

血液肿瘤中 CAR-T 治疗后的血液学毒性的研究进展

张珈泽^{1,2}, 陆滢², 裴仁治², 王甜甜²

(1. 宁波大学 医学部, 宁波 315000; 2. 宁波大学附属人民医院 血液科, 宁波 315000)

摘要: 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法在血液肿瘤治疗中展现出显著疗效, 但也伴随着多种不良反应, 其中血液学毒性是常见且影响患者预后的重要因素, 包括贫血、淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少。该综述描述了 CAR-T 治疗后血液学毒性的临床特征和影响因素, 强调了疾病负担、患者免疫状态和 CAR-T 产品特性之间复杂的相互作用。同时, 讨论了血液肿瘤中 CAR-T 疗法的血液学毒性预测和评估, 以及减轻严重和长期血液毒性的定制方法。这些管理策略强调了在不影响 CAR-T 疗效的前提下, 采取有针对性的干预措施预防血液肿瘤中 CAR-T 疗法的血液学毒性的必要性。随着 CAR-T 疗法扩展到新的适应症, 优化的血液肿瘤中 CAR-T 疗法的血液学毒性管理可提高患者的治疗效果, 降低医疗费用并增加治疗的可及性。

关键词: 血液肿瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞疗法; 血液学毒性; 管理策略

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2026)02-0262-07

血液肿瘤属于一类以造血系统或免疫系统作为攻击目标的恶性疾病, 其典型特点是出现异常细胞无序生长的现象, 使正常的造血功能受到破坏。临床表现包括发热、贫血、出血、消瘦、淋巴结肿大等, 治疗方法包括传统的化疗、放疗、靶向药物治疗、免疫疗法以及造血干细胞移植等。近年来, 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法由于其新颖性而被人们所关注, 该技术借助基因工程手段使 T 细胞具备特定的抗原识别能力, 从而能够精准地对肿瘤细胞实施杀伤作用^[1]。在肿瘤学领域, 靶向治疗技术在血液系统恶性肿瘤的临床应用中有着明显的优越性, 对急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)以及多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)等疾病的治疗, 已经实现关键性的突破, 它作为一种全新的免疫治疗方法, 在血液肿瘤方面的研究进展给患者带来了新的救治途径, 并且有非常广阔的临床应用前景和科研潜力。

CAR-T 治疗最常见的副反应是细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、免疫效应细胞神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)及免疫效应细胞相关血液毒性等^[2], 它们可导致骨髓增生抑制、感染, 甚至二次肿瘤的发生, 这些都会严重影响患者的生活质量。因此, 仔细探究 CAR-T 疗法所引发的血液学毒性机制, 对于改良临床治疗策略并改善患者预后有着重大的理论意义和实际价值。

1 血液学毒性在 CAR-T 治疗后的表现形式

1.1 贫血 研究表明, 在接受 CAR-T 治疗的患者中, 贫血的发生率相对较高并且存在动态变化的趋势, 特别是在治疗的初始阶段表现得尤为明显。在一项针对接受 tisagenlecleucel 输注的复发/难治性 B 细胞淋巴瘤患者的临床试验中, 115 例受试者中有 55 例出现了贫血症状, 而且其中 45 例贫血程度达到 3~4 级^[3]。Wang 等^[4]开展的一项回顾性研究也显示, 在 76 例复发/难治性 ALL 患者中, 经过清淋化疗后贫血的发生率为 11%, 但当这些患者完成了 CAR-T 输注时, 贫血发生率提高到了 59%^[4]。在 Qiu 等^[5]的研究中, 回顾性分析了 63 例复发或难治性 B 细胞淋巴瘤患者的临床资料, 发现治疗前便有贫血症状的患者所占比例为 34.92%, 而经过治疗后, 这一比例则明显提高到了 73.01%, 其中有 16 例(占 25.39%)患者被评定为 ≥ 3 级的重

收稿日期: 2025-08-21

基金项目: 宁波市自然科学基金(2024J300)

作者简介: 张珈泽(2001—), 男, 硕士生, 主要从事嵌合抗原受体 T 细胞治疗后的免疫相关安全性研究

通信作者: 王甜甜(E-mail: wtt_0820@163.com)

