

การพยาบาลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลล์บำบัด: การศึกษาผู้ป่วยรายกรณี

ธัชมน สิ้นสูงสุด พย.ม. (การบริหารการพยาบาล)¹

ปรววรรณ วิทย์วานกุล Ph.D. (Nursing)²

บทคัดย่อขยาย

การรักษาด้วยเซลล์บำบัดเป็นเทคโนโลยีการรักษาใหม่ของโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา อาศัยองค์ความรู้ทางพันธุวิศวกรรมในการดัดแปลงโมเลกุลตัวรับของทีเซลล์ให้จับกับโปรตีนจำเพาะบนผิวเซลล์มะเร็ง โดยไม่ต้องอาศัยการแสดงออกของยีนและโปรตีนบนผิวของเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์บำบัดสามารถดักจับและฆ่าเซลล์มะเร็งได้อย่างตรงเป้าหมาย พยาบาลมีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยเซลล์บำบัด ตั้งแต่การรับผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการรักษา การประเมินความพร้อมด้านร่างกายและจิตใจ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องเผชิญกับความทุกข์ทรมานจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือ รังสีรักษามากอย่างน้อย 2-3 สัปดาห์ สมรรถภาพร่างกายจึงถดถอยลงเช่นเดียวกับการรับรู้ที่ผ่านมาระยะที่ไม่ตอบสนองหลังการรักษาจึงนำมาซึ่งความวิตกกังวลและทุกข์ใจให้กับผู้ป่วย ความกลัวโรคกลับเป็นซ้ำ หรือความกลัวว่าการรักษาด้วยเซลล์บำบัดจะไม่ได้ผลจึงรบกวนจิตใจผู้ป่วยอยู่เสมอ การสร้างสัมพันธภาพระหว่างพยาบาลและผู้ป่วยจึงมีความสำคัญ การรับฟังความคิด ความรู้สึกของผู้ป่วยต่อการรักษา ประสพการณ์การรับมือกับความเจ็บป่วยที่ผ่านมา รวมถึงการประเมินความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยต่อการรักษาด้วยเซลล์บำบัด สิ่งเหล่านี้จะช่วยให้พยาบาลเข้าใจผู้ป่วยได้อย่างลึกซึ้ง การสอดแทรกข้อมูลการรักษาในช่วงเวลาที่เหมาะสม การให้ข้อมูลถึงสิ่งที่ผู้ป่วยต้องเผชิญระหว่างการรักษาด้วยเซลล์บำบัด เช่น ไข้ ความดันโลหิตต่ำ หรือ ออกซิเจนในเลือดต่ำ เป็นต้น การสอนผู้ป่วยเขียนบันทึก การสอนญาติให้ช่วยสังเกตพฤติกรรม การพูดและความจำของผู้ป่วยระหว่างการรักษาซึ่งสามารถทำได้ตั้งแต่วันแรกที่เข้านอนโรงพยาบาล และหากมีอาการที่เปลี่ยนแปลงไปหลังการรักษาด้วยเซลล์บำบัดจะต้องแจ้งแก่ทีมแพทย์และพยาบาลทันทีซึ่งอาจบ่งชี้ถึงภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากภาวะการหลังสารอักเสบเฉียบพลันหรือภาวะความผิดปกติทางระบบประสาท การรับฟัง การให้ข้อมูลและการออกแบบกระบวนการดูแลตนเองร่วมกันกับผู้ป่วย สิ่งเหล่านี้จะช่วยให้ผู้ป่วยรู้สึกคลายความวิตกกังวล รู้สึกไว้วางใจพยาบาลและพร้อมให้ความร่วมมือกับทีมรักษา นำมาซึ่งผลลัพธ์ทางการพยาบาลที่ดี บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัญหาสุขภาพของผู้ป่วย เพื่อให้พยาบาลมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยง อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาด้วยเซลล์บำบัด และบทบาทพยาบาลในการจัดการภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว เพื่อให้พยาบาลสามารถคาดการณ์ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา และให้การช่วยเหลือผู้ป่วยได้อย่างทันทั่วทั้งที่ ลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ผู้ป่วยรายกรณีศึกษาเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด (diffuse large B-cell lymphoma) ระยะที่ 4 ซึ่งพบรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลางและมีภาวะโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษา จัดอยู่ในกลุ่มการพยากรณ์โรคไม่ดี ภายหลังการตรวจพบว่าเป็นโรคตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรที่ 3 จึงรักษาต่อ

¹พยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษ ศูนย์เซลล์บำบัดและยีนบำบัด ภาควิชาศูนย์ความเป็นเลิศ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, E-mail: thachamon.sin@mahidol.ac.th

²ผู้ประพันธ์บรรณกิจ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ โรงเรียนพยาบาลรามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, E-mail: porawan.wit@mahidol.ac.th

ด้วยเซลล์บำบัด ช่วงระหว่างเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ภาวะแทรกซ้อนที่ต้องเฝ้าระวัง ได้แก่ 1) กลุ่มอาการที่เกิดจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งจำนวนมาก 2) กลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะการหลั่งสารอักเสบเฉียบพลัน 3) กลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะความผิดปกติทางระบบประสาท หรือที่รู้จักในชื่อของ ไอแคน 4) ภาวะแพ้เฉียบพลันชนิดรุนแรง และ 5) ภาวะเม็ดเลือดต่ำเนื่องจากไขกระดูกถูกกดการทำงาน รวมถึงภายหลังจำหน่ายกลับบ้าน ซึ่งเป็นระยะติดตามผลหลังการรักษาด้วยเซลล์บำบัด ผู้ป่วยมีภาวะเสี่ยงติดเชื้อเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันทำงานบกพร่อง ในระยะนี้ผู้ป่วยต้องกลับไปดูแลตนเองต่อเองที่บ้าน สรุประยะเวลาเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลรวม 30 วัน และจากการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังการรักษาในช่วงระยะเวลา 9 เดือน พบว่า ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายทำงานบกพร่อง ตรวจไม่พบการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบี ซึ่งเกิดจากข้อจำกัดการทำงานของเซลล์บำบัดไม่สามารถจำแนกแหว่ระหว่างเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดบีเซลล์ที่มีแอนติเจนร่วมกัน คือ แอนติเจน ซีดี19 และค่าการทำงานของอิมมูโนโกลบูลิน จี ซึ่งทำหน้าที่ป้องกันร่างกายจากการติดเชื้อ พบค่าการทำงานอยู่ในระดับต่ำกว่าค่ามาตรฐาน ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะเสี่ยงติดเชื้อง่าย การให้ความรู้กับผู้ป่วยในการดูแลตนเองหลังจำหน่ายกลับบ้าน ตลอดจนการเพิ่มช่องทางการติดต่อสื่อสารระหว่างโรงพยาบาลและผู้ป่วย จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความมั่นใจในการดูแลตนเอง สามารถปรับตัว ยอมรับแผนการรักษา และสามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้องเหมาะสมต่อไป

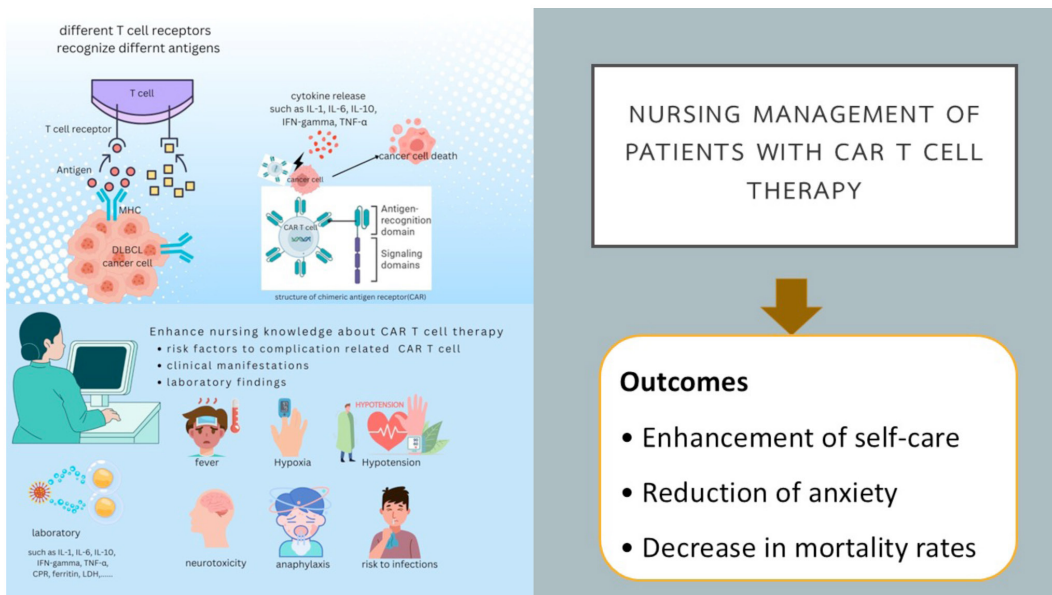
คำสำคัญ การรักษาด้วยเซลล์บำบัด การพยาบาล มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ภาวะแทรกซ้อน กรณีศึกษา

วันที่ได้รับ 17 พ.ย. 67 วันที่แก้ไขบทความเสร็จ 19 มี.ค. 68 วันที่รับตีพิมพ์ 19 มี.ค. 68

Nursing Management of Patients with CAR T-cell Therapy: A Case Study

Thachamon Sinsoongsud M.N.S. (Nursing Administration)¹

Porawan Witwanukool Ph.D. (Nursing)²



Extended Abstract

Cell therapy is an emerging treatment technology for hematologic cancers. It utilizes genetic engineering knowledge to modify T-cell receptor molecules to bind to specific proteins on the surface of cancer cells, without relying on the expression of genes and proteins on the cancer cell surface. This allows cell therapy to target and kill cancer cells precisely. Nurses play a crucial role in caring for patients undergoing cell therapy, from the admission process to assessing physical and mental readiness. These patients often endure suffering from multiple chemotherapy and/or radiotherapy regimens, leading to physical decline and anxiety due to previous treatment failures. Fear of disease recurrence or ineffective cell therapy constantly troubles patients. Establishing a relationship between nurses and patients is essential. Listening to patients' thoughts and feelings about the treatment, their past experiences with illness, and assessing their understanding of cell therapy helps nurses gain deep insights into patients. Providing treatment information at appropriate times, informing patients about potential side effects such as fever, low blood pressure, or low blood oxygen levels, teaching patients to keep records, and instructing relatives to observe patients' behavior, speech, and memory

¹Registered Nurse, Senior Professional level, Division of gene and cell therapy, Excellent center Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

²Corresponding Author, Assistant Professor, Ramathibodi School of Nursing, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand; E-mail: porawan.wit@mahidol.ac.th

during treatment can be initiated from the first day of hospitalization. Any changes after cell therapy must be reported to the medical team immediately, as they may indicate complications such as acute inflammatory cytokine release syndrome or neurological disorders. Listening, providing information, and co-designing self-care processes with patients help alleviate anxiety, build trust in nurses, and foster cooperation with the treatment team, leading to positive nursing outcomes. This article aims to analyze patients' health problems to enhance nurses' understanding of risk factors, symptoms, and laboratory findings related to complications from cell therapy, and the role of nurses in managing these complications. This knowledge enables nurses to anticipate potential complications and provide timely assistance, reducing patient mortality. The case study involves a patient with stage 4 (diffuse large B-cell lymphoma) lymphoma, with lesions in the central nervous system and refractory disease, classified as having a poor prognosis. After responding to the third chemotherapy regimen, the patient continued treatment with cell therapy. During hospitalization, complications to monitor include: 1) tumor lysis syndrome, 2) acute inflammatory cytokine release syndrome, 3) neurological disorders known as ICANS, 4) severe acute allergic reactions, and 5) bone marrow suppression leading to low blood cell counts. Post-discharge, during the follow-up period after cell therapy, the patient is at risk of infection due to immune system dysfunction. During this period, patients must continue self-care at home. The total hospitalization period was 30 days. Laboratory follow-up over nine months revealed immune system dysfunction, with no detectable B-cell activity due to cell therapy's inability to distinguish between normal and cancerous B-cells sharing the CD19 antigen. Immunoglobulin G levels, which protect against infections, were below standard, increasing the patient's infection risk. Educating patients on self-care post-discharge and enhancing communication channels between the hospital and patients will boost patients' confidence in self-care, adaptation, acceptance of treatment plans, and appropriate self-care.

