

# Avanços no uso de células Car-T no tratamento de Linfoma Não-Hodgkin: uma revisão integrativa de literatura

*Advances in the use of car-t cells in the treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: an integrative literature review*

 Larissa Avila Branco <sup>1</sup>

 Moara Carvalhaes de Almeida Borges Silva <sup>2</sup>

 Grazielle Larissa Fontes Alves <sup>3</sup>

 Maria Luisa Barros Vilela Mury <sup>4</sup>

 Camilla Cristina Silva Fernandes <sup>5</sup>

 Ana Paula Moreira Lima <sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande - Rio Grande/RS

<sup>2</sup>Centro Universitário de Valença – Valença/RJ

<sup>3</sup>Universidade Anhembi Morumbi - Jacareí/SP

<sup>4</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro/RJ

<sup>5</sup>Universidade do Estado da Bahia – Salvador/BA

<sup>6</sup>Hospital Federal da Lagoa - Rio de Janeiro/RJ

**Autor correspondente:**

**Larissa Avila Branco**

**E-mail:** larissabrancomedfurg@gmail.com

## Como citar este artigo:

BRANCO, L.A.; SILVA, M.C.A.B.; ALVES, G.L.F.; MURY, M.L.B.V.; FERNANDES, C.C.S.; LIMA, A.P.M.; **Avanços no uso de células Car-T no tratamento de Linfoma Não-Hodgkin: uma revisão integrativa de literatura.** Revista Saber Digital, v. 19, n.2, e20261903, maio/agosto, 2026.

**Data de Submissão:** 09/11/2025

**Data de aprovação:** 20/05/2026

**Data de publicação:** 21/05/2026



Esta obra está licenciada com uma licença  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

**RESUMO:** **Introdução:** Os Linfomas Não-Hodgkin exigem intervenções intensas e o uso de células T receptoras de antígeno quimérico emerge como uma promissora alternativa para o seu tratamento. **Objetivo:** Discutir as inovações na imunoterapia com células T receptoras de antígeno quimérico para pacientes com Linfomas Não-Hodgkin. **Método:** Busca de artigos publicados no *Pubmed* referentes ao uso de células T receptoras de antígeno quimérico no tratamento de Linfomas Não-Hodgkin. **Resultados:** Uma pesquisa refere que o tempo médio para resposta global completa ou parcial da utilização de células T receptoras de antígeno quimérico foi observado em um mês, podendo chegar até três meses em alguns pacientes, e que entre os pacientes que atingiram uma resposta completa, a sobrevida global foi de 86% em um ano. Outro estudo, ao comparar o uso de *Lisocabtagene maraleucel* com a terapia convencional, mostrou resultados de taxa de resposta geral, taxa de resposta completa, sobrevida global mediana e sobrevida livre de progressão favoráveis ao uso de *Lisocabtagene maraleucel*. **Conclusão:** Há necessidade de novos estudos a longo prazo para consolidar as células T receptoras de antígeno quimérico como uma alternativa padrão, especialmente em comparação aos tratamentos convencionais do Linfoma Não-Hodgkin.

**Palavras-chave:** Câncer linfoma; Imunoterapia; Oncologia.

**ABSTRACT:** **Introduction:** Non-Hodgkin's Lymphomas require intensive interventions and the use of chimeric antigen receptor T cells is emerging as a promising alternative for their treatment. **Objective:** To discuss innovations in immunotherapy with chimeric antigen receptor T cells for patients with Non-Hodgkin's Lymphomas. **Method:** Search for articles published in *Pubmed* regarding the use of chimeric antigen receptor T cells in the treatment of Non-Hodgkin's Lymphomas. **Results:** A study reports that the median time for complete or partial global response with the use of chimeric antigen receptor T cells was observed in one month and could reach up to three months in some patients, and that among patients who achieved a complete response, overall survival was 86% at one year. Another study, when comparing the use of *Lisocabtagene maraleucel* with conventional therapy, showed results of overall response rate, complete response rate, median overall survival and progression-free survival favorable to the use of *Lisocabtagene maraleucel*. **Conclusion:** There is a need for further long-term studies to consolidate chimeric antigen receptor T cells as a standard alternative, especially compared to conventional treatments for Non-Hodgkin's Lymphoma.

