

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia

**LINFOMA NÃO HODGKIN: UMA REVISÃO
NARRATIVA SOBRE OS TRATAMENTOS ATUAIS E
PERSPECTIVAS PARA O FUTURO**

Letícia Medeiros Marostega

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr Ricardo Ambrosio Fock

São Paulo

2024

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas e Siglas	1
Lista de Quadros	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
1 INTRODUÇÃO	6
1.1 LINFOMAS NÃO-HODGKIN	6
1.2 TRATAMENTO DOS LINFOMAS NÃO-HODGKIN	8
1.3 CHOP E R-CHOP	9
2 OBJETIVOS	10
3 MATERIAL E MÉTODOS	10
3.1 ESTRATÉGIAS DE PESQUISA	10
3.2 RESULTADOS ESPERADOS E CONTRIBUIÇÃO	11
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	11
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
5 CONCLUSÃO	24
6 REFERÊNCIAS	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCR	receptor das células B
HIV	vírus da imunodeficiência humana
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET-CT	tomografia por emissão de pósitrons
INCA	Instituto Nacional do Câncer
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
LDGCB	linfoma difuso de grandes células B
LF	linfoma folicular
CHOP	ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
R-CHOP	rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
DHAP	cisplatina, citarabina e dexametasona
ESHAP	etoposídeo, metilprednisolona, cisplatina e citarabina
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	transplante de células tronco hematopoiéticas
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais de Saúde/ Sistema Único de Saúde
DNA	ácido desoxirribonucleico
R/R	refratário/recidivante
STC	síndrome da tempestade de citocinas
CRM	Chromosomal region maintenance protein 1
FDA	Food and Drug Administration
NFκB	fator nuclear kappa B
SC	salicilato de colina
LCM	linfoma de células do manto
ANVISA	Agência de Vigilância Sanitária
Pola-BE	polatuzumabe vedotina, rituximabe e bendamustina
Pola-R	polatuzumabe vedotina, rituximabe
BCL-2	B-cell lymphoma-2
MCL-1	myeloid cell leukemia-1
BCL-XL	B-cell lymphoma extra-large
MMAE	monometil auristatina E
LLC	leucemia linfocítica crônica
LDGCB ABC	linfoma difuso de grandes células B com células B ativadas
LDGCB GCB	linfoma difuso de grandes células B com células B do centro germinativo
PI3K	fosfoinositídeo 3
CYVE	etoposídeo e citarabina em doses altas
DECAL	dexametasona, etoposídeo, cisplatina, citarabina e I
ICE	ifosfamida, carboplatina e etoposídeo
CAR-T	receptor quimérico de antígeno de linfócitos T
SNACI	síndrome da neurotoxicidade associada às células imunes efetoras
CR	resposta completa do tumor

BR	bendamustina e rituximabe
R-CVP	rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona
ILNH	linfoma não Hodgkin indolente
FDA	United States Food and Drug Administration
iBTK	inibidor de BTK
LNH-B	linfomas agressivos de célula
90Y-IT	<i>Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Visão Geral dos Artigos Analisados	Pág. 21
----------	------------------------------------	------------

RESUMO

MAROSTEGA, L. M. **Linfoma Não Hodgkin: Uma revisão narrativa sobre os tratamentos atuais e perspectivas para o futuro**. 2024. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: Linfoma Não-Hodgkins, tratamentos farmacológicos, tratamento de câncer.

INTRODUÇÃO: os linfomas não Hodgkin (LNH) são neoplasias de origem linfocitária, com diversos subtipos. A taxa de mortalidade por LNH é maior em países subdesenvolvidos, devido a dificuldades no acesso ao diagnóstico e ao tratamento, e há vários fatores relacionados à epidemiologia da doença. No Brasil, não há um Protocolo Clínico e Diretriz de Tratamento (PCDT) voltado para os LNH; porém, como opção de tratamento primário para o subtipo linfoma de grandes células B (LDGCB), de acordo com o Ministério da Saúde, é indicado o esquema terapêutico R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). **OBJETIVOS:** esta revisão narrativa tem como objetivo verificar as novas terapias contra o LNH e as perspectivas de tratamentos para o futuro. **MÉTODOS:** Foram consultadas as bases de dados MEDLINE, PubMed e Ministério da Saúde, utilizando as palavras-chaves “Non-Hodgkin’s Lymphoma” e “pharmacological treatments”, abrangendo publicações de 2018 a 2023 relacionadas ao tratamento farmacológico de LNH. **RESULTADOS:** o R-CHOP funciona como tratamento primário em aproximadamente 60% dos pacientes com LDGCB; no geral, casos refratários/recidivantes (R/R) não têm prognóstico positivo. Grande parte dos artigos encontrados analisam terapias inovadoras para pacientes com tumores R/R. O subtipo LDGCB apareceu na maior parte dos resultados da busca. As terapias encontradas foram: glofitamabe, contra LDGCB; selinexor e salicilato de colina, contra linfoma de células do manto (LCM) e LDGCB; polatuzumabe vedotina e rituximabe, com ou sem bendamustina, contra LDGCB R/R; venetoclax, polatuzumabe vedotina e anticorpos monoclonais anti-CD20, contra LDGCB e linfoma folicular (LF), ambos R/R; inibidores de proteína quinase de Bruton (iBTK, como o ibrutinibe) e mecanismos de resistência a eles, contra LDGCB e LCM; transplante de células tronco hematopoiéticas e terapias contra linfomas agressivos de célula B pediátricos; receptor quimérico de antígeno de linfócito T (células CAR-T), contra diferentes linfomas (como linfoma agressivo de células B (LNH-B) R/R, linfoma indolente (ILNH) R/R etc.); e bendamustina e rituximabe contra ILNH e LCM. A maior parte dos artigos sugere que sejam realizados estudos maiores e mais heterogêneos quanto à idade e aos tipos de linfomas e tumores. Dentre os artigos que analisaram estudos clínicos, a maioria dos medicamentos obtiveram melhoria em ao menos um dos índices que indicam a eficácia do tratamento (como taxa de sobrevida livre de eventos, remissão da doença e taxa de resposta objetiva ao tratamento). **CONCLUSÃO:** É visível a quantidade de tratamentos sendo estudados e aprovados para o uso da população, com o objetivo de reduzir efeitos adversos e aumentar taxas de sobrevida, qualidade de vida, dentre outros. Países menos desenvolvidos têm menos acesso às terapias, sendo importante buscar a redução dessa desigualdade a fim de diminuir taxas de mortalidade e de incidência do LNH. É importante ressaltar a necessidade de estudos clínicos mais abrangentes em número amostral, em estágio e tipo de LNH, e em faixa etária dos pacientes, para confirmar os resultados positivos obtidos nos estudos analisados e levar à possível substituição de terapias atuais.

