

· 安全与合理用药 ·

DOI:10.19803/j.1672-8629.20250666 中图分类号: R979.1; R994.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-8629 (2025) 12-1388-06

CAR-T细胞治疗后继发T细胞淋巴瘤的预后与诊疗分析

张颢¹, 贺淑娇², 王怡然^{2*} (¹深圳大学总医院药学部, 广东 深圳 518055; ²深圳大学总医院血液肿瘤科, 广东 深圳 518055)

摘要: 目的 研究嵌合抗原受体(CAR)T细胞治疗后继发T细胞淋巴瘤的临床预后和诊疗策略。方法 根据PRISMA指南, 系统检索Medline、Embase、Cochrane等数据库, 自建库至2025年9月1日, 收集CAR-T细胞治疗继发T细胞淋巴瘤病例, 分析CAR⁺T细胞治疗后T细胞淋巴瘤的发病机制、诊疗策略和风险防控。结果 17例CAR-T细胞治疗后继发T细胞淋巴瘤病例中, 11例为CAR⁺T细胞淋巴瘤, 6例为CAR⁻T细胞淋巴瘤。Cilta-cel治疗后8例继发T细胞淋巴瘤, 其中CAR⁺T细胞淋巴瘤7例。Tisa-cel治疗后2例CAR⁺T细胞淋巴瘤。Axi-cel治疗后4例CAR⁻T细胞淋巴瘤。3例临床研究CART细胞治疗后包括2例CAR⁺T细胞淋巴瘤。CAR-T细胞治疗后继发T细胞淋巴瘤发生率在1%以下。CAR⁺T细胞淋巴瘤中分子异常TET2功能缺失性改变反复出现, 7例病例检测到该变异。CAR分子可作为持续性信号, 直接促进恶性前T细胞克隆的扩增与存活。少数侵袭性T细胞淋巴瘤病例对多药化疗有应答, 惰性病例往往对糖皮质激素或环孢素A等免疫抑制剂治疗反应良好。CAR⁺T细胞淋巴瘤需要与CAR⁻T细胞扩增需鉴别诊断, PET-CT与活检进行诊断, 多模态分析区分恶性T细胞和健康T细胞, 识别出高表达的靶点, 再根据体外药物筛选、基于生化指标与影像学的疗效评估选择合适的药物。结论 Cilta-cel治疗后继发T细胞淋巴瘤占比最高。CAR-T细胞治疗后继发T细胞淋巴瘤风险未定, 需更严谨的大样本病例对照研究数据。CAR⁺T细胞淋巴瘤不仅累及淋巴结, 更具有结外侵犯的倾向, 尤其好发于皮肤及胃肠道系统。需终身随访, 治疗上遵循早发现、早诊断、早治疗的原则, 多药联合化疗、免疫抑制、靶向治疗等缓解后联合造血干细胞移植可能有效。

关键词: CAR-T细胞治疗; 第二原发恶性肿瘤; 继发T细胞淋巴瘤; 预后; 诊疗策略

Prognosis and Management of Secondary T-Cell Lymphoma in 17 Cases after CAR-T Cell Therapy

ZHANG Hao¹, HE Shujiao², WANG Yiran^{2*} (¹Department of Pharmacy, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen Guangdong 518055, China; ²Department of Hematology and Oncology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen Guangdong 518055, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical outcomes of and management strategies for secondary T-cell lymphomas after chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy. **Methods** Such databases as Medline, Embase and the Cochrane Library were searched for literature that was published as of September 1, 2025 to analyze cases of secondary T-cell lymphomas following CAR-T cell therapy in general and the related pathogenesis, diagnostic and therapeutic approaches in particular. **Results** Seventeen cases of secondary T-cell lymphomas after CAR-T cell therapy were identified, with 11 cases being CAR positive T-cell lymphomas and 6 cases being CAR negative ones. There were 8 cases of secondary T-cell lymphomas after cilta-cel, including 7 cases of CAR positive T-cell lymphomas. There were 2 cases of CAR negative T-cell lymphomas after tisa-cel. There were 4 cases of CAR-T cell lymphomas after axi-cel. Among the three cases treated with CAR-T cell therapy for clinical research, there were two cases of CAR positive T-cell lymphomas. The incidence of secondary T-cell lymphomas after CAR-T cell therapy was below 1%. Molecular abnormalities with loss-of-function changes in TET2 (Ten-Eleven Translocation 2) were frequent in T-cell lymphomas, and were detected in 7 cases. CAR molecules could serve as persistent signals that directly promoted the proliferation and survival of malignant precursor T-cell clones. A few cases of aggressive T-cell lymphomas responded to multi-drug chemotherapy while indolent cases generally responded well to immunosuppressive treatments such as glucocorticoids or cyclosporine A. CAR T-cell lymphomas needed to be differentiated from CAR T-cell expansion. Diagnosis was made using PET-CT and biopsy. Multimodal analysis could help distinguish malignant T cells from healthy T cells, identify highly expressed targets, and verify them through flow cytometry along with other cytokines and receptors that promoted cell survival. Subsequently,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82400208)。