**Keywords:** Lymphoma cancer; Immunotherapy; Oncology.

## INTRODUÇÃO

Os Linfomas Não-Hodgkin (LNH) representam um grupo variado de cânceres que se desenvolvem no sistema linfático. Eles possuem um espectro clínico amplo e são caracterizados como indolentes ou agressivos, exigindo tratamentos mais intensos (Zanoni *et al.*, 2023). Existem diversos tipos de LNH, sendo os mais comuns o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e o Linfoma Folicular (LNH indolente/LF) (Thandra *et al.*, 2021). Os LNH caracterizam a malignidade hematológica mais prevalente no mundo, constituindo a terceira neoplasia de cabeça e pescoço mais comum e o sétimo tipo de câncer mais prevalente (Thandra *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2020).

O uso de células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-Ts) emerge como uma alternativa promissora para o tratamento de LNH. A terapia com células CAR-T anti-CD19 tem se mostrado bastante eficaz no tratamento de LNH de células B, incluindo LDGCB, LF e Linfomas de Células do Manto (LCM). Ensaios clínicos recentes demonstraram grande eficácia no manejo de pacientes com LNH utilizando CAR-T, especialmente aqueles que não responderam a outras formas de tratamento, sendo a quimioterapia de pré-condicionamento imprescindível para potencializar o sucesso da terapia. Apesar de seu grande potencial, a terapia CAR-T não está isenta de riscos, pois os pacientes podem desenvolver efeitos colaterais graves, como a Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) e a neurotoxicidade. Com o contínuo desenvolvimento de novas células e a combinação com outras modalidades terapêuticas – como os inibidores de checkpoint –, o futuro da terapia CAR-T é promissor, com o potencial de otimizar os resultados do tratamento (Avanzi; Brentjens, 2017).

Apesar dos avanços, ainda há lacunas importantes no conhecimento atual, como a necessidade de avaliar mais profundamente os impactos na resposta ao tratamento, duração da remissão e qualidade de vida dos pacientes. O estudo justifica-se pela relevância de consolidar os progressos mais recentes na área, contribuindo para aprimorar as práticas clínicas e orientar novas estratégias terapêuticas no manejo do LNH, apresentando como objetivo discutir as inovações na imunoterapia com CAR-T para pacientes com LNH.

## METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão de literatura que realiza um levantamento de estudos indexados da base de dados *PubMed*, publicados entre janeiro de 2015 e agosto de 2024, com o objetivo de identificar os projetos científicos, selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão - que serão discutidos posteriormente -, referentes ao uso de células CAR-T no

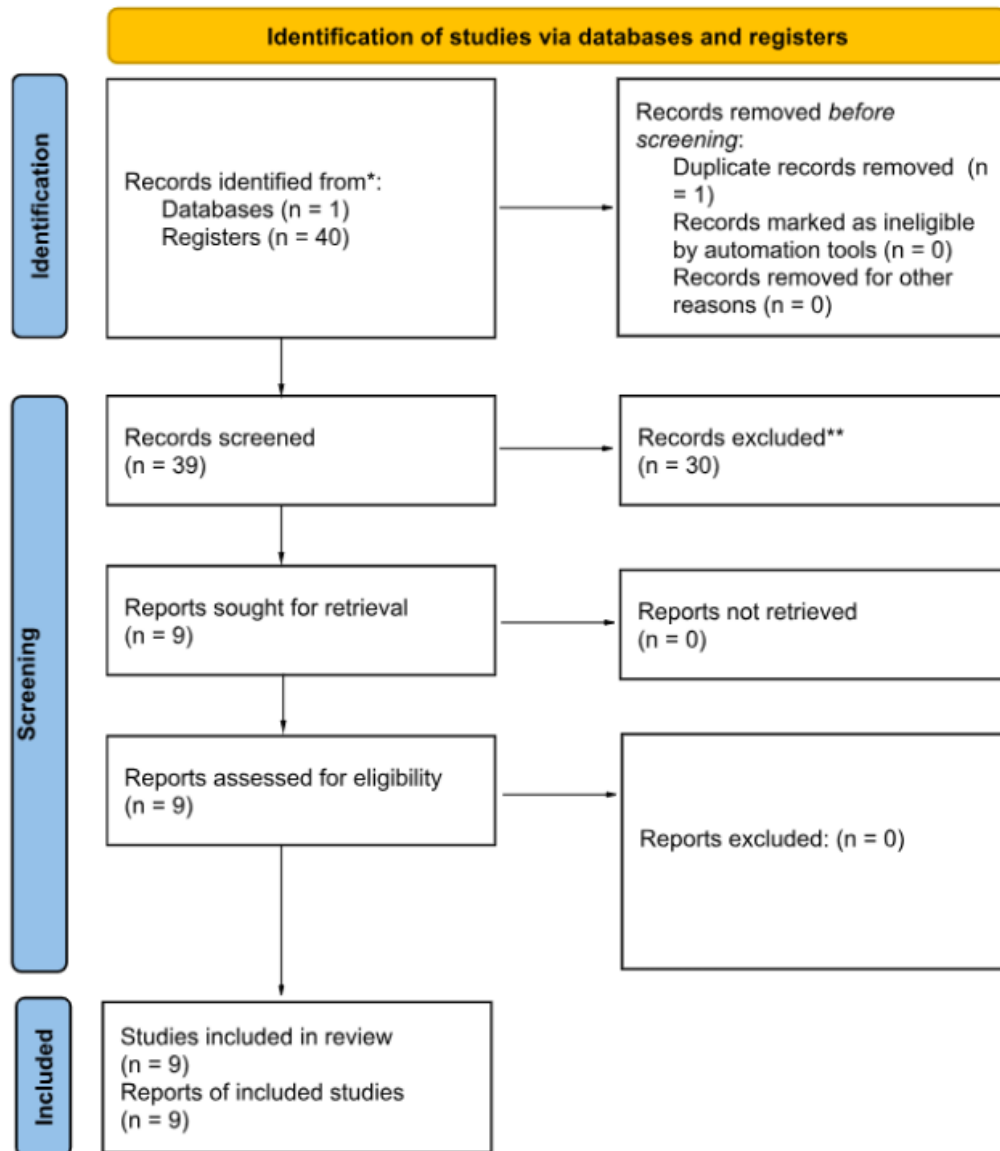
tratamento de LNH. A estratégia de busca, realizada em inglês, utilizou os seguintes descritores: ("*non hodgkin lymphoma*" OR "*non hodgkins lymphoma*" OR "*NHL*") AND ("*car-t cell*" OR "*car-t cells*" OR "*Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy*" OR "*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*") AND ("*Treatment Outcome*" OR "*Remission Induction*" OR "*Survival Rate*" OR "*Adverse Effects*" OR "*Quality of Life*"). Os filtros utilizados foram: *Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, English, Portuguese*.