ABSTRACT

MAROSTEGA, L. M. **Non-Hodgkin Lymphoma: A narrative review on current therapies and future treatment prospects.** 2024. no. f. Final Paper for the Undergraduation in Pharmacy – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Key-words: Non-Hodgkin lymphoma, pharmacological treatment, cancer treatment.

INTRODUCTION: Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are lymphocytic neoplasia that have various subtypes. NHL's mortality rate is higher in underdeveloped countries due to difficulties in the diagnosis and treatment access, and there are several factors related to the disease's epidemiology. In Brazil, there is not a Clinical Protocol and Treatment Guideline (PCDT) specifically for NHL; however, as a primary treatment option for the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) subtype, the Ministry of Health recommends the R-CHOP therapeutic regimen (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone). **OBJECTIVES:** This narrative review aims to examine new therapies against NHL and future treatment prospects. **METHODS:** The MEDLINE, PubMed, and Ministry of Health databases were consulted using the keywords "Non-Hodgkin's Lymphoma" and "pharmacological treatments," covering publications from 2018 to 2023 related to the pharmacological treatment of NHL. **RESULTS:** R-CHOP works as a primary treatment in approximately 60% of patients with DLBCL; overall, refractory/relapsed (R/R) cases do not have a positive prognosis. Most of the researched articles analyze innovative therapies for patients with R/R tumors. The DLBCL subtype appeared in most of the research results. The therapies found were: glofitamab, against DLBCL; selinexor and choline salicylate, against mantle cell lymphoma (MCL) and DLBCL; polatuzumab vedotin and rituximab, with or without bendamustine, against R/R DLBCL; venetoclax, polatuzumab vedotin, and anti-CD20 monoclonal antibodies, against R/R DLBCL and follicular lymphoma (FL); Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTK inhibitors, such as ibrutinib) and resistance mechanisms to them, against DLBCL and MCL; hematopoietic stem cell transplantation and therapies against aggressive pediatric B-cell lymphomas; chimeric T-cell receptors (CAR-T) therapy, against different lymphomas (such as R/R aggressive B-cell NHL, R/R indolent NHL, etc.); and bendamustine and rituximab against indolent NHL and MCL. Most articles suggest that larger and more heterogeneous studies should be conducted, regarding age and types of lymphomas and tumors. Among the articles that analyzed clinical studies, most therapies showed improvement in at least one of the indicators of treatment efficacy (such as event-free survival rate, disease remission and objective response rate to treatment). **CONCLUSION:** Many treatments are being studied and approved for public use, aiming the reduction of adverse effects and the increase of survival rates, quality of life, among others. Less developed countries have less access to therapies, making it important to seek the reduction of this inequality, so that there's a decrease on NHL mortality and incidence rates. It is important to emphasize the need for wide-ranging clinical studies in terms of sample size, stage and type of NHL, and patient age, to confirm the positive results obtained in the analyzed studies and potentially replace current therapies.

1 INTRODUÇÃO

1.1 LINFOMAS NÃO-HODGKIN

Os linfomas não Hodgkin (LNH) correspondem a diversas neoplasias que se originam nos linfócitos, e são classificados assim pois, diferentemente do Linfoma de Hodgkin, não possuem padrão de distribuição ordenado no corpo humano¹. Eles podem se originar nas células B ou T do sistema imunológico, e comumente os pacientes somente são diagnosticados em graus avançados da doença, dificultando o tratamento².

