

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

GIOVANNA RIBEIRO DE MELLO  
MARIA EDUARDA DA SILVA  
IZABELLY REGINA AGUIAR DA SILVA

**AVANÇO NA TERAPIA DE CÉLULAS CAR T FRENTE  
AO LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

RECIFE/2023

GIOVANNA RIBEIRO DE MELLO  
MARIA EDUARDA DA SILVA  
IZABELLY REGINA AGUIAR DA SILVA

**AVANÇO NA TERAPIA DE CÉLULAS CAR T FRENTE  
AO LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em  
Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro -  
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão  
do curso.

Professor Orientador: Dr. Andriu dos Santos  
Catena

RECIFE 2023

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

M527a Mello, Giovanna Ribeiro de.  
Avanço na terapia de células CAR T frente ao linfoma difuso de grandes  
células B: uma revisão integrativa/ Giovanna Ribeiro de Mello; Maria  
Eduarda da Silva; Izabelly Regina Aguiar da Silva. - Recife: O Autor, 2023.  
28 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2023.

Inclui Referências.

1. Linfoma difuso de grandes B. 2. CAR-T. 3. Eficácia. I. Silva, Maria  
Eduarda da. II. Silva, Izabelly Regina Aguiar da. III. Centro Universitário  
Brasileiro. - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615-071

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos este trabalho primordialmente a Deus, por ter sido nossa base em momentos de dificuldade, e por nos instruir e guiar em nossos sonhos.

as nossas famílias por todo apoio ao longo dos anos de curso, e por todo ensinamento para que chegássemos aonde estamos hoje.

Ao nosso orientador Dr. Andriu dos Santos Catena, por toda paciência, dedicação e disponibilidade a nossa equipe durante o andamento do projeto

Aos nossos colegas de curso, que nos apoiaram a vencer cada obstáculo.

## RESUMO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é designado a um câncer agressivo e de rápido crescimento do sistema linfático, que acomete os linfócitos B. É considerado o subtipo de neoplasia de maior prevalência entre os linfomas de não Hodgking, podendo ocorrer em qualquer faixa etária sendo mais comum em pacientes acima de 60 anos. Pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais tendem a ser recidivos ou refratários e sem bons prognósticos futuros. Devido a isso, nota-se uma carência de terapias voltadas para pacientes com maior resistência aos tratamentos já disponíveis. A terapia de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) corresponde a modificação genética dos linfócitos T autólogos que é redirecionado a um antígeno alvo específico, como o CD19, que está presente em linfócitos B. O objetivo do estudo foi analisar a eficácia da terapia de células CAR-T em pacientes com LDGCB. A busca na literatura foi feita através do National library of medicine (PUBMED), e foram selecionados 13 materiais que foram submetidos aos resultados e discussão. A partir das pesquisas realizadas, constatou-se que a terapia de células CAR-T possui resultados clínicos significativos e segurança gerenciável, tendo um potencialmente ser uma abordagem curativa futuramente. Conclui-se que a terapia CAR-T é considerada eficaz e promissora frente ao LDGCB e perfil de segurança gerenciável da síndrome de liberação de citocinas (SLC) e neurotoxicidade. Destaca-se a necessidade continuar pesquisas que visam a acessibilidade econômica do tratamento futuramente, para que esteja disponível a aqueles que necessitam.

**Palavra-chave:** linfoma difuso de grandes B; CAR-T; eficácia.

## ABSTRACT

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is an aggressive and rapidly growing cancer of the lymphatic system, which affects B lymphocytes. It is considered the most prevalent subtype of neoplasia among non-Hodgkin's lymphomas, and can occur in any age group, being more common in patients over 60 years of age. Patients who do not respond to conventional treatments tend to be relapsed or refractory and without good future prognoses. Due to this, there is a lack of therapies aimed at patients with greater resistance to treatments already available. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy corresponds to the genetic modification of autologous T lymphocytes that is redirected to a specific target antigen, such as CD19, which is present on B lymphocytes. The objective of the study was to analyze the effectiveness of CAR-T cell therapy in patients with DLBCL. The literature search was carried out through the National library of medicine (PUBMED), and 13 materials were selected and submitted for results and discussion. From the research carried out, it was found that CAR-T cell therapy has significant clinical results and manageable safety, potentially being a curative approach in the future. It is concluded that CAR-T therapy is considered effective and promising in the face of DLBCL and a manageable safety profile of cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity. We highlight the need to continue research aimed at the economic accessibility of the treatment in the future, so that it is available to those who need it.

**Keywords:** diffuse large B cell lymphoma; CAR-T; efficacy.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AXI-CEL- Tratamento de segunda linha para linfoma difuso de grandes células B

ACT- Transferência de células adotivas

CAR- Receptor quimérico de antígeno

CD10- Antígeno leucocitário da leucemia linfoblástica aguda

CD19- Fenotipagem para linfócitos B

CD20- Marcador isolado de linfócitos B

DATASUS- Departamento de informática do sistema de saúde

INCA- Instituto nacional do câncer

LDGCB- Linfoma difuso de grande célula B

LNH- Linfoma não Hodgkin

MUM1- Oncogene de mieloma múltiplo

R-CHOP- Protocolo de esquema terapêutico que pode ser realizado para tratar alguns linfomas não Hodgkin

R/R- Refratário e recidivante

SLC/SRC- Síndrome de liberação de citocinas

TACT- Transplante autólogo de células tronco

TCR- Receptor de células T

VL- Cadeia leve

VH- Cadeia Pesada



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
2.1 Objetivo geral .....	10
2.2 Objetivos específicos .....	10
<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 LINFOMA .....</b>	<b>10</b>
3.1.1 Definição e classificação do linfoma .....	10
3.1.3 Linfoma difuso de grandes células B.....	11
3.1.4 Epidemiologia .....	12
3.1.6 Tendência ao cenário refratário e recidivo .....	13
<b>3.2 TERAPIA DE CÉLULAS CAR T.....</b>	<b>14</b>
3.2.1 Desenvolvimento .....	14
3.2.2 Formação do CAR.....	15
3.2.3 Gerações do CAR.....	16
3.2.4 Produtos e testes clínicos.....	18
3.2.5 Fatores de risco associados.....	18
<b>4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....</b>	<b>19</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>27</b>
<b>7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>28</b>



## INTRODUÇÃO

O linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) é um termo designado a um câncer agressivo do sistema linfático, possui alta heterogeneidade em aspectos clínicos, morfológicos e moleculares, e também é o subtipo de neoplasia mais comum do linfoma de não Hodgkin (NHL) (ERNST *et al.*, 2021). O NHL é responsável por 90% dos linfomas, com incidência de mortalidade de 2,5 por 100.000 no mundo, com média de 14.418 casos por ano (SALVARO *et al.*, 2021). Já o LDGCB varia de 2,3 a 13,8 casos por 100.000 pacientes ao ano, ao longo de 5 anos no mundo (GARG *et al.*, 2022).

Dentre as terapias disponíveis, protocolo de quimioterapia R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) é o tratamento de primeira linha com maior taxa de cura para os portadores de DLBCL, cerca de 60% dos casos são curativos, entretanto, pacientes que não respondem à primeira linha de tratamento podem se enquadrar em um cenário refratário ou recidivo que ocasiona em resultados inferiores de tratamento (HARRINGTON *et al.*, 2021).

Ao passo em que a maioria dos pacientes respondem bem ao tratamento de primeira linha, cerca de 30% a 40% dos portadores de DLBCL sofrem recaída e 10% passam a ser refratários após a quimioterapia R-CHOP. O tratamento de segunda linha consiste, na maioria das vezes, em quimioterapia de resgate, destes, 50% obtêm uma resposta. Os 50% que não respondem são elegíveis ao transplante autólogo de células tronco (TACT) mas ainda assim, não tem um bom prognóstico, pois 30% a 40% dos pacientes não progridem nos 3 anos pós transplante. A sobrevida dos recidivos e refratários é de até no máximo 12 meses segundo (ERNST *et al.*, 2021), (HARRIS, PATEL, MARTIN, 2020).