Foram incluídos estudos clínicos que investigaram o uso de células CAR-T no tratamento de LNH em adultos maiores de 18 anos. Os desfechos de interesse estão relacionados à eficácia e à segurança, como taxas de resposta ao tratamento, duração da remissão, qualidade de vida e efeitos adversos associados ao uso de células CAR-T. Apenas estudos publicados nos últimos 10 anos e disponíveis em inglês ou português foram considerados. Foram excluídos estudos em populações pediátricas e aqueles que não especificaram a faixa etária dos pacientes, bem como estudos que não diferenciaram LNH de outras malignidades hematológicas. Além disso, foram excluídos estudos que mencionaram células CAR-T apenas superficialmente ou focados em outras terapias imunológicas, bem como revisões sistemáticas, meta-análises, relatos de caso, séries de casos com menos de 10 pacientes, artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor e resumos de conferências sem dados completos. Estudos publicados antes de 2014 ou em idiomas diferentes de português ou inglês também foram excluídos.

A seleção dos artigos ocorreu em agosto de 2024 e foi realizada por dois revisores, de forma independente, que analisaram os títulos e os resumos potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão. Todas as divergências foram resolvidas por consenso.

A busca inicial resultou na identificação de 40 artigos, sendo um deles excluído por duplicidade. Dos 39 artigos resultantes, 30 foram excluídos após análise dos títulos e dos resumos, utilizando os critérios de exclusão mencionados. Dessa forma, os revisores avaliaram integralmente os 9 artigos resultantes e extraíram dados necessários sobre autores, ano de publicação, características dos participantes, intervenção, desfechos e resultados principais para a realização da revisão de literatura.

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA.



Fonte: PRISMA, 2020.