作者简介: 张颢, 男, 硕士, 主管药师, 临床药学。

***通信作者:** 王怡然, 女, 硕士, 主治医师, 血液肿瘤。

E-mail: wyrr0330@szu.edu.cn

suitable drugs could be selected based on *in vitro* drug screening and efficacy evaluation using biochemical markers and imaging. **Conclusion** The proportion of secondary T-cell lymphomas is the highest after ciltacabtagene. The risk of secondary T-cell lymphomas after CAR-T cell therapy remains unclear, so data on more rigorous large-sample case-control studies is needed. CAR T-cell lymphomas not only affect lymph nodes, but also tend to invade extralymphatic sites, particularly in the skin and gastrointestinal system. Lifelong follow-up is necessary, and early detection, early diagnosis, and early treatment are recommended. **Combination** therapies, immunosuppression, and targeted therapy, followed by hematopoietic stem cell transplantation after remission, may be effective.

Keywords: CAR-T Cell Therapy; Second Primary Malignancies; Secondary T-Cell Lymphoma; Prognosis; Management strategies

嵌合抗原受体(CAR)T细胞治疗是细胞治疗与基因治疗的结合。目前所有获批的CAR-T细胞产品均采用自体细胞,流程包括分离患者T细胞、通过逆转录病毒或慢病毒载体进行转导、回输改造后的细胞。经基因修饰的T细胞可在患者体内持续存在超过10年^[1]。CAR-T细胞疗法相关的安全性不良事件主要包括细胞因子释放综合征、免疫效应细胞相关神经毒性综合征、重要组织的靶向杀伤作用及美国食品药品监督管理局(FDA)最近要求对CAR-T细胞治疗后患者终身监测的第二原发恶性肿瘤(SPM)(附录:图1)。

1 国内外研究概况

1.1 国外研究进展

2023年11月FDA宣布对CAR-T细胞治疗继发的T细胞淋巴瘤展开调查^[2]。FDA公布的22例中有3例表达CAR转录基因,均在CAR-T细胞治疗后2年内发生。CAR-T细胞治疗在血液恶性肿瘤中展现显著疗效,但基因修饰可能诱发恶性肿瘤的风险,引发了科学、临床及伦理层面的重要讨论^[3]。首例患者接受自体CAR-T细胞输注至今已逾20年,通过学术临床试验、药物临床试验及商业化应用,已有超过3.5万例患者接受了CAR-T细胞治疗。保守估计临幊上已输注超过3万亿个CAR-T细胞,且尚未计入其在体内扩增所产生的数万亿乃至更多子代细胞^[4]。

FDA最初要求所有接受细胞与基因治疗的患者接受为期15年的随访,2023年针对继发恶性肿瘤要求进行终身监测。FDA批准的7款CAR-T细胞治疗全部加黑框警告。该警告统一内容为:T细胞恶性肿瘤已发生在靶向B细胞成熟抗原和CD19的CAR-T细胞治疗后;成熟T细胞恶性肿瘤包括CAR阳性(CAR⁺)肿瘤可能在输注后数周内出现,并可能产生致命后果;需要终身监测患者SPM;如发现SPM联系并取得采集患者样本及检测的指导。

