

## · 研究进展 ·

# FDA 黑框警示引发的 CAR-T 治疗与 T 细胞淋巴瘤争议始末及研究进展

杨 頔, 孟淑芳\* (中国食品药品检定研究院生物制品检定所细胞资源保藏研究中心, 北京 102629)

**摘要** **目的:** 2024 年 4 月, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 正式要求所有已批准的嵌合抗原受体 T 细胞 (Chimeric Antigen Receptor-T Cell, CAR-T) 治疗产品添加黑框警示, 提醒患者和处方医生在使用后存在导致 T 细胞恶性肿瘤的风险。CAR-T 疗法的安全性问题迅速成为研究焦点。本文旨在梳理 FDA 发布黑框警示的过程, 总结目前已发表的 CAR-T 疗法导致二次肿瘤, 特别是 T 细胞淋巴瘤的最新进展。**方法:** 基于对现有 CAR-T 治疗产品的认识, 通过在公共数据库中检索与 CAR-T 和二次肿瘤、T 细胞淋巴瘤相关的文献, 并系统查询 FDA 网站中相关的公告内容及公开网络中的相关信息, 对事件始末和最新研究进展进行系统分析总结。**结果与结论:** 通过分析目前已发表的 CAR-T 治疗产品临床使用后出现二次肿瘤特别是 T 细胞淋巴瘤的数据, 分析潜在机制, 探讨多方协调机制共同降低二次肿瘤风险, 促进 CAR-T 疗法的优化与发展, 为肿瘤患者提供更安全、有效的治疗选择。

**关键词:** 嵌合抗原受体 T 细胞; 黑框警示; 二次肿瘤; T 细胞淋巴瘤

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2025)08-0919-010

doi: 10.16153/j.1002-7777.2025-05-0016

## Controversy and Research Progress between CAR-T Therapy and T-Cell Lymphomas Triggered by the U.S. FDA's Boxed Warning

Yang Xu, Meng Shufang\* (Cell Collection and Research Center, Institute of Biological Products, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**Abstract Objective:** In April 2024, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) officially required all approved CAR-T therapeutic products to add a boxed warning, alerting patients and prescribers about the potential T-Cell malignancy risk post-treatment. This announcement has drawn global attention and made CAR-T safety a research priority. This minireview retrospected the boxed warning issuance and reviewed the latest progress on CAR-T-induced secondary primary tumors (especially T-Cell lymphomas). **Methods:** Based on the current understanding of CAR-T products, the study conducted a systematic review of the literature related to CAR-T therapy and secondary primary tumors, including T-Cell lymphomas, by searching public databases. The study also reviewed relevant announcements on the FDA website and other publicly available information sources to summarize the chronology of this event and the latest research progress. **Results and**

基金项目: 北京市科技计划项目 (编号 Z221100007922015); 细胞及基因治疗药物质量和非临床研究与评价北京市重点实验室

作者简介: 杨頔 Tel: (010) 53852389; E-mail: yangxu@nifdc.org.cn

通信作者: 孟淑芳 Tel: (010) 53851735; E-mail: mengsf@nifdc.org.cn

**Conclusion:** By examining the clinical evidence between CAR-T therapy and secondary primary tumors, including T-Cell lymphomas, the study analyzed the potential mechanisms, and discussed how to coordinate within the area to reduce the secondary primary tumor risk, aiming to advance CAR-T optimization and offer safer and more effective cancer treatment options for the patients.

**Keywords:** CAR-T; boxed warning; secondary primary tumor; T-Cell lymphomas

近年来, 通过将特定的重组嵌合抗原受体 (Chimeric Antigen Receptor, CAR) 基因导入患者或者供者来源的 T 细胞, 改造后生产的嵌合抗原受体 T 细胞 (Chimeric Antigen Receptor-T Cell, CAR-T) 治疗产品为难治性、复发性血液肿瘤的治疗带来了新的希望。目前, 美国和中国已批准多款 CAR-T 治疗产品上市, 相关临床试验也已大量开展。据统计, 截至 2024 年初, 全球已有超过 34400 例患者接受了 CAR-T 治疗<sup>[1]</sup>, 随之而来的安全性风险日益引起研究者和临床医生的关注, 特别是 2024 年 4 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布公告, 要求在 CAR-T 治疗产品的说明书中添加可能导致 T 细胞淋巴瘤的黑框警示, 迅速引发激烈争论。本文旨在回顾这一事件的始末, 通过分析目前已发表的临床数据信息, 推测其潜在机制, 探讨降低二次肿瘤风险的举措, 以期促进 CAR-T 疗法的优化与发展, 为肿瘤患者提供更安全、有效的治疗选择。

## 1 黑框警示事件始末

黑框警示 (Boxed Warning) 是美国 FDA 对用人用处方药物及生物制品严重风险的最高级别警示, 需在产品说明书首页以加粗黑框标注<sup>[2]</sup>。2024 年 4 月 18 日, FDA 依据《联邦食品、药品和化妆品法案》第 505(o)(4) 条款, 要求所有已批准上市的 CAR-T 治疗产品更新说明书, 新增“可能导致 T 细胞恶性肿瘤”的警示说明<sup>[3]</sup>。以 Kite 公司的产品 Yescarta 为例, 说明书首页的黑框警示中已明确标注可能导致细胞因子释放综合征 (Cytokine Release Syndrome, CRS)、神经毒性及 T 细胞淋巴瘤 (T-Cell Lymphomas, TCL) 等风险, 并在说明书的第 5.8 节中给出更详细的说明, 指出所有已接受该产品治疗的患者应进行终身随访<sup>[4]</sup>。