Durante a maturação das células do tipo B, podem acontecer mutações de gene, translocações cromossômicas, entre outros processos; com a ativação da célula alterada no centro germinativo dos linfonodos, podem se desenvolver os diversos tipos de linfoma existentes, dentre eles, o LNH^{3,4}. Já os LNH que se originam de células T são mais raros e os mecanismos fisiopatológicos pelos quais se originam são menos conhecidos⁵. Esse tipo de linfoma pode ainda surgir por problemas nas vias de sinalização relacionadas com o desenvolvimento, maturação, sobrevivência e apoptose celulares⁵. Um exemplo é o receptor das células B (BCR), que está relacionado a sinais de sobrevivência celular e, em caso de alterações, pode originar linfomas⁶. Além disso, infecções pelos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e Epstein-Barr, entre outros, podem ter relação com o LNH⁷.

Os LNH podem ser classificados como de baixo, médio ou alto grau de malignidade⁸. Dentre as características que os distinguem, estão a taxa de proliferação celular (inferior nos de baixo grau), o tamanho das células (maiores nos de alto grau) e a sobrevida do paciente (que pode durar anos sem tratamentos específicos, nos casos de baixo grau, e pode levar semanas a meses nos de alto grau)⁸.

Diversos sintomas podem indicar a presença de um LNH, a depender do tipo, gravidade e localização da doença⁹. Dentre eles, estão: aumento dos gânglios linfáticos, sudorese noturna, perda de peso sem motivos específicos e fraqueza⁹. Sintomas iniciais como esses podem auxiliar no diagnóstico precoce⁹. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a conscientização da população sobre as manifestações clínicas da doença, além do conhecimento sobre onde procurar ajuda no caso de seu aparecimento, é o primeiro passo para um diagnóstico precoce de

câncer¹⁰.

Várias etapas compõem o diagnóstico do LNH⁹. É necessário analisar os históricos clínico e físico do paciente, identificando sintomas e sinais, além de histórico familiar de câncer, fatores de risco etc⁹. Então, são feitos exames laboratoriais - contagem sanguínea, função hepática e renal e presença de marcadores de tumor - e, assim, são investigadas alterações hematopoiéticas periféricas, como anemia, leucocitoses ou leucopenias e alterações linfocitárias, tanto quantitativas como qualitativas⁹. Outras análises também precisam ser realizadas: a biópsia do tecido determina o tipo e a classificação do linfoma; a imunofenotipagem de leucócitos do sangue ou da medula óssea identifica os marcadores do linfoma, definindo subtipo e origem; análises moleculares e genéticas podem ser feitas para direcionar melhor alguns tratamentos no caso de mutações genéticas; e exames de imagem (como tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e ressonância magnética) também podem ser realizados para avaliar a extensão da doença⁹.

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência do LNH na população masculina em 2023 correspondeu a 2,7% da população total com neoplasias (exceto câncer de pele não-melanoma), e a 2,3% dos casos na população feminina¹¹. A previsão do INCA é de que, de 2023 a 2025, ocorram 12040 casos novos por ano no país¹. Além disso, estima-se que no Brasil os estados onde haverá maior incidência do LNH neste período são Santa Catarina (8,93 casos por 100 mil habitantes), Rio Grande do Norte (5,01 casos por 100 mil habitantes) e São Paulo (4,97 casos por 100 mil habitantes)¹.

Alguns estudos indicam que a mortalidade por LNH vem reduzindo nas últimas décadas em alguns países, principalmente nos desenvolvidos, e no Brasil, devido aos avanços das terapias contra essa doença^{2,7}. Porém, o cenário varia de acordo com o local avaliado, dado que maiores dificuldades no acesso ao tratamento podem elevar essa taxa (por exemplo, em frações da população com condições socioeconômicas inferiores)². Além disso, o diagnóstico precoce e rápido do LNH é um dos fatores que reduzem sua taxa de mortalidade, e países cujas populações têm acesso facilitado aos sistemas de saúde têm este índice inferior se comparado aos outros países¹².

Diversos fatores estão relacionados à epidemiologia do LNH: hereditariedade (imunodeficiências como a hipogamaglobulinemia), ocupação (exposição a agrotóxicos carcinogênicos), exposição a agentes infecciosos (como ao vírus Epstein-Barr), entre outros^{13, 14}. Países subdesenvolvidos possuem maior índice de

mortalidade pela doença, mas os países desenvolvidos (com maior índice de desenvolvimento humano) possuem maior incidência deste². Pessoas com idade acima de 60 anos também possuem maior mortalidade pela doença, tanto no Brasil quanto em outros países⁷.

1.2 TRATAMENTO DOS LINFOMAS NÃO-HODGKIN

De acordo com a American Cancer Society, os tratamentos utilizados para os linfomas Não Hodgkin variam a depender do tipo do tumor e do estágio da doença, podendo envolver quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, terapia alvo-dirigida e cirurgias¹⁵.

