

CAR-T 序贯治疗难治/复发 B 细胞恶性肿瘤患者不良反应的护理

徐丽¹, 万滢¹, 阮海涛¹, 丁迎春²

Side effects nursing for refractory/relapsed B-cell malignant tumor patients undergoing Chimeric Antigen Receptor T-cell Sequential therapy Xu Li, Wan Ying, Ruan Haitao, Ding Yingchun

摘要:目的 总结 89 例 CAR-T 序贯治疗难治/复发 B 细胞恶性肿瘤患者不良反应的护理经验。方法 对 89 例行 CAR19/22 T 细胞序贯治疗的难治/复发 B 细胞恶性肿瘤患者,加强病情观察、血液学毒性护理、细胞因子风暴护理、CAR-T 相关性脑病护理、脱靶毒性护理和心理护理。结果 89 例患者中,51 例难治/复发 B 细胞急性淋巴细胞白血病患者整体存活率为 31.0 个月,38 例难治/复发 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者整体存活率为 18.0 个月;高等级细胞因子释放综合征和神经毒性发生率分别为 22.4% 和 1.12%。结论 重视和加强不良反应的观察及护理,有利于 CAR19/22T 细胞序贯治疗难治/复发 B 细胞恶性肿瘤治疗过程的顺利进行。

关键词:难治/复发 B 细胞恶性肿瘤; CAR19/22 T 细胞; 序贯输注; 不良反应; 护理

中图分类号:R473.5 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2020.23.025

嵌合抗原受体技术(Chimeric Antigen Receptor, CAR)自首次应用于临床试验以来备受关注,基于系列不同肿瘤表面抗原设计重组的 CAR-T 细胞在体内外显示良好的抗肿瘤效应,尤其是靶向 CD19 CAR-T 细胞已经在 B 细胞恶性肿瘤/白血病的临床受试者中取得显著疗效^[1]。我科 2016 年 3 月至 2018 年 1 月开展了 89 例 CAR19/22 T 细胞序贯输注治疗难治/复发 B 细胞恶性肿瘤患者的临床研究,护理人员加强对患者治疗不良反应的观察及护理,取得较好效果,护理报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 89 例患者中,难治/复发 B 细胞急性淋巴细胞白血病(r/r B-ALL)51 例,难治/复发 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(r/r B-NHL)38 例。在 51 例 r/r B-ALL 患者中,男 32 例,女 19 例;年龄 9~62 岁,中位年龄 27 岁;原发难治 5 例;一次复发 29 例,二次复发 8 例,三次复发 9 例;12 例曾经接受造血干细胞移植;中枢神经系统病变 1 级 44 例,2 级 7 例。在 38 例 r/r B-NHL 患者中,男 22 例,女 16 例;年龄 17~71 岁,中位年龄 47 岁;原发难治 15 例;一次复发 11 例,二次复发 4 例,三次复发 8 例;6 例曾经接受造血干细胞移植;中枢神经系统病变 1 级 37 例,2 级 1 例。

1.2 治疗方法

1.2.1 细胞采集及非清髓性预处理 患者签署知情同意书,完成一系列检查。于-10 d 采集外周静脉血全血或使用血细胞分离机单采单个核细胞,在 4℃ 条件下转运至中心实验室。转染及活化扩增 CAR-T 细胞需 7~10 d。患者在-4 d 开始预处理,连续 3 d(-4~-2 d)氟达拉滨输注,25 mg/(m²·d),静

脉滴注 30 min;在-2 d 接受单剂量环磷酰胺输注,900 mg/(m²·d)或 60 mg/(kg·d),静脉滴注 60 min。

1.2.2 回输 CAR-T 细胞 患者于第 0 天使用普通输液器回输 CAR-T 细胞,30 min 左右完成回输。CAR19 和 CAR22 T 细胞分别以 2 个分剂量给予,并从第 0 天起连续几天输入。回输剂量根据患者疾病情况及 CAR-T 细胞体外制备情况决定,一般情况下,B-ALL 患者接受 $(2.6 \pm 1.5) \times 10^6$ /kg CAR19 T 细胞及 $(2.7 \pm 1.2) \times 10^6$ /kg CAR22 T 细胞,B-NHL 患者接受 $(5.1 \pm 2.1) \times 10^6$ /kg CAR19 T 细胞和 $(5.3 \pm 2.4) \times 10^6$ /kg CAR22 T 细胞。

