



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.006>
УДК 616.41-008.9-085.38



Каленик О.А.✉, Жаркова Е.Ю., Савич Т.В., Иваницкая Т.А., Саридзе Э.Х., Конопля Н.Е.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Ранняя гематологическая токсичность CAR Т-терапии, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками (ICAHT): патогенез, стратификация риска, подходы к лечению

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 12.12.2025

Принята: 22.04.2026

Контакты: olga.a.kalenik@mail.ru

Резюме

Генетически модифицированные Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR) стали эффективным методом лечения рецидивных/рефрактерных В-клеточных неходжкинских лимфом. Гематологические побочные эффекты, классифицированные в 2023 г. как гематотоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками (ICAHT), встречаются достаточно часто и могут predispose к развитию тяжелых инфекционных осложнений. Поскольку восстановление кроветворения после терапии CAR Т-клетками отличается от миелосупрессии, связанной с химиотерапией, была введена новая система классификации для ранней и поздней ICAHT. Кроме того, была разработана система стратификации риска под названием CAR-HEMATOTOX для выявления пациентов с высоким риском ICAHT. В лечении ICAHT основой является поддержка факторами роста, такими как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), а при недоступности или неэффективности G-CSF могут использоваться инфузии гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе гематотоксичности, остаются малоизученными, исследования, проведенные в последние годы, позволяют предположить, что индуцированное CAR Т-клетками воспаление и исходная функция кроветворения являются ключевыми факторами пролонгированной цитопении. Мы представляем обзор спектра гематологической токсичности после терапии CAR Т-клетками и результаты собственного опыта.

Ключевые слова: CAR Т-клетки, гематологическая токсичность, иммунные эффекторные клетки

Kalenik V.✉, Zharkova E., Savich T., Ivanitskaya T., Saridze E., Konoplya N.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Immune Effector Cell-Associated Hematotoxicity Following CAR T-cell Therapy: Pathogenesis, Risk Stratification and Management

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally.

Submitted: 12.12.2025

Accepted: 22.04.2026

Contacts: olga.a.kalenik@mail.ru

Abstract

Genetically modified T cells with chimeric antigen receptor (CAR) have become an effective treatment for relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphomas. Hematological side effects, classified in 2023 as Immune Effector Cell-Associated HematoToxicity (ICAHT), are quite frequent and may predispose to the development of severe infectious complications. Since the recovery of hematopoiesis after CAR T-cell therapy differs from chemotherapy-related myelosuppression, a new classification system for early and late ICAHT was introduced. Furthermore, a risk stratification system called CAR-HEMATOTOX was developed to identify patients at high risk of ICAHT. The cornerstone of ICAHT management is growth factor support, such as Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), while hematopoietic stem cell (HSC) infusions can be used when G-CSF is unavailable or ineffective. Although the pathophysiological mechanisms underlying hematotoxicity remain poorly understood, research conducted in recent years suggests that CAR T-cell-induced inflammation and baseline hematopoietic function are key factors for prolonged cytopenia. In this review, we present an overview of the spectrum of hematologic toxicity after CAR T-cell therapy and the results of our own experience.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, chemoimmunotherapy, CAR-T therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Клеточная иммунотерапия с использованием генетически модифицированных Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR), нацеленных на антигены В-клеток, быстро изменила подход к лечению В-клеточных неходжкинских лимфом. Кроме того, применение CAR Т-клеток активно исследуется для лечения некоторых солидных опухолей и аутоиммунных заболеваний [1]. Хотя много внимания уделяется синдрому высвобождения цитокинов (CRS) и синдрому иммуноопосредованной нейротоксичности (ICANS) как типичным побочным эффектам, гематотоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками (ICAHT), является наиболее

частым нежелательным явлением, связанным с CAR T-терапией, как в клинических испытаниях, так и в реальной практике [2, 3]. Гематотоксичность наблюдается независимо от применяемого продукта CAR T-клеток, антигена-мишени и нозологии [4].