Não há um protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) geral para os Linfomas Não-Hodgkin, porém, há dois PCDTs a serem seguidos que envolvem LNH: o PCDT de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) no adulto e o PCDT de linfoma folicular (LF), relacionado a diferentes tipos de LNH¹⁶. No primeiro, os tratamentos de primeira linha são os esquemas quimioterápicos CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) e R-CHOP (rituximabe adicionado ao CHOP); como segunda linha, há indicações de esquemas como DHAP (cisplatina, citarabina e dexametasona), ESHAP (etoposídeo, metilprednisolona, cisplatina e citarabina), entre outros; e como terceira linha, é escolhido um dos esquemas da segunda linha ainda não utilizados^{16, 20}. No segundo caso, em pacientes assintomáticos o tratamento não é recomendado, enquanto para os sintomáticos há algumas linhas de terapia de primeira linha, sendo CHOP e R-CHOP as mais indicadas; para tratamentos recidivantes e refratários, há também opções como adição do rituximabe ou da fludarabina se não utilizados na terapia anterior¹⁶.

De acordo com o PCDT de LDGCB, adicionar o rituximabe ao CHOP aumenta índices como a taxa de sobrevida (porcentagem de pacientes que sobrevivem após certo tempo, depois de receberem seu diagnóstico)^{16, 17}. Ele está disponível desde 2011 como opção para o tratamento de LNH no Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁸. Neste PCDT, são citadas também as quimioterapias de 2ª e 3ª linha, além do fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos e do transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)¹⁷.

De acordo com o Manual de Bases Técnicas de Oncologia do Sistema de Informações Ambulatoriais de Saúde (SIA)/SUS de 2022, a quimioterapia para controle temporário (tratamento paliativo para hemopatias crônicas) pode ser utilizada

para os casos de LNH de baixo grau de malignidade, enquanto para casos de médio e alto grau de malignidade, pode ser utilizada a quimioterapia curativa¹⁹. De acordo com a diretriz, o uso de radioterapia deve ser avaliado de acordo com os critérios do serviço, dado que não tem seu uso estabelecido no tratamento de LDGCB¹⁷. Por exemplo, de acordo com o Manual do SIA/SUS, a radiação de corpo inteiro pode ser indicada nos casos de pacientes com LNH cutâneo¹⁹.

É importante dizer que não há padronização ou fornecimento dos antineoplásicos por parte do Ministério da Saúde brasileiro para os hospitais e pacientes - os hospitais credenciados no SUS e com atendimento oncológico padronizam e distribuem esses medicamentos¹⁷. Além disso, as diretrizes e procedimentos indicados não são tratamentos, e sim orientações para que eles sejam feitos¹⁷. Os tipos de tratamento citados serão abordados ao longo do trabalho, além de avanços que possam levar a novas terapias no futuro.

1.3 CHOP E R-CHOP

O esquema terapêutico CHOP é utilizado desde a década de 1980, e o rituximabe foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1998, levando ao esquema R-CHOP, atualmente sendo o tratamento de primeira linha indicado contra o linfoma difuso de células grandes B, de acordo com o PCDT de Oncologia do Ministério da Saúde^{16, 21, 22}.

A ciclofosfamida é um agente alquilante: leva à quebra das ligações do ácido desoxirribonucleico (DNA), inibindo a divisão celular e levando à apoptose²³. Porém, este fármaco não diferencia células saudáveis das cancerígenas, tendo ele mesmo potencial carcinogênico e gerando efeitos adversos como teratogenicidade²³.

A doxorrubicina é um antineoplásico devido às suas propriedades citotóxicas²⁴. Ela se integra à dupla hélice do DNA, estabilizando-a e impedindo sua replicação; além disso, interage com a enzima topoisomerase II, inibindo o reparo do DNA²⁴. A doxorrubicina não é específica para as células cancerígenas, se acumulando nos tecidos saudáveis e gerando diversos efeitos adversos²⁴. Dentre os mais graves, está a cardiotoxicidade irreversível, cujo mecanismo está sendo estudado²⁴.

O sulfato de vincristina tem atividade mielossupressora leve, atuando na metáfase, etapa intermediária da divisão celular²⁵. A vincristina também não ataca somente as células cancerígenas, tendo efeitos adversos como perda de cabelo, dor de cabeça e sintomas da neuropatia periférica (formigamento e dor, devido à liberação

exacerbada de mediadores inflamatórios)^{26, 27}.

Por fim, a prednisona é um glicocorticoide com ação anti-inflamatória e imunossupressora²⁸. Acredita-se que as vias de ação dos glicocorticoides no sistema imune envolvam a interrupção da *up-regulation* desse sistema, gerando linfopenia transitória após sua aplicação, ou pela atuação nos linfócitos T^{28, 29}. Principalmente em uso prolongado, diversos efeitos adversos podem ocorrer, como osteoporose, retenção de fluidos, úlcera péptica etc³⁰.

O rituximabe, por sua vez, é um anticorpo monoclonal cujo alvo é o antígeno CD20 das células B, agindo em células tumorais que a expressam³¹. Essa proteína transmembrana pode estar relacionada à apoptose e ao ciclo celular, sendo um alvo importante no tratamento de linfomas³¹. O ataque do rituximabe ao antígeno causa redução da multiplicação das células cancerígenas³¹. Estudos clínicos de fase 3 demonstraram que há aumento da taxa de sobrevida de pacientes que utilizam o rituximabe com o esquema CHOP e com o CVP (sem doxorrubicina), se comparado ao uso dos tratamentos sem o anticorpo monoclonal³¹.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é verificar quais são os novos tratamentos atualmente disponíveis para os Linfomas Não Hodgkin, apurando também avanços que indiquem perspectivas de tratamentos para o futuro.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

Para elaboração do trabalho serão consultadas as bases de dados MEDLINE (U.S. National Library of Medicine), PubMed (National Center for Biotechnology Information em U.S. National Library of Medicine) e Ministério da Saúde para seleção de publicações, abrangendo um período de 5 anos (de 2018 a 2023) que abordem a temática referente ao tratamento farmacológico de LNH. Para a busca dos artigos, serão utilizadas as seguintes palavras-chave: "Non-Hodgkin's Lymphoma" e "pharmacological treatments". A seleção das publicações será feita de acordo com a adequação do conteúdo da publicação ao tema proposto neste estudo.