度贫血。

1.2 血小板减少 血小板减少属于血液系统疾病治疗过程中较为常见的不良反应, 严重时甚至会引发内脏出血, 危及生命安全, 而且该不良反应存在明显的个体差异, 有的患者在 CAR-T 治疗的早期就会经历血小板水平的快速下降, 但也有患者表现出逐渐下降的趋势。ZUMA-1 研究显示, 在纳入的 108 例难治性大 B 细胞淋巴瘤患者(包含弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤和转化型滤泡性淋巴瘤)中, 接受 axicabtagene ciloleucel(一种针对 CD19 的自体 CAR-T 疗法)治疗的患者有 38 例(占总人数的 35.19%)出现了不同程度的血小板减少, 其中 11 例(10.19%)被归类为 3 级, 另有 15 例(13.89%)达到了 4 级的标准^[6]。近期有研究显示, 在对 10 例复发或难治性急性髓系白血病患者进行 CAR-T 治疗时, 约 70% 的患者出现 3~4 级血小板减少^[7]。CARTITUDE-1 临床试验数据显示, 在 97 例复发或难治性 MM 受试者接受 ct1019 治疗后, 79.38% 的患者出现了血小板减少, 其中 59.79% 的患者病情进展到了 3~4 级^[8]。

1.3 中性粒细胞减少 中性粒细胞减少会明显减弱机体的免疫防御功能, 从而加大感染风险, 其持续时间和严重程度受到诸多因素的影响, 如 CAR-T 治疗种类、药物剂量以及个人基础健康状况等。在一项面向淋巴瘤患者的临床研究中, 有 269 例经过 Liso-cel(针对 CD19 的 CAR-T 疗法)治疗的患者, 169 例(63%)出现了中性粒细胞减少^[9]。Rejeski 等^[10]开展的一项多中心回顾性分析显示, 在 258 例采用 Axicabtagene ciloleucel 或 Tisagenlecleucel 治疗复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤的患者中, 严重中性粒细胞减少的发生率达到 91%, 平均持续时间为 9 d; 极重度中性粒细胞减少的发生率高达 72%, 大约 68% 的患者表现出持续性中性粒细胞减少的现象^[10]。Zhou 等^[11]的一项研究中, 21 例接受 CAR-T 治疗的复发/难治性 MM 患者中 5 例(24%)为 1~2 级中性粒细胞减少, 8 例(38%)为 3 级中性粒细胞减少, 8 例(38%)为 4 级中性粒细胞减少。

1.4 淋巴细胞减少 淋巴细胞减少的临床表现主要为外周血淋巴细胞数量显著降低, 通常低于正常范围 $[(1.0\sim 3.0)\times 10^9/L]$ 。这种减少可能与 CAR-T 疗法诱导的全身性免疫反应有关, 尤其是在治疗

过程中释放的细胞因子可能导致免疫细胞的消耗^[12]。在 Qi 等^[13]的研究中, 纳入了 48 例复发/难治性 B 细胞 ALL 伴有中枢神经系统白血病的患者, 在 CAR-T 输注后的前 30 d 内, 有 40 例患者(约占 83.3%)出现淋巴细胞减少, 35 例患者(72.9%)为 3 级及以上淋巴细胞减少。Zhang 等^[14]的一项使用自体 CD7 CAR-T 治疗复发和难治性 T 细胞 ALL/淋巴母细胞淋巴瘤患者的安全性及有效性的 I 期临床研究中纳入了 8 例患者, 所有患者均出现了淋巴细胞减少, 且均为 3~4 级的淋巴细胞减少。Thiruvengadam 等^[15]的回顾性研究中, 纳入了 55 例接受 BCMA CAR-T 治疗的 MM 患者, 所有患者在 CAR-T 治疗后的第 1 个月内均经历了 3~4 级淋巴细胞减少, 到 9~12 个月时, 该比例下降至 24%。

