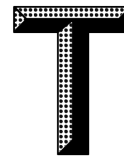


ICS 11.020
CCS C 05



团 体 标 准

T/CI 1423—2026

CAR-T 细胞治疗 B-NHL 毒副作用 临床管理规范

Clinical specifications for toxicity management after CAR-T therapy in B-NHL

2026-01-15 发布

2026-01-15 实施

中国国际科技促进会 发布
中国标准出版社 出版

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 治疗前精准评估	2
5 CRS/ICANS 的处理	5
6 联合治疗以及其他毒副作用的处理	8
7 B 细胞缺乏症/低丙种球蛋白血症	12
8 ICAHT	13
9 心血管毒性	15
10 二次肿瘤	16
参考文献	17

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由上海市同济医院(同济大学附属同济医院)提出。

本文件由中国国际科技促进会归口。

本文件起草单位：上海市同济医院(同济大学附属同济医院)、浙江大学医学院附属第二医院、天津医科大学总医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、北京大学第三医院、南昌大学第一附属医院、复旦大学附属浦东医院、福建医科大学附属第一医院、武汉大学中南医院、安徽医科大学第二附属医院、宁波大学附属第一医院、中山大学孙逸仙纪念医院、丽水市中心医院、嘉兴大学附属医院(嘉兴市第一医院)、广东医科大学附属第一医院、湛江中心人民医院、南昌大学第二附属医院、山东大学齐鲁医院(青岛)。

本文件主要起草人：梁爱斌、李萍、钱文斌、邵宗鸿、张义成、骆休、张文君、修冰、余明华、李菲、景红梅、纪建松、周芙玲、隗佳、曾志勇、翟志敏、龙志国、杨志刚、盛立霞、聂大年、马丽萍、何红华、王一浩、曾惠、张刚、许能文、陶千山、文瑞婷、汪清铭、程婧、郭冬梅。

引 言

嵌合抗原受体修饰 T 细胞疗法(Chimeric Antigen Receptor T Cell immunotherapy, 简称 CAR-T 疗法)在多种血液肿瘤中都取得很好的疗效,已成为复发/难治性非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL)的重要治疗手段。目前,全球范围内有多款 CAR-T 产品获批上市。国内外各种新型 CAR-T 细胞(如双靶点 CAR-T 细胞、多种 CAR-T 细胞序贯治疗等)以及 CAR-NK 细胞等在不断研发和开展临床研究中。此外,随着越来越多临床研究的开展,CAR-T 细胞治疗被证实在更前线使用获益更大,适应症和适用人群在不断扩大。在关注疗效的同时,临床及科研工作者也关注到 CAR-T 细胞治疗相关毒副作用,提示临床的防控管理需要逐步规范。

CAR-T 细胞治疗相关的毒副作用主要包括细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(Immune Effector cell associated neurotoxicity syndrome, ICANS)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症/巨噬细胞活化综合征(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome, HLH/MAS),免疫效应细胞相关血液毒性(Immune Effector Cell Associated Hematotoxicity, ICAHT),低丙种球蛋白血症等。除此之外还包含 CAR-T 细胞治疗可能出现的其他毒副作用,如感染、肿瘤溶解综合征等。

真实世界的数据显示 CAR-T 细胞治疗后的毒副作用比临床研究的更多,主要的原因是部分患者比临床试验入组的患者状态差,比如说患者肿瘤负荷高、年龄大、存在合并症、体能状态差或者存在脏器功能不全等等。而且 CAR-T 临床研究是选择在有丰富临床试验经验的医学中心进行,而真实世界中,越来越多的医院都可以开展 CAR-T 细胞治疗,患者的安全性和毒副作用的管理值得关注和重视。

因此,设立 CAR-T 治疗 B-NHL 毒副作用临床管理规范 and 行业标准,对于促进 CAR-T 细胞治疗良性发展至关重要。

本文件旨在对 CAR-T 细胞治疗 B-NHL 的毒副作用的临床管理进行详细阐述,以保障 CAR-T 细胞治疗的安全性,提高患者的获益。

CAR-T 细胞治疗 B-NHL 毒副作用 临床管理规范

1 范围

本文件规定了 CAR-T 细胞治疗 B-NHL 毒副作用管理的“评估、分级、处理”的要求,描述了 CAR-T 细胞输注后的联合治疗以及其他毒副作用的处理,给出了 CAR-T 细胞治疗后的特征性不良反应和常规辅助治疗方法。

本文件适用于 CAR-T 治疗 B-NHL 毒副作用的临床管控。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

嵌合抗原受体 T 细胞 chimeric antigen receptor T cell; CAR-T cell

患者自身或供者来源的 T 细胞进行基因修饰后,成为能够表达嵌合抗原受体(CAR)进而特异性识别肿瘤抗原的一种 T 细胞。

3.2

细胞因子释放综合征 cytokine release syndrome; CRS

CAR-T 细胞治疗后,T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞被激活,释放大量细胞因子(如白细胞介素-6、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 等),导致全身性炎症反应综合征。

注: CRS 是 CAR-T 细胞治疗过程中最常见的严重不良反应之一。

3.3

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH

巨噬细胞活化综合征 macrophage activation syndrome; MAS

一种涵盖了多种严重免疫功能异常,特征性表现为巨噬细胞和淋巴细胞的活化,炎性细胞因子升高,淋巴细胞的组织浸润以及免疫介导的多器官功能衰竭的症候群。

注: HLH 多见于 CRS 恢复期或伴发 CRS 过程中。

3.4

免疫效应细胞相关血液毒性 immune effector cell associated hematotoxicity; ICAHT

CAR-T 细胞治疗后出现的血细胞减少症,表现为中性粒细胞减少、贫血和血小板减少等。

注: 这种血细胞减少症通常是长期持续且延迟的,有典型的双相时间过程特征。

3.5

免疫效应细胞相关神经毒性综合征 **immune effector cell associated neurotoxicity syndrome; ICANS**

在接受 CAR-T 细胞治疗过程中,部分患者可能出现的神经系统不良反应。

注: ICANS 通常在输注 CAR-T 细胞后数天至数周内发生,常见症状包括头痛、谵妄、认知障碍、震颤、共济失调、语言障碍、嗜睡、视神经乳头水肿或癫痫发作等。

3.6

肿瘤溶解综合征 **tumor lysis syndrome; TLS**

由于 CAR-T 细胞强大的杀伤作用,肿瘤细胞的大量溶解,胞内物质快速释放进入血液,超过了肝脏代谢和肾脏排泄的能力,使代谢产物蓄积而引起高尿酸血症和代谢性酸中毒等一系列代谢紊乱,进而导致严重的心律失常或急性肾功能衰竭等。