FDA批准的7款CAR-T细胞治疗中仅Idecabtagene Vicleucel(Ide-cel)和Ciltacabtagene Autoleucel(Cilta-cel)在修订后药品说明书给出SPM的临床研究数据。2025年6月Ide-cel药品说明书添加黑框警告,KarMMa-3研究中,治疗组222例中有5例(2.2%)出现髓系肿瘤(4例为骨髓增生异常综合征,1例为急性髓系白血病),标准方案对照组未见。自输注Ide-cel至发生髓系肿瘤的中位时间为338 d(277~794 d),5例患者中已有3例因髓系肿瘤死亡,其中1例病例在开始后续骨髓瘤治疗后确诊。2025年Cilta-cel添加黑框警告,CARTITUDE-1及CARTITUDE-4研究中,治疗组285例中有13例(5%)发生髓系肿瘤(9例骨髓增生异常综合征、3例急性髓系白血病,及1例由骨髓增生异常综合征进展为急性髓系白血病)。Cilta-cel治疗后至髓系肿瘤发生的中位时间为447 d(56~870 d),13例患者中已有10例因髓系肿瘤死亡,其中2例病例在开始后续抗骨髓瘤治疗后确诊。

1.2 我国CAR-T细胞治疗继发T细胞淋巴瘤概况

国家药品监督管理局(NMPA)已批准的7款CAR-T细胞治疗也进行黑框警告,该警告与FDA一致,在药品说明书“注意事项”中添加“重要注意事项”提示继发性恶性肿瘤。

国内共开展约1.16万CAR-T细胞治疗研究者发起的临床研究病例,SPM共33例,其中实体瘤9例、T细胞淋巴瘤1例、急性髓系白血病10例、骨髓增生异常综合征13例,实体瘤未检测到CAR序列,急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征检测到CAR序列,无克隆性变化^[5]。中国临床肿瘤学会CAR-T细胞治疗恶性血液病指南2024指出基于样本量、随访时间及随访的严谨性,目前无法估算CAR-T治疗后SPM的发生率,更不能完全确定CAR-T与二次肿瘤发生的相关性,需更严谨的大样本病例对照研

究数据。

随着新型工程化细胞产品的不断开发如将 CAR 技术应用于自然杀伤细胞、恒定自然杀伤 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、巨噬细胞及调节性 T 细胞等多种免疫细胞类型的研究^[6], 运用成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)等基因编辑技术提升 CAR-T 细胞疗效的研究已取得进展^[7], 通过编辑或引入特异性突变均可能增加 CAR-T 细胞发生肿瘤转化的风险。CAR-T 细胞治疗后继发 T 细胞淋巴瘤的临床疾病谱、治疗策略缺乏研究, 本文就其诊疗与预后临床证据进行整合, 聚焦于 CAR⁺T 细胞淋巴瘤, 以期为临床实践中提供参考。

2 CAR-T 细胞治疗后继发 T 细胞淋巴瘤病例分析

多项基于美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS) 研究显示, CAR-T 细胞治疗后 SPM 的报告中, T 细胞淋巴瘤约占比 0.1%^[8-9]。回顾性分析 724 例接受 CAR-T 细胞治疗患者中发现 1 例 T 细胞淋巴瘤^[10-13]。

截至目前, 已有 17 例 CAR-T 细胞治疗后继发 T 细胞淋巴瘤的详细的临床与分子特征分析报道(附录: 表 1)^[10-11,14-26]。17 例中 11 例为 CAR⁺T 细胞淋巴瘤, 6 例为 CAR 阴性(CAR⁻)T 细胞淋巴瘤。Ciltacel 继发 CAR⁺T 细胞淋巴瘤发生率最高: 7 例 CAR⁺T 细胞淋巴瘤其中 1 例未报道插入位点, 1 例 CART 细胞淋巴瘤; Tisagenle Cleucel(Tisa-cel)治疗后 2 例 CAR⁺T 细胞淋巴瘤; Axicabtagene Ciloleucel(Axi-cel)治疗后 4 例 CAR⁻T 细胞淋巴瘤; 1 例经双靶点 CD19/CD20 CAR-T 细胞治疗后; 2 例 CAR⁺T 细胞淋巴瘤源于 1 项首次人体试验: 该试验采用 piggyBac 转座子系统, 通过异体 T 细胞构建靶向 CD19 的 CAR-T 细胞, 用于治疗复发淋巴瘤^[22]。这 2 例未发现插入突变的确定性证据, 但 piggyBac 技术方案很可能与 CAR⁺T 细胞淋巴瘤的发生存在潜在关联, 可能源于转座子系统采用的高压电穿孔技术诱导的 DNA 断裂。尽管 MM 患者接受 CAR-T 细胞治疗的总例数低于 r/r B-NHL, 但 Ciltacel 目前呈现出最高的 CART 细胞淋巴瘤报告发生率。这一现象可能与 MM 患者较高的突变负荷相关, 该类患者通常具有长期接受多种前线治疗(包括大剂量烷化剂)病史^[27]。