Journal of Thailand Nursing and Midwifery Council 2025; 40(2) 169-190

Keywords chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR T cell)/ nursing care/ refractory DLBCL/ complication/ case study

Received 17 November 2024, Revised 19 March 2025, Accepted 19 March 2025

บทนำ

เซลล์บำบัด¹ (chimeric antigen receptor T-cell: CAR T-cell) คือ เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดที่ผ่านการดัดแปลงโมเลกุลตัวรับผสม (T-cell receptor: TCR) ให้มีโครงสร้างแตกต่างไปจากโมเลกุลตัวรับบนผิวที่เซลล์แบบปกติ ทำให้มีความสามารถในการจับกับโปรตีนจำเพาะบนผิวเซลล์มะเร็งโดยไม่ต้องอาศัยการแสดงออกของเซลล์มะเร็งผ่านกลุ่มยีนที่กำหนดโปรตีนและควบคุมลักษณะของแอนติเจนบนผิวเซลล์มะเร็ง (major histocompatibility complex: MHC) การจับกันระหว่างเซลล์บำบัดและเซลล์มะเร็งจะกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายให้กำจัดเซลล์มะเร็งในที่สุด โครงสร้างของเซลล์บำบัด²⁻⁴ ประกอบด้วย โครงสร้างส่วนภายนอกเซลล์บำบัด (extracellular domain) เป็นแอนติบอดีสายเดี่ยว (single chain fragment: ScFv) ทำหน้าที่กำหนดลักษณะจำเพาะกับโปรตีนบนผิวเซลล์มะเร็งภายหลังการจับกับเซลล์มะเร็งจะกระตุ้นการทำงานของส่วนโครงสร้างภายในเซลล์บำบัด (intracellular domain) ที่มีลักษณะการเชื่อมต่อกันของโมเลกุลภายใน (co-stimulatory molecule) และส่งสัญญาณภายในเซลล์ไปกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีลิมโฟไซต์ให้เพิ่มจำนวนและหลั่งสารการอักเสบรวมถึงกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบีในการผลิตแอนติบอดีเพื่อร่วมกันทำลายเซลล์มะเร็ง ปัจจุบันมีการพัฒนาโครงสร้างของเซลล์บำบัดจนถึงรุ่นที่ 4 ซึ่งมีประสิทธิภาพในการดักจับและกระตุ้นสัญญาณภายในเซลล์บำบัดให้มีการขยายตัวได้ดีขึ้นและการคงอยู่ของเซลล์บำบัดให้นานขึ้น²⁻⁴ ปัจจุบันองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาอนุมัติการรักษาด้วยเซลล์บำบัดในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว B-ALL (B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia) โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยโอโลมาและโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา⁵⁻⁸

จากสถานการณ์การรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาในปัจจุบันพบว่ายังไม่เป็นที่น่าพอใจ ดังเห็นได้จากผลการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ (acute lymphoblastic leukemia: ALL) พบอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกอยู่ที่ 1-2 ปี และกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตอยู่ที่ 3-5 ปี⁹ เช่นเดียวกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดพบค่าเฉลี่ยของอัตราการรอดชีวิตเท่ากับ 7.5 เดือน⁹ ขณะเดียวกันผลการศึกษาประสิทธิภาพการรักษาด้วยเซลล์บำบัด พบว่าเซลล์บำบัดสามารถชักนำโรคเข้าสู่ระยะสงบและมีโอกาสหายจากโรค เช่น ผลวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 ทดสอบประสิทธิภาพของเซลล์บำบัดเทียบกับการรักษาสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง refractory DLCL จำนวน 359 คน สัดส่วนกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 1:1 ติดตามผลการรักษาที่ 2 ปี พบค่าเฉลี่ยของระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรค (the median event-free survival: median EFS) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเซลล์บำบัดเทียบกับการรักษาตามสูตรมาตรฐานเท่ากับ 8.3 เดือน และ 2.0 เดือนตามลำดับ คิดเป็นอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่สองปี เท่ากับร้อยละ 41 และ 16 ตามลำดับ¹⁰ เช่นเดียวกับผลการศึกษาระยะ 2 ของงานวิจัยทางคลินิก ZUMA-3 ศึกษาประสิทธิภาพของเซลล์บำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว refractory B-ALL ระยะเวลาดูแลที่ 2 ปีพบว่า median EFS ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเซลล์บำบัดและรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต เทียบกับกลุ่มที่ได้รับเซลล์บำบัดแต่ไม่ได้รับการรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต เท่ากับ 44.2 และ 18.6 เดือนตามลำดับ¹¹

ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยเซลล์บำบัด มีการรายงาน ดังนี้ 1. กลุ่มอาการที่เกิดจากการหลั่งสารอักเสบเฉียบพลัน (cytokine release syndrome: CRS) หรือภาวะ CRS โดยอัตราการเกิดภาวะ CRS พบมากถึงร้อยละ 70-100¹²⁻¹⁴ ด้านความรุนแรงของภาวะ CRS ส่วนใหญ่อยู่ในระดับ 1-2 ระยะเวลาที่พบตั้งแต่ 1-14 วันหลังให้เซลล์บำบัดหรืออาจนานกว่านั้น¹⁵ และ 2. กลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะความผิดปกติทางระบบประสาท (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome: ICANs) หรือ ภาวะ ICANs พบได้ตั้งแต่ช่วงแรกหลังให้เซลล์บำบัดหรืออาจใช้ระยะเวลา 3-4 สัปดาห์หลังให้เซลล์บำบัด¹⁵⁻¹⁶ พบรายงานการเกิดภาวะ ICANs ร้อยละ 62.3 แบ่งเป็นความรุนแรงระดับ 1-2 (ร้อยละ 20.8) ระดับ 3 (ร้อยละ 41.5) และระดับ 4 (ร้อยละ 5.7) ระยะเวลาเฉลี่ยที่พบภาวะ ICANs เท่ากับ 5 วัน (2-11 วัน) โดยพบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะ ICANs ที่ระดับความรุนแรง 3-4 ร่วมกับภาวะ CRS ที่ระดับความรุนแรง 3-4 คิดเป็นร้อยละ 52.5¹⁷ เช่นเดียวกับการศึกษาอัตราการเกิดภาวะ ICANs หลังให้เซลล์บำบัดในผู้ป่วยโรค DLBCL ในกลุ่มที่พบรอยโรคในสมองเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบรอยโรคในสมอง พบอัตราการเกิดภาวะ ICANs เท่ากับร้อยละ 93 และ 80 ตามลำดับ¹³ นอกจากนี้ยังมีการรายงานภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะแพ้ชนิดเฉียบพลันรุนแรง ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำเนื่องมาจากระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบีไม่ทำงานเป็นผลให้ผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อได้ง่าย¹⁸⁻¹⁹ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ CRS และ ICANs หลังให้เซลล์บำบัด ได้แก่ ชนิดของโรคและปริมาณรอยโรคที่เหลืออยู่ก่อนให้เซลล์บำบัด โครงสร้างของเซลล์บำบัด สูตรยาเคมีบำบัดก่อนให้เซลล์บำบัด (lymphodepletion chemotherapy) ปริมาณเซลล์บำบัดที่ใส่ให้ผู้ป่วย^{12,17}

โดยพบว่าโรค B-ALL เมื่อเทียบกับโรค NHL พบว่าโรค B-ALL ที่ยังมีภาวะโรคหลงเหลืออยู่โดยตรวจพบเกล็ดเลือดต่ำและค่าการอักเสบสูงก่อนเริ่มกระบวนการรักษาด้วยเซลล์บำบัด สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ CRS และ ICANs ระดับรุนแรงมากกว่าเมื่อเทียบกับโรค NHL นอกจากนี้ปริมาณเซลล์บำบัดที่ใส่ให้กับผู้ป่วยจำนวนมากกว่า สูตรยาเคมีบำบัดที่มีฟลูตารابين (fludarabine) เป็นส่วนประกอบก่อนใส่เซลล์บำบัดสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ CRS และ ICANs^{17,20}

บทความนี้นำเสนอกรณีตัวอย่างมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบถึงบทบาทพยาบาลวิชาชีพในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลล์บำบัด และการจัดการกับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาด้วยเซลล์บำบัด ได้แก่ 1. กลุ่มอาการที่เกิดจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งจำนวนมาก 2. กลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะการหลั่งสารอักเสบเฉียบพลัน 3. กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติทางระบบประสาท 4. ภาวะแพ้ชนิดเฉียบพลันรุนแรง 5. การดูแลผู้ป่วยในภาวะเม็ดเลือดต่ำเนื่องจากไขกระดูกถูกกดการทำงานและ 6. เสี่ยงติดเชื้อเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบีไม่ทำงานและการดูแลตนเองหลังจำหน่ายกลับบ้าน เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสามารถปรับตัว ยอมรับการรักษา และสามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้องเหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อวิเคราะห์ปัญหาสุขภาพและแนวทางการแก้ไขภาวะแทรกซ้อนโดยพิจารณาตามแนวทางการรักษาด้วยเซลล์บำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่มีภาวะโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยรายกรณีได้

2. เพื่อนำเสนอบทบาทพยาบาลในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลล์บำบัด

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิง อายุ 36 ปี ไม่มีโรคประจำตัว ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น refractory DLBCL stage 4 ร่วมกับมี CNS involvement

