

血液恶性肿瘤 CAR-T 治疗后患者报告结局的范围综述

毛奕文^{1,2}, 黄丽红¹, 阮海涛¹, 瞿茜¹, 吴德芳¹, 蔡兴奥^{1,2}

摘要:目的 对血液恶性肿瘤嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗的急性、亚急性及长期随访期间患者报告结局研究进行范围综述,为临床早期判断和实施干预提供参考。**方法** 检索中英文数据库中血液恶性肿瘤 CAR-T 治疗后患者报告结局的相关研究,检索时限为建库至 2023 年 3 月 20 日。对纳入文献进行筛选及汇总分析。**结果** 共纳入 16 篇文献。现有研究共使用 18 种评价工具测量 CAR-T 治疗后患者报告结局,测量范围包括症状、功能性及心理状态评估。CAR-T 治疗后急性期患者突出报告症状领域恶化;亚急性患者突出报告社会及角色功能的持续限制以及疲劳、疼痛、睡眠障碍症状;长期随访患者报告神经系统症状或焦虑、抑郁情绪。**结论** 不同时期 CAR-T 治疗患者报告结局存在差异,提示医护人员应长期监测。未来可开发 CAR-T 治疗血液恶性肿瘤患者特异性评价工具,利用电子化患者报告结局建立数字健康监测系统。

关键词: 血液恶性肿瘤; 患者报告结局; 健康结果; 嵌合抗原受体; CAR-T 细胞疗法; 护理评估; 范围综述
中图分类号: R473. 73 **DOI:** 10. 3870/j. issn. 1001-4152. 2023. 24. 099

Self-reported outcomes in patients with hematological malignancies undergoing CAR-T therapy: a scoping review

Mao Yiwen, Huang Lihong, Ruan Haitao, Qu Xi, Wu Defang, Cai Xingao. Nursing Department, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Objective To review the patient-reported outcomes during the acute, subacute, and long-term follow-up stages of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in patients with hematologic malignancies, so as to provide a reference for early clinical judgment and intervention. **Methods** Domestic and international electronic databases were searched for studies on self-reported outcomes of patients with hematological malignancies subsequent to CAR-T therapy from data base construction until 20 March 2023. The included studies were screened, summarized and analyzed. **Results** A total of 16 studies were included and 18 evaluation tools were used to measure patient-reported outcomes after CAR-T therapy, and the measure ranges included symptoms, functional capacity and psychological well-being. Patients in the acute phase mainly reported a deterioration in symptom areas following CAR-T therapy, subacute patients frequently reported enduring impairments in social and occupational function, alongside symptoms of fatigue, pain, and sleep disturbances, and their counterparts undergoing long-term follow-up commonly reported neurological symptoms, anxiety or depression. **Conclusion** Variation exists in self-reported outcomes in patients undergoing different phases of CAR-T therapy, so it is necessary to conduct continuous monitoring by healthcare practitioners. Future research should develop a dedicated assessment tool to evaluate the efficacy of CAR-T therapy in patients with hematological malignancies, and establish a digital health monitoring system using electronic patient-reported outcomes.

Key words: hematological malignancy; patient-reported outcomes; health outcomes; chimeric antigen receptor; chimeric antigen receptor T-cell therapy; nursing assessment; scoping review

近年来,全球血液恶性肿瘤发病率逐步上升,具有高发病率、高病死率和高复发率的特征^[1-2]。嵌合抗原受体(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 细胞免疫疗法作为新型免疫细胞靶向治疗方法,应用于难治复发性血液恶性肿瘤患者有较好的持续反应率,缓解率高达 50% 以上^[3-5]。但与传统的放化疗、造血干细胞移植等方法相比,CAR-T 治疗会产生细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)及免疫效应细胞相关神经毒性综合征(Immune Effector

Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)等严重不良反应^[6-7]。研究表明,接受 CAR-T 治疗患者会遭受 ICANS 的长期毒性影响,如记忆力受损、定向力障碍等^[8]。此外,患者还会发生长期 B 细胞增生、感染等不良反应^[9],严重影响生活质量。因此,探究新型治疗方式下患者治疗后不良反应的影响具有重要意义。目前,将患者报告结局(Patient-reported Outcomes, PROs)与 CAR-T 疗法相嵌合已被证实具有可行性及必要性^[10]。从患者的角度纵向收集临床信息,有利于医护人员全面获得诊疗信息、准确评估不良反应以及识别新型治疗的收益与风险^[11-12]。本研究旨通过范围综述 CAR-T 治疗血液恶性肿瘤患者报告结局的评估内容及特点,为指导临床实践提供参考。

作者单位:1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部(湖北 武汉,430030);2. 华中科技大学同济医学院护理学院
毛奕文:女,硕士在读,学生
通信作者:黄丽红, nkhlh@126. com
收稿:2023 - 07 - 20;修回:2023 - 09 - 20

1 资料与方法

1.1 确定研究问题 研究小组通过前期文献回顾后确定研究问题:①评估血液恶性肿瘤行 CAR-T 治疗患者报告临床结局工具及内容包括哪些?②CAR-T 细胞回输后不同时间节点患者报告结局的内容有何不同?