3.2 RESULTADOS ESPERADOS E CONTRIBUIÇÃO

Será feita uma revisão narrativa da literatura sobre a fisiopatologia do LNH e as abordagens farmacológicas possíveis para seu tratamento. Assim, esperamos reunir e descrever as evidências disponíveis na literatura acerca dos tratamentos farmacológicos, e sobre o progresso nos últimos anos das novas abordagens terapêuticas que visam reduzir significativamente a toxicidade dos tratamentos existentes, bem como aumentar a sobrevida e a taxa de cura.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Como a base deste estudo usará somente artigos publicados para a realização da revisão bibliográfica, e dessa forma não há envolvimento de seres humanos ou animais de experimentação, não existe a necessidade de submetê-lo à aprovação em nenhum dos comitês de ética (Comitê de Ética em Pesquisa, Comitê de Ética em Experimentação Animal ou Comitê de Ética Ambiental).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O R-CHOP como linha de tratamento primário é eficaz, porém, há pacientes nos quais o tumor torna-se recidivante (volta a crescer após a remissão) ou refratário (não responde ao medicamento)³². Cerca de 40% dos pacientes com LDGCB não obtêm resultados positivos com o uso de R-CHOP, e dentro desse grupo a maioria desenvolve um prognóstico ruim³². Ainda que tenham sido feitos estudos testando outras terapias múltiplas como tratamento primário, nenhuma demonstrou melhores resultados de ataque ao tumor junto a melhorias significativas para o paciente, levando, por exemplo, a efeitos adversos mais graves³².

Muitos estudos vêm sendo realizados para investigar diferentes terapias que tragam melhores resultados para os pacientes com LNH, principalmente para casos refratários/recidivantes (R/R).

Dickinson et al. realizaram um estudo clínico *open-label* de fase 2, utilizando o glofitamabe, um anticorpo monoclonal biespecífico para células T, que faz ligações com dois antígenos da proteína CD20 e com um da proteína CD3³³. Este medicamento apresentou resposta completa em 39% dentre 155 pacientes com LDGCB de prognóstico ruim³³. Como grupo amostral, foram escolhidos pacientes com tumores R/R maiores de 18 anos³³. Alguns pacientes receberam uma dose de

obinutuzumabe como pré-tratamento, enquanto outros receberam uma dose de glofitamabe³³. Em seguida, foi realizado o tratamento com glofitamabe com aumento gradual da dose³³.

Efeitos adversos de grau 3 (que requerem hospitalização e intervenções invasivas) ou maiores ocorreram em 62% dos pacientes: o mais frequente foi a síndrome da tempestade de citocinas (STC), comum dentre as imunoterapias que estimulam células T³³. Porém, verificou-se que o uso de obinutuzumabe antes da terapia reduziu a severidade da STC, não havendo casos de fatalidade relacionados a esse efeito adverso, assim como evitou o uso de uma dose superior a 30 mg do glofitamabe logo no início do tratamento³³. O uso desse medicamento, comparado a outros da classe de anticorpos anti-CD20/CD3, gerou menos idas a hospitais/centros de tratamento, e evita que a terapia se prolongue até a progressão da doença, por levar à sua remissão antes disso; ainda, é um tratamento de duração fixa³³.

Além de ter um alvo extra, se comparado ao rituximabe (terapia primária utilizada atualmente), as vantagens terapêuticas trazidas pelo glofitamabe podem levar a melhorias na qualidade de vida do paciente e melhores resultados da terapia, necessitando de estudos clínicos maiores para atestar sua eficácia.

O estudo de Abeykoon et al. une o selinexor, um inibidor da proteína CRM-1 (do inglês *Chromosomal region maintenance protein 1*, também conhecida como Exportin 1), a salicilatos para aumentar sua atividade antitumoral³⁴. A região cromossômica CRM-1 está envolvida na exportação das proteínas do núcleo para o citoplasma³⁴. Por estar superestimulada em células tumorais, a inibição dessa região interfere na sobrevivência e proliferação celular, e a *United States Food and Drug Administration* (FDA) aprovou este medicamento por via oral para pacientes com LDGCB ou mieloma múltiplo R/R³⁴.