อาการสำคัญที่มาโรงพยาบาลในครั้งนี้ นัดมารักษาด้วยวิธีเซลล์บำบัด

ประวัติการเจ็บป่วยปัจจุบัน

2 ปี ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีไข้ไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง ผลเลือด LDH 2,674 U/L (H) ผล CT scan พบ splenomegaly ผลชิ้นเนื้อที่ผิวหนัง วินิจฉัยเป็น DLBCL ชนิด non-GCB, non-DEL

หลังจากนั้นอีก 1 เดือน ผู้ป่วยขอย้ายไปรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยของรัฐแห่งหนึ่ง พบภาวะหายใจล้มเหลว ได้รับการรักษาโดยใส่ท่อช่วยหายใจ ร่วมกับมีภาวะ hemophagocytic lymphohistiocytosis และ severe thrombocytopenia ได้รับการรักษาโดยให้ยาเสริมภูมิคุ้มกัน (IVIG) ผลตรวจไขกระดูก วินิจฉัยเป็น DLBCL ผล MRI brain: CNS lymphomatous involvement สรุปลักษณะเป็น DLBCL stage 4 ร่วมกับมี CNS involvement

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน R-CHOP ร่วมกับ high dose MTX intrathecal จำนวน 6 รอบ ระหว่างเดือน พฤษภาคม ถึง กันยายน 2566 ประเมินตัวโรคหลังให้การรักษา ผล MRI brain (15/11/66): newly seen multiple enhancing nodules at left frontal, both temporal, superior vermis, bilateral cerebellar hemispheres, size up to 1.2x1.0 cm, suspected lymphoma involvement สรุปลักษณะโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ประมาณ 1 ปีครึ่งก่อนมาโรงพยาบาล เปลี่ยนการรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2: MATRIX เมื่อประมาณ 1 ปีครึ่งก่อนมาโรงพยาบาล เปลี่ยนการรักษาและประเมิน ผล PET-CT scan หลังการรักษาพบ progressive disease จึงส่งตรวจชิ้นเนื้อเพิ่มเติม (right temporal tumor biopsy) พบ DLBCL (ผลย้อมชิ้นเนื้อพบ CD19+) สรุปลักษณะโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษา จึงเปลี่ยนการรักษาโดยทำ whole brain RT (มกราคม – กุมภาพันธ์ 2567) ร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 3: temozolomide (TMZ) ร่วมกับ dexamethasone จำนวน 2 รอบ (มกราคม-กุมภาพันธ์ 2567) ประเมินผล PET-CT scan และ MRI brain หลังรักษา ไม่พบรอยโรคมะเร็งที่สมองและอวัยวะอื่นในร่างกาย ผลตรวจไขกระดูก no lymphomatous involvement (ไม่พบรอยโรคมะเร็งในไขกระดูก) วางแผนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยเซลล์บำบัด ต้นเดือนมีนาคม 2567

ประมาณ 1 ปี ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยแจ้งว่าติดโรคโควิด-19 รักษาโดยให้ยาต้านโควิด remdesivir และเลื่อนการรักษาด้วยเซลล์บำบัดออกไป 1 สัปดาห์ ก่อนเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล ตรวจปริมาณเชื้อไวรัสโควิด ผล cycle threshold (CT) จาก RT-PCR covid เท่ากับ 33.8 ผลเอกซเรย์ปอด-ปกติ สรุประยะอยู่ในภาวะโรคสงบ (partial response) ค่าปริมาณไวรัสโควิด 19 อยู่ในปริมาณน้อย จึงวางแผนรักษาต่อด้วยวิธีการรักษาด้วยเซลล์บำบัด

การรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล

ประมาณ 11 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ได้รับการตรวจเลือด ทำอัลตราซาวด์หัวใจ (echocardiogram) และ PET-CT scan ก่อนเริ่มกระบวนการรักษาเพื่อประเมินความพร้อมสภาพร่างกายของผู้ป่วย ประเมินความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งจำนวนมากหลังให้ยาเคมีบำบัด และภาวะแทรกซ้อนจากการทำงานของเซลล์บำบัด ผลตรวจทาง

ห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มกระบวนการรักษา ได้ผลดังนี้ PET-CT scan ผล mild FDG-avid lesion, medial to the right ureter, probably uptake in vessel or a small mesenteric lymph node either lymphomatous involvement or reactive node (DS x)

ผล CBC: WBC 1,710 cells/cumm Hb 11.9 g/dL platelet 28,000 cells/cumm

ผล coagulation: PT 9.1 sec (L) PTT 21.3 sec (L)

ผล cytokines: IL-6 = 38.3 pg/mL (H) C-reactive protein (CRP) 2.87 mg/L (N) LDH 356 U/L (H)

ผล chemistry: potassium 2.77 mmol/L (Low); phosphate 4.9 mg/dL (High); calcium 9.0 mg/dL (Normal); uric 6.3 mg/dL (High); creatinine 0.45 mg/dL (Low); ferritin 1315.9 ng/mL (High)

ผล echocardiogram: LVEF = 52% (Normal)

Day -5 ถึง -3 (3-5 วันก่อนให้เซลล์บำบัด) ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด สูตร cyclophosphamide 480 mg และ Fludarabine 50 mg

Day 0 (วันที่ศูนย์) ผู้ป่วยได้รับเซลล์บำบัด (ที่เก็บจากน้องสาวของผู้ป่วย)

Day +6 (วันที่ 6 หลังให้เซลล์บำบัด) พบภาวะไข้ 38-38.5 °C ประเมิน CRS ความรุนแรงระดับ 1 ให้การรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ เช็ดตัวลดไข้ให้ยาลดไข้ และยาปฏิชีวนะ

Day +7 ถึง +8 หลังให้เซลล์บำบัด ยังคงพบภาวะไข้ 36.2-38.0 °C (CRS ความรุนแรงระดับ 1) พิจารณาการรักษาแบบประคับประคองและให้ยาปฏิชีวนะต่อ

Day +9 ไม่พบภาวะ CRS พิจารณาการรักษาแบบประคับประคองและให้ยาปฏิชีวนะต่อ จนครบ 7 วัน

Day +15 ถึง +20 ฝ้าระวังภาวะ CRS และภาวะ ICANs ไม่พบอาการผิดปกติดังกล่าว เตรียมจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน สรุประยะเวลาในโรงพยาบาลรวม 30 วัน

วิเคราะห์และให้การพยาบาลผู้ป่วยกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ระยะที่ 4 ชนิด non-GCB subtype (ซึ่งเป็นชนิดที่มีผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานด้อยกว่าชนิด GCB subtype) ร่วมกับพบรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลางและมีภาวะโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษาซึ่งจัดอยู่กลุ่มการพยากรณ์โรคไม่ดี ปัจจุบันผู้ป่วยโรค DLBCL ที่มีภาวะโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษาแนะนำให้รักษาต่อด้วยเซลล์บำบัด²¹ แรกเริ่มผู้ป่วยค่อนข้างวิตกกังวล เนื่องจากการรักษาที่ผ่านมาพบภาวะโรคไม่ตอบสนองต่อยา รู้สึกอ่อนล้าต่อการรักษาตลอดหนึ่งปีที่ผ่านมาและรู้สึกไม่มั่นใจในประสิทธิภาพของเซลล์บำบัดเนื่องจากขาดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลได้ทำการประเมินและให้การพยาบาลผู้ป่วยรายนี้ แบ่งออกเป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะก่อนเริ่มการรักษาด้วยเซลล์บำบัด ระยะการรักษาด้วยเซลล์บำบัด และระยะติดตามหลังการรักษาด้วยเซลล์บำบัด ดังนี้

การพยาบาลระยะก่อนเริ่มการรักษาด้วยเซลล์บำบัด จากการประเมินผู้ป่วยรายนี้ แบ่งได้เป็น 2 ด้าน คือ ด้านร่างกาย มีโอกาสเกิดภาวะติดเชื้อเนื่องจากมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกง่ายเนื่องจากมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และด้านจิตใจ ผู้ป่วยมีภาวะวิตกกังวลและอาการนอนไม่หลับเกี่ยวกับการเจ็บป่วยและการรักษา อีกทั้งขาดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษาด้วยเซลล์บำบัด ข้อวินิจฉัยทางการพยาบาลและการพยาบาลผู้ป่วยรายนี้คือ

1. มีภาวะเม็ดเลือดต่ำ

สรุปผลตรวจ CBC วันเข้านอนโรงพยาบาลพบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและเกล็ดเลือดต่ำกว่าค่ามาตรฐานก่อนเริ่มกระบวนการรักษาด้วยเซลล์บำบัด ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดต่ำ ได้แก่ 1. ประวัติติดโควิด 10 วันก่อนเข้านอนโรงพยาบาล และ 2. ยา TMZ ที่

ใช้รักษาโรคมะเร็ง กล่าวคือ การติดเชื้อไวรัสโควิด 19 และยา TMZ ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent ที่ใช้รักษาโรคมะเร็งสมอง โดยยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนได้ ทั้งสองภาวะนี้ต่างมีผลลดการทำงานของไขกระดูกทำให้กระบวนการสร้างเม็ดเลือดของร่างกายลดลง อาจพบภาวะเม็ดเลือดตัวใดตัวหนึ่งต่ำ (cytopenia) หรือพบภาวะเม็ดเลือดทุกประเภทต่ำกว่าค่ามาตรฐาน (pancytopenia) อย่างน้อย 4-6 สัปดาห์²²⁻²³ จากที่กล่าวมาข้อวินิจฉัยทางการพยาบาลในผู้ป่วยรายนี้ คือ 1.1 มีโอกาสเกิดภาวะติดเชื้อเนื่องจากมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 1.2 มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกง่าย เนื่องจากมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ สำหรับแนวทางการรักษาในผู้ป่วยรายนี้ คือ การให้เกล็ดเลือดโดยใช้หลักการการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดเป็นชนิดกรองและฉายแสงเพื่อลดจำนวนการปนเปื้อนของเม็ดเลือดขาว ลิมโฟไซต์ชนิดทีและไวรัสอื่น เช่น ไวรัสซีเอ็มวีของผู้บริจาคเลือด และการทำปฏิกิริยาของหมู่เลือดระหว่างแอนติเจนของผู้ให้และผู้รับ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการปฏิเสธเซลล์บำบัดเช่นเดียวกับการปฏิเสธเซลล์ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (graft rejection)²⁴⁻²⁵ ในระหว่างรอรับเกล็ดเลือดชนิดกรองและฉายแสง (Single donor plated close system, filtration and irradiation: SDPFI) จึงให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติให้สังเกตภาวะเลือดออกและระวังอุบัติเหตุหกล้ม ทั้งนี้ผู้ป่วยได้รับ SDPFI 1 unit วันที่ Day -5 ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ไม่ได้ฉีดยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวให้แก่ผู้ป่วย เพื่อป้องกันโอกาสเกิดภาวะ CRS และ ICANs หลังให้เซลล์บำบัด²⁶ จึงให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติในการดูแลตนเองเพื่อป้องกันการติดเชื้อ สรุปรูปไม่พบภาวะติดเชื้อ และภาวะเลือดออกผิดปกติ