Tratamentos de primeira linha a base de antraciclina como R-CHOP possuem maiores respostas curativas, mas em pacientes refratários e recaídos (R/R) as previsões são negativas, pois apenas 26% dos pacientes respondem a mais quimioterapia, isso porque provavelmente obtiveram mutações detectáveis ou de modo que a quimioterapia citotóxica junto a terapia de anticorpos monoclonais não permite que a malignidade escape da morte celular. Dito isso, a terapia a base de células CAR T é uma nova opção aos pacientes refratários e recidivos que possuem resistência aos tratamentos convencionais, tendo como ponto de vista, a emergência de bons tratamentos de II e III linha voltados aos pacientes de DLBCL (R/R) (OLUWOLE, 2021).

O linfoma difuso de grandes células B recidivo e refratário tem um prognóstico extremamente ruim, e os esforços para desenvolver novas terapias para esses pacientes falharam por quase 40 anos. A partir disso, notou-se a necessidade de criar tratamentos voltados aos pacientes com maior resistência aos tratamentos padrão ouro. A terapia de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) trouxe consigo uma opção revolucionária para pacientes com o câncer mais avançados e sem respostas aos tratamentos anteriores (NAIR *et al.*, 2019).

A terapia de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) corresponde aos linfócitos T do próprio paciente, que através de engenharia genética, modifica as células para expressar em sua superfície a proteína CAR e reconhecer antígenos alvo específicos, como por exemplo, o CD19, que está presente na maioria dos linfócitos B (ÁLVARO *et al.*, 2021).

Nesse contexto, o presente estudo pretende analisar os mecanismos terapêuticos utilizados na terapia de células CAR T assim como sua eficácia e seus efeitos, permitindo assim, compreender o uso da terapia como um novo método no cenário emergente no qual os pacientes R/R se encontram.

## **OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar a eficácia da terapia CAR-T em pacientes com Linfoma Difuso de Células B.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a segurança da terapia CAR-T em pacientes com LDGCB;
- Evidenciar os efeitos colaterais no uso da terapia CAR-T.
- Pontuar perspectivas futuras da terapia.

## REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 LINFOMA

#### 3.1.1 Definição e classificação do linfoma

Linfomas são um conjunto diversificado de doenças malignas clonais resultantes de mutações somáticas em linfócitos progenitores. Essas mutações podem levar à expressão de características fenotípicas de células B, T ou células natural killer, que são identificadas através de técnicas de imunofenotipagem e análise de rearranjo genético (FOON; FISHER, 2001).

Quando esses linfomas têm origem nos linfonodos, são chamados de linfomas ganglionares ou linfonodais. No entanto, ocasionalmente, eles podem surgir em tecidos linfoides extranodais, como no trato gastrointestinal, ossos, testículos, cérebro, entre outros, sendo então classificados como linfomas extranodais (ARAÚJO et al., 2018).

Os linfomas podem ser classificados como Doença de Hodgkin ou não-Hodgkin. A Doença de Hodgkin é caracterizada pela presença de células gigantes multinucleadas chamadas células de Reed-Sternberg (FOON and FISHER, 2001). As demais neoplasias do sistema linfóide são agrupadas como linfomas não-Hodgkin (VAN DER WAAL et al., 2005).

O Linfoma de Hodgkin e o Linfoma não Hodgkin (LNH) são tipos de câncer que afetam o sistema linfático, uma parte crucial do sistema imunológico. Essas condições ocorrem devido a mutações nas células linfócitas B, T ou células NK, levando ao crescimento desordenado e à transformação em células malignas. Compreender essas alterações é crucial para a detecção precoce e intervenção eficaz, uma vez que os primeiros sinais e sintomas do Linfoma de Hodgkin geralmente estão relacionados a essas mudanças (VAN DER WAAL et al., 2005).

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) constituem um grupo diversificado de neoplasias que se originam no tecido linfóide, apresentando uma variedade de subtipos histológicos e manifestações clínicas distintas (Mota, 2006).

Essa condição tende a afetar predominantemente pessoas de idade avançada e do sexo masculino. Em contraste com o linfoma de Hodgkin, os LNH têm uma tendência a se manifestar em locais fora dos nódulos linfáticos, como o estômago, pele, pescoço, sistema nervoso central, glândulas salivares, órbitas e cavidade oral (OTTER et al., 1989).

### **3.1.3 Linfoma difuso de grandes células B**

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) representa o subtipo histológico mais prevalente entre os linfomas não-Hodgkin (LNH)(CAMPO et al., 2011). Embora seja mais comum em pessoas mais velhas, com uma média de idade de 64 anos, o LDGCB pode ocorrer em qualquer faixa etária (SWERDLOW et al., 2008), com uma ligeira predominância em homens. Em crianças com menos de 14 anos, esse tipo de linfoma compreende aproximadamente 20% dos casos de linfoma não Hodgkin, enquanto em adolescentes de 15 a 19 anos, ele representa até 37% dos casos (MILES et al., 2012). O LDGCB engloba uma diversidade de entidades distintas, com características notáveis em termos de morfologia, fenótipo, patogênese molecular e comportamento clínico (SWERDLOW; CAMPO et al., 2016).

O LDGCB tem origem a partir de células B maduras em diferentes estágios de diferenciação, sendo que várias mutações genéticas desencadeiam alterações nessas células B, modificando a expressão de genes e promovendo uma transformação neoplásica (GUILHERME et al., 2008). Esse tipo de linfoma é considerado agressivo, manifestando-se em locais nodais e extranodais. Geralmente, ele se inicia como uma massa que cresce rapidamente em diversos órgãos, como intestinos, ossos, cérebro, medula espinhal e linfonodos. Devido à sua rápida progressão, o LDGCB pode levar à morte em questão de semanas ou meses se não for tratado imediatamente. No entanto, quando tratado adequadamente, há uma resposta favorável, com aproximadamente 50% de chances de cura (SWERDLOW et al., 2008).

A classificação dos linfomas difusos de grandes células B (LDGCB) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) compreende uma variedade de subgrupos e subtipos. O LDGCB inclui a variante morfológica principal denominada "Linfoma difuso de grandes células B NOS" (Não Outra Especificação), que representa a forma mais comum deste linfoma. Além disso, existem variantes morfológicas comuns, como a centroblastica, imunoblastica, anaplásica e outras variantes morfológicas raras (MAIA, 2017).

A classificação também considera subgrupos moleculares dentro do LDGCB, incluindo o grupo das células do centro germinativo (GCB) e o grupo das células B ativadas (Nagib) (MAIA, 2017).

Outra categoria abrange os "Linfomas de células B de alto grau," que incluem linfomas com rearranjos nos genes MYC e BCL2 e/ou BCL6, bem como os linfomas de células B de alto grau, NOS (Não Outra Especificação) (MAIA, 2017).

Por fim, há uma categoria de "Linfomas de células B, inclassificáveis, com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Hodgkin clássico," que engloba casos que apresentam características que não se encaixam claramente em nenhum dos subtipos específicos, mas que demonstram semelhanças com o linfoma de Hodgkin clássico e o LDGCB (MAIA, 2017).

De acordo com a resolução nº78, de 29 de abril de 2002 do Conselho Federal de Biomedicina, O profissional biomédico habilitado hematologia possui papel importante nas análises pré e pós-transfusionais, podendo realizar análises para o diagnóstico clínico de doenças hematológicas, bem como no desenvolvimento de pesquisas (CRBM 3).