1.3 结果 r/r B-ALL 51 例,随访 1.3~33.3 个月,中位数 16.7 个月,无进展生存中位数为 13.6 个月,整体存活期为 31.0 个月。r/r B-NHL 38 例,随访 0.4~27.4 个月,中位数 14.4 个月,无进展生存中位数为 9.9 个月,整体存活期为 18.0 个月。本组 89 例患者第 1 个月内均出现血液学毒性(≥ 3 级),主要表现为各类血细胞减少;其中 85 例出现细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS),12 例出现 CAR-T 相关性脑病(CAR-T cell-related Encephalopathy Syndrome, CRES),均为可逆性,经对症处理,均好转或症状被有效控制。

2 护理

CAR-T 疗法中的不良反应发生率相对较高,但大部分可控,一般可自行缓解或经对症治疗后缓解。患者回输 CAR-T 的过程中及回输后随访期间,均应密切关注不良反应的发生情况,住院期间应配备急救设备,发生不良反应时积极处理。

2.1 病情监测 科室建立每例 CAR-T 患者病情观察记录单,内容包括生命体征、血常规、血生化、炎症标志物、神志观察及处理等项目,每班次观察记录,动态、全面、综合地掌握患者病情。①患者回输 CAR-T 过程中及回输后当天,密切关注生命体征的情况,1

作者单位:华中科技大学同济医学院附属同济医院 1. 血液科 2. 护理部 (湖北 武汉,430030)

徐丽:女,本科,副主任护师

通信作者:丁迎春,ycding2005@163.com

收稿:2020-07-02;修回:2020-09-05

次/2 h^[2]。输注期间配备急救设备,予以心电监护,持续监测至全部 CAR-T 输注完毕 24 h 无异常为止。②密切观察体温变化,1 次/6 h^[3],必要时 1 次/2 h。③配合医生进行每日体格检查,包括一般状况、全身皮肤、浅表淋巴结、肝脾和腹部肿块触诊等,及时了解疾病转归及进展情况。④每班观察患者的神志、有无出血倾向及头晕、乏力等情况,及时发现不良反应的潜在隐患,提前干预处理。⑤动态监测患者安全性及动力学指标。安全性指标检测包括血常规、血生化、凝血功能、细胞因子水平、铁蛋白及 C-反应蛋白(CRP),动力学指标监测包括外周血 CAR-T 细胞及慢病毒体内拷贝数(q-PCR)等。

2.2 血液学毒性的护理 本组 89 例患者均出现不同程度的血细胞减少,其中有 19 例出现肺部感染。①遵医嘱给予粒细胞集落刺激因子皮下注射,粒细胞减少并发热,遵医嘱予广谱抗生素,并积极进行病原学检查。②指导患者做好口腔及肛门的清洁卫生,责任护士每日评估患者口腔黏膜及肛周感染发生情况,每周对患者进行鼻前庭、口咽部、肛周及深静脉置管处微生物培养,及时发现感染灶,按照集束化措施干预处理。③患者入住洁净屏或无菌病房行保护性隔离,严格探视管理制度及消毒隔离制度,保持环境安静、舒适、空气新鲜,温度 18~20℃,湿度 60%左右,给予充分的水分以保证呼吸道黏膜的湿润。④工作人员严格遵守无菌原则,严密监测患者体温的变化,遵医嘱不定期多次多部位进行血培养采样,动态监测血常规数值。⑤对于贫血及血小板减少的患者,注意观察有无疲乏无力症状,防止出血及晕厥,每班次落实跌倒风险管理,必要时遵医嘱输注血小板及红细胞。

2.3 CRS 护理

本组 89 例患者中有 85 例出现 CRS,其中 66 例为低级别,19 例为高级别,发生时间为回输 CAR-T 细胞后 0~21 d。低级别 CRS 表现为一过性的发热、疲劳、肌痛、恶心等,常可自行缓解,临床只给予对症支持治疗。高级别 CRS 表现为呼吸困难、渗漏综合征、急性肾衰竭、多脏器功能衰竭及抽搐、癫痫、神经精神异常等表现,医护人员须严密监测及时处理,避免病情出现不可逆进展。