Salicilatos são capazes de inibir a atividade do fator nuclear kappa B (NF-κB), relacionado ao estado pró-inflamatório, proliferativo e anti-apoptótico de células tumorais^{35, 36}. Jithma P. et al. verificaram que há um efeito sinérgico entre os inibidores de CRM-1 e os salicilatos³⁴. Assim, uniram o selinexor ao salicilato de colina (SC) - dentre os salicilatos testados, causa menos efeitos adversos em humanos - e realizaram testes in vitro em células de linfoma de células do manto (LCM) e de LDGCB; também realizaram testes in vivo em camundongos, utilizando células da linhagem de LCM³⁴. A combinação gerou morte celular pela inativação da fase S do ciclo celular - algo não identificado previamente no uso isolado de inibidores de CRM-

¹³⁴. Além disso, os ensaios in vitro demonstraram o forte potencial antitumoral do tratamento combinado; os testes in vivo confirmaram este efeito - os animais também não apresentaram fortes efeitos adversos, e não foram encontrados indícios de toxicidade causada pelo tratamento nos órgãos e vísceras dos animais³⁴.

Ao potencializar a citotoxicidade do tratamento e, possivelmente, reduzir a dosagem do selinexor, a terapia combinada com o SC pode levar a menos efeitos adversos e maior sucesso terapêutico; ainda, há perspectiva de que o uso de inibidores de CRM-1 possa ser ampliado para outros tipos de tumor³⁴. Um estudo clínico de fase 1 está em andamento para avaliar os efeitos do selinexor com salicilato de colina em humanos³⁷.

A possibilidade de reduzir a dose do selinexor, potencialização de seus efeitos contra o tumor e redução de efeitos adversos são grandes vantagens para o uso deste medicamento em conjunto com o salicilato de colina. A depender dos resultados do estudo em andamento, esta pode se tornar uma alternativa eficaz para o tratamento de LNH. Além disso, devem ser realizados estudos relacionados à capacidade de inativação da fase S do ciclo celular, embasando essa descoberta e podendo tornar-se um novo alvo terapêutico.

Rattanathammethee et al. analisaram os efeitos do uso de polatuzumabe vedotina no tratamento de LDGCB, junto com rituximabe e bendamustina, comparado a outras quimioterapias utilizadas num multicentro da Tailândia³⁸. O polatuzumabe vedotina une o anticorpo monoclonal anti CD79b (proteína das células B de defesa) e a toxina monometil auristatina E, com ação citotóxica em células tumorais; foi aprovado recentemente pela FDA, em 2019, e pela ANVISA, em 2023, para o tratamento de LDGCB não tratado, em conjunto com R-CHOP^{39, 40, 41}.

A avaliação ocorreu em pacientes com LDGCB CD20-positivo R/R, e foram utilizados tanto o tratamento com polatuzumabe vedotina, rituximabe e bendamustina (Pola-BR), em 19 pacientes, quanto o polatuzumabe vedotina (Pola-R), em 16 pacientes, devido à disponibilidade limitada da bendamustina no local³⁸. Os 35 casos foram comparados com outros 180 (que utilizaram outras terapias, sem polatuzumabe vedotina) registrados no multicentro da Tailândia, e os resultados foram favoráveis: os pacientes que utilizaram o Pola-BR tiveram maior taxa de resposta objetiva ao tratamento (taxa de pacientes com redução do tumor), de 63%, e maior sobrevida (13 meses) se comparado aos que utilizaram apenas bendamustina e rituximabe (33% e 11 meses, respectivamente)³⁸. A toxicidade no geral foi tolerável; o efeito adverso

mais comum foi a neutropenia grave (36,8% nos pacientes que usaram Pola-BR e 6,3% nos que utilizaram Pola-R), não havendo mortes por efeitos adversos³⁸. Os autores concluem que é necessário melhorar a disponibilidade desse e de outros tratamentos inovadores para a população tailandesa³⁸.

Dois pontos são importantes neste estudo: 96% dos pacientes que receberam os tratamentos Pola-BR e Pola-R não haviam recebido transplante de medula óssea previamente, podendo ter aumentado as taxas de sobrevida e de resposta objetiva ao tratamento; e os pacientes que utilizaram Pola-R tiveram resultados de taxa de sobrevida e resposta objetiva ao tratamento melhores que os dos que utilizaram Pola-BR - o número de pacientes era pequeno e este não era um dos objetivos de análise, necessitando de pesquisas futuras que confirmem os dados³⁸.

Dal et al. também analisaram o resultado da terapia Pola-BR em 71 pessoas, em centros de estudo da Turquia⁴². Analisaram dados de pacientes com LDGCB R/R, tratados com o regime de Pola-BR num programa que ocorreu de 2018 a 2021 em centros hematológicos turcos⁴². 47,9% dos pacientes tiveram resposta objetiva ao tratamento, uma taxa menor que no estudo anterior; 46,5% chegaram à estabilidade ou tiveram progressão da doença, e quatro pacientes vieram a óbito antes do fim do programa⁴². Nesse estudo, os efeitos adversos graves mais comuns foram infecções e citopenia⁴². Uma porcentagem similar de pacientes teve neutropenia grave (34%), se comparado ao estudo anterior, e somando aos casos de neutropenia leve, 65% dos pacientes tiveram este efeito adverso⁴².

Apesar de um número maior de pacientes, este estudo não tem um grupo para comparação da evolução no tratamento, e grande parte dos participantes do programa possuíam prognósticos negativos, incluindo estágio avançado de LDGCB e esgotamento das possibilidades de tratamento disponíveis⁴². Esses fatores podem ter um impacto negativo no resultado da pesquisa⁴².