1.2 文献纳入与排除标准 以 JBI 范围综述指南为框架展开研究^[13]。①研究对象:血液恶性肿瘤成人患者,包括恶性淋巴瘤、白血病及多发性骨髓瘤或混合性血液恶性肿瘤。②概念:涉及患者报告结局测量的相关原始研究。③情境:患者入院进行任何 CAR-T 输注或输注后院外长期随访。排除标准:①非中英文文献;②文章内容不完整或无法获取全文;③会议、意见或综述类文献;④重复发表文献。

1.3 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane library、Web of Science、CINAHL、Medline、中国知网、万方和中国生物医学文献数据库,检索时限为建库至 2023 年 3 月 20 日。采用 MeSH 主题词和自由词相结合的方式检索。英文检索词:hematologic neoplasm*, hematological malignanc*, leukemia, lymphoma, multiplemyeloma; chimeric antigen receptor, CAR; quality of life, health related quality of life, health status, health outcome*, HRQL, QOL, HRQOL, patient outcome*, patient reported outcome*, PRO*, psychosocial, patient reported symptom*, symptom burden, symptom distress。中文检索词:血液恶性肿瘤,血液肿瘤,淋巴瘤,白血病,骨髓瘤;嵌合抗原受体,嵌合抗原受体 T 细胞,CAR-T 细胞免疫;生活质量,健康相关生活质量,社会心理,健康状态,患者报告结局,患者结局,患者报告症状,症状负担。

1.4 文献筛选及资料提取 将检索到的所有文献导入 EndNote20,筛除重复文献。2 名经过循证医学培训并有丰富血液内科工作经验的研究者,通过阅读文题、摘要并严格按照文献纳入排除标准初步独立筛选文献,后全文阅读进行复筛。如遇意见不统一,则与第 3 名研究者讨论,最终确定纳入文献。提取文献信息包括作者、国家、文献类型、疾病特征、PROs 收集时间及评估工具等,并进行信息汇总及分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步获取文献 2 857 篇,使用 EndNote20 剔除重复文献获得 2 239 篇,经阅读标题、摘要初步筛除 2 117 篇,阅读全文复筛,排除无法获取全文、内容不完整文献 106 篇,最终纳入 16 篇文献。纳入文献的基本特征,见表 1。

2.2 血液恶性肿瘤患者 PROs 评估

2.2.1 评估工具 血液恶性肿瘤患者 CAR-T 治疗后使用的 PROs 自评工具共 18 种。其中 7 项研

究^[15-16,19,21-23,27]使用 EQ-5D、4 项研究^[19,22,26-27]使用 EORTC QLQ-C30 测量患者治疗后的生活质量,4 项研究^[10,15,25,27]使用 PROMIS-29 测量患者治疗后不同时期的 PROs。量表评估内容包括:症状评估,功能性评估及心理状态评估。症状评估领域中用于测量癌症常见症状相关量表有 EORTC QLQ-C30^[19,22,26-27]、FACT-Lym^[20]、FACT-G^[10,24,27]、FSI^[14]、PSQI^[14]、BPI^[14]、EQ-5D^[15-16,19,21-23,27]、SF-36^[20]、MDASI^[23]、PROMIS-29^[10,15,25,27]、MFI^[27];测量神经系统症状相关量表有 EORTC QLQ-C30^[19,22,26-27]、MDASI^[23]、ECog(SF-36)^[28]、Neuro-QoLv2^[24];使用 MDASI-CART^[23](临时评估工具)、PRO-CTCAE^[10]分别测量 CAR-T 治疗特异性症状及不良反应症状。功能性评估领域中用于测量患者身体功能相关量表有 EQ-5D^[15-16,19,21-23,27]、MDASI^[23];测量社会功能相关量表有 EORTC QLQ-C30^[19,22,26-27]、FACT-Lym^[20]、PROMIS-29^[10,15,25,27]、FACT-G^[10,24,27];使用 EORTC QLQ-C30^[19,22,26-27]测量患者角色功能。用于测量患者心理状态相关量表有 IDAS^[14]、EQ-5D^[15-16,19,21-23,27]、EORTC QLQ-C30^[19,22,26-27]、FACT-Lym^[20]、MDASI^[23]、PROMIS-29^[10,15,25,27]、FACT-G^[10,24,27]、SAS^[17]、SDS^[17]。

