

预防性使用盐酸西替利嗪治疗 PD-1 抑制剂所致斑丘疹的多中心随机对照研究

任富鹏¹, 黄剑辉², 王欢³, 艾桂兰³, 张素琴³, 王思源⁴, 杨伟^{3*}

1. 中国科学院大学宁波华美医院 血液肿瘤科, 浙江 宁波 315000

2. 丽水市中心医院 肿瘤内科, 浙江 丽水 323000

3. 深圳大学第三附属医院 肿瘤内科, 广东 深圳 518000

4. 深圳大学医学部 研究生院, 广东 深圳 518071

摘要: **目的** 探讨盐酸西替利嗪片预防性治疗 PD-1 抑制剂所致常见斑丘疹的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 7 月—2021 年 12 月于深圳大学第三附属医院、中国科学院大学宁波华美医院和丽水市中心医院收治的 60 例适合 PD-1 抑制剂治疗的肿瘤患者。随机分为预防用药组和治疗用药组, 每组各 30 例。预防用药组在给予 PD-1 抑制剂治疗的当天同步口服盐酸西替利嗪片, 每晚 10 mg/次, 每疗程连续 7 d, 7 d 内未出现斑丘疹则停止使用, 如在预防用药期间出现斑丘疹, 则继续口服直到斑丘疹好转停药。治疗用药组使用 PD-1 抑制剂治疗期间出现 1 级或以上级斑丘疹, 则开始口服盐酸西替利嗪片, 每晚 10 mg/次, 每疗程使用的时间为出现 1 级或以上级斑丘疹开始口服盐酸西替利嗪片至斑丘疹级别小于 1 级的用药天数, 观察 4 个疗程。比较治疗前后两组患者斑丘疹发生情况, 斑丘疹发生后服用盐酸西替利嗪片天数, 不同 PD-1 抑制剂斑丘疹发生情况。**结果** 治疗后, 盐酸西替利嗪片预防用药组斑丘疹发生率 (6.7%) 显著低于治疗用药组发生率 (26.7%, $P < 0.05$)。斑丘疹发生后, 预防用药组较治疗用药组用药天数减少 ($P < 0.05$)。使用同种 PD-1 抑制剂中, 预防用药组斑丘疹发生率明显低于治疗用药组 ($P < 0.05$)。**结论** 预防性使用盐酸西替利嗪片对 PD-1 抑制剂所致常见斑丘疹具有较好的预防作用, 能显著降低斑丘疹发生率及斑丘疹发生后盐酸西替利嗪片的用药天数。

关键词: 盐酸西替利嗪片; PD-1 抑制剂; 斑丘疹

中图分类号: R986

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)12-2850-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.032

Prophylactic use of cetirizine hydrochloride on macular papules caused by PD-1 inhibitors: A multicenter randomized controlled trial

REN Fu-peng¹, HUANG Jian-hui², WANG Huan³, AI Gui-lan³, ZHANG Su-qin³, WANG Si-yuan⁴, YANG Wei³

1. Department of Hematology and Oncology, Hwa Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315000, China

2. Department of Oncology, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui 323000, China

3. Department of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518000, China

4. Postgraduate School of Shenzhen University Health Science Center, Shenzhen 518071, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of prophylactic treatment of common macular papules caused by PD-1 inhibitors with Cetirizine Hydrochloride Tablets. **Methods** Patients (60 cases) with macular papules in the multicenter of the Third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Hwa Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences and Lishui Municipal Central Hospital from July 2020 to December 2021 were randomly divided into preventive (30 cases) and therapeutic (30 cases) group. Patients in the preventive group were administered with PD-1 inhibitors synchronously with Cetirizine Hydrochloride Tablets, 10 mg/per night for 7 consecutive days, for each course, and the use was stopped if no macular papules appeared within 7 d, if macular papules occur during prophylaxis, continue oral administration until macular papules improve. In the therapeutic group, if grade 1 or superior macular papules occurred during the treatment with PD-1 inhibitors, cetirizine hydrochloride tablets were taken orally for 10