细究 CAR-T 治疗产品的风险, 业界对其认知是随着相关产品的临床试验逐步深入的。最早的风险认知来自产品制备时使用的逆转录病毒或慢病毒

载体, 因其 DNA 可随机整合到宿主基因组中, 导致潜在的致癌风险。例如, 曾在欧洲开展的针对 X 连锁严重联合免疫缺陷 (X-Linked Severe Combined Immunodeficiency, SCID-X1) 的临床试验中, 使用的  $\gamma$ -逆转录病毒载体错误整合, 导致受试患儿出现白血病样恶性肿瘤, 甚至出现患儿死亡<sup>[5-6]</sup>。上述严重不良事件的发生促使各主要监管机构重视病毒载体的整合风险, 相继出台了相关指导性文件要求对涉及病毒载体改造的基因或细胞治疗产品进行不少于 15 年的长期随访<sup>[7-9]</sup>。

对于 CAR-T 治疗产品而言, 从最初到当前仍以整合型病毒载体为主。早在 2018—2019 年, 已有报道称接受靶向 CD19 和 CD22 的 CAR-T 治疗患者体内出现优势克隆<sup>[10-11]</sup>。但在此期间尚未出现患者发生二次肿瘤或死亡事件的报道, 研究者认为该类产品潜在的恶性转化风险较低<sup>[12]</sup>。为规避病毒载体在基因组上随机整合导致的潜在致癌风险, 研究者探索使用非病毒载体, 如 PiggyBac 转座子系统进行基因改造。2021 年, 澳大利亚墨尔本大学的研究者在其发起的一项 I 期临床试验 (ACTRN12617001579381) 中发现, 接受靶向 CD19 CAR-T 治疗的患者中检出表达 CAR 的 CD4+TCL 并导致 1 例患者死亡<sup>[13-14]</sup>。分析显示患者的肿瘤样本中存在高拷贝数的 CAR 转基因以及与插入位点不相关的点突变。转录组分析显示, 尽管邻近区域存在绝缘子, 转基因的启动子依然上调了周边基因区段的转录水平。研究认为 TCL 的出现主要是由于拷贝数增加, 而非插入整合所致。

2023 年 6 月, FDA 发布风险预警, 提醒患者使用 CAR-T 治疗后可能出现 T 细胞恶性肿瘤<sup>[15]</sup>。同年 11 月 28 日, FDA 发布报告称正在调查 CAR-T 疗法引起 TCL 的严重风险<sup>[16]</sup>。报告称接受 CAR-T 治疗的患者中已经出现 CAR 表达阳性的 TCL, 且风险在已上市的 6 款 CAR-T 治疗产品中均存在。尽管仍然强调 CAR-T 疗法的整体收益高于风险,

但是 FDA 呼吁在已批准的 CAR-T 治疗产品说明书中添加二次肿瘤的风险标注,并要求对患者进行终身随访,一旦发现二次肿瘤应及时报告给生产商进行 CAR 基因的表达检测。与此同时,美国证监会也要求 CAR-T 生产商在年报中说明相关风险<sup>[17]</sup>。Legend Biotech 公司的报告<sup>[18]</sup>披露,在一项针对该公司 CAR-T 治疗产品的安全性研究中,97 名受试者中出现 10 例(10%)髓系肿瘤,包括骨髓异常增生综合征(Myelodysplastic Syndromes, MDS)、急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)或者是 MDS 伴随 AML,其中 9 例因新发肿瘤的进展最终死亡。二次肿瘤出现的时间为 6 个月至 32 个月,中位数是 16 个月。

2024 年 1 月, FDA 先后致函各 CAR-T 生产商<sup>[19]</sup>, 强调 CAR-T 治疗产品使用后可能导致住院或死亡

的风险,要求限期添加黑框警示。同时, FDA 生物制品评价与研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)在《New England Journal of Medicine》(新英格兰医学杂志)发文<sup>[20]</sup>指出,截至 2023 年 11 月, FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)已累计识别到 22 例 T 细胞恶性肿瘤病例,包括 TCL、T 细胞大颗粒淋巴细胞增多症(T-Cell Large Granular Lymphocytosis, TCLGL)、外周 TCL、皮肤 TCL,二次肿瘤出现在治疗后 1 个月至 19 个月;其中 3 例 TCL 患者进行了全基因组测序(Whole Genome Sequencing, WGS),证实存在 CAR 转基因的插入,表明 CAR-T 很可能参与 TCL 的发生,建议接受该类治疗的患者进行终身随访。最终, FDA 在 2024 年 4 月正式发布要求添加黑框警示的公告,具体时间线见图 1。