## RESULTADOS

**Tabela 01** – Caracterização dos artigos selecionados para análise.

TÍTULO DO ARTIGO	DOI	CITAÇÃO	ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS	INTERVENÇÕES	DEFEITOS DEMONSTRADOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
<b>Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL</b>	<a href="https://doi.org/10.1038/s41586-022-05140-y">https://doi.org/10.1038/s41586-022-05140-y</a>	Zhang J, Hu Y, Yang J, Li W, Zhang M, Wang Q, et al.	2022.	Ensaio Clínico.	Avalia a segurança e eficácia de células CAR-T.	CAR-T anti-CD19 não virais, integradas ao PD1, no tratamento de LNH de células B agressivo recidivo ou refratário (R/R).	Alta eficácia das células CAR-T integradas, não virais e específicas do gene.	Tempo médio de resposta global entre um e três meses. Em pacientes com resposta global completa, sobrevida global foi de 86% em um ano.
<b>Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study</b>	<a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0</a>	Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arason J, et al.	2020.	Ensaio clínico.	Avalia a segurança e eficácia do <i>lisocabtagene maraleucel</i> (liso-cel), autólogo de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) dirigido ao CD19.	Os pacientes foram tratados com uma de três doses alvo de liso-cel: 50, 100 ou 150 milhões de células CAR+ T. O tratamento foi administrado em duas infusões sequenciais de células CAR+ T CD8+ e CD4+ em doses iguais.	O <i>lisocabtagene maraleucel</i> (liso-cel) demonstrou taxas significativas de resposta objetiva e completa, com remissões duradouras e um perfil de segurança controlável em pacientes com LDGCB R/R.	O liso-cel demonstrou taxas significativas de resposta objetiva e completa. Estimou-se que 65% dos pacientes com resposta completa mantiveram a remissão após um ano.
<b>Axicabtagene ciloleucel</b>	<a href="https://doi.org/10.1016/">https://doi.org/10.1016/</a>	Jacobson CA, Chavez	2021.	Ensaio	Avalia a eficácia e	Os pacientes foram	<i>Axicabtagene ciloleucel</i>	Axi-cel demonstrou

<p><b>in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial</b></p>	<p>S1470-2045(21)00591-X</p>	<p>JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al.</p>		<p>Clínico.</p>	<p>segurança do <i>axicabtagen e ciloleucl.</i></p>	<p>submetidos à leucaferese e receberam terapia de condicionamento. Depois, receberam uma infusão única de <i>axicabtagen e ciloleucl.</i></p>	<p>demonstrou altas taxas de respostas duradouras e apresentou um perfil de segurança controlável em pacientes com LNH indolente R/R.</p>	<p>altas taxas de respostas duradouras e um perfil de segurança controlável. Cerca de 74% dos pacientes alcançaram uma resposta completa ao tratamento.</p>
<p><b>The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells</b></p>	<p><a href="https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-887067">https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-887067</a></p>	<p>Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, Voutsinas JM, Wu Q, Gooley T, et al.</p>	<p>2019.</p>	<p>Ensaio clínico.</p>	<p>Ensaio clínico aberto de fase 1/2 de quimioterapia de linfodepleção seguida por infusão de células T projetadas para expressar um CAR específico de CD19 em pacientes com malignidade de células B R/R CD191.</p>	<p>Sessenta e cinco pacientes com LNH agressivo de células B receberam linfodepleção e pelo menos 1 infusão de células T CAR CD19.</p>	<p>Resposta do paciente à quimioterapia de linfodepleção antes da terapia com células CAR T tem um impacto significativo na sobrevida livre de progressão (SLP ou PFS).</p>	<p>Pacientes que atingiram resposta global completa apresentaram remissões duráveis.</p>
<p><b>Use of a real-world synthetic control arm for direct comparison of lisocabtagene maraleucl</b></p>	<p><a href="https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2160200">https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2160200</a></p>	<p>Hoa Van Le, Van K, Nowakowski GS, Sermer D, Radford J, Townsend W, et al.</p>	<p>2023.</p>	<p>Ensaio clínico.</p>	<p>Investigou resultados do mundo real em pacientes com LDGCB refratário usando um pool</p>	<p>Foram realizadas três análises, a <i>LOT-matched</i>, que incluiu estudos do mundo real e distribuição</p>	<p>O lisocabtagene e maraleucl demonstrou um benefício estatisticamente significativo e clinicamente</p>	<p>Liso-cel demonstrou benefício estatisticamente e clinicamente relevante em comparação com terapias convencionais</p>