按照第 5 版世界卫生组织(WHO) 淋巴组织增生及肿瘤分类(WHO-HAEM5)对这些病例进行归类时, 其临床表现呈现出显著的异质性。疾病谱从 T 大颗粒淋巴细胞白血病样表现到胃肠道惰性 T 细胞

淋巴瘤, 极少数情况下还可表现为侵袭性外周 T 细胞淋巴瘤。现有分类标准难以全面界定。病例中继发性淋巴瘤中恶性 T 细胞在免疫表型上呈现显著异质性: 既包括 CD4⁺ 与 CD8⁺ 亚型, 亦存在 CD4⁻ 与 CD8⁻ 表型。临床表现方面, CAR⁺T 细胞淋巴瘤不仅累及淋巴结, 更具有结外侵犯的倾向, 尤其好发于皮肤及胃肠道系统。值得注意的是, 除 HARRISON 等^[17-18] 报道的 2 例外, 大多数 CAR⁺T 细胞淋巴瘤的患者表现为相对惰性的临床病程。这类恶性肿瘤常发生于自身免疫与恶性转化的临界区, 如 KOBBE 等^[21] 报道病例中即伴有噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)。基于其增殖特性、克隆性及突变负荷特征, 这些淋巴瘤明确归类为恶性病变。

2.1 CAR-T 细胞治疗后继发 T 细胞淋巴瘤的发病机制

目前针对 CAR⁺T 细胞恶性肿瘤的分子特征研究仍有限。综观已报道的 CAR⁺T 细胞淋巴瘤的基因组学特征, 分子异常 TET2(Ten-Eleven Translocation 2) 功能缺失性改变反复出现, 7 例病例检测到该变异。

BRAUN 等^[19] 报道的病例有助于了解 CAR⁺T 细胞淋巴瘤的发病机制。该病例为 63 岁男性, MM 早期复发, 接受 Ciltacel 治疗联合 GPRC5D(G Protein-coupled Receptor, Class C, Group 5, Member D, GPR5D) × CD3 双特异性抗体 Taquetamab 治疗后 9 个月, 出现伴有皮肤及肠道侵犯的非淋巴结性外周 T 细胞淋巴瘤。通过对外周血与骨髓样本进行的纵向单细胞 RNA 测序及 T 细胞受体测序, 鉴定出两个携带 CAR 转基因的高度扩增克隆。这些扩增克隆呈现耗竭效应记忆 T 细胞的转录组特征, 地塞米松治疗(40 mg·d⁻¹ 连续 4 d) 皮肤病变完全消退, 但未能清除外周血中的 CAR-T 细胞克隆。治疗后 14 个月, 该患者一般状况严重恶化, 并出现反复呼吸道感染。外周血中持续检测到显性 CAR-T 细胞克隆增殖。患者虽已 4 个月未接受针对 MM 的特异性治疗, 但 MM 仍处于完全缓解状态。全基因组测序揭示了 3 个不同的整合位点包括 ZGPAT 基因内含子、KPNA4 基因内含子以及多梳蛋白相关非编码 RNA 区域内。通过对比治疗前后的全基因组分析, 明确显示存在 TET2 突变前体细胞的克隆性扩增。

TET2 是 CAR⁺T 细胞增殖的关键调控因子, 可抑制不受控扩增。体细胞 TET2 功能缺失会导致高龄个体出现免疫失调^[29], 据报告约 50% 血管免疫