1.1 มีโอกาสเกิดภาวะติดเชื้อเนื่องจากมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

ข้อมูลสนับสนุน

1. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกพบพบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ปริมาณ WBC 1,710 cells/cumm (Neutrophils 27.9%)
2. มีสายสวนทางหลอดเลือดดำที่แขนซ้าย (PICC line)

เกณฑ์การประเมินผล

1. สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ T 36.5-37.4 °C
2. ไม่มีอาการแสดงของภาวะติดเชื้อในระบบต่าง ๆ เช่น ไข้ ไอ ปัสสาวะแสบขัด หรือ มีการอักเสบ บวม แดง ร้อนบริเวณ PICC line
3. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC hemoculture, urine culture และ nasal swab ไม่พบเชื้อใด ๆ

การพยาบาล

1. ตรวจสอบสัญญาณชีพทุก 4 ชั่วโมงเพื่อประเมินภาวะการติดเชื้อ
2. ล้างมือ ก่อน-หลังทำหัตถการกับสาย PICC line เช่น ดูดเลือด ฉีดยา ทำแผล รวมถึงสังเกตบริเวณโดยรอบ ไม่พบอาการผิดปกติ เช่น บวม แดง ร้อน หรือเปื่อยขึ้นบริเวณรอบ PICC line
3. จัดผู้ป่วยให้อยู่ในห้องแยกปลอดเชื้อ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในอากาศ
4. แนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาหารที่ได้รับระหว่างนอนโรงพยาบาลเป็นอาหารที่มีเชื้อแบคทีเรียต่ำ ปิ้งสุกใหม่ งดผักและผลไม้สด และไม่อนุญาตให้นำอาหารภายนอกเข้ามารับประทานภายในหอผู้ป่วยเพื่อป้องกันการติดเชื้อระบบทางเดินอาหาร
5. แนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการตนเองและสอบถามอาการแสดงของภาวะติดเชื้อในระบบต่าง ๆ เช่น ไข้ ไอ ปัสสาวะแสบขัด หรือ ถ่ายเหลว เป็นต้น

6. แนะนำผู้ป่วยไม่ให้กลืนปัสสาวะเพื่อลดปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

7. แนะนำให้ผู้ป่วยดูแลทำความสะอาดร่างกาย เช่น การทำความสะอาดช่องปากและฟัน การบ้วนปากด้วยน้ำเกลือเย็นหลังได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อป้องกันการเกิดแผลและการติดเชื้อในช่องปาก

8. ติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น CBC, hemoculture, urine culture และ nasal swab เพื่อประเมินภาวะการติดเชื้อและประเมินผลหลังการรักษา

9. จำกัดจำนวนผู้เข้าเยี่ยมผู้ป่วยครั้งละไม่เกิน 2 คน และแนะนำให้ใช้การคุยผ่านทางวิดีโอคอลแทนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

10. ดูแลให้ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะตามแผนการรักษาและประเมินผลข้างเคียงจากยา

11. ติดตามค่าเลือด เช่น ปริมาณไวรัสซีเอ็มวี รวมถึงให้ยาป้องกันการติดเชื้อไวรัสเริม งามูว (acyclovir) เพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสเฮอร์ปีส์หรือโรคเริมตามแผนการรักษา

1.2 มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกง่ายเนื่องจากมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

ข้อมูลสนับสนุน: ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกพบภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ปริมาณ platelet 28,000 cells/cumm

เกณฑ์การประเมินผล

1. ไม่พบภาวะเลือดออก เช่น จุดจ้ำเลือดตามร่างกาย หรือ พบเลือดออกตามไรฟัน

2. ไม่มีอาการแสดงของภาวะเลือดออกภายในร่างกาย เช่น ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลงหรือความดันโลหิตต่ำ ชีพจรเบาเร็ว ปลายมือปลายเท้าเย็น ปวดศีรษะหรืออาเจียนเป็นเลือด

3. ผลตรวจ platelet อยู่ในเกณฑ์ปกติ 100,000–140,000 cells/cumm

การพยาบาล

1. ประเมินภาวะเลือดออกง่ายได้แก่ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลงหรือความดันโลหิตต่ำ ชีพจรเบาเร็ว ปลายมือปลายเท้าเย็น ปวดศีรษะหรืออาเจียนเป็นเลือด

2. สังเกตจุดจ้ำเลือดตามร่างกายหรืออาการเลือดออกตามไรฟัน

3. จัดให้ผู้ป่วยนอนอยู่บนเตียง และระวังการเกิดอุบัติเหตุโดยแนะนำให้ญาติดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

4. แนะนำให้ใช้แปรงสีฟันขนอ่อนนุ่มเพื่อป้องกันเลือดออกขณะแปรงฟัน

5. ดูแลให้ผู้ป่วยได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดตามแผนการรักษาและประเมินผลข้างเคียงจากให้เลือด

2. ภาวะวิตกกังวลเกี่ยวกับการเจ็บป่วยและการรักษา

ด้านจิตใจผู้ป่วยรายนี้มีภาวะวิตกกังวลและอาการนอนไม่หลับเกี่ยวเนื่องกับการเจ็บป่วยและการรักษา สอดคล้องกับสมมติฐานที่ ทศนีย์ สุวรรณ และกิตติกร นิลมานิต²⁷ กล่าวว่าความรู้สึกกลัว วิตกกังวล และความรู้สึกไม่แน่นอนเป็นอาการแสดงออกถึงภาวะบีบคั้นด้านจิตใจ ซึ่งได้รับผลกระทบจากภาวะความเจ็บป่วยและการรักษา ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะบีบคั้นด้านจิตใจ เช่น ปัจจัยส่วนบุคคล เช่น อายุ น้อย ปัญหาด้านสิทธิการรักษา และค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการรักษา ความรุนแรงของภาวะเจ็บปวด การได้รับการรักษาร่วมกันหลายชนิด เป็นต้น การวางแผนดูแลเพื่อจัดการแก้ไขภาวะวิตกกังวลในผู้ป่วยรายนี้ได้แก่ การสร้างสัมพันธภาพที่ดีระหว่างพยาบาลและผู้ป่วย การรับฟังอย่างตั้งใจ การประเมินการรับรู้เกี่ยวกับภาวะความเจ็บป่วยและการรักษาที่ได้รับ การประเมินความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษาที่ผู้ป่วย

กำลังเผชิญ การสอบถามวิธีการจัดการความเครียดของผู้ป่วยที่ผ่านมาในผู้ป่วยรายนี้พบว่าภาวะวิตกกังวลเกิดจากความเหนื่อยล้าจากการรักษาที่ผ่านมาความรู้สึกกลัวและกังวลใจเกี่ยวกับผลการรักษาด้วยเซลล์บำบัดและขาดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษาด้วยเซลล์บำบัดทั้งนี้ไม่พบปัญหาด้านค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการรักษาเนื่องจากรายได้ของผู้ป่วยมาจากธุรกิจของครอบครัวซึ่งไม่มีภาวะขาดสภาพคล่องทางการเงิน ภายหลังการประเมินสภาพจิตใจผู้ป่วยจึงประสานงานกับแพทย์เจ้าของไข้และทีมสุขภาพในการให้กำลังใจผู้ป่วย พุดคุยเกี่ยวกับแนวทางการรักษาและสิ่งที่อาจเกิดขึ้นหลังให้เซลล์บำบัดด้วยภาษาที่เข้าใจง่าย การช่วยเหลือด้านการจัดการกับอาการไม่สุขสบาย เช่น การให้ยาลดความปวด ยาแก้คลื่นไส้อาเจียน หรือยานอนหลับ หากผู้ป่วยมีปัญหาดังกล่าว การติดตามประเมินผล พบว่า ผู้ป่วยยอมรับการรักษาและวิธีการดูแลตนเองมากขึ้น มีสีหน้าแจ่มใสขึ้น กล่าวสอบถามอาการและแผนการรักษา รวมถึงให้ความร่วมมือในการรักษา เช่น การเขียนประโยชน์อย่างง่ายเพื่อใช้สำหรับการประเมินภาวะ ICANs ให้กับทีมสุขภาพ

ข้อมูลสนับสนุน

1. ผู้ป่วยมีสีหน้าวิตกกังวล
2. ผู้ป่วยและญาติบอกว่ากังวลไม่ทราบขั้นตอนการรักษาด้วยเซลล์บำบัด
3. ผู้ป่วย บอกว่า “รู้สึกกังวล กลัวว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาเหมือนที่ผ่านมา”

4. ผู้ป่วยมีอาการนอนไม่หลับและขอยานอนหลับ

เกณฑ์การประเมินผล

1. ผู้ป่วยและญาติรู้สึกวิตกกังวลลดลง
2. ผู้ป่วยและญาติมีสีหน้าสดชื่นขึ้น
3. ผู้ป่วยและญาติบอกว่าพร้อมให้ความร่วมมือในการรักษาและการทำหัตถการ

การพยาบาล

1. สร้างสัมพันธภาพที่ดีกับผู้ป่วยและญาติ โดยแนะนำตนเอง ใช้ถ้อยคำสุภาพ เข้าใจง่าย เปิดโอกาสให้ผู้ป่วยและญาติซักถามข้อสงสัยเกี่ยวกับขั้นตอนการรักษา

2. ประเมินระดับความวิตกกังวลของผู้ป่วยและญาติ โดยพุดคุย สอบถามและสังเกตสีหน้าและพฤติกรรมเพื่อวางแผนการพยาบาลและให้ข้อมูลตรงกับสิ่งที่ผู้ป่วยและญาติกังวลใจ

3. อธิบายและให้ข้อมูลเกี่ยวกับขั้นตอนการรักษา ได้แก่ การเข้าพักในห้องปลอดเชื้อสำหรับผู้ป่วย แจ้งสิ่งของที่อนุญาต เช่น คอมพิวเตอร์ หนังสือ โทรศัพท์มือถือ และสิ่งของที่ไม่อนุญาตให้นำเข้ามาภายในหอผู้ป่วย เช่น อาหารจากภายนอก ดอกไม้สด และการจำกัดคนเข้าเยี่ยม ระยะเวลาอนโรพยาบาล การให้ยาเคมีบำบัด การให้เซลล์บำบัดที่เก็บจากน้องสาวผู้ป่วย และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังได้รับเซลล์บำบัด เช่น ภาวะเม็ดเลือดทุกประเภทต่ำกว่าค่ามาตรฐาน ภาวะการติดเชื้อ โอกาสเกิดภาวะ CRS และ ICANs เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยคลายความวิตกกังวลลง

4. ให้นอนหลับตามแผนการรักษา Lorazepam 0.5 mg 1 เม็ด ก่อนนอน

การพยาบาลระยะการรักษาด้วยเซลล์บำบัด

ขั้นตอนการรักษาด้วยเซลล์บำบัด ประกอบด้วย การให้ยาเคมีบำบัดและการให้เซลล์บำบัดจากการประเมินผู้ป่วยรายนี้สิ่งที่ต้องเฝ้าระวังในระยะนี้ได้แก่ 1.โอกาสเกิดกลุ่มอาการที่เกิดจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งจำนวนมาก 2. กลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะการหลังสารอักเสบเฉียบพลัน (CRS) 3. กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติทางระบบประสาท (ICANs) 4. ภาวะแพ้ชนิดเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis)