2.3.1 低级别 CRS 护理 发热是 CRS 最早也是最常见的表现,本组患者均在回输 CAR-T 细胞后 0~3 d 出现发热,多为高热且持续时间长,持续发热时间最长达 15 d,给予物理降温与非甾体消炎药对症处理,体温均能控制。密切监测患者体温变化,积极配合医生给予退热处理,控制体温于 39℃ 以下,避免持续高热对脑组织及其他组织的损伤。发热时需留取 CRP、PCT、铁蛋白、细胞因子及血培养等标本,并提醒医生与感染性发热鉴别。本组低级别 CRS 患者经过临床对症处理均好转。

2.3.2 高级别 CRS 护理 高级别 CRS 的出现极易诱发巨噬细胞活化综合征(MAS)^[4],主要表现为血

清铁蛋白平增高、全血细胞减少、发热、电解质紊乱、凝血功能异常及噬血现象。护理人员及时完成相关检验项目的采集及监测,配合医生维持患者电解质酸碱平衡,纠正凝血功能,纠正多脏器功能衰竭,积极控制感染,遵医嘱使用免疫抑制剂、糖皮质激素及免疫球蛋白等治疗。予以雅美罗(托珠单抗)和/或糖皮质激素治疗,严格掌握使用剂量、时间及方法,并注意观察药物疗效及不良反应。雅美罗最高剂量不超过 800 mg,静脉滴注>1 h。使用雅美罗后 24 h 内症状无改善即开始使用糖皮质激素,直到 CRS 降至 1 级及以下,然后逐渐减量。本组 89 例患者中 71 例出现 APTT 延长,12 例出现纤维蛋白原减少,44 例出现低血钾,血液学症状明显,通过积极的治疗及护理,19 例高级别 CRS 患者均未发生 MAS。

2.4 CAR-T 相关性脑病的护理 CRES 根据症状程度,分为 4 个等级,本组 89 例患者中有 12 例患者出现 CRES,其中 11 例为 1 级,1 例为 3 级。主要表现为意识模糊、幻觉、谵妄、烦躁、迟钝、抽搐、感觉及运动障碍,均为可逆性。①护士熟练掌握 CRES 高风险发生的时机及高风险因素,对在预处理结束后、出现高级别 CRS 时、持续不退的高热时、使用雅美罗治疗 CRS 时以及之前存在中枢神经系统病变^[6-7]的患者,每班使用对 CRES 等级评估表对患者进行观察与判断,尤其注意神志、意识及性格行为的改变,班班落实交班,并随时观察处理后的疗效及转归。②对 1 例发生 3 级 CRES 的患者抬高床头 30°避免误吸,每班观察意识及瞳孔情况,床边备好开口器、压舌板及牙垫,防止舌咬伤。做好各种护理风险评估,如预防跌倒/坠床、预防管道滑脱等,并在其癫痫发作时进行保护性约束。本组 12 例发生 CRES 的患者病情均得到控制,未发生跌倒/坠床等不良事件。

2.5 脱靶毒性的护理 靶向 CD19 CAR-T 细胞对肿瘤 B 细胞杀伤的同时也会对正常组织造成损伤,引起脱靶毒性,导致 B 淋巴细胞消减^[8-10]。本组 89 例患者均存在 4 级淋巴细胞减少及丙种球蛋白缺乏血症。①遵医嘱正确使用丙种球蛋白静脉滴注,动态监测 IgG 水平,并做好药物疗效及不良反应的观察。②护理人员加强识别患者机会性感染的风险,住院期间指导患者落实各项感染防护措施,注意观察口腔、肛周、皮肤及肺部感染情况。③由于 CAR-T 细胞输注后患者 B 细胞消减持续时间长,免疫能力下降,护理人员加强患者在随访居家期间的自我护理指导,做好保暖,注意饮食清洁卫生,以防出现感染且不易控制。

2.6 心理支持及健康教育 ①建立 CAR-T 患者管理团队,纳入所有 CAR-T 患者,由专病护士全程管理。专病管理护士按照 CAR-T 治疗患者临床护理路径,分别在入院当天、CAR-T 治疗评估阶段、T 细胞采集阶段、预处理阶段、CAR-T 细胞回输阶段、CAR-T 回输后病情观察阶段及出院当天,进行不同阶段的针对性教育,并发放 CAR-T 治疗患者健康教育手册,方便其自