注: 肿瘤溶解综合征是 CAR-T 细胞治疗过程中的严重并发症之一,主要症状为高钾血症、高磷血症、高尿酸血症和低钙血症。

3.7

低丙种球蛋白血症 **hypogammaglobulinemia**

血液中一种或多种免疫球蛋白(尤其是 IgG)水平显著低于正常范围的病理状态。

注 1: 低丙种球蛋白血症是 CAR-T 细胞治疗后的不良反应之一。

注 2: 低丙种球蛋白血症导致机体免疫功能受损,易发生反复感染。

4 治疗前精准评估

4.1 概述

复发/难治非霍奇金淋巴瘤患者之间的异质性,严重影响着 CAR-T 细胞治疗的临床疗效和安全性。基于相关外科及介入科的病理取材,病理科和检验科的组织病理、细胞形态、免疫表型和高通量基因组测序分析等,结合相关的影像学检查,筛选出与 CAR-T 细胞治疗毒副作用相关的危险因素,对复发/难治血液肿瘤患者进行分层治疗。

4.2 病史采集

病史采集应涵盖以下内容:

——初诊时病理分型、分期、既往治疗经过和疗效;

——目前病情,末次治疗、病灶范围、分布、受累器官;

——近 6 个月内病理活检、免疫组化结果;

——既往病史,需要包括感染性、传染性疾病等(如肝炎、EBV 病毒感染);

——ECOG 评分;

——靶点检测(如针对 B 细胞淋巴瘤或者急性淋巴细胞白血病需检测 CD19 靶点,针对多发性骨髓瘤,需检测 BCMA 靶点);

——推荐对淋巴瘤受累器官功能进行评估,根据症状、体征、实验室、影像学、内窥镜等检查结果,评估受累脏器官功能(如压迫、梗阻、溃疡出血等)。

4.3 实验室检查、特殊检查及其他有创检查

4.3.1 实验室检查

实验室检查中推荐检查项目如下。

- 血常规、尿常规、粪便常规+潜血。
- 血生化(肝肾功能、甘油三酯、乳酸脱氢酶、心肌酶及电解质)。
- 铁蛋白。
- 淋巴细胞亚群。
- 免疫球蛋白。
- 凝血功能(APTT、PT、TT、Fg、FDP、D-D 二聚体)。
- 病毒检测。
 - 推荐检测:乙肝 6 项、HBV-DNA、丙肝、梅毒、HIV、EBV;乙型肝炎病毒 HBsAg(+), HBV DNA 拷贝数监测高于正常值上限者需专科医生确诊是否处于乙型肝炎病毒活动期,并进行规范的抗病毒治疗。
 - 可选检测:CMV、人类疱疹病毒、甲肝、结核等。
- 细胞因子检测(检测时间点包括:基线,CRS 阶段,1 个月/3 个月/6 个月):
 - 推荐检测:C-反应蛋白(CRP)、IL-2、IL-6;
 - 可选检测:IL-1、IL-15、血清肿瘤坏死因子 TNF- α 、血清干扰素 IFN- γ 、IFN- α ;
 - CRP 升高且体温升高者,建议查血培养、NGS 排除感染;

4.3.2 特殊检查

特殊检查中推荐检查的项目如下:

- 心电图;
- 超声心动图;
- 全身浅表淋巴结超声、腹部超声;
- 胸部(增强)CT、腹部增强 CT 检查;
- PET-CT 全身扫描;
- 头颅(增强)MRI 检查;
- 肺功能检查;
- 其他视患者具体病情应完善的检查(如腹腔积液应完善腹水超声检查等)。

4.3.3 其他有创检查

其他有创检查中推荐和可选检查的项目如下。

- 病灶病理活检检查:
 - 推荐检查项目:免疫组化检查,FISH(包括 TP53,MYC,BCL-2,BCL-6);
 - 可选检查项目:EBER、二代测序、WGS/WES。
- 骨髓穿刺+活检检查:
 - 推荐检查项目:细胞形态学检查、骨髓细胞流式检查、骨髓病理学检查;
 - 可选检查项目:骨髓染色体核型分析。
- 脑脊液检查:
 - 可疑中枢受累病例(推荐);
 - 其他病例(可选)。
- 胃肠镜内窥镜检查:
 - 可疑消化道受累病例(推荐);
 - 其他病例(可选)。
- 其他:视患者具体病情,需要完善的检查(如大量胸腔积液、腹腔积液患者应完善胸腔和腹腔

穿刺引流,及胸腔和腹腔积液的常规、生化、细胞学、流式细胞检测等检测)。

4.4 CAR-T 治疗风险评估

4.4.1 按照是否存在发生 CRS/CRES 等严重并发症的高危因素分为高危组和标危组,对高危组患者采取不同的预防措施。高危组至少包含以下一项,不含高危因素的患者归为标危组,高危因素包括以下内容:

- ECOG 评分 ≥ 3 分;
- 年龄 ≥ 70 岁;
- 高肿瘤负荷:病灶(所有最大径 ≥ 1.5 cm 的可测量病灶)垂直直径乘积的总和(Sum of the Product of the Perpendicular Diameters for Multiple Lesions, SPD) ≥ 100 cm²;
- 巨块型病灶:单个病灶直径 ≥ 7.5 cm;
- 病灶位于咽部、气管旁且存在压迫症状;
- 病灶临近胃肠、胆管等重要空腔脏器,如病灶增大可压迫或侵犯周边脏器并影响其功能;
- 浆膜腔受累或存在中、大量浆膜腔积液(如胸腔积液、腹腔积液);
- 乙型肝炎病毒 HBsAg(+),HBV DNA 拷贝数监测高于正常值上限或专科医生确诊处于乙型肝炎病毒活动期,且未行抗病毒治疗;
- 重要脏器淋巴瘤受累(如肺、胰腺、骨髓等);
- 存在肿瘤相关性发热。

4.4.2 针对 ICAHT,可以参考 CAR-HEMATOX 模型(CAR-HEMATOX 评分系统见图 1)来预判 CAR-T 细胞治疗后出现血细胞减少症的程度和持续时间。该评分包含了与基线炎症程度(如 CRP、铁蛋白)以及患者的造血储备功能(如血红蛋白、中性粒细胞绝对值[ANC]、血小板计数)相关的因子,一般在淋巴细胞清除化疗之前(输注前 5d)进行计算,将患者分为低危(评分 0 分~1 分)和高危(评分 ≥ 2 分)。

注:相对于低危患者,高危患者更易发生严重感染(尤其是细菌感染),具有更高的非复发死亡率,并且有更差治疗结局。强烈建议临床医生在为每一位患者进行 CAR-T 细胞治疗前计算 CAR-HEMATOX 分数,提前预判治疗风险。

