂（费用高）；也可以使用凡士林，同样有效。
  - 舒缓皮肤的方法（用布冷敷；含清凉剂（例如薄荷醇和樟脑）的外用产品，使用前，产品应冷藏）
  - 避免用热水；用温水洗浴。
  - 指甲剪短。
  - 睡眠时保持室内凉爽。
- 建议采取严格的防晒措施。
- 告诉患者和家人，如果出现皮疹或症状加重的任何表现，应及时与医院联系。
- 评估患者及家人对皮肤护理推荐意见和依据的了解程度。
  - 确定依从性的阻碍因素。

Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

皮肤毒性的护理步骤：临床处理细则

按等级分组管理

2级（中度）

- •发生任何2级事件，应暂停使用CTLA-4抑制剂
- •口服皮质类固醇（每天0.5-1 mg/kg）、抗组胺药物、止痒药物。
- •考虑到皮肤科就诊。
- •患者教育
  - ➢正确使用口服皮质类固醇（随餐服用，早上服用；可同时合用其他药物，包括H_2阻滞剂和抗生素预防药物）
- •建议皮肤护理。
  - ➢温和的皮肤护理品
  - ➢温水洗浴和燕麦浴
- •建议采取严格的防晒措施。
- •评估患者及家人对毒性反应和暂停治疗的依据的了解程度。
  - ➢确定依从性的阻碍因素。

3-4级（重度或危及生命）

- •如发生3级事件，或确诊Stevens-Johnson综合征或中毒性表皮坏死松解症，应暂停使用PD-1抑制剂
- •如发生任何3或4级事件，应停止使用CTLA-4抑制剂，如发生4级皮疹或确诊Stevens-Johnson综合征或中毒性表皮坏死松解症，应终止使用PD-1抑制剂
- •如果任何3或4级事件复发，或持续12周或以上，或无法在12周内将皮质类固醇剂量减为10mg或以下泼尼松或等效剂量，应终止使用PD-1抑制剂
- •需住院并开始使用IV皮质类固醇（每天1.5-2 mg/kg；分次使用）。
- •需到皮肤科就诊，加或不加活检。
- •提供先期指导。
  - ➢住院和终止治疗的依据
  - ➢皮质类固醇长期逐渐减量的依据
  - ➢机会性感染的风险和抗生素预防的必要性
  - ➢对血糖的影响和肌肉萎缩
- •评估患者及家人对毒性反应和暂停治疗的依据的了解程度。
  - ➢确定依从性的阻碍因素，具体地说，是过渡到口服皮质类固醇时的皮质类固醇治疗依从性。

Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

案例 （二）

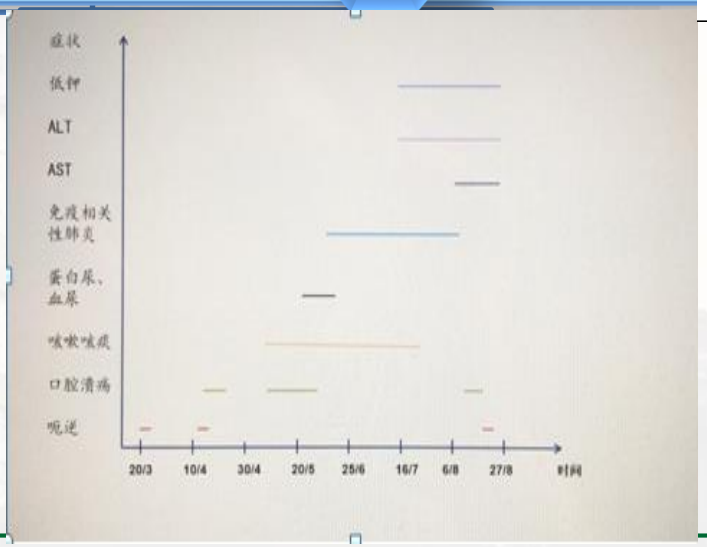
基本情况： 刘XX， 男性 ， 50岁， 住院号：XXXX45 学历：中学 籍贯：广东