2 CAR-T 疗法血液学毒性的发病机制与影响因素

2.1 造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)受损和不确定潜能的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) CAR-T 治疗相关的血液学毒性的重要机制是造血干/祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cell, HSPC)的功能受损。治疗前采用的清淋方案(如氟达拉滨联合环磷酰胺)可直接靶向并清除快速分裂的造血细胞, 引起一过性骨髓抑制, 此为早期血细胞减少的重要诱因^[16]; 此外, 若患者存在多次既往治疗史、高龄、输注前活动性感染或高肿瘤负荷等情况, 其 HSPC 储备本就不足, 对后续炎症损伤更为敏感。有研究提示, CAR-T 疗法可能通过诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高直接损害 HSC^[17]。另有报道显示, CD22 CAR-T 治疗可诱发类似噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)的临床症候, 被视为 CRS 的特殊亚型, 并可能进一步导致 HSC 功能障碍^[18]。由此可知, CAR-T 治疗期间 HSC 会受到多种因素影响而受损。HSPC 功能持续受损不仅会延缓造血系统恢复, 导致迁延性血细胞减少, 而且也可能促使带有如 *TPI53*、*DNMT3A* 及 *TET2* 等重要基因突变的异常克隆不断增多, 最后导致 CHIP。目前定义认为, 当外周血变异等位基因频率(variant allele frequency, VAF) $\geq 2\%$, 并且伴

有癌症相关的驱动突变时,就可以诊断为 CHIP,这被视为血液恶性肿瘤的一个重要预警指标^[19]。值得注意的是, CAR-T 治疗后的造血重建压力还可能为 CHIP 克隆提供选择性生长优势^[20-21]。这些功能缺陷的 CHIP 克隆不但造血能力低下,还可介导慢性炎症状态,恶化骨髓微环境,最终导致顽固性血细胞减少^[22]。临床观察也证实,合并 CHIP 的患者发生晚期血液学毒性的风险显著升高,这提示 CHIP 可作为预测严重血液事件的重要生物标志物^[23]。

2.2 骨髓微环境破坏 骨髓微环境由高度组织化的功能区域构成,通过精密调控网络支持造血细胞的分化与成熟^[24],对维持造血稳态具有明确的谱系特异性调控作用^[25]。活化的 CAR-T 及 CRS 期间释放的大量炎症因子(如 IFN- γ 、TNF- α)可抑制骨髓基质细胞功能,导致 C-X-C 基序趋化因子配体 12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)、干细胞因子(stem cell factor, SCF)等关键造血因子的表达显著下调,从而损害造血微环境的完整性^[26]。此外, CAR-T 可能通过“on-target, off-tumor”(脱靶)效应诱发局部炎症,直接浸润骨髓,加剧组织损伤^[27]。因此,原发病即存在骨髓浸润的血液肿瘤(如 MM),因微环境已受肿瘤破坏,在接受 CAR-T 治疗后更易发生严重且持久的血细胞减少^[28]。Kitamura 等^[29]的研究进一步证实,发生持续性血细胞减少的患者,其骨髓中 CD271⁺ 基质细胞数量显著减少,且关键造血调节因子 CXCL12 和 SCF 的表达水平明显降低,提示造血生态位功能严重受损。关于骨髓微环境的机制仍在探索中,未来的研究可进一步明确 CAR-T 治疗后的骨髓微环境破坏是否可逆。

2.3 CRS 的影响 CRS 不仅是一种全身性炎症反应,更是驱动血液学毒性的核心病理生理过程。活化的 CAR-T 大量释放 IL-6、IFN- γ 、GM-CSF 等细胞因子,这些因子被证实是直接抑制造血功能的关键介质^[30]。其中, IFN- γ 可诱导 HSPC 发生凋亡和细胞周期阻滞,并削弱其自我更新能力^[28];同时,高水平的炎症因子激活血管内皮细胞,增加血管通透性,进而破坏 HSC 归巢与定植^[31]。因此,重度 CRS(尤其伴随 IL-6、IFN- γ 显著升高)与后续发生的严重且持久的血细胞减少密切相关, CRS 严重程度也成为预测血液学毒性的关键临床指标^[32]。含

CD28 共刺激域的 CAR-T 产品(如 axi-cel)因其体内扩增迅猛、细胞因子释放剧烈,通常与更高级别的 CRS 及更严重的血液毒性相关^[33]。阐明 CRS 与血液毒性间的联系,为风险预测及临床干预以减轻毒性提供了重要理论依据。