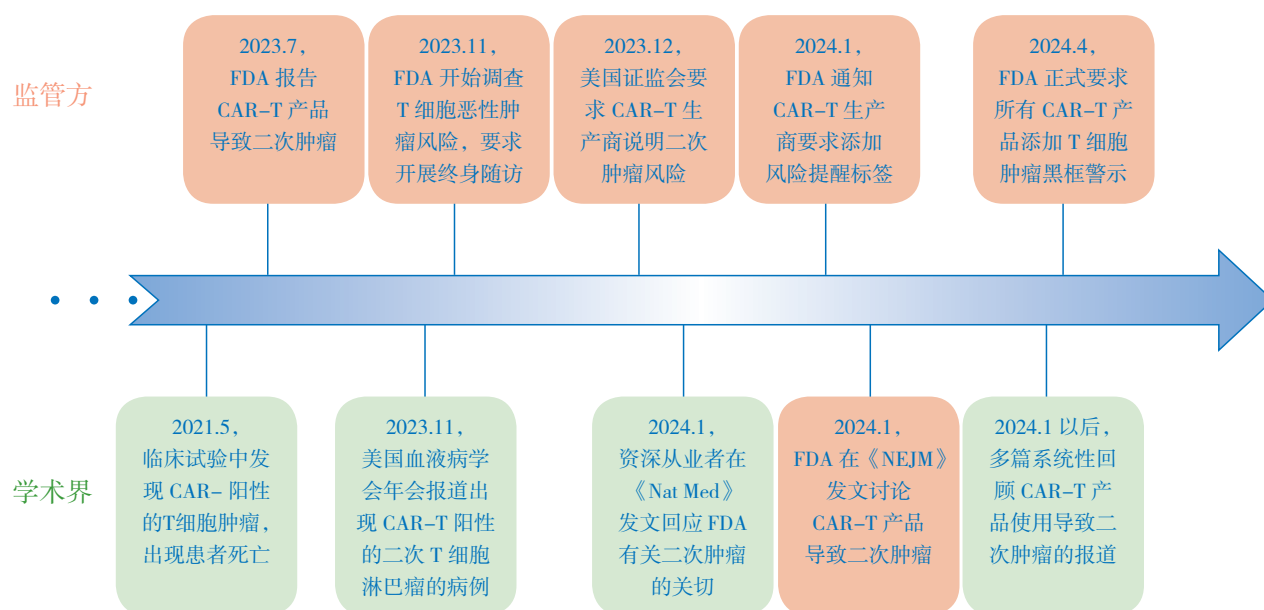


图 1 FDA 黑框警示时间线

## 2 CAR-T 治疗后的二次肿瘤概况

肿瘤治疗后出现二次肿瘤并非首次在 CAR-T 疗法中发生,研究者对该现象关注已久。以多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)为例,研究者已总结导致患者出现二次肿瘤的原因,包括常见因素和新发因素<sup>[21]</sup>,其中常见因素包括:(1)与患者相关的因素,如年龄增大、性别差异(以男性为主)、遗传、环境、并发症等;(2)与疾病相关的因素,如免疫蛋白异常、克隆造血、免疫失调等;(3)由

于治疗手段引起的肿瘤,如烷化剂的使用、放疗药物的辐射、高剂量的美法仑和自体干细胞移植等。新发因素包括肿瘤的靶向治疗等创新疗法。以上因素均可能导致 MM 患者出现二次肿瘤。这种现象在淋巴瘤的治疗中更加常见,Chihara 等通过回顾性研究发现,相较于普通人群, B 细胞淋巴瘤(B Cell Lymphomas, BCL)患者在治疗后罹患 TCL 的概率以及 TCL 患者治疗后再患 BCL 的概率均提高 4.7 倍<sup>[22]</sup>。



## 2.1 CAR-T 治疗后的二次肿瘤发生率

此前已有多篇回顾性研究和综述文章报道了使用 CAR-T 治疗产品后出现二次肿瘤的情况<sup>[1, 20, 23-29]</sup>。在早期概念探索阶段, 由于 CAR-T 常用于末线治疗, 患者中出现二次肿瘤的比例在 15% 以上: 2020 年, Cordeiro 等追踪了 86 例接受 CAR-T 治疗患者的长期不良事件, 发现其中的 13 例 (15%) 出现二次肿瘤, 癌种包括皮肤癌、MDS、膀胱癌、MM 等<sup>[30]</sup>; 同年, Cappell 等报道 43 例患者在 CAR-T 治疗后的长期随访中发现 7 例 (16.3%) 出现二次肿瘤, 包括前列腺癌、肝癌、黑色素瘤等实体瘤, 但仅在其中 1 例样本中检出微弱的 CAR 阳性克隆<sup>[31]</sup>; 2021 年, Chong 等报道了 38 例 CAR-T 疗法患者的 5 年随访结果, 发现其中 6 例 (16%) 出现二次肿瘤, 包括非小细胞肺癌 (NSCLC)、AML、MDS、前列腺癌、黑色素瘤<sup>[32]</sup>。随着研究数据的积累及 CAR-T 疗法的应用前移, 在大样本量患者人群中检出的二次肿瘤发生率出现降低, 特别是 TCL 的比例基本在 0.1% 以下。例如, 在一项针对靶向 CD19 CAR-T 治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, B-ALL) 的回顾性研究中, 受访的 420 例儿童和青年中仅发现 7 例 (1.7%) 发生二次恶性肿瘤, 包括胆管癌、滑膜肉瘤、黑色素瘤、甲状腺癌和 3 种髓系肿瘤<sup>[33]</sup>。国际血液和骨髓移植研究中心 (The Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) 数据库显示, 11345 例 CAR-T 治疗患者中 4.3% 出现二次肿瘤, 但其中 TCL 仅 3 例 (0.03%)<sup>[1]</sup>。斯坦福大学癌症研究中心统计的 724 例接受 CAR-T 治疗的患者中仅 1 例 (0.14%) 出现 TCL<sup>[27]</sup>。此外, FAERS 系统统计的近 30000 例 CAR-T 治疗的患者中仅报告 20 例 (0.067%) 出现 TCL。由此可见, 在真实世界中患者接受 CAR-T 治疗后出现二次肿瘤, 特别是 TCL 的概率极低。

## 2.2 实体瘤 CAR-T 治疗后的二次肿瘤发生

CAR-T 治疗实体瘤目前还停留在临床阶段, 已报道的长期随访数据相对有限。贝勒医学院一项针对儿童神经母细胞瘤的 I 期临床试验 (NCT00085930) 中, 对 8 例患者长达 10 年以上的随访未发现二次肿瘤<sup>[34-35]</sup>。2025 年初, 美国宾夕法尼亚大学的研究者报道, 在其中心进行的一

项使用靶向叶酸受体  $\alpha$  (Folate Receptor  $\alpha$ , FR $\alpha$ ) 的 CAR-T 治疗卵巢癌的临床试验中, 1 例患者在 CAR-T 回输后 129 天诊断出 AML, 但其肿瘤样本中未检出 CAR-T 细胞残留<sup>[36]</sup>。

## 2.3 血液肿瘤患者使用 CAR-T 治疗后的 TCL 病例详情

当前已上市的 CAR-T 治疗产品改造的是患者自身的 T 细胞, TCL 的产生与产品安全性的关注度更高, 笔者共追踪到已报道的 CAR-T 治疗后出现 TCL 的 14 个病例, 如表 1 所示。