and conventional therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma					estudo clínico de múltiplas fontes e coortes observacionais do mundo real dos Estados Unidos.	de LOTs anteriores, representa a comparação clinicamente mais relevante.	relevante em comparação com as terapias convencionais em pacientes com LBCL R/R que estavam na terceira linha de tratamento ou mais.	is, com melhores taxas de resposta e sobrevida global.
<b>Phase I Trial of Fourth-Generation Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Against Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphomas</b>	<a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564099">https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564099</a>	Zhou X, Tu S, Wang C, Huang R, Deng L, Song C, et al.	2020.	Ensaio clínico.	Analisa a eficácia do antígeno quimérico anti-CD19 e células T receptores contra LNH de células B R/R.	Linfócitos periféricos foram coletados por leucaférese, e células T foram transduzidas lentiviralmente com um CAR de 4ª geração apresentando um CAR anti-CD19 e o interruptor suicida iCasp9 (4SCAR19).	A terapia com células T CAR de quarta geração anti-CD19, que incorpora um ligante coestimatório (4-1BBL) para melhorar a persistência e a proliferação das células, demonstrou ser segura, viável e clinicamente eficaz no tratamento de pacientes com LNH-B R/R.	Pacientes com LNH de células B R/R que receberam terapia com células T 4SCAR19 tiveram respostas duráveis e poucos eventos adversos.
<b>Phase 2 results of lisocabtagene maraleucel in Japanese patients</b>	<a href="https://doi.org/10.1002/cam4.4820">https://doi.org/10.1002/cam4.4820</a>	Makita S, Yamamoto G, Maruyama D, Asano-Mori Y, Kaji D,	2022.	Ensaio clínico.	Estudo de fase 2, multinacional, aberto, de braço único e	Quatorze pacientes foram inscritos; 10 receberam infusão de	O lisocabtagene maraleucel (liso-cel) demonstrou eficácia significativa	O liso-cel demonstrou eficácia significativa e um perfil de segurança gerenciável

<p><b>with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma</b></p>		<p>Ananthakrishnan R, et al.</p>			<p>multicoorte.</p>	<p>liso-cel (tempo médio para disponibilização de liso-cel, 23 dias) e foram avaliáveis no corte de dados (acompanhamento mediano, 12,5 meses).</p>	<p>e um perfil de segurança gerenciável em pacientes japoneses com LNH-B agressivo R/R.</p>	<p>em pacientes japoneses.</p>
<p><b>Phase 1 studies of central memory-derived CD19 CAR T-cell therapy following autologous HSCT in patients with B-cell NHL</b></p>	<p><a href="https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-686725">https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-686725</a></p>	<p>Wang X, Popplewell LL, Wagner JR, Naranjo A, Blanchard MS, Mott MR, et al.</p>	<p>2016.</p>	<p>Ensaio clínico.</p>	<p>Avalia a segurança e descreve o perfil de toxicidade completo da imunoterapia celular enriquecida com TCM com CAR CD19 em conjunto com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo para pacientes com LNH de células B de grau intermediário e determinar a dose máxima</p>	<p>Os pacientes foram acompanhados para possível DLT durante os 28 dias após a infusão de células TCM.</p>	<p>O tratamento com células T CAR CD19 derivadas de células T de memória central (TCM), administrado após o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH autólogo), demonstrou ser seguro e factível (viável) para pacientes com LNH B de alto risco.</p>	<p>Nem a SLC nem o enxerto hematopoiético tardio foram observados em nenhum dos ensaios, demonstrando a segurança e a viabilidade da terapia CD19 CAR TCM após TCTH.</p>

					tolerada.			
<b>Radiation Priming Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With High Tumor Burden</b>	<a href="https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000284">https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000284</a>	Qu C, Ping N, Kang L, Liu H, Qin S, Wu Q, et al.	2020.	Ensaio clínico.	Testou a eficácia e as toxicidades da terapia CAR-T em pacientes com LNH R/R (NCT03196830).	Antes da terapia CAR-T, 4 foram tratados com quimioterapia combinada intensiva (coorte C-CAR) e 6 foram expostos à radioterapia (coorte R-CAR).	O pré-tratamento com radioterapia de dose baixa e volume limitado (priming com radiação) em combinação com a terapia de células CAR T axi-cel é seguro e demonstrou eficácia promissora em pacientes com DLBCL R/R e alta carga tumoral.	A radioterapia é um regime de redução de volume ideal para o tratamento de pacientes com LDGCB R/R antes da terapia com CAR-T e uma terapia de resgate alternativa promissora para pacientes que sofrem uma recidiva após a terapia com CAR-T.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A utilização da terapia associada a CAR-T possui efeitos promissores no tratamento e no prognóstico de LNH, mas também levanta ressalvas, considerando o desenvolvimento inter-relacionado de eventos neurológicos e de SLC. Fatores associados à remissão durável após imunoterapia de CAR-T CD19 para LNH são multivariáveis, afetando a resposta e a sobrevida livre de progressão (PFS) nesses pacientes, de acordo com Índice Prognóstico Internacional (IPI) (Hirayama *et al.*, 2019). O surgimento dessas complicações foi identificado em pacientes com doença mais avançada e relacionado aos fatores como a presença de comorbidades e a idade avançada, que representam maior incidência desses achados (Abramson *et al.*, 2020).