2.2.2 PROs 评估内容域 纳入文献对患者症状领域进行评估的共有 15 篇,其中包含 2 项质性研究^[18,27]。可分为癌症常见症状^[15-16,19,21-23,27-28]、神经系统症状^[19,22-23,26-28]、不良反应^[10]及 CAR-T 治疗特异性症状评估^[23]。①量性研究评估症状:疲劳、疼痛、便秘、腹泻、食欲不佳、口干、口腔溃疡、胃肠胀气、恶心/呕吐、心悸、耳鸣、视力模糊、发热、畏寒、身体肿胀、咳嗽、呼吸困难、呼吸急促、声音嘶哑、麻木/刺痛、记忆力减退、认知障碍、头晕、头痛、睡眠障碍、吞咽困难、盗汗、瘙痒、体质量减轻、性功能障碍、皮疹、色素沉着、排尿异常(尿频、尿痛等)、多汗、乳房胀痛、阴道分泌物异常、月经不调、指甲外形改变、潮热。②质性研究^[18,27]补充症状:手抖、癫痫、幻听、味觉改变、嗜睡、听力丧失。11 篇文献对患者功能领域进行了评估,可分为身体功能评估^[15-16,19,21-23,27]、角色功能评估^[19,22,26-27]及社会功能评估^[10,15,19-20,22-27]。功能性评估范围包括:患者自理能力(进食、穿衣、洗漱或如厕),活动能力(业余爱好或休闲活动),提重物、工作、家务能力,一般活动步行能力,家庭/社会角色,社会功能(家庭生活、社交活动),经济压力;质性研究^[18]中患者报告 CAR-T 治疗后享受生活、社交、工作及步行能力受影响,另一项质性研究^[27]中报告患者社会功能、身体功能、角色功能均受影响。11 篇文献^[10,14-17,19,21-27]对患者心理状态进行评估,主要以自评焦虑、抑郁情绪为主,还包括紧张、担忧、痛苦、悲伤、复发恐惧、情绪控制(易怒)。

表 1 纳入文献的基本特征($n=16$)