前 2 例均为临床研究 (ACTRN12617001579381) 中发现的 TCL 病例。单细胞测序显示, 其肿瘤细胞携带 *JAK3* V722I 突变及 T 细胞受体  $\beta$  基因 (T Cell Receptor Gene  $\beta$ , *TCR $\beta$* ) 单克隆重排, 提示在治疗前已存在恶性前体克隆<sup>[14]</sup>。

病例 3 报道来自美国血液病学会 2023 年年会的摘要<sup>[37]</sup>。该患者接受 Cilta-Cel 输注治疗后已达严格的完全缓解 (Complete Response, CR), 但在输注后 5 个月, 淋巴结样本中检出 CAR+ 肿瘤细胞, T 细胞受体 (T Cell Receptor, TCR) 测序发现 CAR 基因整合在 *PBX2* 基因的 3'-非翻译区 (Untranslated Regions, UTR), WGS 检出 *TET2* 突变、*PTPRB2* 截短、*NFKB2* 局部重复, 并在生殖细胞样本中检出 *JAK3* 突变。研究证实大部分突变在对患者 T 细胞进行 CAR 基因转导前即已存在, 但 *PBX2* 基因处的 CAR 整合位点与 TCL 进展的关系不明, 无法排除相关性。

病例 4 由美国费城大学 Marco Ruella 团队报道。患者接受 CAR-T 治疗后 3 个月出现肺部病变, 检出 NSCLC, 在病理解剖时发现了外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL), 靶向测序发现 TCL 中存在特有的 *JAK3* 突变, 此外 TCL 中还检出 *TCR $\gamma$*  基因重排及极低比例 (0.005%) 的 CAR 阳性基因<sup>[28]</sup>。

病例 5 在接受 Cilta-Cel 治疗后出现惰性 CD4+ TCL, 但由于缺乏明显异常的表型, 该患者起初仅诊断为十二指肠溃疡。靶向测序发现其 TCL 中存在 CAR 阳性基因, WGS 分析发现在 *SSU72* 基因的内含子区存在慢病毒插入位点, 同时检测出多个肿瘤相关突变体<sup>[38]</sup>, 如表 1 所示。

病例 6 由斯坦福大学癌症中心报道<sup>[27]</sup>, 是 1 例 EB 病毒 (Epstein-Barr Virus, EBV) 阳性的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者, 接受 Axi-

Cel 治疗后 62 天死于侵袭性 TCL。单细胞测序发现患者的肿瘤样本中携带 *DNMT3A* 和 *TET2* 突变，但未检测到 CAR 基因插入，支持由于克隆性造血诱发的 TCL。

病例 7 来自 2025 年初发表的一项多中心的回顾性研究<sup>[24]</sup>。该患者参加了一项针对接受过小分子抑制剂依鲁替尼治疗后再使用靶向 CD19 CAR-T 治疗的临床试验，在治疗后约 1 年检出间变性大细胞淋巴瘤（Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL），患者外周血中检出低水平的 CAR 基因，但未检测到整合位点。

病例 8 由我国同济医院梁爱斌教授团队报道<sup>[36]</sup>。在一项使用靶向 CD19 和 CD20 的双特异性 CAR-T 治疗非霍奇金淋巴瘤的 I 期临床试验中，接受治疗的 48 例患者中检出 3 例（6.25%）

二次肿瘤，其中 2 例为 AML，1 例为 EBV+ 的细胞毒 TCL，均在治疗后 8 个月被诊断出，但未检出 CAR 转基因，研究认为 3 例二次肿瘤均与使用的 CAR-T 治疗产品无关。

病例 9~14 是由不同团队报道的 TCL 病例<sup>[39-43]</sup>，大多在使用 Cilta-Cel 治疗后出现，针对的适应证几乎都是 MM，有分析认为这可能与 MM 在治疗后易出现二次肿瘤有关<sup>[44]</sup>。

综合分析上述 TCL 病例特征可以发现，使用 CAR-T 治疗后出现 TCL 的患者以男性为主，通常年龄偏大（> 50 岁），TCL 出现时间一般在治疗后 2 个月至 1 年，大部分患者样本可检出 CAR+ 表达和 CAR 基因整合，并伴随 *TET2*、*JAK3* 等多种基因突变，除明确排除的个例，一般认为 TCL 的出现与 CAR-T 治疗有一定相关性。

表 1 CAR-T 治疗导致二次 T 细胞淋巴瘤的典型病例特征

编号	病例报道	患者情况	原发肿瘤	CAR-T 治疗前	CAR-T 疗法	二次肿瘤类型	出现时间	CAR+ 检出	整合位点	基因突变	与 CAR-T 相关性
1	<i>Blood</i> , 2021 <sup>[14]</sup>	67 岁男性	DLBCL	化疗, HSCT	PeggyBac-Modified Anti-CD19 CAR-T	TCL	3 个月	✓	<i>DMRTB1</i> 、 <i>LINC01435</i> 、 <i>COL8A1</i> 等 24 个位点	<i>PIGA</i>	更可能是拷贝数变化导致
2	<i>Blood</i> , 2021 <sup>[14]</sup>	31 岁男性	B-ALL	HSCT	PeggyBac-Modified Anti-CD20 CAR-T	TCL	12 个月	✓	<i>LOC107985043</i> 、 <i>BACH2</i> 等 4 个位点	未报道	更可能是拷贝数变化导致
3	<i>Blood</i> , 2023 <sup>[37]</sup>	51 岁男性	未报道	未报道	Cilta-Cel	TCL	5 个月	✓	<i>PBX2</i> 3'UTR	<i>TET2</i> 、 <i>PTPRB2</i> 、 <i>NFKB2</i> 、 <i>JAK3</i>	无法排除 <i>PBX2</i> 的影响
4	<i>Nat Med</i> , 2024 <sup>[28]</sup>	64 岁男性	BCL	化疗, 免疫治疗	Axi-Cel	NSLCL & PTCL	3 个月	✓	未检出	<i>JAK3</i>	无法排除相关性
5	<i>NEJM</i> , 2024 <sup>[38]</sup>	71 岁女性	MM	化疗	Cilta-Cel	TCL	5 个月	✓	<i>SSU72</i> 正义链	<i>KRAS</i> 、 <i>MYB</i> 、 <i>CBLB</i> 、 <i>CDKN2A</i> 、 <i>ATM</i> 、 <i>PMS1</i> 、 <i>HGF</i> 、 <i>MET</i> 、 <i>NOTCH3</i> 、 <i>JAG2</i> 、 <i>CXCL8</i> 、 <i>STAT1</i> 、 <i>STAT4</i>	可能由于克隆造血
6	<i>NEJM</i> , 2024 <sup>[27]</sup>	59 岁女性	EBV+ DLBCL	化疗	Axi-Cel	TCL	2 个月	×	未检出	<i>TET2</i> 、 <i>DNMT3A</i>	无直接相关性
7	<i>Nat Med</i> , 2025 <sup>[24]</sup>	48 岁男性	CLL	Ibrutinib	Humanized Anti-CD19	ALCL	12 个月	✓	未检出	未报道	无直接相关性