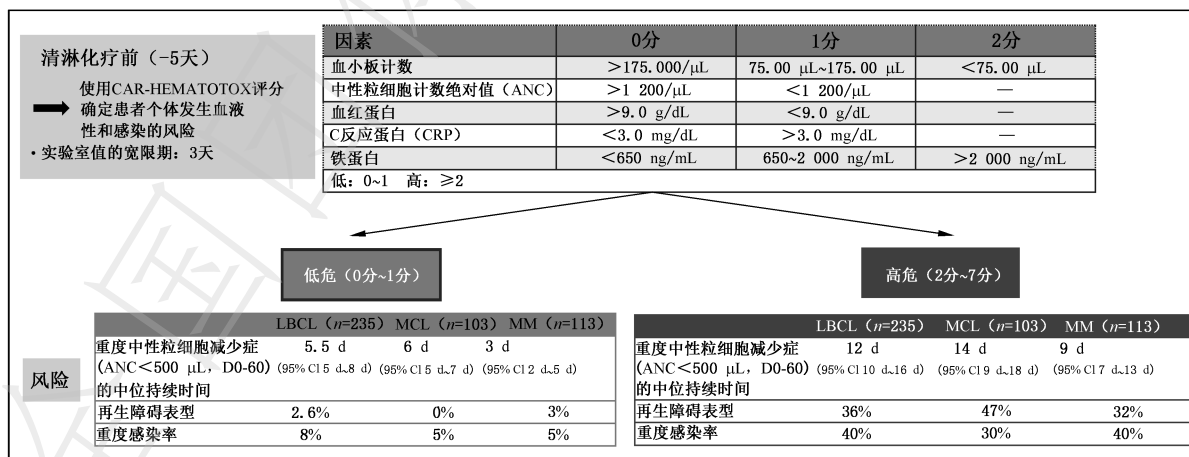


图 1 CAR-HEMATOX 评分系统

5 CRS/ICANS 的处理

5.1 概述

CRS 和 ICANS 是 CAR-T 细胞治疗最常见的并发症,也是临床需要关注和处理的重点和难点,应提前干预,使 CAR-T 毒副作用最小化。

5.2 CRS

5.2.1 CRS 症状

CRS 最常见的症状为高热、低血压和缺氧,并可包括其他器官毒性。发热通常是 CRS 的第一客观体征,发病较早且峰值较高表明可能发展为重度 CRS。CRS 的持续时间因患者因素、肿瘤类型以及 CAR-T 细胞治疗的类型和剂量而异,但在 CRS 发病的 7d~14d,通过适当的管理,可以缓解。

5.2.2 CRS 分级

CRS 分级见表 1。

表 1 CRS 分级

指标	1 级	2 级	3 级	4 级
体温	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$			
低血压	无	不需升压药	需升压药±血管升压素	需多种升压药物(除外血管升压素)
低氧血症	无	需低流量($\leq 6\text{ L/min}$ 或串气)鼻导管吸氧	需高流量($> 6\text{ L/min}$)鼻导管、面罩或文丘里面罩吸氧	需正压通气(如 CPAP、Bi-PAP、插管或机械通气)

5.2.3 CRS 分类

5.2.3.1 根据发生时间,CRS 分类如下。

- a) 急性 CRS 通常发生在 CAR-T 细胞回输后 1 周~3 周。也有部分迟发或者慢性 CRS 的报道。根据发生部位和影响范围 CRS 分类如下。
 - a) 局部 CRS(Local-CRS, L-CRS):免疫治疗后病灶局部及周边出现的炎症反应。可表现为病灶增大,局部“红、肿、热、痛”,病灶周围可伴有浆膜腔积液,甚至出血、穿孔等。淋巴瘤可累及全身各器官,不同部位 L-CRS 的处理存在其特殊性,具体见表 2。
 - b) 系统性 CRS(Systematic-CRS):即细胞因子释放导致的全身症状,如发热、低血压和缺氧等。处理方法见表 1。

表 2 不同部位 L-CRS 的处理

受累脏器	临床表现	检验检查	处理原则
呼吸道及口咽部 (气管、支气管、肺组织、纵膈、胸膜、气管旁、口咽部、鼻腔)	咳嗽、胸痛、呼吸困难、咳血等	心电血氧监测、血气分析、外周血细胞因子及CAR-T拷贝数,颈部CT、胸部CT、心脏超声,胸水检查(常规、生化、IL-6在内细胞因子、CAR-T数、脱落细胞涂片、淋巴细胞亚群、胸水病原学或肿瘤细胞NGS,其他感染指标)等	a) 支持治疗; b) 托珠单抗(2级~3级L-CRS); c) 局部或静脉用糖皮质激素,根据患者严重程度决定静脉使用剂量(地塞米松10 mg~20 mg每次,必要时每6 h 1次,直至症状缓解减量。对于严重危及生命时可使用大剂量糖皮质激素); d) 气管插管、呼吸机辅助呼吸(必要时); e) 胸腔引流管持续引流(必要时); f) 入住ICU(必要时)
消化系统(胃、肠、胰腺、胆囊、腹膜等)	腹痛、腹胀、腹泻、便秘、呕血、血便、腹水等	肝肾功能、胰腺炎指标、外周血细胞因子水平及CAR-T拷贝数,腹水检查(常规、生化、IL-6在内细胞因子、CAR-T数、脱落细胞涂片、淋巴细胞亚群、腹水病原学或肿瘤细胞NGS,其他感染指标),腹部CT、胃肠镜、腹部立位平片、腹部B超等	a) 支持治疗; b) 托珠单抗; c) 局部或静脉用糖皮质激素,根据患者严重程度决定静脉使用剂量(地塞米松10 mg~20 mg每次,必要时每6 h 1次,直至症状缓解减量。对于严重危及生命时可大剂量糖皮质激素); d) 手术处理(胃肠道穿孔等必要情况); e) 介入处理(大出血必要时); f) 腹腔引流管持续引流(大量腹水必要时); f) 入住ICU(必要时)
心脏	胸闷、胸痛、心悸、活动后气促、心律失常、心包填塞、心脏骤停、低血压、高血压	心肌酶谱、心电图、心梗指标、外周血细胞因子水平及CAR-T拷贝数、心脏超声、心包积液检测。	a) 支持治疗; b) 托珠单抗; c) 静脉用糖皮质激素,根据患者严重程度决定静脉使用剂量(地塞米松10 mg~20 mg每次,必要时每6 h 1次,直至症状缓解减量。对于严重危及生命时可大剂量糖皮质激素); d) 心包填塞处理(必要时); e) 转ICU(必要时)
泌尿系统(肾脏、输尿管、膀胱)	腰痛、血尿、蛋白尿、无尿、尿频、尿急、尿痛	泌尿系B超、肾脏CT	a) 托珠单抗; b) 静脉用糖皮质激素,根据患者严重程度决定静脉使用剂量(地塞米松10 mg~20 mg每次,必要时每6小时1次,直至症状缓解减量); c) 尿路梗阻、大量血尿时请泌尿外科处理