Гематотоксичность нельзя объяснять исключительно как следствие миелотоксичной лимфодеплетирующей химиотерапии, применяемой перед инфузией CAR T-клеток (в основном используются флударабин и циклофосфамид). Цитопении часто носят длительный и отсроченный характер, возникают спустя долгое время после введения CAR T-клеток, обычно характеризуются бифазным временным течением с промежуточным восстановлением, за которым следует второе уменьшение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН). У небольшой части пациентов были описаны тяжелые случаи аплазии костного мозга (апластический фенотип) [5]. Кроме того, пролонгированные цитопении описывались как длящиеся от месяцев до нескольких лет после инфузии CAR T-клеток [6]. Вместе эти клинические наблюдения позволяют предполагать индуцированный CAR T-клетками механизм миелосупрессии, хотя лежащая в основе патофизиология остается недостаточно изученной.

Клиническая значимость гематотоксичности заключается в первую очередь в повышенном риске инфекционных осложнений. Как нейтропения, так и лимфопения предрасполагают к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям. Риск инфекции дополнительно усугубляется аплазией В-клеток и гипогаммаглобулинемией как ожидаемыми on-target off-tumor токсичностями терапии CAR T-клетками, нацеленными на В-клетки. В результате опасные для жизни инфекционные осложнения являются основной причиной смертности в отсутствие рецидива (non-relapse mortality) после терапии CAR T-клетками [7].

В 2023 году Европейская гематологическая ассоциация (ЕНА) совместно с Европейским обществом по трансплантации костного мозга (EBMT) разработали классификацию ICAHT как отдельную категорию токсичности клеточной терапии с собственной системой градации тяжести и рекомендациями по лечению в зависимости от тяжести [8].

В этой статье мы представляем обзор спектра гематологической токсичности после терапии CAR T-клетками, описываем системы классификации, клинические факторы риска и терапевтические опции, а также представляем результаты собственного опыта применения CAR T-терапии.

■ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ICAHT

Первоначальные клинические испытания, исследующие терапию CART-клетками, главным образом описывали цитопении в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Однако такая количественная система градации не отражает особенности гематотоксичности после CAR T-терапии и не определяет риск развития инфекций на фоне нейтропении. Этот риск основан не только на глубине, но и на продолжительности тяжелой нейтропении (например, затяжная нейтропения, длящаяся более 7 дней). Чтобы учесть эти особенности, группа экспертов от ЕНА и EBMT разработала новую систему градации для ICAHT (табл. 1), которая выделяет раннюю (дни 0–30) и позднюю (после дня 30) ICAHT. В ранней ICAHT оценивается продолжительность непрерывной тяжелой (АЧН <500/мкл) или глубокой (АЧН <100/мкл) нейтропении. Градация ранней ICAHT следует категориям тяжести: легкая, умеренная, тяжелая и угрожающая жизни.

Таблица 1
Градация ICANT
Table 1
ICANT grading

ICANT	G1	G2	G3	G4
Ранняя, 0–30-й дни (АЧН, 10 ⁹)	<0,5 в течение 1–6 дней	<0,5 в течение 7–14 дней	<0,5 более 14 дней или <0,1 более 7 дней	Никогда не выше 0,5 или <0,1 более 14 дней
Поздняя, 30+ дней (АЧН, 10 ⁹)	<1,5	<1,0	<0,5	<0,1

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТИ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ CAR T-КЛЕТКАМИ

Факторы риска, которые способствуют развитию цитопений после терапии CAR T-клетками, можно разделить на несколько категорий: связанные с хозяином (пациентом), с заболеванием и с лечением. Гетерогенность клинических данных, ассоциированных с пролонгированными цитопениями, показывает, что гематотоксичность не опосредована какой-либо одной причиной. Такие факторы, как резерв ГСК, микроокружение костного мозга, системные воспалительные медиаторы и характеристики экспансии CAR T-клеток, действуют совместно.