收稿日期: 2022-05-02

基金项目: CSCO—丽珠中医药肿瘤研究基金资助项目 (Y-L2019-13)

作者简介: 任富鹏, 男, 主治医师, 主要从事于血液肿瘤基础与临床研究。E-mail: rfpsmj2008@163.com

*通信作者: 杨伟, 男, 主治医师, 主要从事于肿瘤免疫基础与临床研究。E-mail: junweiyang@163.com

mg/per night. The number of days in each course of treatment was grade 1 or from superior macular papules to macular papules less than grade 1. 4 courses of treatment were observed. The days of administration of cetirizine hydrochloride tablets after the occurrence of maculopapular rash, the occurrence of maculopapular rash among different PD-1 inhibitors in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the incidence of macular papules in the cetirizine hydrochloride preventive group (6.7%) was significantly lower than that in the therapeutic group (26.7%, $P < 0.05$). After the occurrence of macular papule, the days of treatment in the preventive group were less than those in the treatment group ($P < 0.05$). Among the same PD-1 inhibitors, the incidence of maculopapular rash in the preventive medication group was significantly lower than that in the therapeutic medication group ($P < 0.05$). **Conclusion** Prophylactic use of Cetirizine Hydrochloride Tablets has a good preventive effect on common macular papules caused by PD-1 inhibitors, and can significantly reduce the incidence of macular papules and the days of cetirizine hydrochloride tablets after macular papules.

Key words: Cetirizine Hydrochloride Tablets; PD-1 inhibitor; macular papules

免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 抗体已被证实是多种肿瘤的有效治疗手段,但同时也带来了肿瘤免疫治疗所特有的免疫相关不良反应,其中皮肤病不良事件斑丘疹是免疫检查点抑制剂的常见不良反应^[1-2]。接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者中有 30%~40% 出现了皮肤不良事件^[3-4]。系统回顾的文献报道表明接受帕博利珠单抗或特瑞普利单抗治疗的患者中有 13%~40% 出现了斑丘疹^[5-6]。盐酸西替利嗪是第 2 代 H1 抗组胺药,研究发现其可抑制组胺的传递,有效地抑制皮肤变态反应,对 PD-1/PD-L1 抑制剂所致的皮肤不良反应斑丘疹有效^[7]。针对斑丘疹的治疗目前指南推荐药物有盐酸西替利嗪及糖皮质激素软膏局部治疗^[8]。然而,一旦发生皮肤病不良事件常常影响患者的生活质量,因此针对预防斑丘疹的发生是非常必要的,且目前临床针对预防免疫检查点抑制剂所致皮肤病不良事件的临床研究未见报道。本研究观察了预防性使用盐酸西替利嗪片与 PD-1 抑制剂所致常见斑丘疹发生的关系,明确盐酸西替利嗪片在预防 PD-1 抑制剂所致常见斑丘疹中的作用。

1 材料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2020 年 7 月—2021 年 12 月在深圳大学第三附属医院、中国科学院大学宁波华美医院和丽水市中心医收治的 60 例使用 PD-1 抑制剂治疗的肿瘤患者作为研究对象。患者年龄 37~92 岁,平均年龄 (62.88 ± 9.95) 岁,其中鼻咽癌 4 例,恶性黑色素瘤 13 例,肺癌 20 例,肝癌 5 例,口腔癌 2 例,卵巢癌 1 例,肾癌 2 例,食管癌 5 例,胃癌 6 例,下咽癌 1 例,平滑肌瘤 1 例。所有患者均签订知情同意书,本研究经上述医院医学伦理委员会批准 (2019-LHQRMYY-LL-022)。