ข้อวินิจฉัยทางการพยาบาลและการพยาบาล
ผู้ป่วยรายนี้คือ

1. มีโอกาสเกิดกลุ่มอาการที่เกิดจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งจำนวนมาก (Tumor Lysis Syndrome: TLS)²⁸⁻³⁰

กลุ่มอาการที่เกิดจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งจำนวนมาก หรือภาวะ TLS คือกลุ่มอาการที่เกิดจากระบบการเผาผลาญและความสมดุลของเกลือแร่ในร่างกายทำงานผิดปกติ เป็นผลจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งที่มีอยู่จำนวนมาก มักเกิดขึ้นใน 48-72 ชั่วโมงหลังให้ยาเคมีบำบัด กล่าวคือ เมื่อเซลล์มะเร็งถูกทำลายจะมีการปล่อยสารองค์ประกอบภายในเซลล์เข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณมาก เช่น โพแทสเซียม ฟอสฟอรัส กรดนิวคลีอิก สารประกอบเหล่านี้จะถูกเผาผลาญเป็นกรดยูริกและขับออกทางไต กรณีที่มีการปล่อยสารองค์ประกอบภายในเซลล์จำนวนมากจนไม่สามารถขับออกทางไตได้ จะพบกรดยูริกในเลือดปริมาณสูงเป็นสาเหตุให้เกิดการอุดตันของทางเดินปัสสาวะทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและระบบอวัยวะในร่างกายทำงานล้มเหลว ขณะที่ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำเป็นผลจากฟอสฟอรัสซึ่งเป็นแร่ธาตุหนึ่งที่ทำางานร่วมกับแคลเซียม เมื่อร่างกายมีฟอสเฟตในเลือดสูง ฟอสเฟตจะจับกับแคลเซียมไปสะสมในกระดูกและฟันทำให้แคลเซียมในเลือดต่ำ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติที่บ่งชี้ถึงภาวะ TLS ได้แก่ การพบภาวะความผิดปกติต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อ³⁰ ได้แก่

hyperphosphatemia: phosphate ≥ 4.5 mg/dL หรือ ≥ 6.5 mg/dL (ในเด็ก)

hyperkalemia: potassium ≥ 6 mEq/L (ในผู้ใหญ่)

hyperuricemia: uric acid ≥ 8 mg/dL

hypocalcemia: calcium ≤ 7 mg/dL ร่วมกับค่าครีเอตินิน (Cr) มากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ และค่า LDH > 2 เท่าของค่าปกติ

สำหรับผู้ป่วยรายนี้ มีการค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดภาวะ TLS ได้แก่ 1. การประเมินภาวะโรคและเซลล์มะเร็งที่หลงเหลืออยู่ในร่างกายผู้ป่วยก่อนเริ่มกระบวนการรักษา ซึ่งพบว่าค่า LDH ในเลือดก่อนเริ่มการรักษา เท่ากับ 356 U/L ซึ่งพบสูงกว่าค่าปกติ ซึ่งค่า LDH สัมพันธ์กับอัตราความรุนแรงของการดำเนินโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง³¹ จึงมีการประเมินโรคเพิ่มเติมโดยทำ PET-CT scan แผลผลได้ว่า มีการติดสีที่ภาพแสดงบริเวณต่อมน้ำเหลืองภายในช่องท้อง ซึ่งบ่งชี้ถึงกิจกรรมการเผาผลาญ/การแบ่งตัวหรือรอยโรคที่ยังหลงเหลืออยู่ในร่างกายหลังรักษา แต่ไม่พบการลุกลามของก้อนเซลล์มะเร็งดังนั้นโรคของผู้ป่วยรายนี้ก่อนเข้ารับการรักษาด้วยเซลล์บำบัดอยู่ในระยะโรคสงบ และ 2. ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ คือ ยา Cyclophosphamide 480 mg และ Fludarabine 50 mg เมื่อติดตามผลเลือดหลังได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยรายนี้ chemistry (day -3) ผลดังนี้ potassium 3.50 mmol/L (Normal), phosphate 4.2 mg/dL (Normal), calcium 8.9 mg/dL (Normal), uric 6.3 mg/dL (High), creatinine 0.45 mg/dL (Low) และ LDH 244 U/L (High) แม้จะพบค่ากรดยูริกในเลือดปริมาณสูงกว่าค่ากำหนด ค่า LDH สูงกว่าค่ากำหนดแต่ไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติ อีกทั้งไม่พบภาวะไตวายหรือโพแทสเซียมและฟอสเฟตในเลือดสูง ข้อวินิจฉัยทางการพยาบาลในผู้ป่วยรายนี้คือ 1. มีโอกาสเกิดภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่ในร่างกายจากภาวะ TLS และ 2. เสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันจากภาวะ TLS สรุปผลการเฝ้าในผู้ป่วยรายนี้คือ ไม่พบภาวะ TLS

กิจกรรมการพยาบาลในการเฝ้าระวังภาวะ TLS ในผู้ป่วยรายนี้ มีดังนี้

1. ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ 0.9% NSS rate 40 cc/hr IV ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด 72 ชั่วโมงตามแผนการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ TLS

2. ติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังเริ่มยาเคมีบำบัด ได้แก่ serum electrolyte, uric acid, calcium, phosphorus, magnesium, LDH, BUN และ creatinine วันละ 1 ครั้ง

3. ประเมินสัญญาณชีพทุก 4 ชั่วโมง

4. บันทึกสารน้ำเข้า-ออกจากร่างกายโดยปริมาณ ปัสสาวะที่ออกควรอยู่ระหว่าง 70-100 ซีซี/ชั่วโมง เพื่อประเมินภาวะสมดุลของสารน้ำและการทำงานไต

5. ชั่งน้ำหนักตัววันละ 1 ครั้ง เพื่อประเมินภาวะคั่งของสารน้ำในร่างกาย

2. กลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะการหลั่งสารอักเสบเฉียบพลัน (Cytokine Release Syndrome: CRS)³²

ภาวะการหลั่งสารอักเสบเฉียบพลันเกิดจากกลไกการทำงานของเซลล์บำบัดที่ตรวจจับและทำลายเซลล์มะเร็ง ขณะที่ซากของเซลล์มะเร็งที่ตายจะปล่อยสารองค์ประกอบภายในเซลล์ดังที่กล่าวมา และเข้าสู่วงจรการตรวจจับและทำลายเซลล์มะเร็งตามกลไกระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ถึงภาวะการหลั่งสารอักเสบ ได้แก่ interleukin (IL)-IL-1, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α) interferon (IFN)-gamma, CCL-2 และ c-reactive protein เป็นต้น โดยจะพบค่าการอักเสบสูงกว่าค่าปกติ หากอยู่ในระดับรุนแรงมากอาจคุกคามชีวิตได้เนื่องจากสารอักเสบที่หลั่งออกมามากเกินไปทำให้เซลล์เยื่อบุทั่วร่างกายเกิดการอักเสบและเสียสมดุล หลอดเลือดขยายตัวและของเหลวภายในหลอดเลือดรั่วซึมออกสู่นอเยื่อข้างเคียงนำมาสู่การทำงานของอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลว เช่นเดียวกับเซลล์เม็ดโครพาจที่ถูกกระตุ้นและไม่สามารถควบคุมได้นำมาสู่ภาวะฮีโมฟาโกไซติกซินโดรม และการทำงานของเม็ดโครพาจผิดปกติเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเม็ดเลือดทำลายตัวเอง เกิดภาวะเม็ดเลือดทุกตัวต่ำ (pancytopenia) และพบค่าการ

แข็งตัวของเลือดผิดปกติและคณะ³²ได้สรุปการแบ่งภาวะความรุนแรงของกลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะการหลั่งสารอักเสบเฉียบพลันจากงานประชุมที่จัดขึ้นโดยสมาคมปลูกถ่ายไขกระดูกและเซลล์บำบัดแห่งสหรัฐอเมริกาเป็น 4 ระดับโดยมุ่งเน้นอาการไขความดันโลหิตต่ำและภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำรายละเอียดดังนี้

ความรุนแรงของภาวะ CRS ระดับ 1 พบภาวะไข้ อุณหภูมิร่างกาย $\geq 38^{\circ}\text{C}$ แต่ไม่พบภาวะความดันโลหิตต่ำ หรือภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ

ความรุนแรงของภาวะ CRS ระดับ 2 พบภาวะไข้ อุณหภูมิร่างกาย $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ร่วมกับ พบความดันโลหิตต่ำ แต่ไม่ได้รับยาเพิ่มแรงบีบตัวหัวใจ (vasopressors) และ/หรือ พบออกซิเจนในเลือดต่ำ จำเป็นต้องได้รับ low flow oxygen canula ($\leq 6\text{L/min}$)

ความรุนแรงของภาวะ CRS ระดับ 3 พบภาวะไข้ อุณหภูมิร่างกาย $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ร่วมกับ พบความดันโลหิตต่ำ จำเป็นต้องได้รับยาเพิ่มแรงบีบตัวหัวใจ หรือใช้ร่วมกับยา vasopressin และ/หรือ พบออกซิเจนในเลือดต่ำ จำเป็นต้องได้รับ high flow oxygen canula ($\geq 6\text{L/min}$) เช่น การให้ออกซิเจนทางหน้ากาก หรือ ออกซิเจนแบบมีถังลมร่วม

ความรุนแรงของภาวะ CRS ระดับ 4 พบภาวะไข้ อุณหภูมิร่างกาย $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ร่วมกับ พบความดันโลหิตต่ำ จำเป็นต้องได้รับยาเพิ่มแรงบีบตัวหัวใจหลายตัวร่วมกัน (vasopressors) และ/หรือ พบออกซิเจนในเลือดต่ำ จำเป็นต้องได้รับออกซิเจนแรงดันบวก เช่น CPAP, BiPAP และการใส่ท่อช่วยหายใจร่วมกับการใช้เครื่องช่วยหายใจ

จากการเฝ้าระวังภาวะ CRS ในผู้ป่วยรายนี้ผลดังนี้

Day + 3 หลังให้เซลล์บำบัด ผล CBC พบ WBC 880 cells/cumm (WBC differential=0% at all),

Hb 10 g/dL และ platelet 56,000 cells ให้เกล็ดเลือดชนิดกรองและฉายแสง (SDPFI) 1unit เฝ้าระวังภาวะไข้และติดเชื้อ ไม่พบอาการผิดปกติ ผลการทำงาน CAR T-cell 53.5 copy number เฝ้าระวังภาวะ CRS และภาวะ ICANs ไม่พบอาการผิดปกติดังกล่าว แต่พบอาการอ่อนเพลียเล็กน้อย