文献	国家	文献类型	样本量 (例)	疾病种类	高级别不良反应比例(%)		PROs 收集时间	PROs	PROs
					CRS	ICANS		评估阶段	评估工具
Oswald 等 ^[10]	美国	纵向研究	12	多发性骨髓瘤;套细胞淋巴瘤;慢性淋巴细胞白血病;弥漫大 B 细胞淋巴瘤			CAR-T 治疗前,CAR-T 回输当天,第 1~7 天,第 14、21、30 天,第 60、90 天	急性期	FACT-G, PROMIS-29, PRO-CTCAE
Knight 等 ^[14]	美国	纵向研究	15	慢性淋巴细胞白血病;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;套细胞淋巴瘤	≥3 级 6.7	≥3 级 20.0	CAR-T 治疗前 15 d,CAR-T 治疗后 2、4 周和 3 个月	急性、亚急性期	IDAS, FSI, PSQI, BPI
Wang 等 ^[15]	美国	纵向研究	68	套细胞淋巴瘤	≥3 级 15.0	≥3 级 20.0	CAR-T 治疗前,CAR-T 治疗后 4 周和 3、6 个月	急性、亚急性期	EQ-5D
Shah 等 ^[16]	美国	纵向研究	55	急性淋巴细胞白血病	≥3 级 23.6	≥3 级 25.5	CAR-T 治疗前,CAR-T 治疗后 4 周、3 个月,后每 3 个月评估 1 次至 1 年	急性、亚急性期	EQ-5D-5L
Dai 等 ^[17]	中国	横断面研究	130	血液恶性肿瘤			CAR-T 治疗后第 4 周	急性期	SAS,SDS
Whisenant 等 ^[18]	美国	质性研究	21	B 细胞淋巴瘤	≥2 级 28.6	≥2 级 23.8	CAR-T 治疗后 0~12 个月	急性、亚急性期	开放式访谈提纲
Patrick 等 ^[19]	美国	纵向研究	269	慢性淋巴细胞白血病;滤泡性淋巴瘤;高等级 B 细胞淋巴瘤;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤;小淋巴细胞淋巴瘤			CAR-T 治疗前,回溯回输当日、1、2、3、6、9、12、18、24 个月以及疾病进展或复发和研究结束	急性、亚急性期长期随访	EORTC QLQ-C30; EQ-5D-5L
Maziarz 等 ^[20]	美国	纵向研究	115	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	≥3 级 23.0	≥3 级 11.0	回输当日,CAR-T 治疗后第 3、6、12、18 个月	急性、亚急性期长期随访	FACT-Lym, SF-36
Laetsch 等 ^[21]	美国	纵向研究	58	B 细胞急性淋巴细胞白血病	≥3 级 39.7	≥3 级 15.5	回输当日,CAR-T 治疗后第 4 周,第 3、6、9、12 个月	急性、亚急性期	EQ-5D
Delforge 等 ^[22]	比利时	纵向研究	126	多发性骨髓瘤			CAR-T 治疗前,CAR-T 预处理前 72 h 或当日,CAR-T 治疗后第 1 天、第 1~6 个月每个月,后每 3 个月评估 1 次,至 24 个月或研究完成	急性、亚急性期长期随访	EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-5L
Wang 等 ^[23]	美国	横断面研究	60	急性淋巴细胞白血病;B 细胞淋巴瘤	≥3 级 3.3	≥3 级 20.0	CAR-T 治疗后 30 d 内、30~90 d、91 d 至 1 年	急性、亚急性期	MDASI; PRO-MIS-29, HRQoL, EQ-5D-5L, HRQoL,MDASI-CAR-T
Sidana 等 ^[24]	美国	纵向研究	34	淋巴瘤;多发性骨髓瘤;白血病	≥2 级 62.0	≥2 级 21.0	CAR-T 治疗前,治疗后第 2 周及第 1、2、3、4、5、6 个月	急性、亚急性期	FACT-G, PRO-AEs,NeuroQoLv2
Ruark 等 ^[25]	美国	横断面研究	40	慢性淋巴细胞白血病;非霍奇金淋巴瘤;急性淋巴细胞白血病	≥3 级 10.0	≥3 级 15.0	CAR-T 治疗后 1~5 年	长期随访	PROMIS-29
Ram 等 ^[26]	以色列	纵向研究	82	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	≥3 级 10.0	≥3 级 15.0	CAR-T 治疗前,CAR-T 治疗后 1、3 个月	急性期	EORTC QLQ-C30
Cheng 等 ^[27]	美国	质性研究	18	弥漫大 B 细胞淋巴瘤			CAR-T 治疗后 0.5~2.5 年	亚急性期长期随访	EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L,FACT-LYM,MFI, PROMIS-29, FACT-G
Barata 等 ^[28]	美国	纵向研究	118	血液恶性肿瘤	≥2 级 43.0	≥2 级 22.0	CAR-T 治疗前,CAR-T 治疗后 3、12 个月	亚急性期	ECog(SF-36)

注:IDAS(Inventory of Depression and Anxiety Symptoms)焦虑、抑郁症状评估量表;FSI(Fatigue Symptom Inventory)疲劳症状量表;PSQI(Pittsburgh Sleep Quality Index)匹兹堡睡眠质量指数;BPI(Brief Pain Inventory)简明疼痛评估量表;EQ-5D(European Quality of Life-5 Dimensions)欧洲五维健康量表;EQ-5D-5L(Five-Level EuroQol Five-Dimensional Questionnaire)欧洲五维五水平健康量表;HRQoL(Health Related Quality of Life)健康相关生活质量;EORTC QLQ-C30(the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)欧洲癌症研究与治疗组织生命质量量表;FACT-LYM(Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma)淋巴瘤患者生命质量调查表;SF-36(Short Form 36 Health Survey)健康调查量表;QLQ-MY20(Quality of Life Multiple Myeloma questionnaire)多发性骨髓瘤生命质量量表;MDASI-CART(MD Anderson Symptom Inventory-Chimeric Antigen Receptor T-cell)安德森症状评估量表-CAR-T 疗法;PROMIS-29(PROs Measurement Information System-29)患者报告结局评估信息系统-29;FACT-G(Functional Assessment of Cancer Therapy-General)癌症治疗功能评价系统量表;PRO-AEs(Patient-Reported Adverse Events)患者报告严重不良事件;Neuro-QoLv2 神经相关生存质量评定量表;SAS(Self-Rating Anxiety Scale)自评焦虑量表;SDS(Self-Rating Depression Scale)自评抑郁量表;MFI(Multidimensional Fatigue Inventory)多维疲劳清单;ECog(SF-36)(Everyday Cognition Questionnaire)日常认知功能评估量表。