母细胞性T细胞淋巴瘤及20%~40%非特指型外周T细胞淋巴瘤中存在该变异^[30]。既往研究证实,TET2功能破坏可促使CAR-T细胞发生抗原非依赖性克隆扩增,并增加细胞获得其他突变的易感性^[31]。在65岁以上无血液系统恶性肿瘤的健康人群中,5%~10%可观察到克隆性造血现象且常涉及TET2变异^[32]。总体而言,现有基因组学证据表明:CAR-T细胞制备过程中,预先存在的低水平TET2突变克隆性造血被捕获并转导,这一早期遗传学损伤可能最终促进淋巴瘤的发生。

TET2是意义未明的克隆性造血(CHIP)中高频突变的基因,(CHIP是一种以携带表观遗传调控基因(如DNMT3A等)突变的造血克隆随年龄增长而扩增为特征的病理状态)^[33]。在已报道的2例CAR⁺T细胞淋巴瘤病例中亦发现DNMT3A突变。CAR⁺T细胞淋巴瘤的发生可能源于CHIP相关变异,但驱动完全恶性转化可能尚需其他协同致癌事件如JAK/JAK/STAT信号通路以及DNA损伤修复调控因子(如CHK2)缺陷。JAK3突变健康人群基因组变异数据库中的出现频率约0.5%~1%,有报道带胚系JAK3V722I变异,但亦曾被报道作为获得性激活变异存在于T细胞淋巴瘤中,并在1例抗原诱导性T细胞淋巴瘤患者的胚系中被检测到^[34],继发CAR⁺T细胞淋巴瘤对托法替布靶向抑制JAK3无效^[18]。患者在启动JAK2抑制剂芦可替尼治疗后临床症状明显改善^[16]免疫组化证实JAK-STAT通路激活。对既存CHIP突变的观察,CAR⁺T细胞淋巴瘤的评估不再将插入突变视作SPM发生的主因,CAR整合位点高度异质性特征的支持这一结论。PERICA等^[16]在1例病例报道显示单等位基因CAR载体整合至TP53基因,这是目前唯一公开发表的CAR⁺T细胞淋巴瘤中整合至明确致癌基因并导致相应基因产物表达下调的病例。CAR转基因整合至TET2调控区导致其双等位基因功能破坏却未引发恶性进展的病例^[35]。需进一步研究明确特定整合事件(尤其是TP53单等位基因破坏)致癌可能性,在未出现恶性进展的CAR-T治疗患者队列中也观察到该现象^[36]。

2.2 继发T细胞淋巴瘤的诊疗策略

CAR基因插入致癌基因可导致T细胞淋巴瘤的发生。CAR⁺T细胞淋巴瘤需要与CAR⁺T细胞扩增进行区别^[13],诊断CAR⁺T细胞淋巴瘤需满足:①存在自主且不受控的T细胞增殖,并有临床表现;②证

实为克隆性T细胞扩增;③具有高突变负荷特征,表现为癌基因的功能获得性突变(GOF)和/或抑癌基因的功能缺失性改变(LOF);④与生理性扩增的CAR-T细胞相比,CAR⁺淋巴瘤若呈现异常免疫表型,可进一步支持CAR⁺T细胞淋巴瘤的诊断。

少数侵袭性CAR⁺T细胞淋巴瘤病例对多药化疗有应答,但惰性病例往往对糖皮质激素或环孢素A等免疫抑制剂治疗反应良好。MAURER等^[23]报道的2例均为惰性病程:1例面部病灶在活检后自行消退,1例颈部淋巴结病变6周后自行近完全消退且3个月内实现完全消退,2例患者均未行针对性治疗。BRAUN等^[19]报道的1例经地塞米松治疗,皮肤病变完全消退。