续表 1

编号	病例报道	患者情况	原发肿瘤	CAR-T 治疗前	CAR-T 疗法	二次肿瘤类型	出现时间	CAR+ 检出	整合位点	基因突变	与 CAR-T 相关性
8	<i>Blood</i> , 2025 <sup>[36]</sup>	60 岁 未报道 性别	EBV+ DLBCL	未报道	Anti CD19/ CD20 CAR- T(Prizlon-Cell)	TCL	8 个月	×	未报道	未报道	无相关性
9	<i>Nat Med</i> , 2025 <sup>[40]</sup>	63 岁 男性	MM	化疗	Cilta-Cel	PTCL	9 个月	✓	<i>ZGPAT</i> 、 <i>KPNA4</i> 等 基因的内含子区	<i>TET2</i> 、 <i>CHEK2</i> 、 <i>PRR5L</i> 、 <i>JAK1</i>	有相关性
10	<i>Nat Med</i> , 2025 <sup>[41]</sup>	73 岁 女性	DLBCL	化疗，免 疫治疗， HSCT	Tisagenlecleucel (Tisa-Cel)	TCL	3 年	✓	<i>PLAAT4</i> 内含子区	<i>PLAAT4</i>	可能有相关性
11	<i>NEJM</i> , 2025 <sup>[42]</sup>	51 岁 男性	MM	化疗， ASCT	Cilta-Cel	PTCL	5 个月	✓	<i>PBX2</i> 3' UTR	<i>TET2</i> 、 <i>JAK3</i>	可能有相关性
12	<i>NEJM</i> , 2025 <sup>[42]</sup>	73 岁 女性	MM	化疗， ASCT	Cilta-Cel	PTCL	16 个月	✓	<i>ARID1A</i> 内含子区	<i>TET2</i> 、 <i>ARID1A</i>	可能有相关性
13	<i>Blood</i> , 2024 <sup>[39]</sup>	50 岁 男性	MM	化疗	Cilta-Cel	TCL	2 个月	✓	未报道	<i>SH2B3</i>	可能有相关性
14	<i>NEJM</i> , 2025 <sup>[43]</sup>	72 岁 女性	MM	化疗， ASCT	Cilta-Cel	TCL	2 个月	✓	<i>TP53</i> 、 <i>TANGO2</i>	<i>TP53</i> 、 <i>SOCS1</i> 、 <i>DNMT3A</i>	可能有相关性

注：CLL. 慢性淋巴细胞白血病；HSCT. 异体造血干细胞移植；ASCT. 自体造血干细胞移植。

### 3 潜在致癌机制与风险因素

#### 3.1 病毒载体的整合风险

前述 SCID-X1 的基因治疗患者中出现白血病，研究发现是由于使用的逆转录病毒载体整合到患者 *LMO2* 基因中所致<sup>[45]</sup>。这是最早有关逆转录病毒载体因整合而致癌的经典案例。当前获批上市的 CAR-T 治疗产品主要通过慢病毒载体制备获得，其基因组依然可能随机整合至宿主基因组 DNA 中，存在破坏抑癌基因或激活原癌基因的风险。例如，Shah 等曾在患者二次扩增的肿瘤细胞样本中检出 CAR 基因插入 *CBL* 基因内含子区，导致克隆扩增能力异常增强<sup>[11]</sup>。在表 1 所述的 TCL 病例中，有多达 9 例患者的样本中检出了整合位点，因此在患者随访中开展整合位点分析显得尤为重要。此外，既往的 CAR-T 产品制备中还出现过 CAR 转基因插入肿瘤细胞基因组，导致靶细胞被表达 CAR 的肿瘤细胞包裹以致治疗失效的情况<sup>[46]</sup>。

根据过往经验， $\gamma$  逆转录病毒和慢病毒载体倾向于整合至基因组上的转录活跃区域，存在激活原癌基因或失活抑癌基因的可能性。但实际临床检测数据显示因病毒载体整合直接导致恶性肿瘤的比例

极低，如 Jadowsky 等对 38 项临床试验中的 783 位肿瘤患者的长期观察，未发现与肿瘤发生直接相关的病理性插入事件<sup>[24]</sup>。反而出现过患者因病毒载体整合而获益的情况：2018 年，Fraieta 等报道了 1 例 CAR-T 治疗患者在输注后 5 年体内癌细胞仍然处于清除状态，测序显示 CAR 基因插入 T 细胞 *TET2* 基因内含子中导致 CAR-T 克隆强势增殖，持续存在于患者体内<sup>[10]</sup>。因此，加强对 CAR-T 治疗患者的长期随访，特别是开展整合位点分析十分必要，可以及时发现克隆化事件，预警肿瘤的发生风险，保障患者安全。