5.2.4 系统性 CRS 的处理

系统性 CRS 的处理见表 3。

表 3 系统性 CRS 的处理

分级	症状或体征	处理
1级	发热	补充液体;对症降温:物理降温,对乙酰氨基酚或布洛芬;排除感染:血尿培养,胸部影像学检查; 如患者存在粒缺,给予预防性应用抗生素,G-CSF升白;如果持续发热(>3 d)或者难治性发热,可以给予托珠单抗(8 mg/kg)
2级	低血压	补充液体;如果补液效果不佳,可以给予托珠单抗(8 mg/kg),并可8 h后重复;24 h内无改善,按照3级处理
	低氧血压	低流量鼻导管吸氧;如果吸氧效果不佳,可以给予托珠单抗(8 mg/kg),并可8小时后重复;24 h内无改善,按照3级处理
3级	低血压	考虑转入ICU;补充液体;如果既往未使用过托珠单抗,可以给予托珠单抗(8 mg/kg);升压药物; 如果补液及2次托珠单抗效果不佳,可以给予地塞米松(10 mg Q6h)
	低氧血压	考虑转入ICU;高流量鼻导管或储氧面罩;托珠单抗及地塞米松应用原则同低血压
4级	低血压	转入ICU;补液、抗IL-6、升压药同3级; 大剂量激素治疗直至症状缓解至1级后减量,如甲强龙1 g/d 3 d,250 mg Q12h 2 d,125 mg Q12h 2 d,60 mg Q12h 2 d
	低氧血压	机械通气;抗IL-6,激素同低血压

5.3 ICANS

5.3.1 ICANS是与CAR-T细胞治疗相关的第二常见毒性。所有级别ICANS的发生率在2%~64%之间,严重ICANS的发生率在0%~50%之间。ICANS与CRS密切相关,并且总是在CRS后数天出现并达到峰值,很少独立发生。

注:ICANS的发病机制尚不明确,可能与高细胞因子水平、高肿瘤负荷、血脑屏障功能异常、CAR-T细胞的结构以及颅内血管组织表达CD19等因素有关。继发性脑水肿是神经毒性致死的重要原因。

5.3.2 ICANS的分级见表4。

表 4 ICANS 的分级

参数	1级	2级	3级	4级
ICE评分	7分~9分	3分~6分	0分~2分	0分(患者不能唤醒,不能进行ICE评分)
意识下降	自然唤醒	声音唤醒	仅可通过触刺激唤醒	患者不能唤醒或者需要有力或反复刺激唤醒;或昏迷
癫痫	N/A	N/A	任何可快速缓解的局部或全身临床癫痫;或EEG发现非惊厥性癫痫;经过干预可缓解	危及生命持续癫痫(>5 min);或间期反复发生临床或电生理发作
运动障碍	N/A	N/A	N/A	深部局部运动减弱,如偏瘫或下肢轻瘫
颅内压增高/脑水肿	N/A	N/A	神经影像学检查发现局灶/局部水肿	神经影像学检查发现弥漫脑水肿;去脑或去皮质姿势;或颅神经VI麻痹;或视神经乳头水肿;或库欣三联征
注:“N/A”,不适用。				

5.3.3 ICANS 的处理见表 5。

表 5 ICANS 的处理

分级	处理
1 级	如吞咽功能受影响,将口服药物及营养改为静脉输注;躁动患者可以给予低剂量劳拉西泮或者氟哌啶醇;神经科会诊;眼底镜检查确定是否有视乳头水肿; 如果患者可以配合,行颅脑影像学检查(增强 MRI 或者 CT)确定是否有局灶或局部病变,腰穿确定是否脑脊液压力升高; 如果患者后续可能发生严重神经毒性,给予左乙拉西坦预防癫痫发作;如果合并 CRS,建议给予抗 IL-6 治疗(托珠单抗 8 mg/kg)
2 级	对症处理及神经科检查同 1 级;如果合并 CRS,建议给予抗 IL-6 治疗(托珠单抗 8 mg/kg); 如果对抗 IL-6 治疗无效或未合并 CRS,给予地塞米松 10mg Q6h 或甲强龙 1mg/kg Q12h;如果合并 ≥ 2 级 CRS,建议转入 ICU
3 级	对症处理及神经科检查同 1 级;建议转入 ICU;如果合并 CRS,且未给予过抗 IL-6 治疗,建议给予抗 IL-6 治疗(托珠单抗 8 mg/kg); 激素应用原则同 2 级,直至症状缓解至 1 级后减量;每 2 d~3 d 重复影像学检查
4 级	对症处理及神经科检查同 1 级;转入 ICU,机械通气;抗 IL-6 治疗原则和影像学检查同 3 级; 大剂量激素治疗直至症状缓解至 1 级后减量,如甲强龙 1g/d 3 d,250 mg Q12 h 2 d,125 mg Q12 h 2 d,60 mg Q12 h 2 d

5.4 处理流程

针对 CRS 和 ICANS 两个最常见的毒副作用,初步制定了如下处理流程。

- 评估发生严重 CRS 或者 ICANS 的高危因素(高肿瘤负荷,炎性指标高,血小板低于 $20 \times 10^9/L$) 是否存在,分为 CRS 或者 ICANS 高危组和标危组,对高危组患者采取不同的预防措施。
- 对肿瘤特殊部位的评估,肺部和脑部的肿瘤浸润分别存在肺水肿、中枢神经系统毒性的治疗风险,可在 CAR-T 治疗前桥接有效治疗;胃肠道的肿瘤浸润有大出血和穿孔风险,可在 CAR-T 治疗前进行外科手术干预等。
- 在预处理治疗后 1 d~2 d 对患者的病情和合并症等情况再次作全面评估,部分病情复杂的患者进行多学科协作诊疗评估治疗利弊后决定是否给予后续的 CAR-T 细胞输注治疗。
- ICANS 发生于回输 CAR-T 细胞后,多数患者同时存在血小板减少,须与脑出血相鉴别。CAR-T 细胞回输后凝血功能异常,同样存在血栓风险,也应与脑梗死鉴别。通过既往病史,及头颅 MRI 检查可鉴别。
- ICANS 与癫痫发作的临床表现易混淆。癫痫患者多有脑血管意外病史及癫痫发作史,同时应警惕 ICANS 合并癫痫的情况。治疗应以 ICANS 治疗为主,可兼顾癫痫的处理。按照推荐意见,控制癫痫大发作,同时可给予激素治疗。

6 联合治疗以及其他毒副作用的处理

6.1 预处理常用方案

目前预处理常用“氟达拉滨(Flu)联合环磷酰胺(CTX)的 FC 方案,剂量”。对高危患者可在 FC 基础上联合其他化疗药物增加化疗强度,以增加治疗疗效。对 CAR-T 细胞体内扩增不佳的患者则可加用 PD-1/L1 抗体或其他药物(如“BTK 抑制剂、免疫调节药物和表观遗传学调节药物”)以提高 CAR