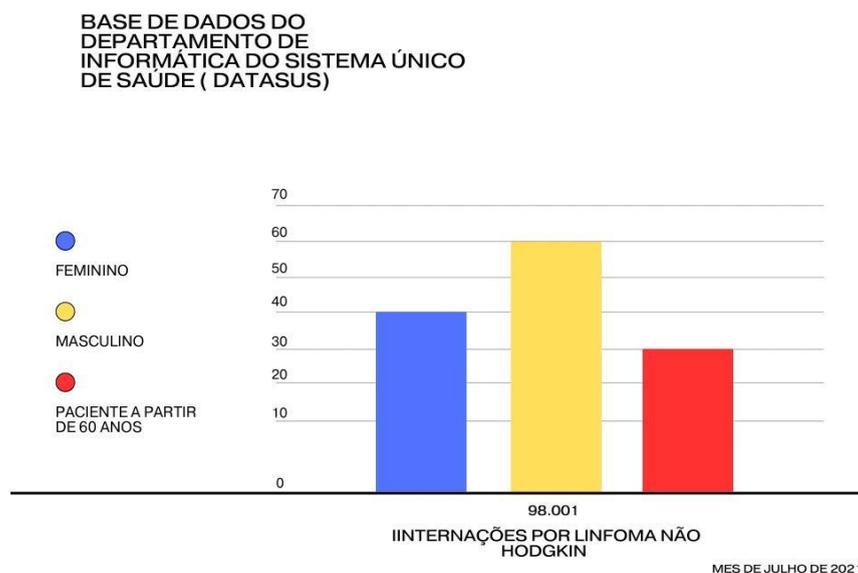
### **3.1.4 Epidemiologia**

O LDGCB representa 30% dos linfomas não Hodgkin e os números de casos só aumentam, tendo também uma ligação com a idade do paciente. A taxa de incidência aumenta 10 vezes, passando a ter 40 casos a cada 100 mil indivíduos na faixa etária dos 60 anos. Mais de 150.000 casos são ocorridos ao ano no mundo, geralmente o diagnóstico é feito quando já se está numa fase muito avançada, porém 60% conseguem a cura com tratamento quimioterápico (PORTARIA Nº 956, 2014).

Estima-se que mais de 500.000 novos casos de linfoma ocorrem em todo o mundo a cada ano. Segundo o Instituto Nacional do Câncer, INCA, o linfoma não Hodgkin é o oitavo câncer mais comum no Brasil. O número de novos casos em 2020 é estimado em 5,37 casos por 100.000 habitantes no Brasil e 1,10 casos por 100.000 habitantes para linfoma de Hodgkin (ORLANDO,2019).

Segundo uma pesquisa feita através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), cerca de 98.001 internações foram feitas com o caso de linfoma não Hodgkin, 41% dessas internações foram pacientes do sexo feminino, 59% do sexo masculino (BASSANI, CHUSTER, CONSONI, 2021).

**Figura 1-** internações por linfoma não Hodgkin



Fonte: (DATASUS, 2021).

### 3.1.6 Tendência ao cenário refratário e recidivo

Sendo um câncer agressivo, em cerca de 30% a 40% das pessoas com linfoma difuso de grande célula B (LDGCB), tendem a ter recaídas, cerca de 10% são refratários do tratamento de primeira linha, que geralmente é usado o tratamento através do protocolo da quimioterapia (R-CHOP). Em relação ao tratamento de segunda linha é usado o método de transplante autólogo de células-tronco (TACT), e com esse procedimento cerca de 50% tiveram recaída, tendo em vista o quanto é propício o cenário R/R acontecer (ERNST *et al*, 2021).

A imunoquimioterapia em seguida de quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco é a terapia padrão de segunda linha para pacientes com linfoma de grandes células B recidivante/difuso refratário após R-CHOP. Resultados após imunoquimioterapia de segunda linha em pacientes com linfomas agressivos de células B que recidivam ou são resistentes a regimes intensivos de imunoquimioterapia de primeira linha (AYRES *et al*, 2020).

Aproximadamente 30% não respondem ou apresentam recaída, o que é considerado LDGCB recidivante/refratário (R/R). A terapia de segunda linha foi a quimioterapia de alta dose seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (auto-HSCT) (XIAO, LI, MIAO, 2017).

## **3.2 TERAPIA DE CÉLULAS CAR T**

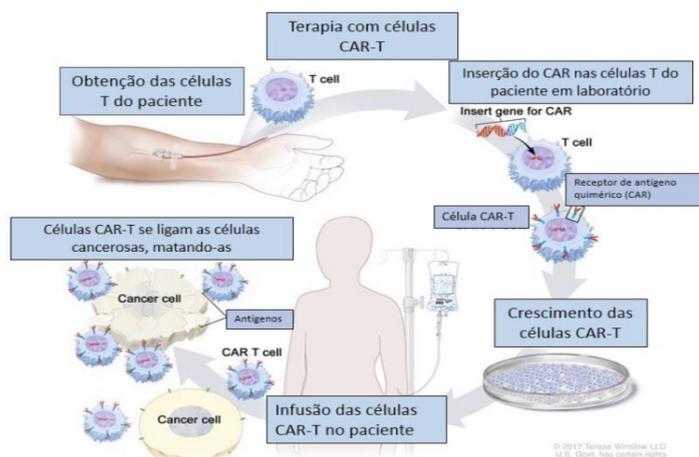
### **3.2.1 Desenvolvimento**

A imunoterapia do câncer é uma abordagem terapêutica que realiza extensas pesquisas desde a década de 60. Seu principal objetivo são métodos que visam redirecionar as células efectoras presentes no sistema imunológico para combater as células tumorais. No final da década de 80 houve os primeiros andamentos do transplante adotiva de células T (ACT) que permitiu que os linfócitos T fossem redirecionados para um alvo específico por meio de receptores de antígeno quimérico (CAR). Em 1993 o CAR teve seu primeiro design publicado pelo imunologista *Zelig Eshhar* (BOURBON, GHESQUIÈRES, BACHY, 2021).

Com o avanço da tecnologia laboratorial de engenharia genética, novas estratégias vêm sendo utilizados para aprimorar a potência da terapia (BOURBON, GHESQUIÈRES, BACHY, 2021).

A terapia de células CAR T é uma abordagem de transferência de células adotivas (ACT), que utiliza as células T do paciente e modifica geneticamente para expressar o receptor de antígeno quimérico (CAR), uma proteína sintética que redireciona a célula T contra um antígeno alvo presente no tumor (NAIR, NEELAPU, 2018).

**Figura 2-** processo do tratamento da terapia CAR T



Fonte: (adaptado de *national cancer institute*, 2018).

A produção de um fármaco a base de células CAR T se inicia na técnica de extração sanguínea dos leucócitos, conhecido por leucoaférese, que visa obter as células mononucleares do sangue periférico (PBMC's). O gene CAR alvo é transduzido por meio de um vetor lentiviral, permitindo que as partículas virais introduzam o material genético dentro da célula alvo. Após a expressão do CAR nas células T autólogas, as células são expandidas ( $2 \times 10^6/\text{kg}$ ) sendo considerado uma expansão acima da dose alvo. O paciente recebe células T enriquecidas e ativadas em um centro de instalação corporativa centralizado que segue as boas práticas de fabricação atuais (cGMP), junto a uma combinação de anticorpos anti-CD3 e/ou CD28 podendo ter mais ou menos citocinas estimulantes (DENLINGER, BOND, JAGLOWSKY, 2022).

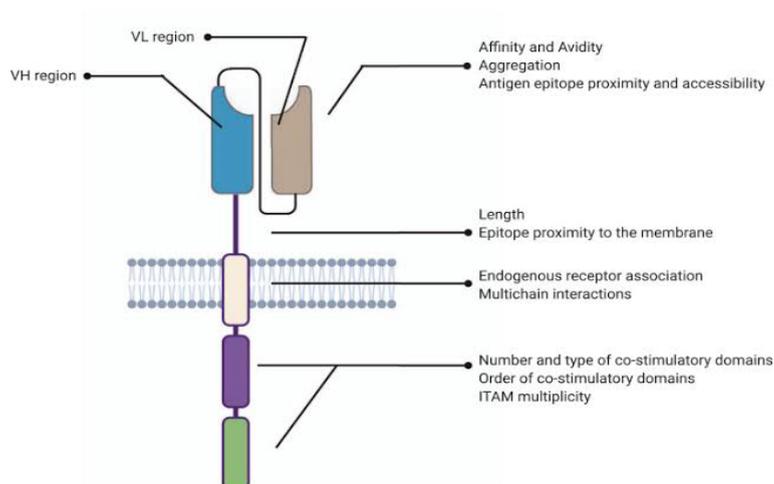
Após a construção do receptor de antígeno quimérico e sua inserção nas células T, o fármaco passa pela etapa de criopreservação seguida de um alto controle de qualidade antes do envio ao hospital solicitante (DENLINGER, BOND, JAGLOWSKY, 2022).