#### 3.2 克隆选择与谱系转化

在输注 CAR-T 治疗后，少数克隆可能因生存优势长期存留并逐渐发展为优势克隆，进而增殖发展为肿瘤。优势克隆的产生既可能是整合导致，如前述 CAR 基因插入 *CBL* 基因导致出现的优势克隆<sup>[11]</sup>，也可能是原有稀有克隆的富集，如表 1 所述的 TCL 病例 6 的外周造血干细胞类群中原本就存在 *DNMT3A* 基因的 R882C 突变及 *TET2* 基因的 L1212Vfs\*15TCL 突变，CAR-T 产品制备和后续治疗过程中此克隆逐渐发展成为优势克隆（占比



97.9%)，研究认为正是其克隆造血作用导致了 TCL 的产生。因此，对优势克隆的监测可以作为评估 CAR-T 治疗后风险的重要指标，表 1 所述的 TCL 病例 4 的 TCR 分型测序中就发现了一个占比约为 20% 的优势克隆<sup>[28]</sup>。

谱系转换 (Lineage Switch, LS) 的作用也不容忽视。近期一项针对 420 例儿童及青年 B-ALL 患者的多中心回顾性研究<sup>[47]</sup>表明，谱系转换在靶向 CD19 CAR-T 治疗后复发的免疫表型中占 7.4%，其主要由 *KMT2A* 重排通过表观遗传重编程增强白血病细胞的可塑性，使其发生向髓系的转化。

### 3.3 患者因素与治疗背景的协同作用

根据既往经验，患者自身的状态与二次肿瘤的出现密切相关<sup>[21]</sup>。如前所述，CAR-T 治疗后出现 TCL 的患者以男性为主，通常年龄偏大 (> 50 岁)，往往同时患有多种其他疾病，或存在长期吸烟等不良生活方式<sup>[28]</sup>，这些特征已使其成为肿瘤发生的高危人群。此外，在临床应用早期，CAR-T 产品多用于末线治疗，受试患者通常已经历多轮可潜在引起 DNA 损伤性的治疗 (如烷化剂、放疗等)，导致其基因组不稳定性显著增加。此外，EBV 再激活、免疫抑制微环境及 T 细胞耗竭可能协同促进二次肿瘤的发生。例如，表 1 所述的 TCL 病例 6 就检出了 EBV 阳性，研究认为正是患者治疗过程中使用的免疫抑制剂导致其体内 EBV 被激活<sup>[27]</sup>。

## 4 多方协同降低 CAR-T 疗法出现二次肿瘤的风险

基于上述分析，在 CAR-T 治疗后确实出现了包括 TCL 在内的多种二次肿瘤等严重不良事件，但无论是发病率还是病例特征，与传统疗法相比未见明显升高。因此，业界应当重视 CAR-T 治疗产品使用的潜在风险，但也不应过度解读其危害。基于已披露的临床病例分析，FDA 近期也表示已开始重新评估 CAR-T 治疗导致二次肿瘤的相关风险预警<sup>[48]</sup>。

在 FDA 针对 CAR-T 治疗产品的黑框警示发布后，我国监管部门也迅速响应。公开报道显示，早在 2024 年初我国药监部门就已组织国内多领域专家研讨国内外 CAR-T 治疗导致二次肿瘤的数据<sup>[49]</sup>。报道称，截至 2024 年初我国 MM 患者中二次肿瘤的发生率仅为 0.02%，尚未报告 CAR-T 治疗后出

现继发性 T 细胞肿瘤的病例。尽管后续在临床试验病例中检出了 TCL，但研究者认为其发生与 CAR-T 治疗本身无相关性<sup>[36]</sup>。经过讨论，专家认为现有 CAR-T 治疗产品已在其产品说明书中明确标识风险，具有警示作用，无须额外增加黑框警示<sup>[49]</sup>。

面对二次肿瘤特别是 TCL 的发生可能，笔者认为应以黑框警示为契机，加强多方协同，降低此类风险的潜在危害。具体来说，建议监管部门完善用药患者终身随访的制度化建设，特别是在输注后的前 5 年应定期进行血常规、TCR 重排及 CAR 基因残留的检测，及时发现潜在的抑癌基因失效、致癌基因激活或优势克隆出现等高风险事件，争取尽早干预的时间窗口。同时应健全全球 CAR-T 治疗产品安全性数据库的建设和联通，在这方面 FAERS、CIBMTR、WHO 的药物警戒数据库 (VigiBase) 等已积累多年数据<sup>[25]</sup>，但据专家估测，至少有约 35% 的美国 CAR-T 治疗患者信息未纳入 CIBMTR 系统中<sup>[1]</sup>。

临床医生是治疗的关键环节，精准诊断尤为重要。前述 TCL 病例 5、病例 13、病例 14 的肿瘤均呈现惰性特征，提醒临床医生在诊断时应特别重视缺乏经典表现特征的潜在高风险肿瘤的发生。此外，在决定使用 CAR-T 治疗前可预先进行全基因组测序，对患者潜在的突变风险基因进行预筛查，降低克隆性造血等风险因素<sup>[23]</sup>。

对于 CAR-T 产品的生产商，需要积极配合监管部门做好产品前期的安全性研究及使用后的长期随访。同时，鼓励生产商与研究机构继续开发更加安全的 CAR-T 治疗产品，如使用靶向整合载体 (如 Sleeping Beauty 转座子) 或 CRISPR-Cas9 基因编辑技术改造，但也应评估包括转基因拷贝数异常、绝缘子元件失效、编辑脱靶等潜在风险因素<sup>[13]</sup>。此外，目前通用型 CAR-T 治疗产品已开始进行相关临床试验，因其改造的 T 细胞源自健康供者，T 细胞中潜在的恶性突变风险较患者偏低，也是未来进一步降低二次肿瘤风险的策略之一。

由于现今的随访系统更多基于患者自愿，应鼓励已接受 CAR-T 治疗的患者积极配合监管部门和生产商开展相关随访和安全性研究。患者预后数据的积累，对于评估产品疗效、降低风险十分关键。