Day + 6 หลังให้เซลล์บำบัด พบภาวะไข้ 38-38.5°C ชีพจร 118 ครั้ง/นาที ความดันโลหิต 100/60mm.Hg. O₂ Sat 99% ผลCBC พบ WBC 2,680 cells/cumm (Neutrophils 40%, Lymphocytes 49%, Monocytes 10%, Eosinophils 1%, Basophils 0%), Hb 8.10 g/dL, platelet 104,000 cells/cumm ผล cytokines: IL-6 = 6.7 pg/mL (Normal); CRP 23.28 mg/L (High) ferritin 1023.8 ng/mL (High) ผล CAR T-cell 91.6 copy number ผลเพาะเชื้อจากกระแสเลือดและปัสสาวะ-ไม่พบการติดเชื้อ รอบสาย PICC line ไม่พบอาการบวมแดงหรือเจ็บสรุปมีภาวะไข้จาก CRS ระดับความรุนแรง 1 ให้การรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ เช็ดตัวให้ยาลดไข้ paracetamol 500 mg 1 เม็ด และยาปฏิชีวนะ cefepime 2 g ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง แต่ยังมีไข้ 37.5-38°C และให้เลือดแดง (LPRCFI) 1 unit

Day + 7 ถึง +8 หลังให้เซลล์บำบัด ยังคงพบภาวะไข้ 36.2-38.0°C ความดันโลหิต 96-118/58 mm.Hg. O₂ Sat 99% สรุปมีภาวะ CRS ระดับความรุนแรง 1 พิจารณาให้การรักษาแบบประคับประคองและยาปฏิชีวนะต่อ กำหนดข้อวินิจฉัยทางการพยาบาลและการพยาบาลผู้ป่วยรายนี้คือ

มีไข้จากภาวะการหลังสารอักเสบเฉียบพลัน
ข้อมูลสนับสนุน

1. อุณหภูมิร่างกาย 38-38.5°C ในวันที่ 6 หลังให้เซลล์บำบัด

2. อุณหภูมิร่างกาย 36.2-38.0°C ในวันที่ 7-8 หลังให้เซลล์บำบัด

3. ระดับความรุนแรง CRS เท่ากับ 1

4. ผู้ป่วยมีประวัติได้รับเซลล์บำบัด ปริมาณเซลล์ 2 ล้านเซลล์ต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย

เกณฑ์การประเมินผล

1. ไม่พบภาวะไข้ อุณหภูมิร่างกาย $\leq 38^{\circ}\text{C}$

2. ไม่พบความดันโลหิตต่ำ $\geq 90/60$ mm.Hg หรือไม่ต่ำกว่าค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยมากกว่า 40 mm.Hg

3. ไม่พบภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ O₂ Sat $\geq 95\%$ (Room air)

4. อัตราการหายใจ 16-24 ครั้ง/นาที ไม่พบภาวะหอบเหนื่อย

5. ไม่พบปลายมือปลายเท้าเย็น/ซีด Capillary Refill < 2 วินาที

การพยาบาล

1. วัดสัญญาณชีพทุก 4 ชั่วโมงตามแผนการรักษา

2. กรณีมีไข้ อุณหภูมิร่างกาย $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ตรวจเพาะเชื้อจากเลือดและสาย PICC line เอกซเรย์ปอดเพื่อค้นหาภาวะติดเชื้อและให้ยาปฏิชีวนะ cefepime 2 g IV ตามแผนการรักษา

3. เช็ดตัวและให้ยาลดไข้ paracetamol 1 tab oral ทุก 4-6 ชั่วโมง

4. ประเมินการหายใจและภาวะพร่องออกซิเจนได้แก่ อาการหายใจเร็วและแรง จมูกบาน ใช้กล้ามเนื้อช่วยในการหายใจ กระสับกระส่าย นอนราบไม่ได้ ทนาวสันตรวจร่างกายพบผิวหนังเป็นสีซีขาวคล้ำบริเวณริมฝีปากเล็บมือ เล็บเท้า เพื่อเฝ้าระวังภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ

5. บันทึกสารน้ำเข้า-ออก และชั่งน้ำหนักตัววันละ 1 ครั้ง เฝ้าระวังการทำงานของไตผิดปกติ หากพบปริมาณปัสสาวะออกลดลง หรือ ปัสสาวะไม่ออกให้แจ้งแพทย์

6. เฝ้าระวังภาวะความดันโลหิตต่ำ หากความดันโลหิต $\leq 90/60$ mm.Hg หรือต่ำกว่าค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยมากกว่า 40 mm.Hg ให้รายงานแพทย์

7. ตรวจสอบความพร้อมของยา Tocilizumab ให้พร้อมใช้งาน โดยแผนการรักษาหากพบภาวะ CRS ระดับความรุนแรงตั้งแต่ 2 ขึ้นไป พิจารณาการให้ยา ดังกล่าว

สรุปผลการติดตามภาวะ CRS พบว่าวันที่ 9 หลังให้ เซลล์บำบัด ไม่พบภาวะ CRS แล้ว กล่าวคือ อุณหภูมิ ร่างกายอยู่ระหว่าง 36.5–37.4°C ความดันโลหิต 110/88 mm.Hg. O₂ Sat 99% ผู้ป่วยดูละมุนขึ้น ผล CBC พบ WBC 2,000 cells/cumm (Neutrophils 20.4%, Lymphocytes 38.9%, Monocytes 35.4%, Eosinophils 4.4%, Basophils 0.9%), Hb 10.7 g/dL, platelet 84,000 cells/cumm จึงพิจารณาให้การรักษาแบบประคับประคองและยาปฏิชีวนะ ต่อจนครบ 7 วัน

3. กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติทางระบบประสาท (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome: ICANs)

ปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยรายนี้ คือ ผู้ป่วยเคยมีรอยโรคกระตุกต่อเนื่องในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งหากยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่อาจนำมาสู่อาการผิดปกติทางระบบประสาทซึ่งเป็นผลจากกลไกการทำงานของเซลล์บำบัดไปทำลายเซลล์มะเร็งที่ยังหลงเหลืออยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง และชักนำให้เกิดการหลั่งสารการอักเสบที่ระบบประสาทส่วนกลางได้อาการแสดงที่พบได้แก่ความผิดปกติทางการพูด การเขียนผิดปกติภาวะสับสน ภาวะชัก หรืออาจมีภาวะสมองบวมได้ พบได้ตั้งแต่ 1–4 สัปดาห์หลังให้เซลล์บำบัด จากงานประชุมที่จัดขึ้นโดยสมาคมปลูกถ่ายไขกระดูกและเซลล์บำบัด แห่งสหรัฐอเมริกาและคณะ³² ได้สรุปการแบ่งการประเมินอาการแสดงของภาวะ ICANs ออกเป็น 5 รายการ และ 4 ระดับความรุนแรงของภาวะ ICANs ได้แก่

1) ประเมิน ICE score (immune effector cell-associated encephalopathy score) ใช้ประเมิน

กลุ่มอาการผิดปกติทางสมอง เช่น ชี้น สับสน โวยวาย หรือ ไม่รู้ตัว แบ่งเกณฑ์การให้คะแนน ดังนี้

1. ประเมินการรับรู้หมายถึง ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี พูดคุยไม่สับสน รับรู้ถึงบุคคล สถานที่ เวลา (4 คะแนน)

2. การบอกชื่อสิ่งของ หมายถึง ผู้ป่วยสามารถตอบสิ่งของที่ผู้ตรวจชี้ถึงสิ่งของนั้นได้ถูกต้อง 3 อย่าง (3 คะแนน)

3. ทำตามคำสั่ง หมายถึง ผู้ป่วยสามารถทำตามคำสั่งของผู้ตรวจได้ เช่น หลับตา ยกนิ้วมือขึ้น 2 นิ้ว เป็นต้น (1 คะแนน)

4. เขียน หมายถึง ผู้ป่วยสามารถเขียนประโยคพื้นฐานได้ เช่น เมืองหลวงของเราคือกรุงเทพฯ (1 คะแนน)

5. ประเมินกระบวนการทางสติปัญญา หมายถึง การประเมินความคิด การรับรู้ ความจำและเหตุผล โดยใช้คำถามประเมินอย่างง่าย เช่น นับเลขถอยหลังจาก 100 ทีละ 10 หรือ จำสิ่งของ 3 สิ่ง แล้ว ผู้ประเมินกลับมาถามภายหลัง (1 คะแนน)

เกณฑ์การให้คะแนน ICE score เท่ากับ 0–10 คะแนน โดยคะแนนเต็ม 10 หมายถึง ไม่พบอาการผิดปกติทางสมอง และ 0 คะแนน หมายถึง พบอาการผิดปกติทางสมอง โดยคะแนน เท่ากับ 0 อาจจัดอยู่ในกลุ่มระดับความรุนแรงเกรด 3 หมายถึง ผู้ป่วยอยู่ในภาวะตื่นแต่มีภาวะบกพร่องทางการสื่อสารเนื่องจากมีพยาธิสภาพในสมองส่วนควบคุมด้านภาษา หรือ เกรด 4 หมายถึง ไม่สามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยตื่นได้

2) ประเมินระดับความรู้สึกตัว โดยความรุนแรงระดับ 3 หมายถึง สับสนตื่น เมื่อมีสิ่งเร้าหรือรู้สึกเจ็บปวด และความรุนแรงระดับ 4 หมายถึง ภาวะง่วงซึม ปลุกไม่ตื่น ต้องใช้แรงกระตุ้น

3) ประเมินภาวะชัก ความรุนแรงระดับ 3 หมายถึง มีภาวะชักหรือกล้ามเนื้อเกร็งกระตุก แต่ดีขึ้นภายหลังการรักษา และ ความรุนแรงระดับ 4 หมายถึง มี

ภาวะชัก มากกว่า 5 นาที หรือ ภาวะชักที่เกิดจากกระแสไฟฟ้าในสมองทำงานผิดปกติหรือคุกคามชีวิต

4) ประเมินกำลังกล้ามเนื้อ โดยความรุนแรงระดับ 1-3 ไม่พบภาวะผิดปกติ สามารถต้านแรงผู้ตรวจได้ และ ความรุนแรงระดับ 4 หมายถึง มีภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง หรืออัมพาตครึ่งซีก

5) ภาวะสมองบวม/ความดันในกะโหลกศีรษะสูง โดยความรุนแรงระดับ 1-2 ไม่พบภาวะผิดปกติ ความรุนแรงระดับ 3 หมายถึง พบภาวะสมองบวมเฉพาะที่จากการตรวจด้วยภาพวินิจฉัยทางระบบประสาท และความรุนแรงระดับ 4 หมายถึง พบจอประสาทตาบวม หรือ ผลต่างระหว่าง SBP และ DBP > 60 mmHg. (Table 1)

Table 1 American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)'s Classification of ICANS Consensus Grading for Adults

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score	7-9	3-6	0-2	0 (patient is unarousable & unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse. Stupor or coma
Seizure	N/A	N/A	Any clinical seizure focal seizure or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (>5 min); or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Elevated ICP/cerebral edema	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimaging	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushing's triad