2.3 CAR-T 治疗后不同阶段 PROs 特点

2.3.1 急性期(回输后 0~3 个月) CAR-T 细胞治疗后处于急性期的血液恶性肿瘤患者,均报告生理症状、各项功能及心理领域的急剧恶化后逐步好转^[14-17,19,21,28],其中症状领域的恶化尤为突出。症状领域:Patrick 等^[19]及 Ram 等^[26]纵向研究显示,CAR-T 治疗后 4 周,患者报告症状较 CAR-T 治疗前增多。Wang 等^[23]横断面研究得出相似结论,并且发现 CAR-T 治疗 4 周时高级别 CRS 及 ICANS 患者报告身体肿胀、无法平衡、吞咽困难等症状更为严重。而 Knight 等^[14]及 Sidana 等^[24]于治疗后 2、4 周测量

PROs,报告患者睡眠、身体健康情况在 2 周时恶化,4 周时恢复至基线水平。功能性领域:多项研究发现第 4 周患者报告行走、活动和自我护理能力存在问题的患者比例上升,Wang 等^[15]、Laetsch 等^[21]及 Shah 等^[16]研究表明,患者报告功能在 3 个月好转,而 Sidana 等^[24]发现从第 2 个月开始患者各项功能恢复到基线水平,其中身体功能改善最明显。Oswald 等^[10]发现细胞回输当天,平均身体功能轻微受损,第 7~30 天中度受损,第 60 天恢复到轻度受损。心理领域:Knight 等^[14]发现患者焦虑、抑郁症状分数在 D14、D28 升高,随后在 D90 下降。而 Sidana 等^[24]发现第 2

周起,患者的情绪健康比基线有所改善。Dai等^[17]发现,治疗后第4周患者报告焦虑和抑郁症状的发生率分别为13.8%和40.0%。

2.3.2 亚急性期(回输后4~12个月) 多项研究^[15-16,19-22,27-29]显示,与急性期相比,患者报告症状、功能及心理领域均有所好转;与CAR-T治疗前相比,亚急性期患者仍报告疲劳、疼痛、睡眠障碍症状,并且存在社会及角色功能的持续限制。纳入研究均表明大多数患者的整体健康状况恢复到基线水平或更好^[15-16,20-21],但仍存在持久性社会功能不全^[21,27]。Laetsch等^[21]发现与基线相比较,亚急性期患者报告各领域均有好转,但社会功能改善最小,身体功能改善最大。一项定性研究^[27]发现,治疗6个月后33%受访者($n=6$)强调社会功能的持久限制,同时报告角色功能障碍的患者比例增高。Cheng等^[27]发现治疗6个月后,仍有33%患者报告睡眠障碍、56%报告疲劳。Patrick等^[19]研究显示,治疗后3~9个月患者报告疼痛评分恶化到接近回输当日评分,12个月和18个月后改善。

2.3.3 长期随访时期(回输后1年以上) 共5篇文献^[19-20,22,25,27]于患者长期随访时期测量PROs,患者报告症状、功能及心理领域与治疗前相比均有较大改善,但仍有部分患者报告神经系统症状或焦虑抑郁情绪。3项研究^[19-20,22]显示,长期随访时期患者疲劳、疼痛、恶心呕吐等治疗或疾病相关症状,身体、社会等功能均恢复至基线甚至高于基线水平。Ruark等^[25]发现,治疗后1~5年,近50%的患者报告至少有1个认知困难或抑郁、焦虑情绪,与治疗前焦虑情绪、疼痛干扰、睡眠障碍、疲劳、身体功能和社会功能不佳有关。

3 讨论

3.1 血液恶性肿瘤患者CAR-T治疗PROs测量异质性较大 目前,涉及血液恶性肿瘤患者CAR-T治疗后PROs测量的自评工具种类、测量范围及测量频率均有较大差异。量性研究使用的PROs测量工具多为普适性量表,使用普适性量表测量新型治疗方式PROs无法捕捉到其特异性^[30]。目前仅有1篇文献^[23]使用CAR-T治疗相关特异性工具:MDASI-CART进行症状领域的纵向测量,但其信效度未检验且评估欠全面,准确性有待进一步确认;其次,各研究关注的测量范围以及11项纵向研究PROs测量频率均不同,对研究结果造成一定差异。本研究发现,Patrick等^[19]于患者回输后1、2个月测量PROs,发现CAR-T治疗后1个月患者报告症状增多;而Knight等^[14]及Sidana等^[24]于治疗后2周及1个月测量PROs,报告患者睡眠、身体健康情况2周时恶化,1个月时已恢复至基线水平。此外,现有研究对此类PROs的测量范围仍较局限。如有研究发现CAR-T治疗患者报告的经济毒性影响随时间延长而逐渐加