Роль резерва гемопоэтических стволовых клеток

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) служат предшественниками для широкого спектра клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Регенеративное свойство ГСК и их способность реагировать на внешние стимулы у пациентов, получающих терапию CAR T-клетками, зависят от многих факторов, включая кумулятивный цитотоксический стресс, вызванный предыдущей химиотерапией (особенно ленолидомидом и алкилирующими агентами), процесс естественного старения [9]. Все это может способствовать развитию возрастного клонального кроветворения и клонального кроветворения неопределенного потенциала (CHIP – clonal haematopoiesis of indeterminate potential), которое определяется проявлением соматических драйвер-мутаций с частотой аллельных вариантов более 2% в периферической крови. Распространенность CHIP по своей природе зависит от возраста с ожидаемой частотой 10–20% у лиц 70 лет и старше, а наличие CHIP ассоциируется с неблагоприятными исходами лечения [10]. У пациентов, получающих терапию CAR T-клетками, распространенность CHIP описывается между 34 и 56% [11]. ГСК не только реагируют на инфекции и воспалительные стимулы, но и служат основой иммунного ответа, восполняя специфические популяции иммунных клеток [12]. Соответственно, наличие клонального кроветворения может потенцировать воспалительный ответ на CAR T-клетки.

Роль микроокружения костного мозга

Микроокружение костного мозга организовано сложным взаимодействием клеток и факторов, регулирующих гемопоэз, включая мезенхимальные стволовые клетки, сосудистую стенку, образованную эндотелиальными клетками и периваскулярными стромальными клетками, а также адипоциты и клетки костной ткани [9]. Расстворимые факторы, такие как цитокины и факторы роста, опосредуют регуляторные

пути. Kitamura и коллеги сообщили, что микроокружение костного мозга значительно нарушено у пациентов с пролонгированными цитопениями, получивших терапию CAR T-клетками, когда идентифицировали нарушение CD271+ стромальных клеток на основе использования трехмерного анализа изображений образцов биопсии костного мозга [13]. Более того, авторы обнаружили, что хемокин CXCL12 (кодирующий SDF-1) и фактор стволовых клеток (SCF; кодирующий лиганд c-Kit), необходимые для восстановления кроветворения, были снижены в костном мозге пациентов с пролонгированной цитопенией. Инфильтрация костного мозга является одним из независимых предикторов тяжелой гематотоксичности после CAR T-клеток. Одно из возможных объяснений этого наблюдения – миграция CAR T-клеток к клеткам-мишеням в костном мозге с развитием локального воспаления и высвобождением цитокинов и факторов роста в непосредственной близости от гемопоэтических клеток. Даже при отсутствии клеток лимфомы в костном мозге взаимодействия между CAR T-клетками и эндогенными популяциями предшественников В-клеток могут способствовать локальным воспалительным процессам и изменениям микроокружения, которые впоследствии приводят к пролонгированным цитопениям.

Роль системных воспалительных медиаторов

Показано, что IFN- γ играет ключевую регуляторную роль в пролиферации и дифференцировке ГСК. Хроническое воспаление является особенно опасным, вызывая долгосрочные изменения в микроокружении костного мозга, способствуя возрастным изменениям и потенциально приводя к недостаточности костного мозга [14]. Juluri и коллеги [15] обнаружили, что более высокие пиковые концентрации IL-6 в сыворотке были ассоциированы с более медленным восстановлением кроветворения, и подобные повышения концентраций IL-6 наблюдались локально в пределах костного мозга. Авторы также отметили высокие концентрации TGF- β в сыворотке у пациентов с хорошим восстановлением кроветворения; TGF- β является плеiotропным цитокином, который может опосредовать пролиферацию миелоидпродуцирующих ГСК.