Associações entre resultados clínicos, células B, citocinas e características do produto ao tratamento com CAR-T foram especificadas para melhor compreender as repercussões dessa terapia em pacientes com linfoma e, dessa forma, pôde-se avaliar resposta positiva, com sobrevida ampliada (SVA) e resposta global completa (CR) (Hirayama *et al.*, 2019). A análise

multivariável de características clínicas e de tratamento - com biomarcadores séricos e farmacocinéticos, relacionados com fabricação de CAR-T - mostram que um nível menor de lactato desidrogenase (LDH) sérica, pré-linfo depleção e um perfil de citocina favorável - definidos como proteína quimiotática de monócitos sérica dia 0 (MCP-1) e concentrações máximas de interleucina-7 (IL-7) acima da mediana - são associados a uma melhor PFS. As concentrações de MCP-1 e IL-7 aumentaram após a linfo-depleção, correlacionadas à maior probabilidade de um perfil de citocina favorável (Jacobson *et al.*, 2022). No entanto, a elevação de IL-6 se relaciona a um prognóstico desfavorável, com menores taxas de CR e de PFS, devido à sua correlação com a SLC e suas complicações (Qu *et al.*, 2020).

Em resposta ao tratamento em diferentes graus da doença e diferentes doses submetidas, a SLC foi observada em 80% dos casos, sendo mais prevalente em pacientes de grau 3. Eventos neurológicos associados a CAR-T foram observados em 59% dos casos, sendo mais comuns em graus 1 e 2 (Jacobson *et al.*, 2022). O tempo médio para resposta global completa (CR) ou parcial (PR) da utilização desta terapia foi observado em um mês, podendo chegar até três meses em alguns pacientes. Entre os pacientes que atingiram uma CR, a sobrevida global mediana não foi atingida, e a sobrevida global foi de 86% (IC de 95% 78,2-90,5) após um ano. As respostas para esse tratamento foram observadas em diferentes grupos histológicos, analisados em diferentes estágios do LNH, e foi manifestada uma PFS de um ano (Zhang *et al.*, 2022).

Em um estudo realizado, compararam-se pacientes tratados com *Lisocabtagene maraleucel* (liso-cel) (n 1/4 257) e com terapia convencional (n 1/4 257), respectivamente, e os resultados favorecem o uso de liso-cel: taxa de resposta geral (74% vs 39%;  $p < 0,0001$ ), CR (50% vs 24%;  $p < 0,0001$ ), sobrevida global mediana (23,5 vs 6,8 meses;  $p < 0,0001$ ) e PFS mediana (3,5 vs 2,2 meses;  $p < 0,0001$ ) (Hoa Van Le *et al.*, 2023). Outro estudo submeteu pacientes com LNH de Células B recidivo/refratário a infusões de células T 4SCAR19 em uma dose mediana de  $8,9 \times 10^5$  células CAR-T/kg, obtendo uma taxa de resposta geral de 67% (IC de 95%, 43 a 85), com 43% dos pacientes atingindo uma CR e 24% apresentando uma PR (Makita *et al.*, 2022).

Três terapias de CAR-T anti-CD19 de segunda geração demonstraram eficácia e segurança no Japão para pacientes com LNH de Células B agressivas, apresentando resultados positivos, com PFS e CR. A utilização de células quiméricas com receptor de antígeno interfere na depleção e na química celular que, associada a outras terapias imunossupressoras, compõe o quadro de depleção. Desse modo, é possível analisar esse contexto dentro dos fatores multivariáveis, visto que a associação da imunoterapia complementa o tratamento com CAR-

T. Assim, as alterações químicas celulares correspondem a melhora do quadro e complementam a remissão completa por um período de até 1,9 ano (Zhou *et al.*, 2020).

Os eventos adversos mais comuns em LNH de grau 3 ou 4, durante o tratamento, são neutropenia (76%) e leucopenia trombocitopenia (29%), associados à imunodepressão devido às alterações microcelulares. Os pacientes com LNH de Células B recidivo/refratário que receberam terapia com CAR-T 4SCAR19 apresentaram respostas duráveis e poucos eventos adversos, o que, de acordo com o modelo IPI adequado para avaliar o prognóstico de pacientes que recebem terapia com CAR-T, está associado a uma maior probabilidade de recaída ou de progressão (Wang *et al.*, 2016).

## DISCUSSÃO

A decisão sobre a técnica de tratamento oncológico apropriada para cada caso associado ao LNH é de suma importância, considerando que a escolha pode implicar efeitos adversos prejudiciais durante ou após a aplicação do método determinado. Um dos manejos atuais mais recorrentes é a utilização de CAR-T, uma terapia genética que visa a proporcionar uma maior taxa de PFS aos pacientes que apresentam LNH, bem como a oferecer a redução nas complicações e nas sequelas normalmente relacionadas ao tratamento oncológico convencional (Frey; Porter, 2015).