ALEMAN等^[20]首次报道靶向治疗有效(附录:图2),本例为51岁男性,诊断为MM,接受Ciltacel治疗后6个月,患者出现面部红斑皮损和淋巴细胞增多症。正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)显示鼻部和面颊有高代谢病灶。皮肤和骨髓活检确诊为CAR⁺双阴性(CD4⁻和CD8⁻)外周T细胞淋巴瘤。对患者进行多模态特征分析,单细胞测序提示肿瘤细胞C-C趋化因子受体4(CCR4)高表达。将上述外周T细胞淋巴瘤与皮肤T细胞淋巴瘤存档样本的单细胞转录组学进行比较,前者显示出独特的转录特征^[28],目前靶向CCR4的药物有莫格利珠单抗。对FDA批准的166种药物进行体外筛选,发现肿瘤对蒽环类药物敏感。经药物筛选后,采用莫格利珠单抗+多柔比星脂质体+吉西他滨三药联合方案。患者尝试接受聚乙二醇化干扰素α-2a联合体外光化学疗法作为维持治疗,但约2个月后因持续性血细胞减少症停止治疗。10个月后随访,患者仍维持缓解状态。分子水平数据支持将CCR4作为治疗靶点,但未经前瞻性验证,因此无法确定三药治疗方案中各种药物具体发挥的作用。CCR4有可能成为CAR相关毒性效应(包括外周T细胞淋巴瘤,尤其在皮肤受累病例中)的治疗靶点。

多模态分析对于明确继发性CAR⁺T细胞淋巴瘤的病因至关重要。已报道的病例中,尚无任何1例能提供以下3个关键时间点的全面分子特征:①单采前或单采时;②最终CAR-T细胞中;③CAR-T细胞治疗后。这一关键数据的缺失严重制约对发病机制的理解。多数医疗机构通常无法获取残留CAR-T细胞用于诊断分析,这阻碍了研究继发性CAR⁺细

胞淋巴瘤分子机制。建议基础性配套诊断项目应涵盖以下内容：基因组结构变异检测、TCR 克隆性分析、采用标准化抗体组合的全面免疫表型分析及 3 个关键时间点的整合位点分析。

综上，对于包括继发 CAR^T 细胞淋巴瘤的 CAR-T 细胞治疗后的 SPM 患者，总体原则要做到早发现、早诊断、早治疗。严格按照 FDA 最新要求 CAR-T 细胞治疗后终身随访（最少随访 15 年），随访做到规律定期复查，如 PET-CT、骨髓穿刺检查、血常规、乳酸脱氢酶、肿瘤标记物等；一旦发现 SPM 及时上报卫健委和药监部门，进行相关病理及基因检测；PET-CT 与活检进行诊断，多模态分析通过单细胞测序 RNA 和 T 细胞受体测序方法区分恶性 T 细胞和健康 T 细胞，识别出高表达的靶点，并通过流式细胞术验证及其他促进细胞存活的细胞因子和受体，再根据体外药物筛选、基于生化指标与影像学的疗效评估选择合适的药物，可选择多药联合治疗缓解后行异基因造血干细胞移植，依据基因组、表型和功能特征制定的精准治疗方案可成为有效的治疗策略。

2.3 继发 T 细胞淋巴瘤的风险防控

CAR^T 细胞淋巴瘤较为罕见，多数患者并无明显肿块或影像学异常表现。因此，临床医生在遇到无法解释的 T 细胞浸润症状如皮肤病变及腹泻时，及时识别并将临床诊疗思维扩大至 CAR^T 细胞淋巴瘤，对于确保 CAR^T 细胞淋巴瘤的早期干预与及时诊疗至关重要。

CAR^T 细胞淋巴瘤的发生，对 CAR-T 治疗前的风险分层体系提出了新的要求。CAR-T 治疗前进行 CHIP 筛查的是否可行值得讨论。理论上可通过筛查识别高风险个体，但有可能约 10% 的患者被排除在治疗之外^[37]。另一考量在于是否应在 CAR-T 输入前实施整合位点分析。系统收集更多病例有助于建立分子风险模型。对于已发生 CAR^T 细胞淋巴瘤的患者，应探索个性化治疗策略如体外药物筛选，基于恶性克隆的特异性脆弱点实施精准干预。鉴于高剂量马法兰联合自体干细胞移植的治疗方案会显著增加 MM 的突变负荷，因此将 CAR-T 细胞治疗前移作为一线治疗，或可降低表达 CAR^T 继发性 T 细胞淋巴瘤发生风险^[27]。此外，CAR^T 细胞恶性肿瘤在特异性 T 细胞衔接器治疗后发生的现象值得关注。