2.4 CAR-T 产品特性与免疫动力学 不同 CAR-T 产品的设计特性显著影响其体内动力学及毒性谱。基于 CD28 共刺激域的 CAR-T(如 axi-cel)扩增迅速,与剧烈的 CRS 和严重的早期血液毒性相关;而包含 4-1BB 共刺激域的 CAR-T 则表现为缓慢、持久的扩增,炎症反应相对温和,但可能导致长期的 B 细胞再生障碍和血细胞减少^[33-34]。此外, CAR-T 的体内长期存续及由此引发的 B 细胞清除,可共同维持一种持续的免疫抑制与炎症状态,可能通过 T/B 细胞失衡促使寡克隆 T 细胞[高表达 C-X3-C 基序趋化因子受体 1(C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1)和 IFN- γ]扩增,这与出现“再生障碍性”表型的持续性骨髓衰竭密切相关^[35]。较高的 CAR-T 输注剂量也会增强初期免疫激活程度,从而增加毒性风险^[36]。

3 血液肿瘤中 CAR-T 疗法的血液学毒性预测和评估

正是基于对上述多因素、多机制相互作用的理解,研究者开发了 CAR-HEMATOTOX 评分这一风险预测工具,该评分在淋巴细胞清除前评估患者的基线炎症状态(通过 CRP、铁蛋白反映)和造血储备功能(通过中性粒细胞和血小板计数反映),有效整合了患者基线因素(炎症状态、造血储备)、疾病因素(间接反映肿瘤负荷)和治疗相关因素(既往治疗对造血的影响),从而精准预测患者发生严重免疫效应细胞相关血液毒性(immune effector cell-associated hematotoxicity, ICAHT)、感染及非复发死亡的风险^[10]。

CAR-T 治疗后发生的细胞减少症已被欧洲血液学会(European Hematology Association, EHA)和欧洲血液与骨髓移植学会(European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)称为 ICAHT。晚期 ICAHT 定义为细胞输注后持续超过 30 d 的中性粒细胞减少症,现有研究根据中性粒细胞减少症的严重程度和持续时间,提出了早期和晚期 ICAHT 的分级量表^[37-38]。

4 血液肿瘤中 CAR-T 疗法的血液学毒性的管理

4.1 支持治疗 支持治疗是管理血液学毒性的基础, 其核心目标是预防并发症, 为免疫和造血系统的恢复争取时间。

输血支持: 贫血和血小板减少的输血指征需个体化。值得注意的是, 所有血制品必须经过辐照, 以预防因氟达拉滨导致免疫抑制而可能引发的输血相关移植物抗宿主病。对于长期输血依赖者, 临床需注意铁过载风险。

粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 的合理应用: G-CSF 的应用需权衡利弊。CAR-T 使用的临床前研究提示, G-CSF 可能会加剧炎症毒性, 故专家不推荐早期使用。但近期有研究表明, 在 CAR-T 输注后早期 (如第 +2 或 +5 天) 预防性使用 G-CSF 并不会显著加剧 CRS, 反而能加速中性粒细胞恢复, 缩短抗生素使用时间, 但该药应谨慎使用, 因为长期或高剂量使用可能通过影响巨核细胞分化而加重血小板减少^[39]。更重要的是, 患者对 G-CSF 治疗无反应常提示可能存在免疫介导的“再生障碍性”血细胞减少, 需启动更积极的干预^[26]。

感染的预防与管理: 患者因 B 细胞清除、低丙种球蛋白血症及中性粒细胞缺乏而处于三重免疫缺陷状态, 感染成为非复发死亡的主因^[40]。美国移植与细胞治疗学会 (American Society of Transplant and Cellular Therapy, ASTCT) 针对因血液学毒性而具有感染风险的患者发布了相关指南, 一旦出现发热或感染迹象, 需立即开展病原学检查并参考指南经验性使用广谱抗生素^[41]。

4.2 控制 CRS 有效控制 CRS 是减轻造血抑制的关键。IL-6 受体拮抗剂托珠单抗是 CRS 的一线治疗药物, 可有效阻断 IL-6 信号通路, 减轻全身炎症, 间接缓解对造血的抑制。对于重度或难治性 CRS, 需采用糖皮质激素 (如地塞米松), 激素通过广泛抑制 T 细胞活化和细胞因子生成, 从源头减轻炎症对骨髓的冲击。研究表明, 对晚期持续性血液毒性, 低剂量口服糖皮质激素也可能通过抑制持续免疫失调而促进血常规参数恢复^[42]。鉴于 IFN- γ 被证实可直接损伤 HSC 功能, 已有探索性研究尝试采用 IFN- γ 中和抗体 (如 Emapalumab) 联合