## 5 结论

已批准上市的 CAR-T 治疗产品在使用后确实出现了包括 TCL 在内的二次肿瘤,但其发生率整体偏低,特别是 TCL 仅有有限的病例报道。考虑到 CAR-T 疗法对难治性和复发性血液肿瘤的革命性贡献,患者受益仍明显高于风险<sup>[1, 28]</sup>。此次黑框警示的发布有助于推动细胞治疗行业向更安全、更精准的方向发展。未来通过多组学技术解析致瘤机制,建立并完善全球风险监测追踪体系,在监管部门、临床医生、CAR-T 治疗产品生产商和患者的共同努力下,有助于实现 CAR-T 疗法的不断优化,为肿瘤患者提供更安全、更有效的治疗选择。

## 参考文献:

- [1] Levine BL, Pasquini MC, Connolly JE, et al. Unanswered Questions Following Reports of Secondary Malignancies after CAR-T Cell Therapy[J]. *Nature Medicine*, 2024, 30(2): 338-341.
- [2] FDA. Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. ( 2011-10 ) [2025-05-05]. <https://www.fda.gov/media/71866/download>.
- [3] FDA. FDA Requires Boxed Warning for T cell Malignancies Following Treatment with BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Immunotherapies [EB/OL]. ( 2025-04-18 ) [2025-05-05]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed>.
- [4] FDA. YESCARTA [EB/OL]. ( 2024-06 ) [2025-05-05]. <https://www.fda.gov/media/108377/download?attachment>.
- [5] Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, et al. Insertional Oncogenesis in 4 Patients after Retrovirus-Mediated Gene Therapy of SCID-X1[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2008, 118(9): 3132-3142.
- [6] Scholler J, Brady TL, Binder-Scholl G, et al. Decade-Long Safety and Function of Retroviral-Modified Chimeric Antigen Receptor T Cells[J]. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(132): 132ra53.
- [7] EMA. Quality, Non-Clinical and Clinical Aspects of Medicinal Products Containing Genetically Modified Cells – Scientific Guideline [EB/OL]. ( 2021-01-06 ) [2025-05-05]. <https://www.ema.europa.eu/en/quality-non-clinical-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-scientific-guideline>.
- [8] FDA. Long Term Follow-Up after Administration of Human Gene Therapy Products [EB/OL]. ( 2020-01 ) [2025-05-05]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/long-term-follow-after-administration-human-gene-therapy-products>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则 ( 试行 ) [EB/OL]. ( 2021-12-03 ) [2025-05-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=948d4385437338fd7fd4919fd75f5f1a>.
- [10] Fraietta JA, Nobles CL, Sammons MA, et al. Disruption of TET2 Promotes the Therapeutic Efficacy of CD19-Targeted T Cells[J]. *Nature*, 2018, 558(7709): 307-312.
- [11] Shah NN, Qin H, Yates B, et al. Clonal Expansion of CAR T Cells Harboring Lentivector Integration in the CBL Gene Following Anti-CD22 CAR T-Cell Therapy[J]. *Blood Advances*, 2019, 3(15): 2317-2322.
- [12] Newrzela S, Cornils K, Heinrich T, et al. Retroviral Insertional Mutagenesis can Contribute to Immortalization of Mature T Lymphocytes[J]. *Molecular Medicine*, 2011, 17(11-12): 1223-1232.
- [13] Bishop DC, Clancy LE, Simms R, et al. Development of CAR T-Cell Lymphoma in 2 of 10 Patients Effectively Treated with PiggyBac-Modified CD19 CAR T Cells[J]. *Blood*, 2021, 138(16): 1504-1509.
- [14] Micklethwaite KP, Gowrishankar K, Gloss BS, et al. Investigation of Product-Derived Lymphoma Following Infusion of PiggyBac-Modified CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells[J]. *Blood*, 2021, 138(16): 1391-1405.
- [15] FDA. July – September 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [EB/OL]. ( 2024-06-21 ) [2025-05-05]. <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
- [16] FDA. FDA Investigating Serious Risk of T-Cell Malignancy



- Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Immunotherapies [EB/OL]. ( 2023-11-28 ) [2025-05-05]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-t-cell-malignancy-following-bcma-directed-or-cd19-directed-autologous>.
- [17] SEC. Report of Foreign Private Issuer Pursuant to Rule 13a-16 or 15d-16 under the Securities Exchange Act of 1934[EB/OL]. ( 2025-02-01 ) [2025-05-05]. <https://www.sec.gov/submit-filings/forms-index/aboutformsform6-kpdf>.
- [18] MarketScreener. Legend Biotech: Announces U.S. FDA Label Update for CARVYKTI® (Ciltacabtagene Autoleucl; Cilta-Cel) – Form 6-K [EB/OL]. ( 2023-12-21 ) [2025-05-05]. <https://www.marketscreener.com/quote/stock/LEGEND-BIOTECH-CORPORATIO-107863240/news/Legend-Biotech-Announces-U-S-FDA-Label-Update-for-CARVYKTI-ciltacabtagene-autoleucl-cilta-ce-45621159/>.
- [19] FDA. 2024 Safety and Availability Communications [EB/OL]. ( 2024-12-06 ) [2025-05-05]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/2024-safety-and-availability-communications>.
- [20] Verdun N, Marks P. Secondary Cancers after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy[J]. New England Journal of Medicine, 2024, 390(7): 584-586.
- [21] Maclachlan K, Diamond B, Maura F, et al. Second Malignancies in Multiple Myeloma; Emerging Patterns and Future Directions[J]. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2020, 33(1): 101144.
- [22] Chihara D, Dores GM, Flowers CR, et al. The Bidirectional Increased Risk of B-Cell Lymphoma and T-Cell Lymphoma[J]. Blood, 2021, 138(9): 785-789.
- [23] Patel SA, Spiegel JY, Dahiya S. Second Primary Cancer After Chimeric Antigen Receptor - T-Cell Therapy: A Review [J]. JAMA Oncology, 2025, 11(2): 174-181.
- [24] Jadowsky JK, Hexner EO, Marshall A, et al. Long-Term Safety of Lentiviral or Gammaretroviral Gene-Modified T Cell Therapies[J]. Nature Medicine, 2025, 31(4): 1134-1144.
- [25] Shen J, Hu R, Lin A, et al. Characterization of Second Primary Malignancies Post CAR T-Cell Therapy: Real-World Insights from the Two Global Pharmacovigilance Databases of FAERS and VigiBase[J]. eClinicalMedicine, 2024, 73: 102684.
- [26] Lambale AJ, Schultz LM, Nguyen K, et al. Risk of T-Cell Malignancy after CAR T-Cell Therapy in Children, Adolescents, and Young Adults[J]. Blood Advances, 2024, 8(13): 3544-3548.
- [27] Hamilton MP, Sugio T, Noordenbos T, et al. Risk of Second Tumors and T-Cell Lymphoma after CAR T-Cell Therapy[J]. New England Journal of Medicine, 2024, 390(22): 2047-2060.
- [28] Ghilardi G, Fraietta JA, Gerson JN, et al. T Cell Lymphoma and Secondary Primary Malignancy Risk after Commercial CAR T Cell Therapy[J]. Nature Medicine, 2024, 30(4): 984-989.
- [29] Elsallab M, Ellithi M, Lunning MA, et al. Second Primary Malignancies after Commercial CAR T-Cell Therapy: Analysis of the FDA Adverse Events Reporting System[J]. Blood, 2024, 143(20): 2099-2105.
- [30] Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, et al. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells[J]. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2020, 26(1): 26-33.
- [31] Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy[J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(32): 3805-3815.
- [32] Chong EA, Ruella M, Schuster SJ. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy[J]. New England Journal of Medicine, 2021, 384(7): 673-674.
- [33] Hsieh EM, Myers RM, Yates B, et al. Low Rate of Subsequent Malignant Neoplasms after CD19 CAR T-Cell Therapy[J]. Blood Advances, 2022, 6(17): 5222-5226.
- [34] Li CH, Sharma S, Heczey AA, et al. Long-Term Outcomes of GD2-Directed CAR-T Cell Therapy in Patients with Neuroblastoma[J]. Nature Medicine, 2025, 31(4): 1125-1129.
- [35] Louis CU, Savoldo B, Dotti G, et al. Antitumor Activity and Long-Term Fate of Chimeric Antigen Receptor - Positive T Cells in Patients with Neuroblastoma[J]. Blood, 2011, 118(23): 6050-6056.

- [36] Yu W, Li P, Zhou L, et al. A Phase 1 Trial of Prizloncabtagene Autoleucel, a CD19/CD20 CAR T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma[J]. *Blood*, 2025, 145(14): 1526–1535.
- [37] Harrison SJ, Nguyen T, Rahman M, et al. CAR+ T-Cell Lymphoma Post Ciltacabtagene Autoleucel Therapy for Relapsed Refractory Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1): 6939–6939.
- [38] Ozdemirli M, Loughney TM, Deniz E, et al. Indolent CD4+ CAR T-Cell Lymphoma after Cilta-Cel CAR T-Cell Therapy[J]. *New England Journal of Medicine*, 2024, 390(22): 2074–2082.
- [39] Hosoya H, Fernandez-Pol S, Gubatan J, et al. Indolent CD8+ CAR T-Cell Lymphoma of the Gastrointestinal Tract after Ciltacabtagene Autoleucel Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2024, 144(Supplement 1): 4846–4846.
- [40] Braun T, Rade M, Merz M, et al. Multiomic Profiling of T Cell Lymphoma after Therapy with Anti-BCMA CAR T Cells and GPRC5D-Directed Bispecific Antibody[J]. *Nature Medicine*, 2025, 31(4): 1145–1153.
- [41] Dulery R, Guiraud V, Choquet S, et al. T Cell Malignancies after CAR TCell Therapy in the DESCAR-T Registry[J]. *Nature Medicine*, 2025, 31(4): 1130–1133.
- [42] Harrison SJ, Touzeau C, Kint N, et al. CAR+ T-Cell Lymphoma after Cilta-Cel Therapy for Relapsed or Refractory Myeloma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2025, 392(7): 677–685.
- [43] Perica K, Jain N, Scordo M, et al. CD4+ T Cell Lymphoma Harboring a Chimeric Antigen Receptor Integration in TP53[J]. *New England Journal of Medicine*, 2025, 392(6): 577–583.
- [44] Braun T, Kuschel F, Reiche K, et al. Emerging T-Cell Lymphomas after CAR T-Cell Therapy[J]. *Leukemia*, 2025, 39(6):1337–1341.
- [45] Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-Associated Clonal T Cell Proliferation in Two Patients after Gene Therapy for SCID-X1[J]. *Science*, 2003, 302(5644): 415–419.
- [46] Ruella M, Xu J, Barrett DM, et al. Induction of Resistance to Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy by Transduction of a Single Leukemic B Cell[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(10): 1499–1503.
- [47] Lambie AJ, Myers RM, Taraseviciute A, et al. Preinfusion Factors Impacting Relapse Immunophenotype Following CD19 CAR T Cells[J]. *Blood Advances*, 2023, 7(4): 575–585.
- [48] Fierce Pharma. ‘It was a Good Lesson’: FDA Reconsiders CAR-T Boxed Warning on Secondary Cancers, Peter Marks Says [EB/OL]. ( 2024-11-01 ) [2025-05-05]. <https://www.fiercepharma.com/pharma/it-was-good-lesson-fda-reconsiders-car-t-boxed-warning-secondary-cancers-peter-marks-says>.
- [49] 人民日报健康客户端. CAR-T 致癌风险, 专家: 疗法利大于弊, 但需加强风险评估 [EB/OL]. ( 2024-02-21 ) [2025-05-05]. <https://news.qq.com/rain/a/20240221A05TQ700>.

( 收稿日期 2025 年 5 月 15 日 编辑 王雅雯 )