Роль экспансии CAR T-клеток в развитии цитопений не полностью изучена и может зависеть от вида цитопении. Пациенты с бифазным восстановлением нейтрофилов (рецидивирующие снижения нейтрофилов) показывают заметно более высокую экспансию и персистенцию CAR T-клеток по сравнению с пациентами с апластическим восстановлением. Интермиттирующая цитопения может отражать экстравазацию иммунных клеток. И наоборот, иммунная дисрегуляция, которая является как воспалительной (например, высокие концентрации IFN- γ и IL-18), так и супрессивной для Т-клеток, может объяснить парадоксальное обнаружение более низкой экспансии CAR T-клеток у пациентов с апластическим восстановлением нейтрофилов. Эти результаты предполагают, что экспансия CAR T-клеток может усугублять уже существующее воспаление, тем самым индуцируя повреждение костного мозга.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Для стратификации пациентов по риску развития цитопений и ассоциированных инфекций до начала лимфодеплеции была предложена система оценки CAR-HEMATOTOX, которая была изучена в многоцентровой когорте пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, а затем валидирована для пациентов с мантийноклеточной лимфомой и множественной миеломой [16].

Шкала CAR-HEMATOTOX была предложена для стратификации пациентов на группы высокого и низкого риска развития тяжелой гематотоксичности после терапии CAR T-клетками. Оценка рассчитывается до начала лимфодеплетирующей химиотерапии и включает общий анализ крови (АЧН, гемоглобин и количество тромбоцитов) и два сывороточных маркера воспаления (С-реактивный белок и ферритин). Пациенты, относящиеся к высокому риску (оценка ≥ 2), демонстрируют повышенную частоту тяжелой и пролонгированной нейтропении, тяжелой тромбоцитопении и анемии по сравнению с пациентами low risk (оценка 0–1). Помимо тяжелой ICANT, высокие баллы CAR-HEMATOTOX также сопряжены с тяжелыми инфекциями, повышенной смертностью в отсутствие рецидива и плохим исходом лечения, что показывает широкую ее применимость [10]. Данная шкала может быть использована на более ранних временных точках (т. е. до проведения лейкафереза), что позволит выполнить профилактический сбор аутологичных CD34+ стволовых клеток как потенциальную стратегию спасения у пациентов с очень высоким риском гематологической токсичности.

В первую неделю после инфузии CAR T-клеток развитие цитопений – это ожидаемый процесс. У пациентов с сохраняющейся тяжелой нейтропенией позже 10-го дня рекомендуются следующие диагностические исследования: первым шагом должны быть исключены другие причины нейтропении, такие как инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые или сепсис) и лекарственно-индуцированная миелосупрессия (антибиотики) [17]. Более углубленное исследование должно быть проведено у пациентов с тяжелой или угрожающей жизни ранней ICANT и у тех, кто является рефрактерным к G-CSF (отсутствие восстановления числа нейтрофилов по крайней мере после 10 дней использования G-CSF). Это обследование должно включать расширенные вирусные исследования и исследования костного мозга, чтобы исключить сохраняющееся поражение (прогрессирование заболевания) и оценить признаки гемофагоцитоза или миелодисплазии, которые могут быстро появиться после инфузии CAR T-клеток. Однако типичной находкой является гипоцеллюлярный костный мозг без диспластических изменений.

Когда терапия CAR T-клетками вошла в клиническую практику, существовало опасение применять факторы роста для лечения цитопений, так как доклинические исследования показывали, что использование гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) может способствовать развитию синдрома высвобождения цитокинов [18]. Однако несколько клинических исследований показало, что G-CSF может назначаться достаточно рано, начиная с первой недели, или даже профилактически без статистически значимого увеличения частоты CRS или ICANS 3-й степени и выше. Так, Lievin с соавт. показали, что раннее введение G-CSF (начиная с дня 2) у пациентов с нейтропенией было ассоциировано со снижением частоты фебрильной нейтропении без негативных влияний на экспансию CAR T-клеток или клинические исходы [19]. Дальнейшее ретроспективное исследование 197 пациентов изучило эффекты профилактического использования G-CSF, при этом большинство пациентов получали пегилированный G-CSF перед терапией CAR T-клетками [20]. Хотя было небольшое увеличение частоты CRS 2-й степени (но не 3-й степени), профилактическое введение G-CSF было ассоциировано с более быстрым восстановлением нейтрофилов и необходимостью более короткого курса антибактериальной терапии. Более того, авторы показали, что применение G-CSF у пациентов с CRS 1-й степени не усугубляло тяжести CRS.