O profissional biomédico possui a pesquisa científica como um dos principais propósitos desde seu surgimento em 1966. Até o presente momento a biomedicina pode atuar em amplas áreas da pesquisa científica. De acordo com a resolução nº 78 de abril de 2002, biomédico habilitado em docência e pesquisador (patologista), podem atuar por meio de abordagens diagnósticas e terapias em doenças humanas e/ou modelos experimentais, investigam possíveis biomarcadores em doenças humanas, além de agentes anti-tumorais (CRBM 1).

### 3.2.2 Formação do CAR

Os receptores quiméricos de antígeno (CARs) são receptores sintéticos direcionados às células T para reconhecer um ligante alvo na superfície das células tumorais. O design modular do CAR possui componentes importantes para que a célula que foi modificada geneticamente desempenhe suas respectivas funções. Os 4 elementos principais conferem ao domínio de ligação ao antígeno, uma dobradiça, um domínio transmembrana e um ou mais domínios de sinalização intracelular (RAFIC, HACKETT, BRENTJEANS, 2020).

**Figura 3- Estrutura do CAR**



Fonte: (revista e Biomedicine, 2020).

O fragmento variável de cadeia única é o domínio de ligação ao antígeno mais frequentemente usado, atua principalmente na especificidade ao antígeno alvo. Caracteriza-se por ser uma molécula derivada de regiões de cadeias leves (VL) e cadeias pesadas (VH) de anticorpos monoclonais de um ligante flexível. Suas principais funções referem-se não apenas ao reconhecimento de antígenos em células tumorais pelo epítipo alvo, como também induzir a sinalização do CAR e ativação dos linfócitos T. A afinidade do domínio de ligação ao antígeno é um parâmetro crucial, pois afeta significativamente no desempenho do CAR, e deve ser alta, mas não o suficiente para causar a morte induzida por ativação dos linfócitos que expressam CAR e estimular toxicidades (STERNER R.C, STERNER RM., 2021).

A região de dobradiça é caracterizada pela parte estrutural extracelular que amplia as unidades de ligação do domínio transmembrana. A função da dobradiça é atribuir flexibilidade para ultrapassar o obstáculo estético, permitindo um comprimento suficiente que possibilite o acesso ao antígeno alvo. É importante destacar que as disparidades na composição e no comprimento da dobradiça podem afetar na expressão do CAR em aspectos como a flexibilidade, sinalização, as forças de saída de ativação e reconhecimento do epítipo (STERNER R.C, STERNER RM., 2021) ; (RAFIC, HACKETT, BRENTJEANS, 2020) ; (GUEDAN., et al, 2018).

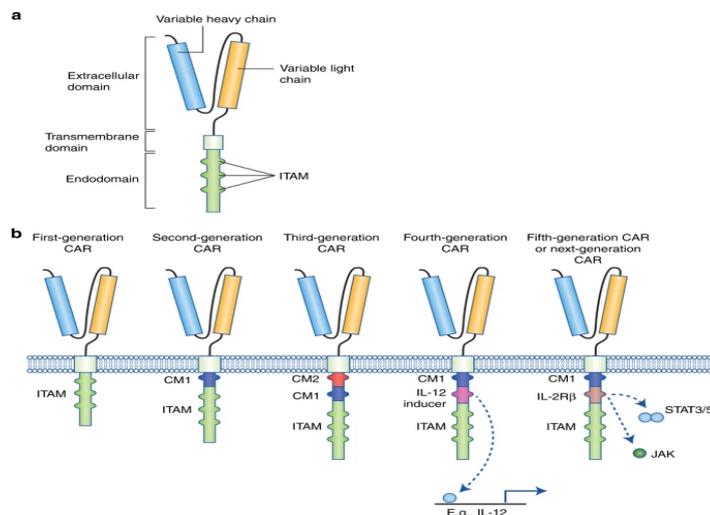
O domínio de transmembrana é considerado um requisito estrutural que é fundamental para ancorar o CAR na membrana da célula T. São geralmente derivados de moléculas que regulam a função das células T como CD3 $\zeta$ , CD4, CD8 $\alpha$  e CD28. O domínio de transmembrana selecionado pode influenciar na função e estabilidade CAR, sendo o CD3 $\zeta$  e CD28 os mais utilizados e que possuem maiores estabilidades (STERNER R.C, STERNER RM., 2021) ; (RAFIC, HACKETT, BRENTJEANS, 2020) ; (GUEDAN., et al, 2018).

O domínio de sinalização intracelular consiste no domínio de cadeia CD3 $\zeta$ , que é responsável por realizar o processo de ativação das células T após o envolvimento do antígeno. A inclusão dos domínios co-estimulatórios adjunto ao domínio de cadeia CD3 $\zeta$  como CD28 e/ou 4-1BB (CD137) mostraram-se benéficos, pois melhoram a proliferação, a secreção de citocinas, a resistência à apoptose e a persistência in vivo (LABANIEH, MAJZNER, MACKALL., 2018) ; (HARTMANN., et al 2017).

### 3.2.3 Gerações do CAR

O desenvolvimento do CAR se iniciou nas últimas três décadas e passou por um progresso gradual chegando a cinco gerações de CAR existentes baseadas na estrutura e composição de endodomínio (TOKAREW *et al*, 2019).

**Figura 4- Gerações do CAR**



Fonte: (*British Journal of Cancer*, 2019).

Os CARs de primeira geração são formados por um único domínio intracelular derivado de CD3 $\zeta$ . Os testes iniciais com CARs de primeira geração relataram baixa citotoxicidade e proliferação em razão da ausência de sinalização coestimulatória como (CD27, CD28, CD134, CD137 ou 4-1BB) e citocina como interleucina (IL) -2. (TOKAREW *et al*, 2019).

Os CARs de segunda geração possuem uma molécula coestimulatória (CM) 1 que fornece a ativação e morte de células T *in vitro*, além de favorecer a morte efetiva de tumores *in vivo* e a persistência das células T. Outros domínios de coestimulação também relatam benefícios *in vivo* similares à função e persistência das células T (ABATE-DAGA, DÁVILA, 2016).

Os CARs de terceira geração vieram com o objetivo de aumentar a eficácia da terapia em relação as gerações anteriores. A terceira geração possui dois domínios coestimulatórios complementares que possuem atributos diferentes, mas que podem se complementar nos aspectos de expansão, ativação e persistência das células T (TOMASIK, JASINSKI, BASAK, 2022).

Os CARs de quarta geração foram baseados em CARs de segunda geração que foi incluído a interleucina IL-12. Essas células foram nomeadas como células T redirecionadas para matança universal mediada por citocinas (TRUCKs). A ativação desses CARs propicia a secreção e a produção da citocina desejada auxiliando na morte tumoral por meio dos vários mecanismos sinérgicos como exocitose ou receptores de ligante-morte da morte (Fas-FasL) (TOKAREW *et al*, 2019).

Os CARs quinta geração também foi baseada na segunda geração de CARs, que expressam domínios intracelulares de receptores de citocina que são responsáveis por fornecerem a sinalização JAK-STAK. Desse modo, os CARs de quinta geração conseguem mandar todos os três sinais de ativação: (1) envolvimento do receptor de células T (TCR); (2) envolvimento de citocinas; (3) e efeitos antitumorais em líquidos e tumores sólidos, em relação aos CARs de segunda geração (BROOKENS., POSEY, 2023).