สรุปผลการเฝ้าระวังกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติทางระบบประสาท (ICANs) ในผู้ป่วยรายนี้วันที่ 1-20 หลังให้เซลล์บำบัด พบว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะผิดปกติดังกล่าว (ระดับความรุนแรงของภาวะ ICANs=0) กล่าวคือ ความรู้สึกตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ พุดคุยรู้เรื่อง ไม่มีอาการสับสนในเรื่องบุคคล สถานที่และเวลา สามารถบอกชื่อสิ่งของได้ถูกต้องและทำตามคำสั่งได้ เขียนให้ผู้อื่นอ่านได้รู้เรื่อง ลายมือปกติ ข้อวินิจฉัยทางการพยาบาลและการพยาบาลผู้ป่วยรายนี้คือ มีโอกาสเกิดระดับความรู้สึกตัวผิดปกติจากภาวะผิดปกติทางระบบประสาท (ICANs)

ข้อมูลสนับสนุน

1. ผู้ป่วยเคยมีรอยโรคกระเจิงต่อมน้ำเหลืองในระบบประสาทส่วนกลาง

2. ผู้ป่วยมีประวัติได้รับเซลล์บำบัด ปริมาณเซลล์ 2 ล้านเซลล์ต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย

เกณฑ์การประเมินผล

1. ระดับความรู้สึกตัวปกติ ไม่มีภาวะง่วงซึม
2. ไม่มีภาวะสับสนในเรื่องบุคคล สถานที่และเวลา
3. สามารถบอกชื่อสิ่งของได้ถูกต้องและทำตามคำสั่งได้

4. สามารถเขียนให้ผู้อื่นอ่านได้รู้เรื่องลายมือปกติ
5. ผลตรวจร่างกาย motor power grade V (กำลังกล้ามเนื้อแขนและขาปกติสามารถต้านแรงผู้ตรวจได้)

กิจกรรมการพยาบาล

1. สังเกตและบันทึกอาการที่เกี่ยวข้อง เช่น ปวดศีรษะ สับสน เขียนลำบาก อาการสั่นและพูดลำบาก รวมถึงอาการที่บ่งชี้ถึงภาวะรอยโรคในสมอง เช่น ชัก ชี้นมหมดสติ อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง

2. ประเมินและบันทึก ICE score ทุก 8 ชั่วโมง โดยประเมินการรับรู้ความจำ ทำตามคำบอก เขียน และพูด

3. ประเมินและบันทึกระดับความรู้สึกตัว อาการทางระบบประสาท การเคลื่อนไหวและกำลังกล้ามเนื้อแขนขา กรณีผู้ป่วยมีภาวะง่วงซึมให้ประเมินปฏิกิริยา รุนแรงตาเพิ่ม และแจ้งแพทย์ทันที

4. แนะนำให้ผู้ป่วยเขียนประโยคพื้นฐาน เช่น กรุงเทพฯ ตั้งแต่วันที่เข้านอนโรงพยาบาล และระหว่างการรักษา หากพบอาการเขียนลำบากที่แตกต่างไปจากเดิม ให้แจ้งแพทย์ทันที เนื่องจากเป็นสัญญาณเริ่มต้นของภาวะ ICANs

4. ภาวะแพ้ชนิดเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis)³³⁻³⁵

เนื่องจากเคยพบรายงานวิจัยทางคลินิก ถึงภาวะแพ้เฉียบพลันชนิดรุนแรง (anaphylaxis) ร่วมกับพบหัวใจล้มเหลวหลังให้เซลล์บำบัด ซึ่งข้อสันนิษฐานถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ 1. การใช้โครงสร้างแอนติบอดีสายเดี่ยวภายนอกเซลล์บำบัด (ScFv) ที่มีส่วนประกอบของ murine monoclonal antibody ที่มาจากหนู 2. ประวัติให้เซลล์บำบัดมากกว่า 1 ครั้ง ซึ่งคาดว่าเกี่ยวข้องกับกลไกการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันผ่านทางอิมมูโนโกลบูลินชนิดอี (IgE) ที่จำเพาะต่อยาไปเกาะกับตัวรับบนผิวของแมสเซลล์ เมื่อผู้ป่วยได้รับยาชนิดเดิมซ้ำ จึงกระตุ้นให้แมสเซลล์หลั่งสารภูมิแพ้ส่งผลให้เกิดการแพ้ตามมา

3. ภาวะแพ้สารแซนธีงเซลล์ (dimethyl sulfoxide: DMSO) พบอาการได้ตั้งแต่หลังให้เซลล์บำบัด เช่น ผื่นลมพิษ และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ข้อวินิจฉัยทางการแพทย์ ภาวะแพ้เฉียบพลันชนิดรุนแรงในระหว่างหรือหลังให้เซลล์บำบัด

สรุปผลการเฝ้าระวังภาวะแพ้เฉียบพลันชนิดรุนแรง พบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติดังกล่าว กล่าวคือ ในระหว่างการให้เซลล์บำบัด ไม่พบอาการผิดปกติ เช่น ผื่น ไข้ หนาวสั่น ความดันโลหิตสูง/ความดันโลหิตต่ำ ชีพจรเร็ว หายใจลำบากเป็นต้น ร่วมกับผลการวัดสัญญาณชีพทุก 15 นาทีในช่วงระหว่างการให้เซลล์บำบัด พบ สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ

5. มีภาวะเม็ดเลือดต่ำเนื่องจากสูตรยาเคมีบำบัดกดการทำงานของไขกระดูก

ผลการประเมินภาวะเม็ดเลือดต่ำกว่าค่าปกติ ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด ผลดังนี้

Day 0 (วันที่ได้รับเซลล์บำบัด) ซึ่งเป็นวันที่ 5 หลังให้ยาเคมีบำบัด CBC: WBC 900 cells/cumm (WBC differential=0% at all), Hb 8.70 g/dL, platelet 68,000 cells/cumm

Day +3 CBC: WBC 880 cells/cumm (WBC differential=0% at all), Hb 10 g/dL, platelet 56,000 cells)

Day +6 CBC: WBC 2340 cells/cumm, Hb 10 g/dL, platelet 81,000 cells

Day +9 CBC: WBC 2000 cells/cumm, Hb 10.7 g/dL, platelet 84,000 cells

สรุป ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลียเล็กน้อย จากภาวะเม็ดเลือดแดงต่ำ ให้เลือดแดง (LPRCFI) 1 unit ในวันที่ให้เซลล์บำบัด (day 0) และวันที่ 6 หลังให้เซลล์บำบัด นอกจากนี้ยังภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ให้เกล็ดเลือด (SDPFI) 1 unit ในวันที่ 3 หลังให้เซลล์บำบัด และมีภาวะ

เม็ดเลือดขาวต่ำ ในวันที่ให้เซลล์บำบัด (day 0) และจำนวนเม็ดเลือดขาวมีจำนวนเพิ่มขึ้นในวันที่ 6 หลังให้เซลล์บำบัด ร่วมกับมีภาวะแต่จากผลการตรวจเลือดไม่พบการติดเชื้อ จึงสรุปไขมาจากระยะ CRS และ วันที่ 15-20 หลังให้เซลล์บำบัด ผล CBC พบ WBC 1,300 - 2,000 cells/cumm, Hb 10.7 -11.1 g/dL, platelet 81,000-90,000 cells/cumm โดยไม่ต้องเติมเลือดแดง และเกล็ดเลือด ผู้ป่วยไม่มีภาวะอ่อนเพลีย ไม่พบอาการ

ผิดปกติของภาวะ CRS และภาวะ ICANs จึงเตรียมจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านสรุประยะเวลาอนโรงพยาบาลรวม 30 วัน

ระยะติดตามผลหลังการรักษาด้วยเซลล์บำบัด ขณะนี้การนัดตรวจและติดตามอาการต่อเนื่อง หลังจำหน่ายกลับบ้านเปรียบเทียบกับวันเข้าอนโรงพยาบาลล่าสุดติดตามที่ 9 เดือน หรือ 240 วันหลังให้เซลล์บำบัด (Table 2)

Table 2 Laboratory results and abnormal symptoms during follow-up after CAR T-cell therapy

Laboratory results	Admission date	day +30	day +60	day +180	day +240
WBC	1,710	2,200	1,780	2,550	4,460
- neutrophil	27.9	32.2	19	53.7	53.6
- lymphocyte	46	47.6	67	33.6	34.5
Average CAR T-cells (copy number)	0	0.5	7.5	0	รอฟผล
LDH (normal range 125-220 U/L)	356	181	152	-	155
IgG (normal range 700-1600 mg/dL)	475	-	550	596	608
Absolute count B cells (CD19+)	0	0	0	61	180
(cells/cumm)					
Abnormal symptoms such as URI	No	No	No	No	No

จากข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอาการผิดปกติในช่วงวันนัดตรวจและติดตามอาการต่อเนื่องหลังการรักษาด้วยเซลล์บำบัด พบว่า ในช่วง 2 เดือนแรกหลังให้เซลล์บำบัด ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะติดเชื้อง่ายเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันทำงานบกพร่องจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบีไม่ทำงาน (B-cell aplasia) ดังเห็นได้จากการตรวจพบการทำงานของเซลล์บำบัด ค่าเฉลี่ยในเลือดที่ตรวจช่วงเดือนที่ 1 และ 2 เท่ากับ 0.5 และ 7.5 copy number แสดงถึงการตรวจพบการทำงานของเซลล์บำบัดที่เข้าทำลายเซลล์เป้าหมายแอนติเจน CD-19 ทำให้การตรวจพบค่า absolute count B-cells (CD19+) ในเดือนที่ 1 และ 2 เท่ากับ 0 cells/cumm และผลการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกัน (IgG) ในช่วง 2 เดือนแรกต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาพบรายงานภาวะภูมิคุ้มกันต่ำเนื่องมาจากระบบ

ภูมิคุ้มกันทำงานบกพร่องจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบีไม่ทำงาน อธิบายได้ว่าเซลล์มะเร็งเป้าหมาย เช่น แอนติเจน CD-19 ที่พบมากในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดบีเซลล์ และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ รวมถึงเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบีของเซลล์ปกติเช่นกัน ทำให้เซลล์ปกติอาจได้รับการทำลายจากเซลล์บำบัดเช่นเดียวกับเซลล์มะเร็ง ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำและมีโอกาสติดเชื้อได้ง่าย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงภาวะนี้ เช่น การตรวจพบระดับ Immunoglobulin G (IgG) level น้อยกว่าค่าที่กำหนด และพบ percentage of B-cell ใน flow cytometry มีจำนวนเปอร์เซ็นต์น้อยหรือตรวจไม่พบ⁴ จากการนัดตรวจติดตามและติดตามอาการต่อเนื่อง หลังจำหน่ายกลับบ้านขอวินิจฉัยทางการแพทย์และการพยาบาลในผู้ป่วยรายนี้เสี่ยงติดเชื้อเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบีไม่ทำงาน

ข้อมูลสนับสนุน

1. Absolute count B-cells (CD19+) ในเดือนที่ 1 และ 2 เท่ากับ 0 cells/cumm
2. IgG ในเดือน 2 เท่ากับ 550 mg/dL (ต่ำกว่าค่ามาตรฐาน)