CAR-T 治疗以减轻毒性, 但目前证据有限, 其疗效与安全性需进一步验证 (临床试验编号: NCT06550141)。针对继发于 CRS 的类 HLH 的临床症候, 可使用重组人 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素 (Anakinra) 治疗^[43]。

4.3 优化 CAR-T 设计 共刺激结构域的选择: 共刺激结构域 (CD28 ζ 与 4-1BB ζ) 的选择显著影响 CAR-T 的体内动力学及毒性特征。前者扩增迅猛, 易致剧烈 CRS 和早期血液毒性; 后者扩增持久但相对缓和, 或有助于减轻对造血系统的急性冲击。

靶点选择与亲和力优化: 选择肿瘤特异性更高的靶抗原, 或通过改造降低单链抗体 (single-chain variable fragment, scFv) 的亲和力, 有助于减少 “on-target, off-tumor” 效应, 避免误伤表达低水平靶抗原的造血前体细胞, 从而从设计上降低骨髓抑制风险, 该领域目前仍处于探索阶段^[38]。

引入自杀基因和开关系统: 在 CAR-T 制备过程中, 会出现用 CAR 构建体转染到恶性肿瘤细胞 (如恶性 B 细胞) 的可能性, 故有研究者提出在 CAR 构建体设计中引入诱导自杀基因, 作为控制恶性 CAR 细胞的有效安全开关。目前有多种 “自杀基因” 被构建, 包括 HSV-TK、iC9 等, 并且将这些自杀基因与细胞表面抗原标志物, 如截短型 CD20、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 或人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 融合, 药物激活后利用抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 或补体依赖性细胞毒性 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 来特异性地清除 CAR-T^[44-45]。该领域仍在探索中, 目前处在动物实验阶段。

4.4 其他治疗方案 血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 受体激动剂: 对持续性血小板减少患者, 可采用 TPO 受体激动剂 (如艾曲波帕), 通过激活 TPO 受体促进巨核细胞分化和血小板生成。回顾性研究显示, 其在 CAR-T 治疗后的患者中能有效提升血小板计数, 减少输血需求^[46]。

造血干细胞回输: 对于 G-CSF 无效的严重骨髓再生不良患者, 若治疗前冻存有自体造血干细胞, 回输自体干细胞是促进造血重建的有效挽救措施, 必要时亦可考虑异基因造血干细胞移植, 但需警惕免疫排斥反应加剧炎症风暴^[47]。

其他探索性治疗：对于常规治疗无效的难治性患者，有个案报道采用大剂量静脉注射免疫球蛋白并观察到一定效果，但该方案需更多研究支持。此外，对检出 CHIP 相关突变者，虽无针对性治疗，但可通过骨髓测序监测异常克隆，提示预后风险^[27]。

5 结论

CAR-T 疗法在血液系统恶性肿瘤的治疗中展现出巨大的潜力，但是它所引发的血液学毒性问题成了制约其临床应用的主要障碍。深入探究 CAR-T 有关的血液学毒性的表型特点、作用机制以及影响因素，制定出有针对性的干预策略，对于提升 CAR-T 技术的安全性和疗效有着非常重要的意义。未来可以通过改良 CAR-T 的设计和制备流程，大幅降低血液学毒性风险，进而给血液肿瘤患者提供更为高效、安全的治疗方案。此外，关于骨髓微环境在 CAR-T 治疗后血液毒性中的作用尚未有更多深入的系统性研究，进一步探索该领域可能为治疗策略提供新的方向。目前，针对 CAR-T 血液学毒性的研究依然面临不少困难和未解之谜。找出高危人群并制定相应干预策略，这是血液系统恶性肿瘤诊疗领域的一项重要科学问题，这个目标的实现有赖于多学科交叉融合以及大规模临床试验的支持。经过系统研究之后，有望进一步扩展 CAR-T 疗法在有关疾病中的应用范围，并且深入探究其作用机制，应当重视长期随访数据，评判血液学不良反应给患者远期生存质量带来的影响，从而为临床决策提供更充分的依据。