纳入标准: (1) 经病理组织学、细胞学确诊的恶性肿瘤患者,影像学提示局部晚期或远处转移、或多模式治疗后复发或疾病进展的愿接受 PD-1 抑制剂治疗的患者; (2) ≥ 18 岁的男性或女性; (3) 一般身体状况评分 (ECOG) ≤ 2 分; (4) 符合免疫治疗条件,白细胞 (WBC) $\geq 4.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 (ANC) $\geq 2.0 \times 10^9/L$, 血小板 (PLT) $\geq 1 \times 10^{11}/L$; (5) 心电图检查未见明显异常,无明显心功能障碍; (6) 无肝转移者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (T-BIL)、门冬氨酸转氨酶 (AST) 均为正常上限的 2.5 倍以内,有肝转移者 ALT、T-BIL、AST 均为正常上限的 5 倍以内; (7) 血肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 均为正常上限的 1.25 倍以内; (8) 对羟嗪无过敏者。

排除标准: (1) 受试者有癌性脑膜炎; (2) 排除患有活动性、已知或可疑的自身免疫性疾病的受试者; (3) 需要全身用皮质类固醇或其他免疫抑制药物治疗的受试者; (4) 以前用过抗肿瘤疫苗或其他具有免疫刺激作用的抗肿瘤药治疗; (5) 有严重的肾、肝脏等脏器功能障碍的患者; (6) 活动性肝炎,处于急性期者; (7) 结核活动者; (8) 无法配合完成全部诊疗的患者; (9) 预计生存期小于 3 个月的患者; (10) 妊娠及哺乳期妇女。

1.2 药物

盐酸西替利嗪片由丽珠集团丽珠制药厂生产,规格 10 mg/片,产品批号 191103、200101、210902; 帕博利珠单抗注射液由 Merck Sharp & Dohme Corp. 生产,规格 100 mg (4 mL)/支,产品批号 S032059、S007468、U004711; 特瑞普利单抗注射液由上海君实生物工程有限公司生产,规格 240 mg (6 mL)/支,产品批号 201907025、202005012、202106040。

1.3 分组及治疗方法

将全部适合 PD-1 治疗的 60 例肿瘤患者随机分

为盐酸西替利嗪片预防用药组和治疗用药组, 每组 30 例, 分别包含 15 例帕博利珠单抗及 15 例特瑞普利单抗使用者。预防用药组年龄 42~78 岁, 平均年龄 (61.57 ± 9.03) 岁。其中鼻咽癌 1 例, 恶性黑色素瘤 7 例, 肺癌 11 例, 肝癌 3 例, 口腔癌 1 例, 平滑肌肉瘤 1 例, 食管癌 4 例, 胃癌 2 例。治疗用药组年龄 37~92 岁, 平均年龄 (64.2 ± 10.78) 岁。其中鼻咽癌 3 例, 恶性黑色素瘤 6 例, 肺癌 9 例, 肝癌 2 例, 口腔癌 1 例, 卵巢癌 1 例, 肾癌 2 例, 食管癌 1 例, 胃癌 4 例, 下咽癌 1 例。两组患者的一般资料以及疾病的类型等方面比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

盐酸西替利嗪片口服方法每晚 10 mg/次; 帕博利珠单抗注射液使用方法: 2 mg/kg 静脉输注 30 min 以上, 1 次/3 周; 特瑞普利单抗注射液用法: 3 mg/kg 静脉输注 30 min 以上, 1 次/2 周。

预防用药组: 给予 PD-1 抑制剂治疗的当天同步口服盐酸西替利嗪片, 每晚 10 mg/次, 每个疗程连续 7 d, 7 d 内未出现斑丘疹则停止使用, 预防用药 4 个疗程, 如在预防用药期间出现斑丘疹, 则继续口服, 同时参考由免疫检查点抑制剂治疗导致的免疫相关不良事件 (基于常见不良反应事件评价标准) 的处理建议处理, 直到斑丘疹好转停药。

治疗用药组: 使用 PD-1 抑制剂治疗周期期间出现 1 级或以上级斑丘疹, 则开始口服盐酸西替利嗪片, 每晚 10 mg/次, 每疗程使用的时间为出现 1 级或以上级斑丘疹开始口服盐酸西替利嗪片至斑丘疹级别小于 1 级的用药天数, 观察 4 个疗程。同时参考由免疫检查点抑制剂治疗导致的免疫相关不良事件 (基于常见不良反应事件评价标准) 的处理建议处理, 直到斑丘疹好转停药。