Большинство пациентов, получающих терапию CAR T-клетками, в конечном итоге либо спонтанно восстанавливают количество нейтрофилов, либо показывают быстрое улучшение показателей при использовании G-CSF [3]. Однако некоторое количество пациентов не отвечают на G-CSF (<20%), и лечение этих пациентов может быть клинически сложным, так как они имеют высокий риск развития опасных для жизни инфекций. Если криоконсервированные CD34+ стволовые клетки доступны, инфузия ГСК должна быть предпочтительной стратегией спасения [21–23]. Однако опрос ЕНА и EBMT 2023 г. показал, что инфузии ГСК часто были недоступны, даже когда они рассматривались как терапевтический вариант [8]. Профилактический сбор стволовых клеток у кандидатов на терапию CAR T-клетками, которые находятся в высоком риске развития тяжелой гематотоксичности, может быть связан с дополнительными затратами [24]. Другие опции для пациентов, рефрактерных к G-CSF, включают агонистов рецептора тромбопоэтина, такие как элтромбопаг или ромиплостин, хотя доказательства этого ограничены и неясно, является ли их использование лучше выжидательной тактики [25]. У пациентов с ICANT 3-й или 4-й степени с CRS и повышенными воспалительными маркерами может быть предпринята попытка использования пульс-терапии кортикостероидами. Если ICANT 4-й степени сохраняется (<5% пациентов), как последний вариант может быть предложена аллогенная ТГСК. Однако это лечение неизбежно приведет к эрадикации CAR T-клеток, поэтому это решение должно учитывать несколько факторов: наличие донора, цели лечения пациента, возможность спонтанного восстановления количества нейтрофилов, риск фатальных инфекций и вероятность рецидива заболевания.

■ СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Материалы и методы

В проспективное нерандомизированное исследование, одобренное комитетом по этике центра, включен 71 пациент, получивший лечение с июня 2021 по август 2025 г. в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Критериями включения в исследование стали: возраст старше 18 лет, рецидивное/рефрактерное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с наличием экспрессии CD19; проведенные ранее 2 и более линии терапии.

Анти-CD19 химерный рецептор второго поколения был сконструирован из CD19 антитела FMC 63, Ig G4 hinge, CD 28 трансмембранного домена, 41-BB костимуляторного домена, CD3zeta цепи и транскрипированной молекулы EGFR.

Перед введением анти-CD19 CAR T-клеток пациенты получали лимфодеплетирующую химиотерапию (флударабин, циклофосфамид).

Результаты

При оценке гематологической токсичности по критериям CTCAE (табл. 2) нейтропения является доминирующим и наиболее тяжелым проявлением. Подавляющее большинство пациентов (66,2%) перенесли нейтропению 4-й степени тяжести. Еще у 9,9% была нейтропения 3-й степени. Таким образом, в сумме тяжелая нейтропения (3–4-й степени) зафиксирована у 76,1% пациентов. Это подтверждает, что нейтропения – ключевая проблема CAR T-терапии, ведущая к высокому риску инфекций.

Тяжелые формы тромбоцитопении (3–4-й степени) отмечены у 26,7% пациентов, у 35,2% была легкая тромбоцитопения.

Наиболее часто встречалась анемия 1-й и 2-й степени тяжести (26,8% и 30,9%), тяжелые формы анемии зафиксированы у 12,7% пациентов.