主诉：肺腺癌

于2019-3-20，2019-4-10,2019-4-30,2019-5-20予以AC+PD-1/安慰剂治疗4程，2程治疗后疗效为SD。4程后疗效为PR。2019-6-25,2019-7-16，2019-8-5予A+PD-1/安慰剂维持治疗3程，维持3程后PR-confirm 2019-8-27继续维持治疗

1

2



3

症状	CTC 分级	出现的时间段	治疗	护理
呃逆	1 级	20/3-23/3 12/4-13/4 9/8-21/8	巴氯芬	深吸气后屏气，按压眶上神经，心理安慰
口腔黏膜炎	1 级	15/4-18/4 9/5-10/6 19/8-21/8	头孢拉定胶囊 银翘解毒软胶囊 西比氯胺 表皮生长因子 双氯芬酸钠	指导餐后漱口，教会含漱方法
咳嗽咳痰	1 级	13/5-20/7	可待因桔梗 甘草合剂 可待因	观察痰液量、性；深呼吸缩唇训练
蛋白尿、血尿	1 级	20/5-10/6	无	观察尿液颜色
免疫相关性肺炎	1 级	6/6-10/8	泼尼松	监测生命体征
ALT↑	1 级	15/7-26/8	复方甘草酸苷	按时作息，勿私自食用伤肝食物或药物
AST↑	1 级	5/8-26/8		
K+↓	1 级	15/7-26/8	补达秀	食用富含钾高的食物

粘膜炎和口腔干燥管理的护理步骤：评估与分级

护理评估		
看 • 患者是否看起来很不舒服? • 患者是否看起来感觉不适? • 说话有无困难? • 经常舔嘴唇，以润湿干燥的嘴唇? • 体重下降? • 患者是否看起来有脱水? • 患者有没有鹅口疮?	听 • 患者是否报告以下任何一种情况? ➢ 口腔疼痛（舌、牙龈、颊粘膜） ➢ 口疮 ➢ 进食困难 ➢ 睡觉时会醒来喝水 ➢ 近期有口腔科相关问题 ➢ 需要口腔科治疗（根管治疗，拔牙） • 症状是否加重?	识别 • 口疮病史 • 患者是否吸烟? • 会引起口干的合用药物? • 口干且常伴有粘膜炎的报告。 • 粘膜干燥（例如，眼睛、鼻腔、阴道）的其他报告

Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

粘膜炎和口腔干燥管理的护理步骤：评估与分级

毒性分级：口腔粘膜炎				
特征：口腔粘膜炎症。				
毒性分级：口腔干燥（口干）				
特征：口腔内的唾液量减少。				
1级（轻度） • **有症状（例如，口干或唾液粘稠）；没有明显的饮食改变；不受刺激时唾液量每分钟超过0.2ml**	2级（中度） • 中度症状；口腔摄入改变（大量饮水，其他润滑剂，饮食限于粥和/或湿软食物）；不受刺激时唾液量在口腔摄入时每分钟为0.1-0.2 ml	3级（重度） • 无法充分经口腔进食；需要管饲或全胃肠外营养；不受刺激时唾液量每分钟不到0.1ml	4级 （可能危及生命） • 危及生命的后果；需要紧急干预	5级（死亡）

管 理	
总体策略 ▪ **评估导致粘膜炎或口干的其他病因：念珠菌病；询问患者是否使用新的药物（特别是抗组胺药物），包括中药、补剂、替代治疗和辅助治疗**	干预（有风险的患者） ▪ 建议保持基本的口腔卫生。 ▪ 刷牙（软毛牙刷，避免使用含增白剂的牙膏） ▪ 每天使用牙线 ▪ 每天漱口一次以上，保持口腔卫生（避免用市售的漱口液或含酒精的漱口液） ▪ 如果患者戴假牙，评估假牙是否合适以及有刺激反应部位。 ▪ 必要时请口腔科会诊 ▪ 评估患者和家人对预防策略和依据的了解程度。 ▪ 确定依从性的阻碍因素。

Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

粘膜炎和口腔干燥管理的护理步骤：临床处理细则

按等级分组的管理

1级（轻度）

- •预计可以继续免疫治疗。
- •持续保持基本的口腔卫生。
- •避免食用辛辣、过热和酸性食物。
- •预计可能的替代治疗。
  - ➢锌补充剂或0.2%硫酸锌漱口液
  - ➢益生菌乳酸杆菌
  - ➢盐酸苄达明
- •评估患者和家人对推荐意见及依据的了解程度。
  - ➢确定依从性的阻碍因素。

2级（中度）

- •如发生任何2级事件，暂停CTLA-4抑制剂（恢复到0或1级时，重新开始）
- •如果2级事件持续6周或以上（CTLA-4抑制剂），或持续12周或以上（PD-1抑制剂），应终止免疫治疗
- •评估有无Sicca综合征和Sjogren综合征。
- •鼓励注意口腔卫生。
- •口腔干燥
  - ➢使用润湿剂（唾液替代物，人工唾液，口腔润滑剂）。
  - ➢使用促分泌剂，包括非药物性（无糖口香糖和硬糖，天然柠檬）和药物性促分泌剂（匹鲁卡品，盐酸西维美林）。
- •粘膜炎
  - ➢注意口腔卫生
    - ✓将刷牙频率提高到4小时一次再加睡前一次。如果无法耐受刷牙，建议用0.12%的葡萄糖酸氯己定或碳酸氢钠溶液漱口（1茶匙小苏打加8盎司水，或半茶匙盐和2汤匙碳酸氢钠用4杯水溶解）。
  - ➢鼓励小口喝冷水会碎冰。
  - ➢鼓励吃软的、清淡的、非酸性食物。
  - ➢对药物的使用进行先期指导
    - ✓镇痛药（2%粘性利多卡因，餐前15分钟时，用于病变；2%吗啡漱口水；0.5%多虑平漱口水；苯海拉明“奇迹漱口水”，利多卡因，二甲硅油）
    - ✓皮质类固醇冲洗（地塞米松口服溶液）
  - ➢监测体重和水合状态。
  - ➢必要时请营养师会诊
  - ➢评估患者和家人对毒性和干预依据以及暂停治疗的依据的了解程度。
    - ✓确定依从性的阻碍因素。

Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

粘膜炎和口腔干燥管理的护理步骤：临床处理细则

按等级分组的管理

3-4级（重度或危及生命）

- 如果是首次发生3级事件，则暂停PD-1抑制剂；
- 如果发生任何4级事件，或3级事件持续12周或以上（包括CTLA-4抑制剂和PD-1抑制剂），或任何复发的3级事件（PD-1抑制剂），则终止免疫治疗
- 如果无法耐受经口摄入固态或液体，预计要住院。
- 皮质类固醇全身用药的作用不明确。
- 预计需要补充营养。
  - 肠道内
  - 胃肠外
- 对药物的使用进行先期指导
  - 镇痛药（可以使用全身给药的阿片类）
  - 口腔护理
- 评估患者和家人对毒性和干预依据以及暂停治疗的依据的了解程度。
  - 确定依从性的阻碍因素。

Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

案例 （三）

基本情况： ： 苏XX，男性 ，52岁， 住院号：XXXX70 学历：大学 籍贯：山东

主诉：肺癌综合治疗1年余复发并转移。

现病史：

1 2015-9因胸背部疼痛，咯血，当地医院行PET/CT提示：肺癌并肺内转移、淋巴结转移，行肺穿刺，结果：低分化鳞癌，行化疗后肺内肿物缩小。

2 2016-5在外院行“右肺下叶切除术+纵膈淋巴结清扫术”，术后病理：中分化鳞癌，术后再行化疗。

3 2016-11复查，发现复发，2016-12开始PD-1免疫治疗。

4 2017-4行第9疗程，静脉点滴PD-1，15分钟后出现**全身皮肤瘙痒，颜面部、颈部皮肤潮红**，即停止输注，5分钟后出现全身皮疹伴风团，予地塞米松、苯海拉明、西米替丁抗过敏，60分钟后全身皮肤瘙痒症状减轻，皮疹和风团消退，颜面部皮肤潮红消退，取消继续用药。