O uso de liso-cels em pacientes com LNH de Células B recidivo/refratário tem se mostrado uma alternativa interessante para grande parte dos submetidos a esse tipo de tratamento, especialmente quando comparado ao tratamento convencional. Em um estudo que compara as duas abordagens, a taxa de resposta geral à utilização de liso-cels foi de 74%, enquanto a técnica tradicional apresentou 39%. Além disso, a PFS do grupo submetido às liso-cels foi de 23,5 meses, enquanto o tratamento convencional apresentou 6,8 meses (Hoa Van Le *et al.*, 2023). Outro estudo investigou também a aplicação das liso-cels no tratamento de LNH de Células B recidivo/refratário, mas dessa vez aplicada em pacientes não-indicados ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Em termos gerais, essa metodologia terapêutica melhorou ou manteve a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo significativamente os sintomas clínicos associados aos tratamentos convencionais, como a fadiga (Gordon *et al.*, 2023).

As infusões de Células T 4SCAR19, pertencentes à quarta geração de CAR-T, mostraram-se eficientes em pacientes com LNH de Células B recidivo/refratário, apresentando taxa de resposta geral de 67% em estudos recentes e maiores probabilidades de recidiva (Makita *et al.*,

2022; Wang *et al.*, 2016). No entanto, devido à reduzida quantidade de estudos disponíveis que avaliem a qualidade da aplicação de CAR-T 4SCAR19 em pacientes com LNH, essa técnica deve ser aplicada com cautela, bem como novas pesquisas relacionadas a esse tema devem ser desenvolvidas.

Em relação aos efeitos adversos relacionados ao uso de CAR-T no tratamento de LNH, observou-se a presença de SLC e outros eventos neurológicos em grande parte dos casos. Um estudo que avalia o gerenciamento das toxicidades de CAR-T reforça que a investigação sobre esses impactos ainda está em fase inicial, especialmente por ser uma técnica recente e que ainda necessita de novos estudos. Entretanto, destaca que a utilização de estratégias adaptadas ao risco no uso de CAR-T, como a avaliação inicial do paciente e das suas comorbidades, pode ser uma alternativa para a aplicação desse método nos próximos anos. Além disso, informa que pacientes com malignidades associadas ao sistema nervoso central - como epilepsia - devem ser descartados desse tipo de terapia (Brudno; Kochenderfer, 2019).

Outrossim, dois estudos indicam que uma das principais complicações pelo uso de CAR-T, a SLC, está relacionada aos altos níveis da proteína Interleucina-6 (IL-6), visto que o bloqueio de receptores de IL-6 com tocilizumabe previne o surgimento dessa síndrome e, conseqüentemente, eleva a PFS associada a esse tratamento (Norelli *et al.*, 2018; Qu *et al.*, 2020).

Ademais, fatores como o menor nível LDH sérica, a pré-linfo depleção e um perfil de citocina favorável se mostram interligados a uma melhor PFS, bem como a idade mais jovem e a ausência de comorbidades associadas aos pacientes com LNH (Jacobson *et al.*, 2022; Abramson *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

A terapia com células CAR-T tem mostrado avanços promissores no tratamento de LNH, especialmente em pacientes com LNH recidivo/refratário. Os resultados indicam uma melhora significativa nas taxas de CR e PFS, particularmente em terapias como liso-cel e 4SCAR19.

Apesar dos benefícios, como a redução de sintomas clínicos, o tratamento não está isento de desafios, como a ocorrência de eventos adversos graves, incluindo SLC e toxicidades neurológicas, o que exige um acompanhamento rigoroso dos pacientes. Pacientes com doença e idade mais avançadas, além de presença de comorbidades, representam maior incidência desses achados.

A análise de biomarcadores, como níveis de LDH sérica e perfis de citocinas, mostrou-se relevante para prever melhores desfechos clínicos, reforçando a importância de abordagens individualizadas na seleção de pacientes.

Complicações, como a elevação de IL-6 estão associadas a um prognóstico desfavorável, com menores taxas de CR e de PFS, em razão da sua correlação com a SLC e seus efeitos adversos. A SLC está presente em 80% dos casos, prevalente em pacientes de grau 3, enquanto eventos neurológicos associados a CAR-T são observados em 59% dos casos, com maior prevalência nos graus 1 e 2.