### **3.2.4 Produtos e testes clínicos**

Devido a carência de tratamentos eficazes para pacientes com DLBCL em condições recidivas e refratários, notou-se a necessidade de novas terapias que buscassem a possibilidade de alcançar a remissão. O *Axicabtagene Ciloleuce* (*Axi-cel*) planejado para solucionar as limitações do sistema imunológico propiciando a erradicação do câncer, agregando um maior potencial de atividade subótima das células T e o número insuficiente das células T específicos do tumor (JACOBSON, FAROOQ, GHOBADI, 2020).

O *Axicabtagene Ciloleuce* é um produto derivado de CARs de segunda geração que acompanha um domínio de ativação CD3 $\zeta$  e um domínio co-estimulatório de CD28 para potencializar a ativação das células T em respostas ao antígeno CD19. Além disso, para certificar que as células T alvo tumorais gere uma resposta autoimune alta, um maior número de células é fabricado e expandido em cultura antes da infusão no paciente (JACOBSON, FAROOQ, GHOBADI, 2020).

*ZUMA-1* (identificador *ClinicTrials.gov*:NCT02348216) corresponde a um teste aberto de braço único, multicêntrico de fase 1-2 desempenhado predominantemente nos Estados Unidos. Avalia a eficácia e segurança do (Axi-cel) associado a terapia autólogo de células CAR T anti-CD19 em pacientes com LDGCB refratários. O estudo observou que 108 pacientes foram infundidos com (Axi-cel) em duas fases do ensaio (7 durante a fase I e 101 na fase II), um dos critérios eram que os pacientes selecionados tivessem recebido quimioterapia além de estarem no status de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (ZHANG *et al*, 2020).

### **3.2.5 Fatores de risco associados**

Células T modificadas com receptor de antígeno quimérico (CAR) mostraram ter resultados impressionantes no tratamento de malignidade. No entanto, a síndrome que libera citocinas (SRC) e a neurotoxicidade são toxicidades comuns que podem ser fatais em casos graves (HAY., 2018).

Embora altamente eficaz, a ativação de células T pós-infusão geralmente tem liberação maciça de citocinas, levando à síndrome de liberação de citocinas (SRC), uma toxicidade característica das células CAR T. Essa toxicidade tem característica por ativação imune sistêmica levando a febre, hipotensão, insuficiência respiratória e extravasamento capilar. Neurotoxicidade leve a grave, também pode ocorrer em alguns pacientes, com ou sem SRC (ACHARYA., *et al*, 2019).

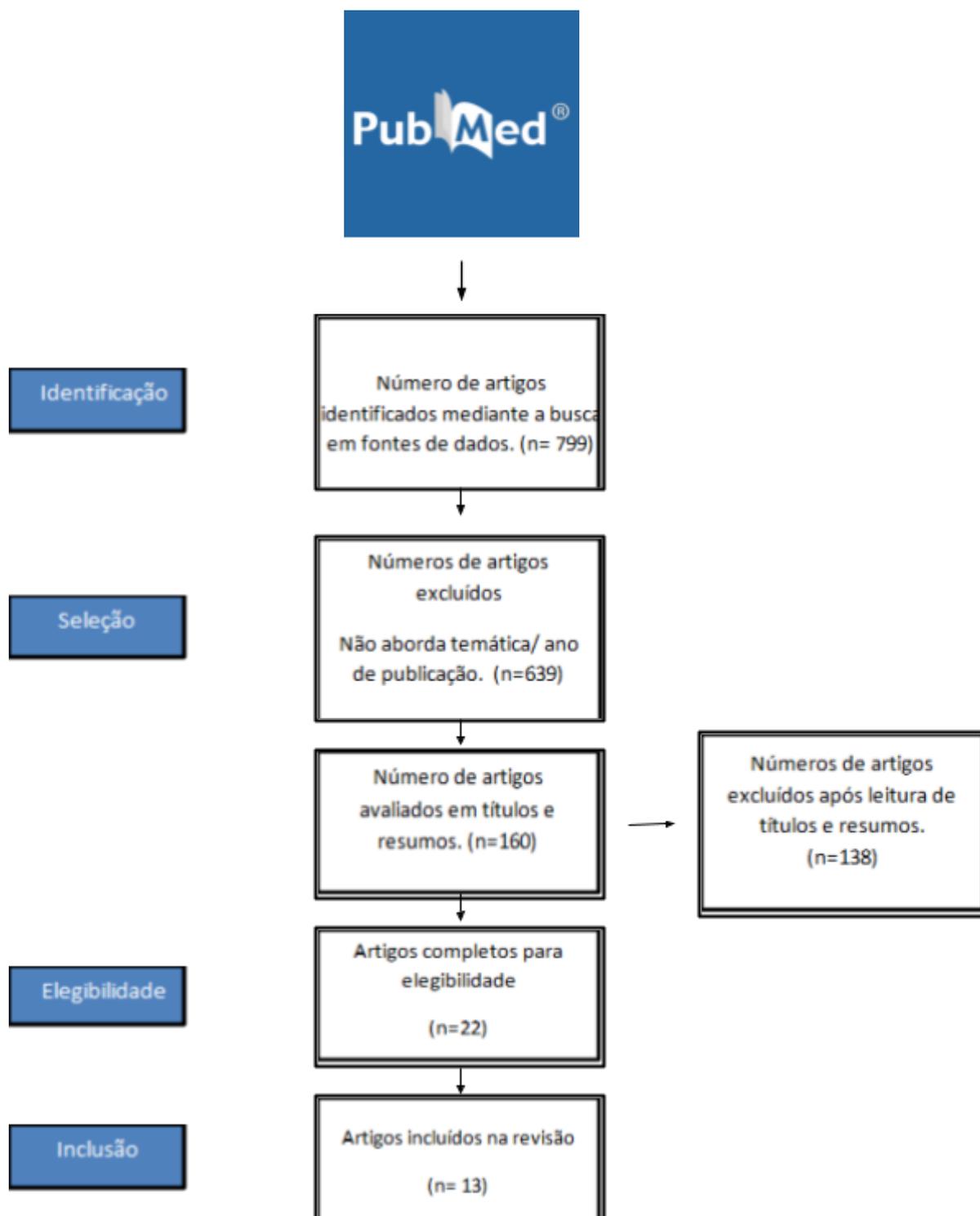
A síndrome de liberação de citocinas (SRC) e a neurotoxicidade são toxicidades comuns relacionadas à terapia com células CAR-T CD19. Neurotoxicidade associada à terapia com células CD19 CAR-T, incluindo apresentação clínica, fatores de risco, fisiopatologia e intervenções terapêuticas ou profiláticas (CHOU, TARTARUGA, 2020).

A gravidade e a neurotoxicidade da SRC podem ser influenciadas pela carga da doença, regime de linfocitopenia e dose de células CAR-T. Tocilizumabe corticosteroides foram utilizados para atenuar essas toxicidades, permitindo a administração de células CAR-T CD19 sem perda de eficácia (HIRAYAMA, TARTARUGA, 2019).

## **4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO**

O presente estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa e com base em uma revisão integrativa realizada através de artigos científicos de maior relevância sobre o tema. Os autores realizaram pesquisas a partir do portal (PubMed) no período de 2019 a 2023. Utilizaram a seguinte expressão chave: “chimeric antigen receptor and diffuse large B cell lymphoma”. Como critérios de inclusão, houve a necessidade de utilizar filtros como texto completo gratuito, ensaio clínico, artigos em língua inglesa e artigos de revisão no período de 5 anos, para que os artigos selecionados tivessem relação direta ao tema proposto. Partindo deste ponto, os artigos que não se enquadravam no objetivo proposto ou não tinham relação com o tema foram excluídos. O estudo foi conduzido no segundo semestre de 2023 entre o período de agosto e outubro. A partir dos resumos, os autores selecionaram os artigos de maior relevância científica. As informações foram agrupadas em um quadro organizado de forma a apresentar a estrutura dos trabalhos em tópicos compostos por: autor e ano de publicação, título, objetivo e resultados.