Puzanov et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017) 5:95
DOI 10.1186/s40425-017-0300-z

Journal for ImmunoTherapy of Cancer

POSITION ARTICLE AND GUIDELINES Open Access

Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group

I. Puzanov[1†], A. Diab[2†], K. Abdallah[3], C. O. Bingham III[4], C. Brogdon[5], R. Dadu[2], L. Hamad[1], S. Kim[2], M. E. Lacouture[6], N. R. LeBoeuf[7], D. Lenihan[8], C. Onofrei[9], V. Shannon[2], R. Sharma[1], A. W. Silk[12], D. Skondra[10], M. E. Suarez-Almazor[2], Y. Wang[2], K. Wiley[11], H. L. Kaufman[12†], M. S. Ernstoff[1*†] and on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group

《免疫检查点抑制剂相关毒性管理：来自美国癌症免疫治疗协会（SITC）毒性管理工作组的共识建议》

作者：

I. Puzanov[1†], A. Diab[2†], K. Abdallah[3], C. O. Bingham III[4], C. Brogdon[5], R. Dadu[2], L. Hamad[1], S. Kim[2], M. E. Lacouture[6], N. R. LeBoeuf[7], D. Lenihan[8], C. Onofrei[9], V. Shannon[2], R. Sharma[1], A. W. Silk[12], D. Skondra[10], M. E. Suarez-Almazor[2], Y. Wang[2], K. Wiley[11], H. L. Kaufman[12†], M. S. Ernstoff[1*†], 代表美国癌症免疫治疗协会（SITC）毒性管理工作组编写

临床表现：
输液反应可能表现为发热、寒战、瘙痒、低血压、呼吸困难、胸部不适、皮疹、荨麻疹、血管性水肿、喘息或心动过速等全身症状，也可能表现为需要进行紧急干预的过敏反应。

输液反应

输液反应			专科转诊?
分级	CTCAE 描述	处理	
1	轻微的一过性输液反应；不需要中断输液；无干预指征	•可减慢药物输注速度或暂时中断输液，直到事件解决	
2	有治疗或中断输液的指征，但是对症治疗迅速起效（例如：抗组胺药、NSAIDS、麻醉药、静脉输液）；有指征在≤24 h 内预防性用药	•考虑在重新开始或随后的输注时减慢输注速度 •根据研究者/机构指南，可能使用非甾体抗炎药（NSAID，例如：乙酰氨基苯酚）、抗组胺药、阿片类药物和皮质类固醇 •按照研究者/机构指南，在后续输注前考虑治疗前给药	
3	持续时间拉长（如：给予对症药物和/或短暂中断输液后不能迅速缓解）；初始处理症状改善后复发；有住院处理临床后遗症的指征	•永久停用免疫检查点抑制剂 •对于严重/危及生命的反应，应根据临床表现按研究者/机构指南酌情处理（例如抗组胺药、氧气、液体、阿片类药物、皮质类固醇、支气管扩张药等）	✓转介变态反应症专科医师，预防将来潜在的反应发生。
4	危及生命的后果；有紧急干预指征		

总结

- 肿瘤免疫治疗耐受性好
- irAE大部分是可逆的，并可很好控制；早期诊断和适当管理的处理原则很重要
- 注意个体化的毒性反应，特殊人群的管理需要谨慎
- 护理人员要加强与IO治疗患者健康教育，对irAE进行监测
- 对不同类型irAE，进行综合性评估和规范治疗护理

SYSUCC
SINCE 1964

中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

THANK YOU!

Sun Yat-sen University Cancer Center