强^[31],但现有研究均未探讨。因此,建议进一步探究CAR-T疗法HM患者特点,研制全面、本土化、特异性评价工具,规范PROs-CART测量指南。

3.2 不同时期CAR-T治疗患者报告的突出结局存异

本研究结果显示,血液恶性肿瘤患者CAR-T治疗后急性、亚急性及长期随访时期报告的突出结局存在差异,提示CAR-T治疗后不同时期医护人员优先关注重点应有所不同。①急性期:患者报告症状、功能、心理领域的恶化,其中生理症状恶化较突出,尤其是高级别CRS或ICANS患者,报告更严重的疾病或治疗相关症状。医护人员应着重关注急性期患者毒性症状的产生及消退情况,做到早期识别并针对症状给予有效干预措施。②亚急性期:此时期患者多报告社会及角色功能的持续限制,并仍存在疲劳、疼痛、睡眠障碍症状。认知行为干预可有效缓解癌症患者疲乏、疼痛及睡眠障碍^[32],医护人员可通过认知行为干预缓解患者亚急性期问题。且心理社会干预可显著改善患者社会功能,提升患者生活质量^[33]。③长期随访时期:少数患者在CAR-T治疗1年后仍报告中枢神经毒性表现,如注意力不集中、记忆力下降、认知障碍以及焦虑、抑郁情绪。有研究显示,较小年龄、CAR-T治疗前焦虑或抑郁以及治疗后发生急性神经毒性反应是发生长期神经系统精神问题的风险因素^[25]。未来可进一步探究有效的预防及干预措施,以减少患者长期神经毒性的影响。

3.3 PROs数字健康监测模式系统有待开发 目前,国内对CAR-T治疗患者的护理探究处于起始阶段,如不良反应患者的护理方案或复杂病情患者的护理经验总结等^[7,34],缺乏对此类PROs的探讨和标准化护理模式研究。从CAR-T细胞治疗开始到长期随访患者均报告了不同问题,提示全程监测PROs的重要性。Kenzik等^[35]发现,CAR-T细胞回输后第1个月患者因骨髓抑制、感染非计划再次入院率为主。因此,建议治疗后将可穿戴监测设备与电子化PRO(e-PRO)相结合,远程持续追踪急性期患者健康相关信息数据,有利于早期识别患者潜在临床问题、补充临床数据以及提供个性化护理方案。但此类患者PROs的测量频率、测量范围、数据收集基础设施和资源、预警数据算法等具体实施方案有待进一步研究。另外,由于治疗结束后异地就医患者多返回当地医院复诊,目前PROs的长期随访评估难以落实。因此,建议将计算机自适应测试(PROMIS CAT)纳入电子医疗健康记录系统,便于PROs数据储存、追踪以及个性化精准测量^[36]。

4 结论

本研究通过范围综述总结血液恶性肿瘤患者CAR-T治疗PROs测量评价工具以及评估内容,并发现不同时期PROs存在差异,提示医护人员纵向监测PROs的重要性。目前对于血液恶性肿瘤CAR-T治疗

后 PROs 相关研究较少,今后应全面探究 CAR-T 治疗血液恶性肿瘤患者特征,结合临床开发适用于本土的特异性评价工具及数字健康监测系统,以促进 CAR-T 治疗血液恶性肿瘤 PROs 的临床应用。

参考文献:

- [1] 高月乔,田丽,冯娅婷,等.血液肿瘤患者姑息护理的现状 & 发展对策研究进展[J].中华护理杂志,2016,51(10):1237-1239.
- [2] 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.
- [3] Holstein S A, Lunning M A. CAR T-Cell therapy in hematologic malignancies: avoyage in progress [J]. Clin Pharmacol Ther,2020,107(1):112-122.
- [4] 孟瑞,徐丽,万滢. CAR-T 免疫疗法在血液系统恶性肿瘤病人中的应用进展[J]. 护理研究,2020,34(10):1759-1763.
- [5] Grigor E J M, Fergusson D, Kekre N, et al. Risks and benefits of chimeric antigen receptor T-Cell (CAR-T) therapy in cancer: asystematic review and meta-analysis [J]. Transfus Med Rev,2019,33(2):98-110.
- [6] Brudno J N, Kochenderfer J N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management[J]. Blood Rev,2019,34:45-55.
- [7] 阮海涛,万滢,徐丽. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗恶性血液肿瘤并发重度细胞因子释放综合征患者的护理[J]. 护理学杂志,2019,34(23):29-31.
- [8] Van Oekelen O, Aleman A, Upadhyaya B, et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy[J]. Nat Med,2021,27(12):2099-2103.
- [9] Chakraborty R, Hill B T, Majeed A, et al. Late Effects after chimeric antigen receptor T cell therapy for lymphoid malignancies[J]. Transplant Cell Ther,2021,27(3):222-229.
- [10] Oswald L B, Li X, Carvajal R, et al. Longitudinal collection of patient-reported outcomes and activity data during CAR-T therapy: feasibility, acceptability, and data visualization[J]. Cancers (Basel),2022,14(11):2742-2755.
- [11] Kamal M, Joseph J, Greenbaum U, et al. Patient-reported outcomes for cancer patients with hematological malignancies undergoing chimeric antigen receptor T Cell therapy: asystematic review [J]. Transplant Cell Ther, 2021,27(5):390. e1-390. e7.
- [12] 江倩. 患者报告结局及其在血液肿瘤中的应用[J]. 中华血液学杂志,2019,(7):614-619.
- [13] Lockwood C, Dos Santos K B, Pap R. Practical guidance for knowledge synthesis: scoping review methods[J]. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci),2019,13(5):287-294.
- [14] Knight J M, Szabo A, Arapi I, et al. Patient-reported outcomes and neurotoxicity markers in patients treated with bispecific LV20. 19 CAR T cell therapy[J]. Commun Med (Lond),2022,2(1):49-58.
- [15] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma [J]. N Engl J Med,2020,382(14):1331-1342.
- [16] Shah B D, Ghobadi A, Oluwole O O, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study [J]. Lancet, 2021, 398 (10299):491-502.
- [17] Dai H, Xu S, Han J, et al. Prevalence and factors associated with anxiety and depressive symptoms among patients hospitalized with hematological malignancies after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy:a cross-sectional study [J]. J Affect Disord,2021,286:33-39.
- [18] Whisenant M S, Srour S A, Williams L A, et al. The unique symptom burden of patients receiving CAR T-Cell therapy[J]. Semin Oncol Nurs,2021,37(6):151216.
- [19] Patrick D L, Powers A, Jun M P, et al. Effect of lisocabtagene maraleucel on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma[J]. Blood Adv,2021,5(8):2245-2255.
- [20] Maziarz R T, Waller E K, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood Adv,2020,4(4):629-637.
- [21] Laetsch T W, Myers G D, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol,2019,20(12):1710-1718.
- [22] Delforge M, Shah N, Miguel J S F, et al. Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Blood Adv,2022,6(4):1309-1318.
- [23] Wang X S, Srour S A, Whisenant M, et al. Patient-Reported symptom and functioning status during the first 12 months after chimeric antigen receptor T Cell therapy for hematologic malignancies[J]. Transplant Cell Ther, 2021,27(11):930. e1-930. e10.
- [24] Sidana S, Dueck A C, Thanarajasingam G, et al. Longitudinal patient reported outcomes with CAR-T cell therapy versus autologous and allogeneic stem cell transplant [J]. Transplant Cell Ther,2022,28(8):473-482.
- [25] Ruark J, Mullane E, Cleary N, et al. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2020,26(1):34-43.
- [26] Ram R, Grisariu S, Shargian-Alon L, et al. Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma above the age of 70 years compared to younger patients:a matched control multicenter cohort study [J]. Haematologica, 2022, 107 (5):1111-1118.
- [27] Cheng R, Scippa K, Locke F L, et al. Patient perspectives on health-related quality of life in diffuse large B-cell lymphoma treated with Car T-Cell therapy:a qualitative

study[J]. *Oncol Ther*, 2021, 10(1): 123-141.

- [28] Barata A, Hoogland A I, Kommalapati A, et al. Change in patients' perceived cognition following chimeric antigen receptor T-cell therapy for lymphoma[J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(7): 401. e1-401. e7.
- [29] Chakraborty R, Sidana S, Shah G L, et al. Patient-reported outcomes with chimeric antigen receptor T cell therapy: challenges and opportunities[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(5): e155-e162.
- [30] 曹娟, 李方, 田雅丽, 等. 早期肺癌术后患者报告结局量表编制及信效度检验[J]. *护理学杂志*, 2023, 38(7): 35-39.
- [31] Cusatis R, Tan I, Piehowski C, et al. Worsening financial toxicity among patients receiving chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy: a mixed methods longitudinal study[J]. *Blood*, 2021, 138(1): 567-571.
- [32] 张鹏, 王颜, 桂嵘嵘, 等. 初治急性白血病患者诱导化疗期间的认知行为干预[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(13): 82-84.