**Figura 05** - Fluxograma da metodologia adotada de acordo com os critérios de exclusão e inclusão na seleção dos artigos.



## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 foi elaborado descrevendo as considerações dos autores de 13 artigos científicos selecionados, com relação a eficácia da terapia de células CAR-T e sua segurança em pacientes com linfoma difuso de grandes células B, bem como aspectos que podem influenciar na comercialização da terapia futuramente.

### QUADRO 1- Resultados obtidos das pesquisas

Autor/ano	Títulos	Objetivo	Resultados
LOCKE et al, 2021	Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial.	Relatar resultados de atividade e segurança a longo prazo do estudo ZUMA-1	O presente estudo sugere que o axicabtagene ciloleucel pode levar a resultados duráveis superiores a dois anos, e um perfil de segurança gerenciável em pacientes com LGCB.
PAPADOULI et al, 2020	EMA Review of Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	Resume dados que levam a autorização da introdução do medicamento axicabtagene ciloleucel no mercado para linfoma difuso de grandes células B.	O estudo avaliou que após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, a introdução do medicamento vivo axicabtagene ciloleucel em pacientes adultos com LDGCB é favorável.
KATO et al, 2022	Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma	Avaliar a eficácia e segurança do axi-cel em pacientes japoneses.	O presente estudo demonstrou eficácia clínica significativa e um perfil de segurança gerenciável em pacientes com LGCB.

WESTIN et al, 2023	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma.	Relatar análise de subgrupo de pacientes com 65 anos ou mais com axicabtagene ciloleucel em estudo investigativo denominado ZUMA-7.	O estudo analisou que a eficácia clínica da terapia é superior ao padrão de cuidado.
FEINS et al., 2019	An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer.	Apresentar o conceito do uso das células CAR T para quebrar tolerância imunológica de tumores, destacar desafios no campo, perspectivas para desenvolvimento de abordagens baseadas em células CAR T.	O estudo aponta que futuramente terapia de células CAR T se tornará um tratamento pronto para uso econômico e potencialmente curativo do câncer humano.
GAMBELLA et al., 2022	CD19-Targeted Immunotherapies for Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	Destacar os progressos em imunoterapias com foco em CD19 para o tratamento de pacientes com LDGCB.  Abordar ensaios clínicos atuais e oportunidades de usar imunoterapia para LDGCB.	O estudo de revisão concluiu que é necessário o uso de novas ferramentas que potencializem a melhora de resultados clínicos para cânceres agressivos como LDGCB.

CHEN et al., 2023	CAR-T: What Is Next?	Relatar novas estratégias de tratamento de CAR-T, abordar eficácia e os efeitos colaterais, e a pesquisa em andamento destinada a superar esses desafios.	Destacou-se a importância da acessibilidade econômica da terapia CAR-T para que os pacientes tenham acesso a ela.
HOFFMANN et al., 2023	Overcoming Barriers to Referral for Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma.	Fornecer visão geral de terapias CAR-T aprovadas pelo FDA de ensaios clínicos fundamentais evidências reais de estudos retrospectivos.	Analisou-se que o acesso à terapia CAR T em pacientes com LDGCB pode ser significativamente aprimorado por meio de educação médica, além de conscientização sobre os recursos disponíveis de auxílio ao paciente.
HOPFINGER et al., 2019	CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope	Resumir resultados de três grandes ensaios de células CAR T em CD19 de fase II, além de pontuar eventos adversos.	Avaliou-se que o uso de células CAR T demonstraram benefício clínico significativo em estudos de grande relevância.  destacou que os eventos adversos são comuns, porém gerenciáveis.

ATALLAH-YUNES et al., 2022	Novel Immune-Based treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Post-CAR T Cell Era	Discutir novas terapias recentes aprovadas e emergentes para LDGCB r/r, e alvos de superfície celular atualmente usados.	Analisou-se que houveram remissões duráveis em três diferentes princípios ativos de CAR-T em pacientes com LDGCB.  Se faz necessário de novas tecnologias para selecionar alvos imunológicos para melhorar a eficácia da terapia CAR-T.
RIEDEL et al., 2020	Safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphomas	Fornecer visão geral da terapia CAR-T , incluindo curso de biologia, fabricação e tratamento. destacar dados de eficácia, analisar preocupações relacionadas a efeitos adversos e fornecer estratégias terapêuticas emergentes no campo da terapia celular.	O estudo relatou um avanço significativo, porém necessário refinar questões de custo e toxicidade, acesso e disponibilidade antes que o uso das células CAR-T seja generalizado.
YÁÑES et al., 2019	CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions	Reconhecimento e gerenciamento das principais toxicidades no uso das células T CAR comerciais, e destacar estratégias para diminuir os efeitos colaterais no futuro.	Verificou-se benefício no uso das células T CAR, porém é necessário maior compreensão das toxicidades precoces e tardias visando sua diminuição, prevenção e reconhecimento dos eventos adversos.

FARAMAND et al., 2020	Tumor Microenvironment Composition and Severe Cytokine Release Syndrome (CRS) Influence Toxicity in Patients with Large B-Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel	Identificar fatores a fim de colocar pacientes em alto risco de toxicidade grave ou morte relacionada ao tratamento entre 75 pacientes com LDGCB tratados com axicabtagene ciloleucel.	Estudo mostrou que os resultados sugerem que um microambiente desfavorável e um estado pró-inflamatório pode colocar os pacientes em prévio risco de toxicidade.
-----------------------	--	--	--

A terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T) tem se destacado como uma das mais promissoras abordagens no tratamento de linfomas de células B, incluindo linfoma de células B grandes (LCBG) refratário ou recidivante.

É essencial mencionar o estudo de Locke et al. (2021), que relata a segurança e a atividade a longo prazo do axicabtagene ciloleucel em pacientes com linfoma de grandes células B (LGCB). Os resultados deste estudo são notáveis, pois sugerem que essa terapia pode levar a resultados duráveis superiores a dois anos, ao mesmo tempo em que mantém um perfil de segurança gerenciável. Isso destaca o potencial transformador do CAR-T no tratamento do LGCB.

Outro aspecto importante é a segurança e eficácia a longo prazo da terapia CAR-T, como evidenciado por Locke et al. (2021) em seu estudo do ZUMA-1. Essa consistência nos resultados ressalta a confiabilidade da terapia CAR-T como uma opção terapêutica eficaz e segura para pacientes com LCBG. Isso é corroborado por Papadouli et al. (2020), que destacam a favorabilidade da introdução do medicamento axicabtagene ciloleucel para o tratamento do LCBG.

Kato et al. (2022) realizaram um estudo de fase 2 com pacientes japoneses, demonstrando que o axicabtagene ciloleucel também é eficaz e seguro em diferentes populações étnicas. Isso é crucial, pois evidencia a aplicabilidade dessa terapia em diversas comunidades ao redor do mundo.

No entanto, a terapia CAR-T não está isenta de desafios. Chen et al. (2023) mencionam a necessidade de tornar essa terapia economicamente mais acessível, a fim de ampliar seu alcance a um número maior de pacientes. Além disso, Hoffmann et al. (2023) aborda a importância da educação médica e da

conscientização sobre recursos disponíveis de auxílio ao paciente para melhorar o acesso à terapia CAR-T. Isso sugere que a superação de barreiras no encaminhamento dos pacientes para essa terapia pode ser alcançada por meio da disseminação adequada de informações.