-T 疗效。

注：针对这些治疗，需要积极的处理各种并发症。

6.2 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症/巨噬细胞活化综合征

6.2.1 概述

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症/巨噬细胞活化综合征(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis / Macrophage Activation Syndrome, HLH/MAS)是一种涵盖了多种严重免疫功能异常的症候群。特征性表现为巨噬细胞和淋巴细胞的活化,炎症细胞因子升高,淋巴细胞的组织浸润以及免疫介导的多器官功能衰竭。多见于 CRS 恢复期或伴发 CRS 过程中。

注：回输 CAR-T 细胞后出现难以解释的发热和血细胞减少时,需鉴别 HLH/MAS。

6.2.2 HLH/MAS 的处置建议

HLH/MAS 的处置建议如下。

——推荐应用：

- 密切监测患者生命体征及血常规变化；
- 动态监测血清铁蛋白、甘油三酯、纤维蛋白原、NK 细胞活性、sCD25；
- 必要时可做骨髓穿刺检查观察有无嗜血现象。

——推荐尝试应用：

- HLH/MAS 确认后,推荐使用 IL-1 受体激动剂阿那白滞素作为起始治疗,加用或不加糖皮质激素 10 mg Q6h 治疗；
- 在 48 h 的治疗反应评估后,根据患者的病情变化,可以尝试 JAK-2 抑制剂(如芦可替尼治疗 5 mg, PO, QD-BID)、抗 IFN- γ 抗体(如依马利尤单抗)或低剂量依托泊苷(每周 50 mg~100 mg)化疗；
- 上述处理后如病情仍难以控制应及早进行血浆置换。

6.3 肿瘤溶解综合征

6.3.1 诊断

肿瘤溶解综合征诊断的内容如下。

——患者已充分接受水化和至少一种降尿酸药物治疗,依据 Cairo-Bishop 标准及其修订版(如 Howard 等),下述实验室标准中仍然满足至少 2 条:高尿酸血症:成人 ≥ 8.0 mg/dL (476 μ mol/L);儿童高于正常上限或较基线升高 25%。

——高钾血症:血钾 ≥ 6.0 mmol/L。

——高磷血症:成人 ≥ 4.5 mg/dL (1.5 mmol/L);儿童 ≥ 6.5 mg/dL (2.1 mmol/L)或较基线升高 25%。

——低钙血症:校正钙 < 7.0 mg/dL (1.75 mmol/L)或离子钙 < 1.12 mmol/L。

——可能伴有心律失常、猝死、癫痫、神经肌肉易激惹、低血压或心力衰竭。

6.3.2 预防

肿瘤溶解综合征的管理分为预防和治疗两个阶段,核心目标是预防或纠正危及生命的电解质紊乱和急性肾损伤。

——风险分层与监测。

- 对任何在院接受初始抗肿瘤治疗的患者进行评估。

- 高风险因素:大肿块、高增殖性血液肿瘤(如 Burkitt 淋巴瘤、急性白血病)、高肿瘤负荷标志物(高尿酸、高白细胞、高 LDH)、老年、肾功能不全。
- 即使传统低风险肿瘤,使用某些靶向/细胞毒性治疗时也需警惕(如维奈克拉)。
- 高风险期(治疗后 24 h~72 h)应每 6 h~12 h 监测电解质、肾功能、尿酸。

——水化。

- 治疗前 24 h~48 h 开始静脉水化(常用 0.9% 生理盐水),目标尿量 $>2\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。
- 推荐剂量: $1\text{ L}/\text{m}^2/\text{d}\sim 3\text{ L}/\text{m}^2/\text{d}$,维持至风险最高期过后。
- 避免容量过负荷,因其与死亡率增加相关。
- 不推荐常规碱化尿液,因可能加重高磷血症和低钙血症。

——降尿酸治疗。

- 拉布立酶:重组尿酸氧化酶,快速将尿酸转化为可溶性尿囊素。适用于高风险患者。用法:单次剂量(1.5 mg~7.5 mg)通常足够,可根据需要追加。注意:禁用于 G6PD 缺乏症患者(可引起溶血)。样本需冰上保存并尽快检测,以防体外降解导致假性低值。
- 别嘌醇/非布司他:黄嘌呤氧化酶抑制剂,减少尿酸生成。用于低中风险患者的预防。

6.3.3 治疗

6.3.3.1 强化监测

增加实验室检查频率,持续心电监护直至代谢紊乱纠正。

6.3.3.2 高钾血症的紧急处理

高钾血症紧急处理的内容如下。

——指征。

- 血钾 $>6.5\text{ mmol/L}$ 或出现心电图改变/症状。

——措施。

- 稳定心肌:静脉输注钙剂。
- 促进钾向细胞内转移:胰岛素+葡萄糖、 β_2 受体激动剂(如沙丁胺醇)。
- 促进钾排出:袢利尿剂(肾功能正常或轻度受损时)、阳离子交换树脂(如环硅酸锆钠)。
- 肾脏替代治疗:严重或难治性高钾血症。

6.3.3.3 高磷血症与低钙血症的管理

高磷血症是当前 TLS 相关急性肾损伤的主要原因。

——措施:加强水化利尿。口服磷酸盐结合剂(减少胃肠道吸收)。

——肾脏替代治疗:尤其适用于严重高磷血症、症状性低钙血症或急性肾损伤患者。连续性肾脏替代治疗优于间歇性血液透析,能更平稳地清除磷并防止反跳。

——低钙血症:通常随高磷血症纠正而改善。无症状者不推荐常规补钙,因可能加重钙磷产物沉积。仅对有神经肌肉症状或心律失常者谨慎补钙。

6.4 感染

6.4.1 概述

由于清淋化疗、B 淋巴细胞缺失及免疫球蛋白下降,CAR-T 细胞治疗的患者感染率增加。流行病学调查结果显示,接受 CAR-T 细胞治疗后 1 年~2 年内,各种类型感染发生率约为 55%,其中 ≥ 3 级

的严重感染约为 33%，侵袭性真菌(含霉菌)感染约 8%，因严重感染导致死亡的约 5%，CRS 反应期合并感染的死亡率高，因此感染的防控是 CAR-T 细胞治疗过程中的重点内容。

6.4.2 细菌、真菌和病毒感染的防控

6.4.2.1 严重或危及生命的感染约有 10% 是从 CAR-T 细胞回输前(预处理期)开始的；CAR-T 细胞治疗后 1 个月内感染最为突出，发生率可高达 40%，大部分为细菌感染，主要集中在细胞输注后的 2 周内，侵袭性真菌感染罕见；30d 后以病毒感染为主。