เกณฑ์การประเมินผล

1. ไม่พบการติดเชื้อ เช่น ไข้ ไอ น้ำมูก เจ็บคอ หรือ ถ่ายเหลว
2. ผลตรวจ IgG อยู่ในเกณฑ์ปกติ 700-1600 mg/dL

กิจกรรมการพยาบาล

1. ให้คำแนะนำเรื่องการรับประทานอาหารสุกสะอาดและทำใหม่เสมอ งดผักและผลไม้สด เพื่อป้องกันการติดเชื้อ
2. ให้คำแนะนำเรื่องหลีกเลี่ยงการเดินทางไปในที่ชุมชน เช่น ตลาดสด ห้างสรรพสินค้า และสวนหน้ากากอนามัยเมื่อออกจากบ้าน เพื่อป้องกันการติดเชื้อ
3. หากมีอาการผิดปกติสงสัยว่าอาจมีการติดเชื้อได้แก่ ไข้ ไอ น้ำมูก เจ็บคอ หรือ ถ่ายเหลว วัดอุณหภูมิร่างกายเกิน 38°C ให้แจ้งอาการแก่พยาบาล และเข้ามารับการตรวจก่อนนัดหมาย
4. หลีกเลี่ยงการเข้าใกล้สัตว์ เช่น สุนัขและแมว ซึ่งอาจนำโรคมาติดจากการสัมผัสหรือโดนขีดข่วน
5. ดูแลความสะอาดร่างกายและการล้างมือเป็นประจำ

บทสรุป

1. ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีด้านการพัฒนาโครงสร้างของเซลล์บำบัดให้มีความสามารถดักจับและทำลายเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น และการคงอยู่ของเซลล์บำบัดในร่างกายผู้ป่วยที่นานขึ้นขณะเดียวกันภาวะแทรกซ้อน

ที่เกิดจากการรักษาย่อมมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนมากขึ้นและระดับความรุนแรงสูงขึ้น

2. บทบาทที่ท้าทายของพยาบาลในการประเมินภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยเซลล์บำบัด เช่น อาการแสดงที่เกิดจากภาวะการหลั่งสารอักเสบเฉียบพลันหรือเกิดจากภาวะติดเชื้อ หรืออาการทางระบบประสาทที่มาได้หลากหลายรูปแบบ เช่น การรับรู้ต่อสิ่งเร้าภายนอกลดลง ความคิด ความจำและการพูดที่เปลี่ยนแปลงไป หรือ การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพที่บ่งชี้ถึงกลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะความผิดปกติทางระบบประสาท ซึ่งหากประเมินและวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ได้เร็ว สามารถควบคุมภาวะการหลั่งสารอักเสบไม่ทำให้เกิดการอักเสบและเสียสมดุลของเซลล์เยื่อบุทั่วร่างกาย ช่วยลดโอกาสการเสียชีวิตเนื่องจากอวัยวะภายในร่างกายทำงานล้มเหลวได้

3. องค์ความรู้และบทบาทพยาบาลในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดต่อต้านร่างกาย (Graft versus Host Disease: GVHD) กรณีใช้เซลล์บำบัดที่เก็บจากผู้บริจาคอื่นหรือให้การรักษาต่อด้วยเซลล์บำบัดภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเนื่องจากเป็นวิธีการรักษาใหม่และข้อมูลวิจัยทางคลินิกในปัจจุบันอาจมีไม่เพียงพอ

4. บทบาทการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติในการดูแลตนเองหลังจำหน่ายกลับบ้านเนื่องจากผู้ป่วยอาจยังมีภาวะเม็ดเลือดต่ำกว่าค่าปกติ ระบบภูมิคุ้มกันทำงานบกพร่องทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่าย ดังนั้นควรเน้นย้ำผู้ป่วยเรื่องการดูแลรับประทานอาหารสุกสะอาด การหลีกเลี่ยงเดินทางไปในที่ชุมชนหรือคนพลุกพล่าน การสวมหน้ากากอนามัยเมื่อออกนอกบ้าน และเพิ่มช่องทางการติดต่อสื่อสารประสานงานระหว่างผู้ป่วยและทีมรักษาในโรงพยาบาลในการรับแจ้งอาการผิดปกติ เช่น ไข้ ไอ น้ำมูก เจ็บคอ หรือติดเชื้อไวรัสโควิด เป็นต้น โดยเฉพาะในช่วง 1-3 เดือนแรก⁴¹⁻⁴³

References

1. Loney C, Breman E. Allogeneic CAR-T therapy technologies: has the promise been met?. *Cells* 2024; 13(2): 1–25. <https://doi.org/10.3390/cells13020146> PMID: 38247837
2. Pimjai Niparuck. In Acute lymphoblastic leukemia. In: Pimjai Niparuck, editor. leukemia. Bangkok: The Ramathibodi Manuscript Project; 2021. p. 241–93.
3. Anurathapan U. Genetic-modified t cell therapy in hematologic malignancies. *J Hematol Transfus Med*. 2016; 26: 61–5.
4. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 64–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706169> PMID: 29972754
5. Stewart J. Kymriah FDA Approval History [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 2]. Available from: <https://www.drugs.com/history/kymriah.html>
6. FDA.gov. FDA approves axicabtagene ciloleucel for second-line treatment of large B-cell lymphoma [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 2]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-axicabtagene-ciloleucel-second-line-treatment-large-b-cell-lymphoma>
7. FDA.gov. Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 2]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel>
8. Sengsayadeth S, Savani BN, Oluwole O, Dholaria B. Overview of approved CAR-T therapies, ongoing clinical trials, and its impact on clinical practice. *EJHaem* 2021; 24(3)(Suppl 1): 6–10. <https://doi.org/10.1002/jha2.338> PMID: 35844299
9. Yi JH, Jeong SH, Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, Koh Y, et al. Outcomes in refractory diffuse large b-cell lymphoma: results from two prospective Korean cohorts. *Cancer Res Treat* 2023; 55(1): 325–33. <https://doi.org/10.4143/crt.2022.008> PMID: 35468269
10. Locke, Frederick L. Locke FL, Filosto S, Chou J, Vardhanabhuti S, Perbost R, Dreger P, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386(7): 640–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133> PMID: 34891224
11. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Oluwole OO, Logan AC, et al. Impact of prior therapies and subsequent transplantation on outcomes in adult patients with relapsed or refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. *J Immunother Cancer* 2023; 11(8):1–25. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007118> PMID: 37648261
12. Xu X, Huang XX, Xiao X, Sun Q, Liang X, Chen S, et al. Challenges and clinical strategies of CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia: Overview and developments. *Front Immunol* 2021; 11: 569117. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.569117> PMID: 33643279
13. Shumilov E, Boyadzhiev H, Mazzeo P, Akhoundova D, Daskalakis M, Novak U, et al. CAR-T cell therapy shows similar efficacy and toxicity in patients with DLBCL regardless of CNS involvement. *HemaSphere* 2023; 7(12): 2–10. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000984> PMID: 38044958
14. Faramand R, Jain M, Staedtke V, Kotani H, Bai R, Reid K, et al. Tumor microenvironment composition and severe cytokine release syndrome (CRS) influence toxicity in patients with large b-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel. *Clin Cancer Res* 2020; 26(18):4823–31. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1434> PMID: 32669372

15. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor t cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(4): e123-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.756> PMID: 30586620
16. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019; 34: 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002> PMID: 30528964
17. Santomaso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with b-cell acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer discov* 2018; 8(8):958- 71. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1319> PMID: 29880584
18. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 2020; 136(8): 925-35. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004000> PMID: 32582924
19. Chohan KL, Siegler EL, Kenderian SS. CAR-T cell therapy: the efficacy and toxicity balance. *Curr Hematol Malig Rep* 2023; 18(2): 9-18. <https://doi.org/10.1007/s11899-023-00687-7> PMID: 36763238
20. Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, Pequignot E, Gill S, Luger SM, et al. Optimizing chimeric antigen receptor t-cell therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia." *J Clin Oncol* 2020;38(5):415-22. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01892> PMID: 31815579
21. Liang X, Hu R, Li Q, Wang C, Liu Y. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological factors in the rituximab era. *Experimental hematology*. 2023; 122:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2023.03.003> PMID: 36933759
22. Zeylafi F, Fard NNG, Parsi A, Pezeshki SMS. Bone marrow alterations in COVID-19 infection: the root of hematological problems. *Curr Res Transl Med* 2023; 7(3): 103407. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103407> PMID: 37544028
23. Moritra P, Chatterjee A, Kota PK, Epari S, Patil V, Dasgupta A, et al. Temozolomide-induced myelotoxicity and single nucleotide polymorphisms in the MGMT gene in patients with adult diffuse glioma: a single-institutional pharmacogenetic study. *J Neurooncol* 2022; 156(3): 625-34. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03944-6> PMID: 35037156
24. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, Marano G, Facco G, Liunbruno GM, et al. Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety?. *Blood Transfus*. 2016; 14(3): 214-27. <https://doi.org/10.2450/2015.0154-15> PMID: 26710353
25. Urwijitaroon Y. The importance of antibody testing in the ABO system. *J Hematol Transfus Med*. 2015; 25(4): 347-54.
26. Ma S, Wang Y, Qi K, Lu W, Qi Y, Cao J, et al. Associations of granulocyte colony-stimulating factor with toxicities and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 2024; 73(104): 1-7. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03661-1> PMID: 38630258
27. Thasaneesuwat S and Nilmanar K. Psychological distress in patient with cancer undergoing chemotherapy and nursing care. *JRN-MHS*. 2019; 39(4): 110-9.
28. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127(1): 3-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x> PMID: 15384972
29. Durfee EM. Tumor Lysis Syndrome. *Crit Care Nurse* 2022; 42(3): 19-25. <https://doi.org/10.4037/ccn2022795> PMID: 35640898
30. Puri I, Sharma D, Gunturu KS, Ahmed AA. Diagnosis and management of tumor lysis syndrome. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2020;10(3): 269-72. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1761185> PMID: 32850076

31. Cuker A, Altman JK, Gerds AT, Wun T, et al. American society of hematology self-assessment program textbook. 7th ed. Washington: American society of hematology; 2019.
32. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25(4): 625-38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758> PMID: 30592986
33. Morin S, Boroli F, Vandenberghe-Durr S, Allali D, Masouridi-Levrat S, Chalandon Y, et al. Severe anaphylaxis after chimeric antigen receptor t-cell injection: a case report. EJHaem 2024; 5(3): 603-6. <https://doi.org/10.1002/jha2.874> PMID: 38895058
34. Bonifant C, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR t-cell therapy. Mol Ther Oncolytics 2016; 20(3):1-7. <https://doi.org/10.1038/mto.2016.11> PMID: 27626062
35. Miao L, Zhang Z, Ren Z, Li Y. Reactions related to CAR-T cell therapy. Front Immunol 2021; 28(12): 663201. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663201> PMID: 33995389