1.4 疗效评价标准

根据皮肤不良反应事件评价标准按 4.0 版 (CTCAE v4.0) 评定^[8]。1 级: 斑疹/丘疹覆盖 < 10%BSA (基础体表面积), 2 级: 斑疹/丘疹覆盖 10%~30%BSA, 3 级: 斑疹/丘疹覆盖 > 30%BSA。斑丘疹好转情况按症状改善至丘疹小于 1 级。

发生率 = 发生例数/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 不同组间斑丘疹发生情况 4 个疗程 PD-1 抑制剂治疗观察期间中, 斑丘疹发生例数统计: 同一患者在不同治疗周期出现斑丘疹只记数 1 例; 斑丘疹分级: 按常见不良反应事件评价标准 4.0 版

(CTCAE v4.0) 进行分级, 以 PD-1 抑制剂不同治疗周期出现的最高级别分级记录; 斑丘疹发生后盐酸西替利嗪片用药天数: 按在 PD-1 抑制剂不同治疗周期盐酸西替利嗪片用药时间最长的天数算。

1.5.2 盐酸西替利嗪片用药时间 (1) 每周期使用 PD-1 抑制剂期间, 预防性使用盐酸西替利嗪片 7 d 后出现皮疹。预防性用药时间 = 7 d + 出现 1 级或以上级斑丘疹开始口服盐酸西替利嗪片至斑丘疹级别小于 1 级的用药天数。(2) 每周期使用 PD-1 抑制剂期间, 预防性使用盐酸西替利嗪片 7 d 内出现皮疹。预防性用药时间 = 预防性用药天数 + 出现 1 级或以上级斑丘疹开始口服盐酸西替利嗪片至斑丘疹级别小于 1 级的用药天数。(3) 治疗性用药时间 = 出现 1 级或以上级斑丘疹开始口服盐酸西替利嗪片至斑丘疹级别小于 1 级的用药天数。

1.5.3 不同 PD-1 抑制剂间斑丘疹发生情况 观察使用不同 PD-1 抑制剂斑丘疹发生情况。

1.6 不良反应

记录全部患者在给予盐酸西替利嗪片期间发生的不良反应, 包括头痛、头晕、嗜睡、口干例数。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件处理数据, 两组计量资料全部数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异分析采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料采用率表示, 两组计数资料间的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组斑丘疹发生情况比较

PD-1 抑制剂治疗过程中, 两组患者均未发生 3 级斑丘疹; 预防用药组发生斑丘疹例数 2 例, 其中 1 级斑丘疹 2 例, 2 级斑丘疹 0 例, 发生率为 6.7%; 治疗用药组发生斑丘疹例数 8 例, 其中 1 级斑丘疹 5 例, 2 级斑丘疹 3 例, 发生率为 26.7%; 预防用药组发生率明显低于治疗用药组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组斑丘疹发生情况比较

Table 1 Comparison on the occurrence of maculopapular rash between two groups

组别	n/例	斑丘疹发生情况/例			发生率/%
		1 级	2 级	3 级	
预防用药	30	2	0	0	6.7*
治疗用药	30	5	3	0	26.7

与治疗用药组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs treatment group

2.2 两组斑丘疹发生后服用盐酸西替利嗪片天数比较

预防用药组斑丘疹发生后, 盐酸西替利嗪片用药 (4.00 ± 1.41) d; 治疗用药组斑丘疹发生后盐酸西替利嗪片用药 (9.88 ± 2.80) d; 预防用药组盐酸西替利嗪片用药天数低于治疗用药组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组斑丘疹后服用盐酸西替利嗪片天数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on days of administration of cetirizine hydrochloride tablets after the occurrence of maculopapular rash between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	用药天数/d
预防用药	30	$4.00 \pm 1.41^*$
治疗用药	30	9.88 ± 2.80