6.4.2.2 风险因素包括既往 ASCT/allo-HCT、桥接治疗和类固醇/托珠单抗用于 CRS/ICANS 治疗。

6.4.2.3 细菌、真菌和病毒感染的处理原则见表 6。

表 6 细菌、真菌和病毒感染的处理原则

EBMT/EHA 推荐		备注
G-CSF	自 D+14 或 CRS/ICANS 缓解后,使用 G-CSF 缩短中性粒细胞减少持续时间; 如果患者感染风险高(如 ALL、allo-HCT 后、大剂量类固醇治疗等),可考虑更早用药;对于 D+28 后持续性中性粒细胞减少($<0.5 \times 10^9/L$)的患者,考虑使用 G-CSF	如果患者存在 CRS 或 ICANS,则避免使用
抗细菌预防	不推荐使用	长期中性粒细胞减少患者可考虑使用,且应基于当地指南,如使用左氧氟沙星或环丙沙星
抗病毒	伐昔洛韦 500 mg bid 或阿昔洛韦 800 mg bid	自淋巴细胞清除治疗起开始用药,直至 CAR-T 细胞输注后 1 年,且直至 CD4+ 计数大于 $0.2 \times 10^9/L$
抗肺囊虫	复方磺胺甲恶唑 480 mg qd 或 960 mg 每周 3 次; 自淋巴细胞清除治疗起开始用药,直至 CAR-T 细胞输注后 1 年,且直至 CD4+ 计数 $>0.2 \times 10^9/L$; 长期骨髓抑制患者,延迟至 ANC $>0.5 \times 10^9/L$ 后开始用药	根据中心指南,可稍后开始用药; 复方磺胺甲恶唑过敏患者(或血细胞减少导致不能使用复方磺胺甲恶唑),可考虑使用喷他咪吸入剂(300 mg q4w)、氨苯砜 100 mg qd 或阿托伐醌 1 500 mg qd
全身抗真菌预防	不推荐常规使用;严重(ANC $<0.5 \times 10^9/L$)或长期(>14 天)中性粒细胞减少和/或长期或大剂量(>72 h)皮质类固醇治疗、或 allo-HCT 后患者,考虑泊沙康唑(300 mg qd)或氟康唑(200 mg qd)或米卡芬净(50 mg iv qd)	既往 allo-HCT、既往侵袭性曲霉菌病以及接受皮质类固醇治疗的患者,应考虑使用泊沙康唑进行预防
静脉输注免疫球蛋白	儿童中常规使用;考虑在严重/复发感染伴微囊生物及低丙种球蛋白血症($<4g/L$)成人患者中使用	临床证据不支持 allo-HCT 后成人患者常规使用

6.4.3 乙肝病毒再激活

6.4.3.1 HBV 再激活定义为在接受免疫抑制治疗或化学治疗时,慢性 HBV 感染者或乙型肝炎康复者 HBV DNA 较基线升高 ≥ 100 倍,或基线 HBV DNA 阴性者转为阳性,或 HBsAg 由阴性转为阳性;HBsAg 血清阳性以及感染已痊愈、HBsAg 血清阴性但乙肝核心抗体阳性和/或表面抗体阳性的患者均有发生乙肝病毒再激活的可能,而 CAR-T 细胞治疗可以诱导持久的 B 细胞再生障碍,可能导致 HBV 再激活;严重者发生肝炎症状,甚至出现暴发性肝衰竭而死亡。慢性乙型病毒性肝炎患者的 HBV 再激活率为 0%~20%;HBV 再激活多发生在 CAR-T 细胞输注后 6 个月内,也可能在 CAR-T 细胞治疗后 1 年以上发生晚期 HBV 再激活。

6.4.3.2 高危人群:男性、高龄(≥ 50 岁)和阳性病毒因素(如 HBsAg 阳性、HBeAg 阳性和 HBV-DNA 水平升高)。

6.4.3.3 HBV 再激活管理策略见表 7。

表 7 HBV 再激活管理策略

阶段	推荐检验检查 (I级推荐)	处理原则
预防性抗 HBV		HBV 慢性感染者、HBV-DNA 阳性的乙型肝炎康复者、HBV 监测依从性差的乙型肝炎康复者在预处理前 1 周给予预防,在 B 细胞恢复后至少持续 6 个月
HBV 再激活治疗		a) 未预防性使用 NAs 的患者:立即启动 NAs 治疗; b) 已使用 NAs 预防的患者:立即换用或联用无交叉耐药的 NAs 治疗
药物选择	a) 乙肝两对半定量; b) 乙肝病毒 DNA 定量(定期监测); c) 肝功能; d) B 淋巴细胞计数	首选 NAs 类: 恩替卡韦(ETV); 富马酸替诺福韦酯(TDF); 富马酸丙酚替诺福韦(TAF)
监测与停药		HBV 预防患者:1 个月~3 个月监测 1 次; 停药患者:半年内监测 1 次/月,半年后监测 1 次/3 个月,直至停用 NAs 后 12 个月

7 B 细胞缺乏症/低丙种球蛋白血症

7.1 概述

B 细胞缺乏症/低丙种球蛋白血症是 CAR-T 细胞治疗后的特征性不良反应之一,几乎所有接受 CAR-T 细胞治疗患者均会呈现不同程度的 B 细胞缺乏症,以及由此导致的体液免疫功能不全相关的感染风险。

7.2 常规辅助治疗手段

预防性静注人免疫球蛋白输注已成为 CAR-T 细胞治疗后患者的常规辅助治疗手段,具体使用原则如下。

——B 细胞绝对值计算方法: B 细胞绝对值 = 白细胞总数 \times 淋巴细胞% \times (CD19+ 或 CD20+) 细胞%。

——定义/范围: B 细胞绝对值 $< 61/\mu\text{L}$; IgG ≤ 400 mg/dL。

——处理策略:

- 替代治疗:静注人免疫球蛋白(5g \times 3d 静滴)。
- 输注频次:CAR-T 细胞回输后每月 1 次,直至 B 细胞恢复至正常范围或 CAR-T 细胞输注满 6 个月;高危人群(IgG ≤ 4 g/L;严重感染、持续感染或反复感染者)持续每月 1 次,直至高危因素解除。
- 针对高危人群,注意定期监测血清 IgG, IgM, IgA 及 CD19+ 或 CD20+ B 细胞数量等。

8 ICAHT

8.1 概述

CAR-T 治疗后血细胞减少的主要临床要点是重度和/或长期中性粒细胞减少,而孤立性血小板减少或贫血是罕见事件,因此 ICAHT 采用基于中性粒细胞减少症的 CAR-HEMATOX 分级系统(见图 1)。

8.2 ICAHT 的分级

8.2.1 早期 ICAHT(第 0 天~第 30 天):基于中性粒细胞减少的程度和持续时间进行分级。如中性粒细胞绝对计数(ANC) $<500/\mu\text{L}$ 持续 1 d~6 d 为 I 级;ANC $<500/\mu\text{L}$ 持续 7 d~13 d 为 II 级;ANC $<500/\mu\text{L}$ 持续 $\geq 14\text{d}$ 为 III 级;ANC $<100/\mu\text{L}$ 持续 $\geq 7\text{d}$ 为 IV 级。