参考文献

- [1] Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: what is next? [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3): 663.
- [2] Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: characteristics, management, and future directions[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(2): 460-466.
- [3] Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, *et al.* Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1403-1415.
- [4] Wang L, Hong R, Zhou L, *et al.* New-onset severe cytopenia after CAR-T cell therapy: analysis of 76 patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 702644.
- [5] Qiu T, Hu L, Zhang Y, *et al.* Cytopenia after CAR-T cell therapy: analysis of 63 patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(2): 338.
- [6] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, *et al.* Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 31-42.
- [7] Jin X, Zhang M, Sun R, *et al.* First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 88.
- [8] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, *et al.* Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 314-324.
- [9] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, *et al.* Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 839-852.
- [10] Rejeski K, Perez A, Sesques P, *et al.* CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 138(24): 2499-2513.
- [11] Zhou D, Sun Q, Xia J, *et al.* Anti-BCMA/GPRC5D bispecific CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, single-centre, phase 1 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2024, 11(10): e751-e760.
- [12] Liu Q, Hu T, Li H, *et al.* Prolonged haematologic toxicity in CAR-T-cell therapy: a review[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(23): 3662-3671.
- [13] Qi Y, Zhao M, Hu Y, *et al.* Efficacy and safety of CD19-specific CAR T cell-based therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients with CNSL[J]. *Blood*, 2022, 139(23): 3376-3386.
- [14] Zhang M, Chen D, Fu X, *et al.* Autologous nanobody-derived fratricide-resistant CD7-CAR T-cell therapy for patients with relapsed and refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(13): 2830-2843.
- [15] Thiruvengadam SK, Sheng Y, Huang CY, *et al.* Infectious complications in patients with relapsed refractory multiple myeloma after BCMA CAR T-cell therapy[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(7): 2045-2054.
- [16] Makita S, Imaizumi K, Kurosawa S, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges[J]. *Drugs Context*, 2019, 8: 212567.
- [17] Zhang X, Zhu L, Zhang H, *et al.* CAR-T cell therapy in he-

- matological malignancies: current opportunities and challenges[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 927153.
- [18] Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao L, *et al*. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells[J]. *Blood*, 2021, 138(24): 2469-2484.
- [19] Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, *et al*. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2015, 126(1): 9-16.
- [20] Teipel R, Kroschinsky F, Kramer M, *et al*. Prevalence and variation of CHIP in patients with aggressive lymphomas undergoing CD19-directed CAR T-cell treatment [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(6): 1941-1946.
- [21] Miller PG, Sperling AS, Brea EJ, *et al*. Clonal hematopoiesis in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(15): 2982-2986.
- [22] Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies[J]. *Blood*, 2020, 136(8): 925-935.
- [23] Mangaonkar AA, Patnaik MM. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and clonal cytopenias of undetermined significance: 2023 update on clinical associations and management recommendations[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(6): 951-964.
- [24] Askmyr M, Quach J, Purton LE. Effects of the bone marrow microenvironment on hematopoietic malignancy [J]. *Bone*, 2011, 48(1): 115-120.
- [25] Trentin JJ. Determination of bone marrow stem cell differentiation by stromal hemopoietic inductive microenvironments (HIM)[J]. *Am J Pathol*, 1971, 65(3): 621-628.
- [26] Rejeski K, Perez A, Iacoboni G, *et al*. Severe hematotoxicity after CD19 CAR-T therapy is associated with suppressive immune dysregulation and limited CAR-T expansion [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(38): eadg3919.
- [27] Rejeski K, Jain MD, Shah NN, *et al*. Immune effector cell-associated haematotoxicity after CAR T-cell therapy: from mechanism to management[J]. *Lancet Haematol*, 2024, 11(6): e459-e470.
- [28] Nair MS, Silbert SK, Rejeski K, *et al*. Development of ALL-hematotox: predicting post-CAR T-cell hematotoxicity in B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2025, 145(11): 1136-1148.
- [29] Kitamura W, Asada N, Naoi Y, *et al*. Bone marrow microenvironment disruption and sustained inflammation with prolonged haematologic toxicity after CAR T-cell therapy[J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(2): 294-307.
- [30] Juluri KR, Wu QV, Voutsinas J, *et al*. Severe cytokine release syndrome is associated with hematologic toxicity following CD19 CAR T-cell therapy[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(7): 2055-2068.
- [31] Hay KA, Hanafi LA, Li D, *et al*. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy[J]. *Blood*, 2017, 130(21): 2295-2306.
- [32] Morales-Mantilla DE, King KY. The role of interferon-gamma in hematopoietic stem cell development, homeostasis, and disease[J]. *Curr Stem Cell Rep*, 2018, 4(3): 264-271.
- [33] Xia Y, Zhang J, Li J, *et al*. Cytopenias following anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic analysis for contributing factors[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 2951-2965.
- [34] Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJC, *et al*. Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR T cells[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 415-428.
- [35] Strati P, Varma A, Adkins S, *et al*. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2021, 106(10): 2667-2672.
- [36] Alkhateeb HB, Mohty R, Greipp P, *et al*. Therapy-related myeloid neoplasms following chimeric antigen receptor T-cell therapy for non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(7): 113.
- [37] Yang Y, Peng H, Wang J, *et al*. New insights into CAR T-cell hematological toxicities: manifestations, mechanisms, and effective management strategies[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 110.
- [38] Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, *et al*. Immune effector cell-associated hematotoxicity; EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations[J]. *Blood*, 2023, 142(10): 865-877.
- [39] Li Y, Guo R, Wang L, *et al*. G-CSF administration results in thrombocytopenia by inhibiting the differentiation of hematopoietic progenitors into megakaryocytes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 169: 113624.
- [40] Lemoine J, Bachy E, Cartron G, *et al*. Nonrelapse mortality after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: a LYSA study from the DESCAR-T registry[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(21): 6589-6598.
- [41] Shahid Z, Jain T, Dioverti V, *et al*. Best practice considerations by the American society of transplant and cellular therapy: infection prevention and management after chimeric antigen receptor T cell therapy for hematological malignancies[J]. *Transplant Cell Ther*, 2024, 30(10): 955-969.
- [42] Wang J, Zhang M, Lyu H, *et al*. Low-dose administration of prednisone has a good effect on the treatment of prolonged hematologic toxicity post-CD19 CAR-T cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1139559.
- [43] Strati P, Ahmed S, Kebriaei P, *et al*. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in