При оценке ранней гематологической токсичности по шкале ICANT (табл. 3), которая оценивает не только глубину, но и длительность нейтропении:

- 1-я степень (легкая) наблюдалась у 36,1% пациентов, нейтропения длилась менее 7 дней;
- 2-я степень (умеренная) встречалась у 38,3% пациентов, нейтропения длилась 7–14 дней;
- 3-я степень (тяжелая) была у 21,3%, продолжительность нейтропении – более 14 дней;
- у 2 пациентов (4,2%) имела место 4-я степень гематологической токсичности, нейтропения была глубокой и длительной.

Таким образом, 12 (25,5%) пациентов имели тяжелую степень токсичности (3–4-ю) по шкале ICANT. Из них с баллом CAR-HEMATOTOX ≥ 2 (высокий риск) оказалось 7 (63,6%) пациентов. Т. е. почти две трети пациентов с самой тяжелой гематотоксичностью были заранее идентифицированы шкалой CAR-HEMATOTOX как группа высокого риска, сопряженная с увеличением частоты тяжелой и пролонгированной нейтропении.

Внедрение системы градации ICANT, учитывающей не только глубину, но и продолжительность нейтропении, позволило более точно, чем CTCAE, идентифицировать группу наивысшего риска – у 25,5% пациентов была диагностирована тяжелая или угрожающая жизни форма токсичности.

В первые 30 дней после инфузии CAR T-клеток были зафиксированы три серьезных инфекционных события. У двух пациентов (2,8% от общей когорты) с нейтропенией 4-й степени развился сепсис (*Acinetobacter baumannii*), приведший к летальному

Таблица 2
Гематологическая токсичность по критериям CTCAE
Table 2
Hematologic toxicity graded according to CTCAE criteria

Проявление	G1	G2	G3	G4
Нейтропения	1 (1,4 %)	3 (4,2%)	7 (9,9%)	47 (66,2%)
Анемия	19 (26,8%)	22 (30,9%)	7 (9,9%)	2 (2,8%)
Тромбоцитопения	25 (35,2%)	10 (14,1%)	14 (19,7%)	5 (7%)

Таблица 3
Гематологическая токсичность по шкале ICANT
Table 3
Hematologic toxicity by the ICANT scale

Степень токсичности	Число пациентов (n=47)
G1	17 (36,1%)
G2	18 (38,3%)
G3	10 (21,3%)
G4	2 (4,2%)



исходу. У третьего пациента на 8-й день после инфузии была диагностирована двусторонняя пневмония, потребовавшая коррекции антибактериальной терапии с использованием препаратов резерва. Все три пациента были заранее отнесены шкалой CAR-HEMATOTOX к группе высокого риска (балл ≥ 2), что подтверждает ее прогностическую ценность в отношении не только гематотоксичности, но и ассоциированных с ней жизнеугрожающих инфекций.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование подтвердило высокую частоту гематологической токсичности после терапии CAR T-клетками с преобладанием нейтропении. Применение шкалы ICANT позволило выявить, что примерно у каждого четвертого пациента (25,5%) развивается тяжелая или угрожающая жизни форма токсичности, которая определяет группу наивысшего риска инфекционных осложнений и смертности без прогрессирования.