8.2.2 晚期 ICAHT(第 30 d 后)测量 ≥ 2 个时间点,或非一过性中性粒细胞减少症:根据中性粒细胞减少的程度分级。如 ANC $<1\,500/\mu\text{L}$ 为 I 级;ANC $<1\,000/\mu\text{L}$ 为 II 级;ANC $<500/\mu\text{L}$ 为 III 级;ANC $<100/\mu\text{L}$ 为 IV 级。

8.3 ICAHT 的管理

ICAHT 的管理见表 8。

表 8 ICAHT 的管理

类型	时间	方式	注意事项	备注
浓缩红细胞(pRBC)/血小板输注	基于患者风险特征	对于 pRBC:考虑每次使用 1 个产品,以减少铁过载	血液制品辐照;从白细胞分离术前 7 天开始,直至 CAR-T 后至少 90 天	由于使用氟达拉滨,故要求输注照射浓缩红细胞/血小板
G-CSF	预防性使用 G-CSF:其有 ICAHT 高危物征(例如 CAR-HEMATOTOX 评分较高,风险特征见图 1 的患者在第+2 天使用	基于个体风险特征:考虑早期 G-CSF 给药(从第+2 天开始)作为 ICAHT 高危的预防治疗。 给药:5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每日一次	ICAHT 低危患者可能不需要 G-CSF	降低发热性中性粒细胞减少症的风险(不增加重度或 ≥ 3 级 CRS 或 ICANS 的风险)对 CAR-T 扩增动力学或治疗结局没有不利影响
	治疗性使用 G-CSF:重度中性粒细胞减少(ANC $<500/\mu\text{L}$)伴或不伴感染性并发症的中性粒细胞减少	长期中性粒细胞减少伴/不伴感染并发症时。 给药:5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每日一次,无应答时考虑增加剂量	—	中性粒细胞间歇性恢复的患者常对 G-CSF 刺激反应迅速,而再生障碍性患者常对 G-CSF 无反应
抗菌预防	ICAHT 风险较低的患者不推荐使用	根据《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)》,如左氧氟沙星或环丙沙星等	MDR 病原体定植时注意	视当地的细菌流行病学。MDR GNB 的高局部流行率可妨碍抗菌药物预防的使用
	具有 ICAHT 高危特征的患者,一旦 ANC $<500/\mu\text{L}$,可考虑预防治疗			

表 8 ICAHT 的管理 (续)

类型	时间	方式	注意事项	备注
抗病毒	所有患者	从清淋预处理开始,直至 CAR-T 细胞输注后 1 年和/或直至 CD4+计数 $>0.2 \times 10^9/L$ 伐昔洛韦 500mg bid 或阿昔洛韦 800mg bid	—	—
抗肺孢子虫	所有患者	从清淋预处理开始,直至 CAR-T 细胞输注后 1 年和/或直至 CD4+计数 $>0.2 \times 10^9/L$ 。复方新诺明 480 mg,每日一次或 960 mg,每周三次	—	根据 CAR-T 细胞治疗恶性血液病指南(CSCO, 2024)
全身性一级抗真菌预防	对于重度中性粒细胞减少(ANC <500)伴 ICAHT 高危特征(如 CAR HEMATOTOX 评分和 风险特征,根据图 1 和图 2 或长期中性粒细胞减少症,可考虑预防	真菌预防取决于中性粒细胞减少症的持续时间和类固醇的使用:泊沙康唑(300 mg/d)或米卡芬净(50 mg i.v./d)	—	对于既往接受过 allo-HCT、既往患有侵袭性曲霉病和正在接受皮质类固醇(长期 >72 h 或大剂量)治疗前,建议进行预防治疗

8.4 中性粒细胞减少的管理

中性粒细胞减少的管理见表 9。

表 9 中性粒细胞减少的管理

分级	中性粒细胞数量的指标	管理原则
I 级	ANC $<500/\mu L$ 持续 <7 d	a) 若存在 ICAHT 高危因素(高 CAR-HEMATOTOX 评分见图 1) ^{a)} ,考虑早期(预防性)G-CSF 给药(从+2 d)。 b) 若存在持续中性粒细胞减少症,开始(治疗性)G-CSF 支持
II 级	ANC $<500/\mu L$ 持续 ≥ 7 d	a) 若存在 ICAHT 高危因素(高 CAR-HEMATOTOX 评分见图 1) ^{a)} ,考虑早期(预防性)G-CSF 给药(从+2 d)。 b) 若存在持续中性粒细胞减少症,开始(治疗性)G-CSF 支持。 c) 基于患者个体 ICAHT 风险(见图 1) ^{**} ,考虑抗感染预防。 d) 对于 G-CSF 难治患者(G-CSF 支持治疗 ≥ 5 d 但计数未恢复)和 CAR-T 输注后+14 d 之后进行

表 9 中性粒细胞减少的管理 (续)

分级	中性粒细胞数量的指标	管理原则
Ⅲ级	ANC<100/ μ L持续 \geq 7 d 或 ANC<500/ μ L持续 \geq 14 d	<p>a) 若存在 ICAHT 高危因素(高 CAR-HEMATOTOX 评分见图 1)^{a)}, 考虑早期(预防性)G-CSF 给药(从+2 d)。</p> <p>b) 若存在持续中性粒细胞减少症, 开始(治疗性)G-CSF 支持。</p> <p>c) 基于患者个体 ICAHT 风险(见图 1)^{b)}, 考虑抗感染预防。</p> <p>d) 1 级诊断检查: 实验室化验, 底物缺乏病毒检查(substrate deficiency viral studies), 排除 IES-HS。</p> <p>e) 对于 G-CSF 难治患者(G-CSF 支持治疗\geq5 d 但计数未恢复)和 CAR-T 输注后+14 d 之后进行</p> <p>f) 如果有冻存的移植物, 考虑使用自体或同种异体造血细胞加强剂进行挽救治疗; 给予 TPO 激动剂(例如罗米司亭、艾曲波帕), 尤其是在相关血小板减少症病例中。</p> <p>g) 尽管采取了治疗措施, 但临床恶化或持续性中性粒细胞减少症, 开始寻找异体造血细胞移植的供者</p>
Ⅳ级	ANC<100/ μ L 持续 \geq 14 d 或至+30 dANC 从未 \geq 500/ μ L	<p>a) 若存在 ICAHT 高危因素(高 CAR-HEMATOTOX 评分见图 1)^{a)}, 考虑早期(预防性)G-CSF 给药(从+2 d)。</p> <p>b) 若存在持续中性粒细胞减少症, 开始(治疗性)G-CSF 支持。</p> <p>c) 基于患者个体 ICAHT 风险(见图 1)^{b)}, 考虑抗感染预防。</p> <p>d) 1 级诊断检查: 实验室化验, 底物缺乏病毒检查(substrate deficiency viral studies), 排除 IES-HS。</p> <p>e) 对于 G-CSF 难治患者(G-CSF 支持治疗\geq5d 但计数未恢复)和 CAR-T 输注后+14 d 之后, 进行 2 级诊断检查。</p> <p>f) 如果有冻存的移植物, 考虑使用自体或同种异体造血细胞加强剂进行挽救治疗; 给予 TPO 激动剂(例如罗米司亭、艾曲波帕), 尤其是在相关血小板减少症病例中。</p> <p>g) 尽管采取了治疗措施, 但临床恶化或持续性中性粒细胞减少症, 开始寻找异体造血细胞移植的供者。</p> <p>h) 最后手段: 异基因造血细胞移植</p>
		<p>a) 高危定义为既往造血干细胞移植史、基线血细胞减少症、高肿瘤负荷和全身性炎症、存在骨髓浸润。</p> <p>b) 特别建议既往 IFD、既往 allo-HCT 和接受皮质类固醇(长期>72h 或大剂量)的患者接受抗真菌预防治疗。支持/反对抗菌预防的决定应考虑当地细菌流行病学(例如 MDR GNB 的患病率); 不建议用于 ICAHT 低危特征的患者。如果符合这些标准, 也可扩展至晚期 ICAHT。</p>