与治疗用药组比较: $*P < 0.05$

$*P < 0.05$ vs treatment group

2.3 两组不同 PD-1 抑制剂斑丘疹发生情况比较

所有患者均未发生 3 级斑丘疹; 使用帕博利珠单抗中, 预防用药组发生 1 级斑丘疹 1 例, 发生率为 6.67%, 治疗用药组发生 1 级斑丘疹 2 例, 2 级斑丘疹 3 例, 发生率是 33.33%; 使用特瑞普利单抗中, 预防用药组发生 1 级斑丘疹 1 例, 发生率为 6.67%, 治疗用药组发生 1 级斑丘疹 3 例, 发生率是 20.00%; 使用同种 PD-1 抑制剂中, 预防用药组斑丘疹发生率明显低于治疗用药组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

预防性用药组患者发生口干 1 例, 不良反应发生率是 3.33%; 治疗性用药组患者发生头晕 1 例, 不良反应发生率是 3.33%。两组患者的不良反应发生率相比差异无统计学意义。

表 3 两组不同 PD-1 抑制剂斑丘疹发生情况比较

Table 3 Comparison on the occurrence of maculopapular rash among different PD-1 inhibitors between two groups

PD-1 抑制剂	组别	n/例	斑丘疹发生情况/例			发生率/%
			1 级	2 级	3 级	
帕博利珠单抗	预防用药	15	1	0	0	6.67*
	治疗用药	15	2	3	0	33.33
特瑞普利单抗	预防用药	15	1	0	0	6.67*
	治疗用药	15	3	0	0	20.00

与同类 PD-1 抑制剂治疗用药组比较: $*P < 0.05$

$*P < 0.05$ vs treatment group of the same PD-1 inhibitor

3 讨论

PD-1 抑制剂在增强细胞免疫抗肿瘤效应的同时, 也能增强机体正常的免疫反应, 导致免疫耐受失衡, 出现免疫相关性不良反应^[9]。免疫相关性不良反应可以累及人体的任何器官, 其中皮肤毒性是最常见的免疫相关性不良反应, 斑丘疹是免疫检查点抑制剂的常见病变^[10-11]。皮肤毒性一旦发生, 可严重影响患者的生活质量和住院时间, 因此为保障患者正常有序的治疗, 避免或减少 PD-1 抑制剂所致的皮肤不良反应是十分必要的。

目前研究表明, PD-1 抑制剂所致斑丘疹通常在治疗的几天或几周内开始出现, 也可能在治疗后数月延迟发作^[12]。本研究中, 斑丘疹的发生时间在 PD-1 抑制剂用药的 4 个疗程以内, 与目前研究报道基本相符。PD-1 抑制剂所致斑丘疹的机制目前虽然未完全明确, 但早期研究表明 PD-1 抑制剂在免疫检查点失调的环境中可能被视为具有免疫原性, 并增

加了过敏性疾病的易感性^[13]。对于 PD-1 抑制剂所致斑丘疹的治疗, 若出现 1、2 级皮肤不良反应, 可继续应用 PD-1 抑制剂, 予外用糖皮质激素及口服抗组胺药治疗。若出现 3 级不良反应, 应暂停使用 PD-1 抑制剂, 给予甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗。对于出现 4 级皮肤病、嗜酸性粒细胞增多和全身症状, 史蒂文斯-约翰逊综合征和有毒表皮坏死溶解的患者, 务必永久停用免疫治疗^[8]。盐酸西替利嗪片是第 2 代 H1 抗组织胺药, 为长效的具选择性的口服抗过敏反应药, 是目前美国癌免疫检查点抑制剂相关毒性管理共识中首选 PD-1 抑制剂所致斑丘疹的治疗药物^[8]。

本研究中, 预防性用药组中 PD-1 抑制剂所致斑丘疹发生率明显低于治疗性用药组; 其次斑丘疹发生后盐酸西替利嗪片用药天数, 预防性用药组明显低于治疗性用药组。以上可见盐酸西替利嗪片无论在预防和治疗 PD-1 抑制剂所致斑丘疹都是有效