Apesar dos avanços, ainda há a necessidade de novos estudos a longo prazo para consolidar a terapia CAR-T como uma alternativa padrão, especialmente em comparação aos tratamentos convencionais. A identificação de fatores de risco, o aprimoramento dos protocolos de manejo de efeitos adversos e a otimização das características do produto CAR-T são essenciais para maximizar os benefícios dessa terapia.

### DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam não haver o conflito de interesses.

### SUPORTE FINANCEIRO

O financiamento da pesquisa foi realizado pelos próprios pesquisadores envolvidos.

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

**Larissa Avila Branco:** conceitualização, revisão de literatura, metodologia da pesquisa, levantamento dos dados da pesquisa, análise laboratorial, análise estatística dos dados, redação inicial, redação final do artigo e correção, formatação nas normas da revista, submissão no site e autora para correspondência; **Moara Carvalhaes de Almeida Borges Silva:** conceitualização, revisão de literatura, metodologia da pesquisa, levantamento dos dados da pesquisa, redação inicial, redação final do artigo e correção; **Grazielle Larissa Fontes Alves:** conceitualização, revisão de literatura, análise laboratorial, análise estatística dos dados, redação inicial, redação final do artigo e correção; **Maria Luisa Barros Vilela Mury:** conceitualização, revisão de literatura, análise laboratorial, análise estatística dos dados, redação inicial, redação final do artigo e correção; **Camilla Cristina Silva Fernandes:** conceitualização, revisão de literatura, análise laboratorial, análise estatística dos dados, redação inicial, redação final do artigo e correção; **Ana Paula Moreira Lima:** análise laboratorial, análise estatística dos dados, redação final do artigo e correção.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMSON, J. S. *et al.* Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. **The Lancet**, v. 396, n. 10254, p. 839–52, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
- AVANZI, M. P.; BRENTJENS, R. J. Emerging role of CAR T cells in non-Hodgkin's lymphoma. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 11, p. 1429-1437, 2017. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7045.
- BRUDNO, J. N.; KOCHENDERFER, J. N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. **Blood Reviews**, n. 34, p. 45–55, 2019. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
- FREY, N. V.; PORTER, D. L. CART-cells merge into the fast lane of cancer care. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 1, p. 146–50, 2015. DOI: 10.1002/ajh.24238.
- GORDON, L. I. *et al.* Lisocabtagene maraleucel for second-line relapsed or refractory large B-cell lymphoma: patient-reported outcomes from the PILOT study. **Haematologica**, v. 109, n. 3, p. 857-866, 2023. DOI: 10.3324/haematol.2023.283162.
- HIRAYAMA, A. V. *et al.* The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells. **Blood**, v. 133, n. 17, p. 1876–87, 2019. DOI: 10.1182/blood-2018-11-887067.
- HOA VAN LE, *et al.* Use of a real-world synthetic control arm for direct comparison of lisocabtagene maraleucel and conventional therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 64, n. 3, p. 573–85, 2023. DOI: 10.1080/10428194.2022.2160200.
- JACOBSON, C. A. *et al.* Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 23, n. 1, p. 91–103, 2022. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
- MAKITA, S. *et al.* Phase 2 results of lisocabtagene maraleucel in Japanese patients with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Cancer Medicine**, v. 11, n. 24, p. 4889–99, 2022. DOI: 10.1002/cam4.4820.
- NORELLI, M. *et al.* Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. **Nature Medicine**, v. 24, n. 6, p. 739–48, 2018. DOI: 10.1038/s41591-018-0036-4.
- PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, p. 1-9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- QU, C. *et al.* Radiation Priming Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With High Tumor Burden. **Journal of Immunotherapy**, v. 43, n. 1, p. 32–7, 2020. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000284.

SINGH, R. *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma: A review. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 9, n. 4, p. 1834-1840, 2020. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_1037\_19.

THANDRA, K. C. *et al.* Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. **Medical Sciences (Basel)**, v. 9, n. 1, p. 5, 2021. DOI: 10.3390/medsci9010005.

WANG, X. *et al.* Phase 1 studies of central memory–derived CD19 CAR T–cell therapy following autologous HSCT in patients with B-cell NHL. **Blood**, v. 127, n. 24, p. 2980–90, 2016. DOI: 10.1182/blood-2015-12-686725.

ZANONI, L. *et al.* PET/CT in Non-Hodgkin Lymphoma: An Update. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 53, n. 3, p. 320-351, 2023. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2022.11.001.

ZHANG, J. *et al.* Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL. **Nature**, v. 609, n. 7926, p. 369–74, 2022. DOI: 10.1038/s41586-022-05140-y.

ZHOU, X. *et al.* Phase I Trial of Fourth-Generation Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Against Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphomas. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 2, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.564099.