Шкала CAR-HEMATOTOX является мощным инструментом для разделения пациентов на группы низкого и высокого риска, что позволяет персонализировать подход к лечению и профилактике осложнений CAR T-терапии путем оценки индивидуально-го риска и стратификации пациентов до начала терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schett G., Mackensen A., Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023;402(10416):2034–2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
2. Lee D.W., Santomasso B.D., Locke F.L., et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625–638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
3. Logue J.M., Zucchetti E., Bachmeier C.A., et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(4):978–986. doi: 10.3324/haematol.2019.238634
4. Rejeski K., Subklewe M., Aljurf M., et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood*. 2023;142(10):865–877. doi: 10.1182/blood.2023020578
5. 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. *Blood*. 2021;138(24):2499–2513. doi: 10.1182/blood.2020010543
6. Cordeiro A., Bezerra E.D., Hirayama A.V., et al. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):26–33. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.003
7. Dos Santos D.M.C., Tix T., et al. Infections Drive Non-Relapse Mortality Following CAR-T Therapy across Disease Entities and CAR Products - a Meta-Analysis of Clinical Trials and Real-World Studies. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):1064. doi: 10.1182/blood-2023-187516
8. Rejeski K., Greco R., Onida F., et al. An International Survey on Grading, Diagnosis, and Management of Immune Effector Cell-Associated Hematotoxicity (ICANT) Following CAR T-cell Therapy on Behalf of the EBMT and EHA. *Hemasphere*. 2023;7(5):e889. doi: 10.1097/H59.0000000000000889
9. Saleem K., Franz J., Klem M.L., et al. Second primary malignancies in patients with hematological cancers treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2022;9(12):e906–e918. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00289-7
10. Miller P.G., Sperling A.S., Brea E.J., et al. Clonal hematopoiesis in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Adv*. 2021;5(15):2982–2986. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004554
11. 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. *Blood Adv*. 2022;6(6):1941–1946. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005747
12. Weeks L.D., Ebert B.L. Causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Blood*. 2023;142(26):2235–2246. doi: 10.1182/blood.2023022222
13. Kitamura W., Asada N., Naoi Y., et al. Bone marrow microenvironment disruption and sustained inflammation with prolonged hematologic toxicity after CAR T-cell therapy. *Br J Haematol*. 2023;202(2):294–307. doi: 10.1111/bjh.18747
14. Leimkühler N.B., Schneider R.K. Inflammatory bone marrow microenvironment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):294–302. doi: 10.1182/hematology.2019000045
15. Juluri K.R., Wu Q.V., Voutsinas J., et al. Severe cytokine release syndrome is associated with hematologic toxicity following CD19 CAR T-cell therapy. *Blood Adv*. 2022;6(7):2055–2068. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004142
16. Rejeski K., Perez A., Iacoboni G., et al. The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL. *J Immunother Cancer*. 2022;10(5):e004475. doi: 10.1136/jitc-2021-004475
17. Curtis B.R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):187–193. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.187
18. Barreto J.N., Bansal R., Hathcock M.A., et al. The impact of granulocyte colony stimulating factor on patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Am J Hematol*. 2021;96(10):E399–E402. doi: 10.1002/ajh.26313

19. Liévin R, Di Blasi R, Morin F, et al. Effect of early granulocyte-colony-stimulating factor administration in the prevention of febrile neutropenia and impact on toxicity and efficacy of anti-CD19 CAR-T in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(3):431–439. doi: 10.1038/s41409-021-01526-0
20. Miller K.C., Johnson P.C., Abramson J.S., et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on toxicities after CAR T cell therapy for lymphoma and myeloma. *Blood Cancer J.* 2022;12(10):146. doi: 10.1038/s41408-022-00741-2
21. Jain T., Knezevic A., Pennisi M., et al. Hematopoietic recovery in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. *Blood Adv.* 2020;4(15):3776–3787. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002509
22. Rejeski K., Burchert A., Iacoboni G., et al. Safety and feasibility of stem cell boost as a salvage therapy for severe hematotoxicity after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2022;6(16):4719–4725. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007776
23. Gagelmann N., Wulf G.G., Duell J., et al. Hematopoietic stem cell boost for persistent neutropenia after CAR T-cell therapy: a GLA/DRST study. *Blood Adv.* 2023;7(4):555–559. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008042
24. Mohan M., Szabo A., Patwari A., et al. Autologous stem cell boost improves persistent immune effector cell associated hematotoxicity following BCMA directed chimeric antigen receptor T (CAR T) cell therapy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(5):647–652. doi: 10.1038/s41409-024-02233-2
25. Drillet G., Lhomme F., De Guibert S., et al. Prolonged thrombocytopenia after CAR T-cell therapy: the role of thrombopoietin receptor agonists. *Blood Adv.* 2023;7(4):537–540. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008066