A gestão de toxicidades associadas à terapia CAR-T também é um tópico crítico, conforme discutido por Yáñez et al. (2019). Embora os benefícios clínicos sejam evidentes, é fundamental compreender e minimizar as toxicidades precoces e tardias para garantir que os pacientes possam receber o tratamento de forma segura e eficaz. Após a infusão de células CAR-T, Yáñez et al. (2019) aponta que os cuidados em relação às toxicidades devem ser gerenciadas por meio de monitoramento hospitalar, por meio de avaliação clínica e laboratorial, como sinais vitais e exames como hemograma e perfil bioquímico. Além disso, o estudo de Faramand et al. (2020) identifica o microambiente tumoral como um fator que pode influenciar a toxicidade da terapia CAR-T.

Vários estudos, incluindo o de Locke et al. (2021), Papadouli et al. (2020) Kato et al. (2022) e Riedell et al. (2020), ressaltaram a eficácia do axicabtagene ciloleucel no tratamento de pacientes com LGCB. Eles demonstraram que a terapia CAR-T com axicabtagene ciloleucel pode levar a respostas duradouras em pacientes, mesmo após múltiplas linhas de tratamento prévias. Além disso, esses estudos destacam um perfil de segurança gerenciável, o que é um aspecto crucial para a aprovação e a adoção generalizada dessa terapia.

Enquanto Atallah-Yunes et al. (2022) e Gambella et al. (2022) discutem a necessidade de selecionar alvos imunológicos apropriados para melhorar a eficácia da terapia CAR-T. A identificação de alvos de superfície celular específicos, como CD19, foi crucial para o sucesso dessa terapia. No entanto, esses estudos também reconhecem a importância de continuar a pesquisa para encontrar novos alvos que possam ser explorados.

Apesar dos resultados promissores, Chen et al. (2023), Hopfinger et al. (2019) e Faramand et al. (2020) destacaram desafios significativos na implementação da terapia CAR-T. Esses desafios incluem a necessidade de tornar essa terapia mais acessível economicamente para ampliar o acesso dos pacientes. Além disso, eventos adversos, como a síndrome de liberação de citocinas (SLC), são comuns e requerem gerenciamento eficaz.

Feins et al. (2019) oferece uma visão do futuro da terapia CAR-T. Indica que a terapia CAR-T tem o potencial de se tornar uma abordagem curativa e economicamente viável para o câncer humano, mas isso exigirá o desenvolvimento de novas tecnologias e estratégias.

Em uma análise de estudo feita por Westin et al. (2023), é afirmado que pacientes com LGCB  $\geq 65$  anos tratados com (axi-cel) produto derivado em células T modificadas apresentam eficácia clínica superior em relação ao padrão de cuidado, com perfil de segurança controlável, sem mortes relacionadas. Além disso foi relatado um que pacientes  $\geq 70$  anos apresentaram eventos neurológicos grau 3, isso mostra que a idade pode influenciar que o paciente experience eventos neurológicos e que por isso, futuras pesquisas devem se concentrar para que exista melhores estratégias no manejo das toxicidades, assim como (Yáñez et al, 2019) defende.

Em resumo, a terapia CAR-T representa um marco importante na luta contra os linfomas de células B, oferecendo esperança aos pacientes com LCBG refratário ou recidivante. À medida que avançamos, é essencial continuar a pesquisa, superar desafios e trabalhar para tornar essa terapia ainda mais eficaz e acessível, com o objetivo final de melhorar a qualidade de vida e os resultados de tratamento para os pacientes afetados por essas condições graves.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A pesquisa teve como principal objetivo analisar a eficácia do tratamento, e diante dos resultados obtidos, concluiu-se que a terapia de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) possui resultados clínicos significativamente positivos, sendo eficaz frente ao linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) em cenário refratário e recidivo principalmente. Apesar da atual carência de tratamentos eficazes, a terapia mostra que pacientes com maior resistência aos tratamentos convencionais ainda podem ter chances em meio aos prognósticos.

Destacou-se um perfil de segurança gerenciável das toxicidades conhecidas como síndrome de liberação de citocinas (SLC) e neurotoxicidade por meio de um monitoramento hospitalar eficaz da checagem de sinais vitais e exames laboratoriais. Todavia, ainda faz-se necessário continuar as pesquisas para permitir

a acessibilidade econômica do tratamento futuramente, visando a disponibilidade da terapia CAR-T a todos que necessitam.

## 7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABATE-DAGA, DAVILA. **CAR models: next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function.** Mol Ther Oncolytics. 2016 May 18; 3:16014. doi: 10.1038/mto.2016.14. PMID: 27231717; PMCID: PMC4871190. Disponível:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27231717/>.

ALI et al. **The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma.** Oncologist. 2020 Feb;25(2):e321-e327. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0233. Epub 2019 Oct 16. PMID: 32043764; PMCID: PMC7011647. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043764>.

ÁLVAREZ-VERA et al. **Mexican consensus on Hodgkin's lymphoma.** Gac Med Mex. 2021;157(Suppl 2):S1-S16. English. doi: 10.24875/GMM.M21000534. PMID: 34324483. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34324483/>.

ÁLVARO et al. **Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. III: Terapia celular com CAR-T anti-CD19 para pacientes com linfoma não-Hodgkin.** Consenso da associação brasileira de hematologia, hemoterapia e terapia celular sobre células geneticamente modificadas. 2021.

ATALLAH-YUNES et al. **Novel Immune-Based treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Post-CAR T Cell Era.** Front Immunol. 2022 Jun 1;13:901365. doi: 10.3389/fimmu.2022.901365. PMID: 35720352; PMCID: PMC9198279. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35720352/>.

ARMITAGE et al. **Non-Hodgkin lymphoma.** Lancet. 2017. 15;390(10091):298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153383. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153383/> .

BRAVO. **Linfoma difuso de grandes células B com expressão aberrante de CD3: Uma revisão da literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso (residência médica) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2017. Disponível: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/10269>.

CAMPO et al. **The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications.** Blood, v. 117, p. 5019-5032, 2011. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109529/>

CHOU, TURTLE. **Assessment and management of cytokine release syndrome and neurotoxicity following CD19 CAR-T cell therapy.** Expert Opin Biol Ther. 2020 Jun;20(6):653-664. doi: 10.1080/14712598.2020.1729735. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32067497; PMCID: PMC7393694.

CHEN YJ, ABILA B, MOSTAFA Y. **CAR-T: What Is Next? Cancers (Basel).** 2023 Jan 21;15(3):663. doi: 10.3390/cancers15030663. PMID: 36765623; PMCID: PMC9913679. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36765623/>.

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA- **CRBM RESOLUÇÃO Nº 78, DE ABRIL DE 2002**. Dispõe sobre o Ato Profissional Biomédico, fixa o campo de biomédico e cria normas de Responsabilidade Técnica. Disponível em: [https://crbm1.gov.br/RESOLUCOES/Res\\_78de29abril2002.pdf](https://crbm1.gov.br/RESOLUCOES/Res_78de29abril2002.pdf).

ARAÚJO et al. **Linfoma de hodgkin: a importância de um diagnóstico precoce pela equipe de enfermagem**. Brazilian Journal of Health Review, v. 2, n. 1, p. 171-176, 2019. Disponível: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/878/759>.

DEAN et al. **O alto volume metabólico do tumor está associado à diminuição da eficácia do axicabtagene ciloleucel em linfoma de grandes células B**. Blood Adv. 2020 Jul 28;4(14):3268-3276. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001900. PMID: 32702097; PMCID: PMC7391155. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391155/>.

FARAMAND et al. **Tumor Microenvironment Composition and Severe Cytokine Release Syndrome (CRS) Influence Toxicity in Patients with Large B-Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel**. Clin Cancer Res. 2020 Sep 15;26(18):4823-4831. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1434. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32669372; PMCID: PMC7501265. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669372/>.

COUTINHO et al. **Linfoma difuso de grandes células b: apresentação atípica**. Hematology transfusion and cell therapy, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.189>. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9290945/>.

FÉIS et al. **Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer**. Am J Hematol. 2019 May;94(S1):S3-S9. doi: 10.1002/ajh.25418. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30680780. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680780/>.