3 小结

在评估 CAR-T 细胞治疗相关 SPM 如继发性淋

巴瘤风险时，应将其置于患者 5 年生存率这一背景下综合考量。CAR-T 细胞疗法的获益仍显著超越其潜在风险，按照 FDA 要求对所有接受 CAR-T 细胞治疗的患者实施对 T 细胞淋巴瘤的终身监测。

未来，建议从以下几方面改善 CAR-T 细胞治疗继发 T 细胞淋巴瘤诊疗策略：阐明继发实体瘤与髓系恶性肿瘤的分子机制；探索克隆性造血相关突变的检测价值，并评估对既存克隆进行纵向监测的临床效益；整合分子特征构建风险评分体系，用于识别继发恶性肿瘤高危患者；建立登记系统以比较 CAR-T 治疗与其他非细胞疗法幸存者的 SPM 流行病学特征；鉴定基因组安全靶点并通过靶向转导技术最大限度降低插入突变风险；一旦患者怀疑为 CAR-T 细胞治疗后继发 T 细胞淋巴瘤，多模态分析明确继发性 CAR^T 细胞淋巴瘤的起源，PET-CT 与活检进行诊断，单细胞测序 RNA 和 T 细胞受体测序方法区分恶性 T 细胞和健康 T 细胞，识别出高表达的靶点，并通过流式细胞术验证及其他促进细胞存活的细胞因子和受体，再根据体外药物筛选、基于生化指标与影像学的疗效评估选择合适的药物，依据基因组、表型和功能特征制定的精准治疗方案可成为有效的治疗策略。

附录(图 1~2, 表 1)

本文补充数据可在线查阅：<https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20250666>。

参考文献

- BAKER DJ, ARANY Z, BAUR JA, et al. CAR-T Therapy beyond Cancer: the Evolution of Living Drug[J]. Nature, 2023, 619(7971): 707–715.
- FURLOW B. FDA Investigates Risk of Secondary Lymphomas after CAR-T Immunotherapy[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(1): 21.
- LEVINE BL, PASQUINI MC, CONNOLLY JE, et al. Unanswered Questions Following Reports of Secondary Malignancies after Car-T Cell Therapy[J]. Nat Med, 2024, 30(2): 338–341.
- BAKER DJ, LEVINE BL, JUNE CH. Assessing the Oncogenic Risk: the Long-Term Safety of Autologous Chimeric Antigen Receptor T Cells[J]. Lancet, 2025, 405(10480): 751–754.
- Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) for CAR-T Cells in the Treatment of Hematological Malignancies 2024(CSCO CAR-T 细胞治疗恶性血液病指南 2024)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024.
- LABANIEH L, MACKALL CL. CAR Immune Cells: Design Principles, Resistance and the Next Generation[J]. Nature, 2023, 614(7949): 635–648.
- CHIESA R, GEORGIADIS C, SYED F, et al. Base-Edited CAR7 T