- large B-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 3123-3127.
- [44] Guercio M, Manni S, Boffa I, *et al*. Inclusion of the inducible Caspase 9 suicide gene in CAR construct increases safety of CAR.CD19 T cell therapy in B-cell malignancies[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 755639.
- [45] Sasaki T, Sakoda Y, Adachi K, *et al*. Therapeutic effects of anti-GM2 CAR-T cells expressing IL-7 and CCL19 for GM2-positive solid cancer in xenograft model [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(11): 12569-12580.
- [46] Drillet G, Lhomme F, De Guibert S, *et al*. Prolonged thrombocytopenia after CAR T-cell therapy: the role of thrombopoietin receptor agonists[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(4): 537-540.
- [47] Patwari A, Patel TH, Bachu R, *et al*. The effect of stem cell infusion on immune effector cell associated hematotoxicity with BCMA CAR T in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2023, 142(Suppl 1): 758.

Advances in hematological toxicity following CAR-T therapy in hematologic malignancies

ZHANG Jiaze^{1,2}, LU Ying², PEI Renzhi², WANG Tiantian² (1. *School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315000, China*; 2. *Hematology Department, Affiliated People's Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, China*)

Abstract: Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has demonstrated significant efficacy in the treatment of hematologic malignancies, but it is accompanied by a variety of adverse effects. Hematological toxicity is among the most common and important factors that affect the prognosis of patients, including the development of anemia, lymphopenia, neutropenia and thrombocytopenia. This review comprehensively discusses the clinical manifestations and factors influencing the hematological toxicity of CAR-T therapies, highlighting the complex interplay between the disease burden, the patient's immune status and the characteristics of the CAR-T product. Concurrently, this review discusses the prediction and assessment of hematological toxicity of CAR-T therapy in hematologic malignancies, highlighting tailored approaches to mitigate severe and long-term hematological toxicity. These management strategies underscore the need for targeted interventions to manage hematological toxicity of CAR-T therapy in hematologic malignancies without compromising CAR-T efficacy. Optimised management of hematological toxicity of CAR-T therapy in hematologic malignancy could improve patient outcomes, reduce medical expenses and increase the accessibility of treatment.

Key words: hematologic malignancy; chimeric antigen receptor T-cell therapy; hematological toxicity; management strategy