9 心血管毒性

9.1 10%~20% 的 CAR-T 细胞治疗患者会出现心血管并发症, CAR-T 细胞输注前应进行全面的心血管评估、适当的监测以及风险降低策略以减少 CAR-T 心血管并发症。

注: CAR-T 细胞治疗发生心血管毒性的风险因素包括 \geq 2 级 CRS、疾病负荷高以及既往暴露于心脏毒素(包括蒽环类药物、放疗和酪氨酸激酶抑制剂)后出现的心功能不全。

9.2 心血管毒性管理的内容如下。

- a) 基线血清心脏生物标志物(肌钙蛋白、N-末端脑钠肽原)升高可能预示 CAR-T 心脏毒性发生风险增加。

- b) 心电图(ECG)排除潜在的心律失常和 QT 间期延长(作为心脏复极异常的替代标志)。
- c) 经胸超声心动图(TTE)确定基线左室射血分数(LVEF)和舒张功能以识别既有左心室收缩功能障碍。
- d) 在影像质量差的情况下可考虑心脏磁共振(CMR),包括 PET 示心包/心肌受累的患者,以评估淋巴瘤浸润情况。
- e) 入院时,应记录基线“净重”和每日体重;体重增加作为液体超负荷的替代标志,应立即进行再次心脏评估(血清生物标志物、ECG、TTE 和心脏病专家复核)。

10 二次肿瘤

10.1 CAR-T 细胞治疗后有罹患二次肿瘤的风险。据报道,CAR-T 治疗后继发恶性肿瘤的发生率约 15%,CD19 CAR-T 治疗后继发性髓系肿瘤的发生率从 0.9%~12.9% 不等,MDS 发生率约为 5%,发生时间为 CAR-T 细胞治疗后 >1 年,ZUMA-1 和 ZUMA-9 研究的 MDS 发病率最高,为 12.9%,发生时间中位数为 13.5 个月(4 个月~26 个月)。年龄 ≥65 岁的患者发生二次原发肿瘤的风险更高。

与原发性 MDS 相比,继发性 MDS 会导致更差的预后,且大多数患者属于高风险或极高风险类别,唯一治疗方法仍然是 allo-HSCT。

10.2 对于 CAR-T 细胞治疗后可能发生的二次肿瘤,应早发现、早诊断、早治疗,诊疗内容如下:

- a) 规律定期复查,如 PET-CT,骨髓穿刺检查,血常规、乳酸脱氢酶、肿瘤标记物等;
- b) 表观遗传学药物联合治疗或能改善预后。

参 考 文 献

- [1] CAR T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理路径指导原则(2021 年)
- [2] CAR-T 细胞治疗淋巴瘤 MDT 全程管理专家共识(2023 年)
- [3] CD19 CAR-T 治疗 B-NHL 毒副作用临床管理中国专家共识(2022 年)
- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞免疫治疗学组.嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关神经系统毒副反应管理中国专家共识(2022 年版)[J].中华血液学杂志,2022,43(2):6.
- [5] 中国临床肿瘤学会(CSCO).CAR-T 细胞治疗恶性血液肿瘤及免疫靶向治疗相关感染管理指南 2023.
- [6] 黄河.嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关神经系统毒副反应管理中国专家共识(2022 年版)
- [7] 中国研究型医院学会生物治疗学专委会.CAR-T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理专家共识.转化医学杂志 2021;10(1):1-11
- [8] Brudno JN, Kochenderfer JN. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities.Nat Rev Clin Oncol .2024 Jul;21(7):501-521.
- [9] NCCN guidelines:management of immunotherapy-related toxicities (version 1.2024).
- [10] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, 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.
- [11] Ferreri CJ, Bhutani M. Mechanisms and management of CAR T toxicity. Front Oncol. 2024; 14:1396490.
- [12] Teachey DT, Bishop MR, Maloney DG, Grupp SA. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit 'ALL'. Nature reviews Clinical oncology.2018;15(4): 218.
- [13] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities. Nature reviews Clinical oncology.2018;15(1):47-62.
- [14] Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. Cancer Discov.2017;7(12):1404-19.
- [15] 中国老年保健协会肿瘤免疫治疗专业委员会.淋巴瘤免疫治疗中国专家共识(2024 年版)[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2024,10(2):69-98.
- [16] Roddie, C., et al., Durable Responses and Low Toxicity After Fast Off-Rate CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Therapy in Adults With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.J Clin Oncol,2021.39(30):p.3352-3363.
- [17] Li P, et al., 2022 Chinese expert consensus and guidelines on clinical management of toxicity in anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma.Cancer Biol Med, 2023 Mar 2;20(2):129-146.
- [18] Xiao et al. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (2021)40: 367. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02148-6>
- [19] Signal Transduction and Targeted Therapy (2021)6: 367; <https://doi.org/10.1038/s41392->

021-00764-4

[20] Nature Reviews. Immunology volume 22. February 2022. <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00547>

[21] Rejeski K, et al. Blood. 2023 Jun 10; blood.2023020578

[22] Hayden PJ, et al. Ann Oncol 2022; 33(3): 259-275.

[23] R. Gregory Bociek, Matthew Lunning. Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med 2025; 393: 1104-16.

中国国际科技促进会
团体标准
CAR-T细胞治疗B-NHL毒副作用
临床管理规范
T/CI 1423—2026

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 0.00 字数 00 千字
2025年5月第1版 2025年5月第1次印刷

*

书号:155066·5-20608 定价 00.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



T/CI 1423-2026