的。表明盐酸西替利嗪片对部分将 PD-1 抑制剂作为免疫原性患者^[12]起到了抗过敏作用^[14-15]。本研究中,未发现 3、4 级皮肤病、嗜酸性粒细胞增多和全身症状,史蒂文斯-约翰逊综合征和有毒表皮坏死溶解的患者,这与此类严重皮肤不良反应发生较为少见,多数患者可耐受 PD-1 抑制剂所致斑丘疹相一致^[16-17]。所有患者均未发生 3 级斑丘疹;使用帕博利珠单抗中,预防用药组发生 1 级斑丘疹 1 例,发生率为 6.67%,治疗用药组发生 1 级斑丘疹 2 例,2 级斑丘疹 3 例,发生率是 33.33%;使用特瑞普利单抗中,预防用药组发生 1 级斑丘疹 1 例,发生率为 6.67%,治疗用药组发生 1 级斑丘疹 3 例,发生率是 20.00%;使用同种 PD-1 抑制剂中,预防用药组斑丘疹发生率明显低于治疗用药组 ($P<0.05$)。

综上所述,盐酸西替利嗪具有预防 PD-1 抑制剂所致常见斑丘疹的作用,可明显降低 PD-1 抑制剂所致常见斑丘疹的发生率及斑丘疹发生后的治疗用药天数,安全性好,具有一定临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, *et al.* Cutaneous Immune-Related adverse events (irAEs) to immune checkpoint inhibitors: A dermatology perspective on management [J]. *J Cutan Med Surg*, 2021, 25(1): 59-76.
- [2] Thompson L L, Krasnow N A, Chang M S, *et al.* Patterns of cutaneous and noncutaneous immune-related adverse events among patients with advanced cancer [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(5): 577-582.
- [3] Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: Update on management of immune-related toxicities [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(5): 560-575.
- [4] Kumar V, Chaudhary N, Garg M, *et al.* Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 49.
- [5] Belum V R, Benhuri B, Postow M A, *et al.* Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 12-25.
- [6] Tang B X, Yan X Q, Sheng X N, *et al.* Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 7.
- [7] Bhardwaj M, Chiu M N, Pilkhwal Sah S. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: Pathogenesis, treatment, and surveillance [J]. *Cutan Ocular Toxicol*, 2022, 41(1): 73-90.
- [8] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95.
- [9] Perdigoto A L, Kluger H, Herold K C. Adverse events induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 69: 29-38.
- [10] Holstead R G, Kartolo B A, Hopman W M, *et al.* Impact of the development of immune related adverse events in metastatic melanoma treated with PD-1 inhibitors [J]. *Melanoma Res*, 2021, 31(3): 258-263.
- [11] Wang E, Kraehenbuehl L, Ketosugbo K, *et al.* Immune-related cutaneous adverse events due to checkpoint inhibitors [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(6): 613-622.
- [12] Geisler A N, Phillips G S, Barrios D M, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268.
- [13] Mangan B L, McAlister R K, Balko J M, *et al.* Evolving insights into the mechanisms of toxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(9): 1778-1789.
- [14] Keiser M F, Patel A B, Altan M. Cutaneous toxicities in lung cancer patients on immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(3): 195-200.e1.
- [15] Fazer C. Checkpoint inhibitor immunotherapy for head and neck cancer: Incorporating care step pathways for effective side-effect management [J]. *J Adv Pract Oncol*, 2019, 10(Suppl 1): 37-46.
- [16] Tattersall I W, Leventhal J S. Cutaneous toxicities of immune checkpoint inhibitors: The role of the dermatologist [J]. *Yale J Biol Med*, 2020, 93(1): 123-132.
- [17] Coleman E L, Olamiju B, Leventhal J S. The life-threatening eruptions of immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Clin Dermatol*, 2020, 38(1): 94-104.

[责任编辑 金玉洁]