Estes estudos são importantes por avaliarem mais uma possibilidade de terapia para LNH R/R. O primeiro evidencia a disparidade de terapias na Tailândia, demonstrando que devem ocorrer mais esforços para disponibilizar tratamentos para a população de forma igualitária. Mais estudos clínicos podem ser realizados avaliando o tratamento com polatuzumabe vedotina e a diferença entre os tratamentos com e sem bendamustina. O segundo estudo reforça a necessidade de pesquisas mais aprofundadas, com maiores grupos de pacientes e maior heterogeneidade em relação ao estágio do LNH e ao uso de terapias anteriores, avaliando melhor a eficácia

do tratamento.

O estudo de Lasater et al. avaliou os mecanismos de resistência dos linfomas não-Hodgkin contra o venetoclax - inibidor seletivo de *B-cell lymphoma-2* (BCL-2), uma família de proteínas expressas nas células de linfoma B^{43, 44}. A BCL-2 é superexpressa em certos linfomas e está diretamente relacionada à sobrevivência de células tumorais, portanto, sua inibição induz a apoptose delas⁴⁴.

Através do estudo in vitro, perceberam que ao inibirem a *myeloid cell leukemia-1* (MCL-1) e a *B-cell lymphoma extra-large* (BCL-XL) (proteínas da família BCL-2), há maior sensibilidade de células tumorais ao venetoclax, indicando que estão relacionadas ao mecanismo de resistência ao medicamento⁴³. Verificaram também que a monometil auristatina E (MMAE), um agente anti-tubulina inibidor de MCL-1, reduziu a viabilidade e estimulou a apoptose de células de linhagens do LNH quando associada ao venetoclax⁴³.

A eficácia da combinação entre venetoclax e polatuzumabe vedotina testada no estudo varia de acordo com o modelo celular utilizado⁴³. Porém, notaram que os resultados obtidos pela adição de anticorpos anti-CD20 (rituximabe e obinutuzumabe) aos dois fármacos anteriores gera regressões tumorais e eficácia terapêutica mais significativa do que a monoterapia ou somente os dois primeiros fármacos⁴³. Testaram também a eficácia do venetoclax em xenoenxertos, dentre outras análises, comprovando que a família MCL-1 está relacionada à resistência ao medicamento⁴³. Concluíram que há pacientes que serão sensíveis ao tratamento apenas com venetoclax e polatuzumabe vedotina, porém alguns necessitarão da adição de anticorpos anti-CD20 para atingir a inibição ideal de MCL-1 e de BCL-2⁴³.

Realizaram, então, um estudo clínico de fase IB, a fim de estabelecer as doses para um estudo de fase II, e administraram a multiterapia em pacientes com LDGCB (utilizando rituximabe) e com LF (utilizando o obinutuzumabe) R/R⁴³. Houve respostas positivas para ambos os tratamentos; consideraram que os efeitos adversos ocorridos foram manejáveis em ambos os casos, e a taxa de resposta ao tratamento foi melhor do que em outras terapias farmacológicas⁴³. A resposta de tratamento a essa combinação é inferior à de polatuzumabe vedotina + bendamustina + rituximabe, mas causa menos efeitos imunossupressores - uma vantagem para alguns pacientes⁴³.

O estudo é muito robusto: realizaram diversos testes para embasar a justificativa de testar o tratamento inovador, com dois inibidores e um anticorpo monoclonal anti-CD20. Foi possível verificar a relação da proteína MCL-1 com a resistência contra

fármacos inibidores de BCL-2, e o impacto que inibidores de proteínas relacionadas ao mecanismo de resistência têm sobre a eficácia da terapia. A depender de outros estudos que comprovem a eficácia e a segurança do esquema terapêutico analisado, este pode trazer uma melhoria para os pacientes de LNH R/R.

Nakhoda et al. analisaram a resistência a inibidores da proteína quinase de Bruton (BTK), relacionada ao sistema de sobrevivência e proliferação das células tumorais^{45, 46}. O ibrutinibe foi o principal medicamento analisado⁴⁵. Além de verificarem dados de seus efeitos contra leucemia linfocítica crônica (LLC), o fizeram para dois tipos de LNH: o LDGCB e o LCM, um subtipo raro. Citaram os principais mecanismos de resistência aos inibidores de BTK (iBTK), e revisaram ensaios clínicos que pretendem contorná-la⁴⁵.

O ibrutinibe é usado no LCM devido à super expressão de BTK neste tipo de câncer⁴⁵. Dos pacientes com LCM R/R, 30% não respondem ao tratamento, e 60% só obtêm resposta parcial⁴⁵. Estudos indicam que há maior ocorrência de mutações relacionadas à resistência ao ibrutinibe em pacientes com este linfoma, se comparado aos com LLC, além de ocorrerem mudanças mais frequentes das vias de ativação da oncogênese, desviando da BTK⁴⁵.