- [33] Kalter J, Verdonck-de Leeuw I M, Sweegers M G, et al. Effects and moderators of psychosocial interventions on quality of life, and emotional and social function in patients with cancer: an individual patient data meta-analysis of 22 RCTs[J]. *Psychooncology*, 2018, 27(4): 1150-1161.
- [34] 柯莎, 方云, 张伟伟, 等. 复发难治性淋巴细胞白血病 CAR-T 治疗中出凝血功能障碍的护理[J]. *护理学杂志*, 2022, 37(08): 29-31.
- [35] Kenzik K M, Johnson P C, Bhatia R, et al. Assessment of hospitalizations and emergency department visits after chimeric antigen receptor T-Cell therapy among commercially insured patients[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(7): 1068-1070.
- [36] 皋文君, 袁长蓉. 患者自我报告结局测量信息系统在国外的应用进展[J]. *中华护理杂志*, 2018, 53(11): 1401-1405.

(本文编辑 丁迎春)

(上接第 94 页)

参考文献:

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [2] Wang C, Xu J Y, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [3] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [4] 唐平静, 罗玉莲. 慢性阻塞性肺疾病患者自我管理教育研究进展[J]. *护理学杂志*, 2018, 33(15): 106-109.
- [5] Lewis A, Dullaghan D, Townes H, et al. An observational cohort study of exercise and education for people with chronic obstructive pulmonary disease not meeting criteria for formal pulmonary rehabilitation programmes[J]. *Chron Respir Dis*, 2019, 16: 404080715.
- [6] Pleguezuelos E, Gimeno-Santos E, Hernandez C, et al. Recommendations on non-pharmacological treatment in chronic obstructive pulmonary disease from the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2017)[J]. *Arch Bronconeumol*, 2018, 54(11): 568-575.
- [7] Alison J A, McKeough Z J, Johnston K, et al. Australian and New Zealand pulmonary rehabilitation guidelines[J]. *Respirology*, 2017, 22(4): 800-819.
- [8] Kermelly S B, Bourbeau J. eHealth in self-managing at a distance patients with COPD[J]. *Life*, 2022, 12(6): 773.
- [9] 陈明敏, 叶康丽, 徐志杰, 等. 我国慢性阻塞性肺疾病社区管理现状与展望[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(3): 251-256.
- [10] 谢俊玲, 李梅, 黄晓燕, 等. 医护一体化延续性健康教育在慢性阻塞性肺疾病患者中的应用[J]. *天津护理*, 2022, 30(3): 329-332.

- [11] 张皓, 王小合, 张萌, 等. 杭州市县域医共体建设经验与思考[J]. *中华医院管理杂志*, 2019, 35(6): 462-467.
- [12] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report[EB/OL]. (2018-11-09) [2019-02-18]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- [13] 郭爱敏, 韩江娜, 王萍, 等. 肺功能状态和呼吸困难问卷用于慢性阻塞性肺疾病患者的信度与效度研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(4): 251-255.
- [14] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏蔷. COPD 评估测试中文版临床应用意义的评价[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(4): 256-258.
- [15] 张鲁敏, 任皎皎, 范蓓蓉, 等. 健康教练技术对 COPD 患者自我管理能力及肺功能的影响[J]. *护理学报*, 2023, 30(6): 72-78.
- [16] Wakabayashi R, Motegi T, Yamada K, et al. Efficient integrated education for older patients with chronic obstructive pulmonary disease using the Lung Information Needs Questionnaire[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2011, 11(4): 422-430.
- [17] Benzo R, Mcevoy C. Effect of health coaching delivered by a respiratory therapist or nurse on self-management abilities in severe COPD: analysis of a large randomized study[J]. *Respir Care*, 2019, 64(9): 1065-1072.
- [18] Brown A T, Hitchcock J, Schumann C, et al. Determinants of successful completion of pulmonary rehabilitation in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 391-397.
- [19] Hayton C, Clark A, Olive S, et al. Barriers to pulmonary rehabilitation: characteristics that predict patient attendance and adherence[J]. *Respir Med*, 2013, 107(3): 401-407.
- [20] Milar J, Peir T, Serrano A, et al. Epithelial to mesenchymal transition is increased in patients with COPD and induced by cigarette smoke[J]. *Thorax*, 2013, 7(1): 36-41.

(本文编辑 韩燕红)