FOON et al. **Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Structured Literature Review of the Epidemiology, Treatment Guidelines, and Real-World Treatment Patterns**. Blood 2022; 140 (Supplement 1): 12106–12107. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-169045>. Disponível: <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/12106/489462/Diffuse-Large-B-Cell-Lymphoma-DLBCL-A-Structured>

GAMBELLA et al. **CD19-Targeted Immunotherapies for Diffuse Large B-Cell Lymphoma**. Front Immunol. 2022 Feb 24; 13:837457. doi: 10.3389/fimmu.2022.837457. PMID: 35280988; PMCID: PMC8911710. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35280988/>.

GUEDAN et al. **Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation**. JCI Insight. 2018 Jan 11;3(1):e96976. doi: 10.1172/jci.insight.96976. PMID: 29321369; PMCID: PMC5821198. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29321369/>.

GUILHERME et al. **Exames laboratoriais complementares indicados no apoio ao diagnóstico do Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB)**. Arq Bras Ciênc Saúde, v. 33, n. 3, p. 186-194, 2008. Disponível: <https://www.portalnepas.org.br/abcs/article/view/155>

Harrington et al. **Genomic characterisation of diffuse large B-cell lymphoma**. Lymphoproliferative Disorders. 2021. <https://sci-hub.ru/https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.12.003>.

HARRIS, PATEL, MARTIN. **Novel Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma**. Pubmed central. 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390%2Fijms21228553>. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698117/> .

HARTMANN et al. **Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts**. EMBO Mol Med. 2017 Sep;9(9):1183-1197. doi: 10.15252/emmm.201607485. PMID: 28765140; PMCID: PMC5582407. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28765140/> He , Kridel . **Treatment resistance in diffuse large B-cell lymphoma**. **Leukemia**. 2021 Aug;35(8):2151-2165. doi: 10.1038/s41375-021-01285-3. Epub 2021 May 20. PMID: 34017074. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017074/>.

HOFFMANN et al. **Overcoming Barriers to Referral for Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma**. Transplant Cell Ther. 2023 Jul;29(7):440-448. doi: 10.1016/j.jtct.2023.04.003. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37031747. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37031747/> .

Hopfinger, Jäger, Worel. **CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope**. Hemasphere. 2019 Mar 8;3(2):e185. doi: 10.1097/HS9.000000000000185. PMID: 31723824; PMCID: PMC6746029. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723824/> .

JACOBSON, FAROOQ , GHOBADI. **Axicabtagene Ciloleucel, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Practical Implications for the Community Oncologist**. Oncologist. 2020 Jan;25(1):e138-e146. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0395. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31585984; PMCID: PMC6964143. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585984/> .

KATO et al. **Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma**. Int J Clin Oncol. 2022 Jan;27(1):213-223. doi: 10.1007/s10147-021-02033-4. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34599413; PMCID: PMC8732921. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599413/>

LEWIS, LILLYi, JONES. **Lymphoma: Diagnosis and Treatment**. Am Fam Physician. 2020 Jan 1;101(1):34-41. PMID: 31894937. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31894937/> Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 2018 Jan;50(1):74-87. doi:

10.1016/j.pathol.2017.09.006. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29167021. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167021/> .

LOCKE et al. **Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial.** Lancet Oncol. 2019 Jan;20 ou(1):31-42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30518502; PMCID: PMC6733402. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518502/> .

MAIA, BRAVO. **Linfoma difuso de grandes células B com expressão aberrante de CD3: Uma revisão da literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso ( residência médica) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2017.

NAIR, NEELAPU, **The promise of CAR T-cell therapy in aggressive B-cell lymphoma.** PubMed Central. 2019.

Doi:<https://doi.org/10.1016%2Fj.beha.2018.07.011> . Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6594830/>

OLALEKAN. **Clinical experience of CAR T cell therapy in lymphomas.** Best Practice & Research Clinical Hematology. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101281> .

OTTER et al. **Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry.** Eur J. Cancer Clin Oncol. 1989; 25:1203-1210. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2767109/> .

PAPADOULI et al. **EMA Review of Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma.** Oncologist. 2020 Oct;25(10):894-902. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0646. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339368; PMCID: PMC7543293. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339368/> .

RAFIQ et al. **Estratégias de engenharia para superar os obstáculos atuais na terapia com células T CAR.** Nat Rev Clin Oncol 17, 147–167 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0297-y>. Disponível: <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0297-y> .

SALVARO et al. **Análise epidemiológica das intervenções por linfomas não Hodgkin no Brasil.** Hematology, transfusion and cell therapy. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.858>. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921010051> .

SEHN, SALLES. **Diffuse Large B-Cell Lymphoma.** N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):842-858. doi: 10.1056/NEJMra2027612. PMID: 33657296; PMCID: PMC8377611. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657296/> .

STERNER et al. **CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies.** Blood Cancer J. 11, 69 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>. Disponível: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00459-7> .

SUSANIBAR, BARTA. **Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management.** Am J Hematol. 2021 May 1;96(5):617-629. doi: 10.1002/ajh.26151. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33661537; PMCID: PMC8172085. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661537/> .

SWERDLOW et al. WHO classification Takahara T, Nakamura S, Tsuzuki T, Satou A. **The Immunology of DLBCL.** Cancers (Basel). 2023 Jan 29;15(3):835. doi: 10.3390/cancers15030835. PMID: 36765793; PMCID: PMC9913124. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36765793/> .

TOMASIK, JASIN, BASAK. **Next generations of CAR-T cells - new therapeutic opportunities in hematology,** Front. Immunol. 2022. 13:1034707. doi: 10.3389/fimmu.2022.1034707. Disponível: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1034707/full#:~:text=for%20the%20future.-,The%20third%20generation%20of%20CAR%2DT%20cells,combining%20CD28%20and%204%2D1BB> .

SALAVRO et al. **Análise epidemiológica das intervenções por linfomas não Hodgkin no Brasil.** Hematology, transfusion and cell therapy. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.858>. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921010051>

RIEDEL, BISHOP. **Safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphomas.** Ther Adv Hematol. 2020 Jan 29; 11:2040620720902899. doi: 10.1177/2040620720902899. PMID: 32064069; PMCID: PMC6990602. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064069/> .

WAAL et al. **Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index.** Int J Oral Maxillofac Surg. 2005 Jun;34(4):391-5. doi: 10.1016/j.ijom.2004.08.009. PMID: 16053848. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053848/> .

WESTIN et al. **Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma.** Clin Cancer Res. 2023 May 15;29(10):1894-1905. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3136. PMID: 36999993; PMCID: PMC10183830. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36999993/> .

WESTIN et al. **Eficácia e segurança das terapias com células CAR-T direcionadas por CD19 em pacientes com linfomas de células B agressivos recidivantes/refratários: Observações dos ensaios JULIET, ZUMA-1 e TRANSCEND.** Eu sou J Hematol. 2021 Out 1;96(10):1295-1312. doi: 10.1002/ajh.26301. Epub 2021 13 de agosto. PMID: 34310745; PMCID: PMC9290945. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9290945/> .

YÁÑEZ, SÁNCHEZ, PERALES . **CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions.** Hemasphere. 2019 Mar 29;3(2):e186. doi:

10.1097/HS9.0000000000000186. PMID: 31723825; PMCID: PMC6746032.  
Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723825/> .

ZHANG et al. **A Review of Two Regulatory Approves Anti-CD19 CAR T-Cell Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Why Are Indirect Treatment Comparisons Not Feasible** *Adv Ther*. 2020 Jul;37(7):3040-3058. doi: 10.1007/s12325-020-01397-9. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524498; PMCID: PMC7467403. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32524498/> .

ZHENG et al. **Double systemic cytokine release syndrome following sequential infusion of anti-CD22 and anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells after autologous hematopoietic stem cell transplantation for a central diffuse large B-cell lymphoma patient: A case report and literature review.** *Front Immunol*. 2023 Jan 31; 14:1098815. doi: 10.3389/fimmu.2023.1098815. PMID: 36798130; PMCID: PMC9927007. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36798130/> .