- Cells for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(10): 899–910.
- [8] 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.
- [9] STORGARD R, REJESKI K, PERALES MA, et al. T-Cell Malignant Neoplasms after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(6): 826–828.
- [10] HAMILTON MP, SUGIO T, NOORDENBOS T, et al. Risk of Second Tumors and T-Cell Lymphoma after CAR T-Cell Therapy[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(22): 2047–2060.
- [11] DULERY R, GUIRAUD V, CHOQUET S, et al. T Cell Malignancies after CAR-T Cell Therapy in the Descar-T Registry[J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1130–1133.
- [12] LAMBLE 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 Adv*, 2024, 8(13): 3544–3548.
- [13] REJESKI K, HILL JA, DAHIYA S, et al. Noncanonical and Mortality-Defining Toxicities of CAR T Cell Therapy[J]. *Nat Med*, 2025, 31(7): 2132–2146.
- [14] OZDEMIRLI M, LOUGHNEY TM, DENIZ E, et al. Indolent CD4⁺ CAR T-Cell Lymphoma after Cilta-Cel CAR T-Cell Therapy[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(22): 2074–2082.
- [15] 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(Suppl 1): 4846.
- [16] PERICA K, JAIN N, SCORDO M, et al. CD4⁺ T-Cell Lymphoma Harboring a Chimeric Antigen Receptor Integration in TP53[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(6): 577–583.
- [17] HARRISON SJ, NGUYEN T, RAHMAN M, et al. CAR⁺ T-Cell Lymphoma Post Ciltacabtagene Autoleucel Therapy for Relapsed Refractory Multiple Myeloma[J]. *Blood Adv*, 2023, 142(Suppl 1): 6939.
- [18] HARRISON SJ, TOUZEAU C, KINT N, et al. CAR⁺-T-Cell Lymphoma after Cilta-cel Therapy for Relapsed or Refractory Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(7): 677–685.
- [19] 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]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1145–1153.
- [20] ALEMAN A, VAN OEKELEN O, MELNEKOFF DT, et al. Targeted Therapy of CAR⁺T-Cell Lymphoma after Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(8): 823–825.
- [21] KOBBE G, BRÜGGEMANN M, BAERMANN BN, et al. Aggressive Lymphoma after CD19 Car T-Cell Therapy[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(13): 1217–1226.
- [22] 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.
- [23] MAURER K, WEIR JA, NAGLER A, et al. A Clonally Expanded Nodal T-Cell Population Diagnosed as T-Cell Lymphoma after CAR-T Therapy[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7462.
- [24] GODFREY J, QUERFELD C, SONG J. Risk of Second Tumors and T-Cell Lymphoma after CAR T-Cell Therapy[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(9): 869–870.
- [25] GHILARDI G, FRAIETTA JA, GERSON JN, et al. T Cell Lymphoma and Secondary Primary Malignancy Risk after Commercial CAR T Cell Therapy[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 984–989.
- [26] LI P, YU WJ, ZHOU LL, et al. C-CAR039, a Novel Anti-CD20/CD19 Bi-Specific CAR T-Cell Therapy Shows Deep and Durable Clinical Benefits in Patients with Relapsed or Refractory (r/r) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) in Long Term Follow up[J]. *Blood*, 2023, 142 (Suppl 1): 1025.
- [27] SAMUR MK, RONCADOR M, AKTAS SAMUR A, et al. High-Dose Melphalan Treatment Significantly Increases Mutational Burden at Relapse in Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2023, 141(14): 1724–1736.
- [28] SATO T, COLER-REILLY ALG, YAGISHITA N, et al. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(6): 529–538.
- [29] KIRSCHNER K, KUSNE Y, CARGO C, et al. Clonal Haematopoiesis to Clonal Cytopenias: Unravelling Disease Evolution over Time[J]. *Lancet Haematol*, 2025, 12(8): e650–e661.
- [30] DOBAY MP, LEMONNIER F, MISSIAGLIA E, et al. Integrative Clinicopathological and Molecular Analyses of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma and Other Nodal Lymphomas of Follicular Helper T-Cell Origin[J]. *Haematologica*, 2017, 102(4): e148–e151.
- [31] JAIN N, ZHAO Z, FEUCHT J, et al. TET2 Guards against Unchecked Batf3-Induced CAR T Cell Expansion[J]. *Nature*, 2023, 615(7951): 315–322.
- [32] JAISWAL S, FONTANILLAS P, FLANNICK J, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26): 2488–2498.
- [33] BUSCARLET M, PROVOST S, ZADA YF, et al. DNMT3A and TET2 Dominate Clonal Hematopoiesis and Demonstrate Benign Phenotypes and Different Genetic Predispositions[J]. *Blood*, 2017, 130(6): 753–762.
- [34] BLOMBERY P, THOMPSON ER, JONES K, et al. Whole Exome Sequencing Reveals Activating JAK1 and STAT3 Mutations in Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma Anaplastic Large Cell Lymphoma[J]. *Haematologica*, 2016, 101(9): e387–e390.
- [35] 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.
- [36] NOBLES CL, SHERRILL-MIX S, EVERETT JK, et al. CD19-Targeting CAR T Cell Immunotherapy Outcomes Correlate with Genomic Modification by Vector Integration[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(2): 673–685.
- [37] PÉREZ GA, PELLÍN JC, PALOMO L, et al. Prevalence, Dynamics and Clinical Significance of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) in Newly Diagnosed Cancer Patients[J]. *Blood*, 2023, 142 (Suppl 1): 5593.

(收稿日期：2025-09-17 编辑：徐璐雨)