Para contornar a resistência ao ibrutinibe, um estudo clínico iniciado no fim de 2020 está avaliando a eficácia do uso do pirtobrutinibe, um iBTK não-covalente, em comparação a outros inibidores dessa proteína⁴⁷. Também é possível realizar o tratamento em terapia combinada: há registros de que o uso de venetoclax, ou de rituximabe com lenalidomida, em combinação ao ibrutinibe tem um resultado melhor que o deste último sozinho (mais casos de resposta total do tumor ao tratamento)⁴⁵. Há estudos clínicos testando essas combinações, assim como o uso de cirmtuzumabe e palbociclibe, sendo que todos eles apontam melhoras para o paciente⁴⁵. Por fim, há testes onde usam o ibrutinibe como terapia inicial, que mostram bons resultados - ainda precisam de estudos mais avançados para serem comprovados⁴⁵.

No caso do LDGCB, o subtipo com células B ativadas (ABC) utiliza a via de ativação do BCR, diferente de outros subtipos. Nesse caso, a terapia inicial por R-CHOP tem efeito muito menor do que em pacientes com o subtipo com células B do centro germinativo (GCB)⁴⁵. Realizaram testes de terapia conjunta do ibrutinibe com R-CHOP, em pacientes de subtipo não-GCB, e os resultados não foram tão bons: ainda que outros parâmetros tenham tido melhorias para os indivíduos com menos de 60 anos, a taxa de sobrevida geral não aumentou, comparado ao placebo⁴⁵. Ainda

assim, um outro teste realizado com pacientes jovens obteve melhoria nas taxas de sobrevida geral e de sobrevida livre de doença, indicando que pode sim haver uma relação entre o uso de ibrutinibe e melhorias no tratamento do subtipo ABC, e que pacientes mais velhos não obtêm essa resposta devido à toxicidade da combinação⁴⁵.

A resistência ao ibrutinibe em pacientes de subtipo ABC pode se dar por mutações que permitam a ativação de NFκB independentemente da BTK, ou por modulações epigenéticas⁴⁵. Para contornar a resistência, pode-se utilizar os iBTK não-covalentes (como o pirtobrutinibe), cuja ação inibitória dura mais que a do ibrutinibe⁴⁵. Também há um estudo em andamento avaliando a eficácia do esquema R-CHOP com iBTK covalentes, de segunda geração, contra o LDGCB⁴⁸. Por fim, um estudo analisou a eficácia do umbralisibe, um inibidor de fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) - proteína relacionada à sobrevivência tumoral em casos de resistência aos iBTK⁴⁵. Apesar de a análise não ter evoluído muito, futuras pesquisas podem ser realizadas para avaliar se outros inibidores têm atividade no organismo (dado que a atividade de PI3K foi relatada em um estudo *in vitro*)⁴⁵.

O estudo é importante por avaliar o combate à resistência ao ibrutinibe e a outros iBTK em diferentes tipos de LNH; também citaram a combinação ibrutinibe e R-CHOP, que pode ser uma opção para pacientes mais jovens com tumores R/R; porém, por ter toxicidade elevada e ser mais arriscada para os mais velhos, são necessárias análises mais aprofundadas. As outras terapias citadas também são inovações que, a depender dos resultados dos estudos clínicos em andamento, podem levar a benefícios para os pacientes com LNH.

A análise realizada por Moleti et al. verificou terapias utilizadas em crianças e adolescentes com linfomas agressivos de célula B (LNH-B) R/R⁴⁹. Na maioria dos casos, as terapias padrão (R-CHOP, ou outras combinações com rituximabe) são bem-sucedidas, mas cerca de 5 a 15% dos pacientes tiveram o resultado de R/R, e a taxa de sobrevida geral vai de 10 a 36%⁴⁹. Alguns dos esquemas terapêuticos utilizados atualmente são: etoposídeo e citarabina em doses altas (CYVE); dexametasona, etoposídeo, cisplatina, citarabina e l-asparagina (DECAL); e ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (ICE)⁴⁹. O TCTH, autólogo ou alogênico, demonstra ter os melhores resultados como tratamento - porém, nem todos os pacientes têm sucesso após o transplante, seja por toxicidade ou por refratariedade; a morte devido ao LNH é a principal causa de falha da terapia⁴⁹.

Uma forma de aumentar a eficácia deste procedimento é realizar um

condicionamento mieloablativo (utilizando quimioterápicos e/ou irradiação total do corpo) seguido de condicionamento de intensidade reduzida (um regime terapêutico em que o paciente adquire mielossupressão reversível, ao contrário da irreversível recorrente no condicionamento mieloblatoivo, e toxicidade reduzida)^{49, 50}. Também pode-se unir o TCTH à radioimunoterapia, na qual anticorpos estão conectados a um radiofármaco, que agirá diretamente no tumor: um estudo obteve ótimos resultados unindo o uso de *Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan* (90Y-IT) ao transplante, com 91% de sobrevida livre de eventos, em crianças com LNH de células B^{49, 51}.

O estudo é sobre pacientes infantis e jovens, algo de grande impacto considerando que há maior dificuldade em realizar estudos clínicos pediátricos. Em suma, apontaram formas de melhorar o transplante de células tronco hematopoiéticas através de terapias farmacológicas e outros procedimentos. A radioimunoterapia citada também é importante: deve-se realizar mais estudos para avaliar a segurança e eficácia desse tratamento, que consegue atacar as células tumorais de forma mais precisa.

O estudo de Denlinger et al. visou analisar o papel do receptor quimérico de antígeno de linfócitos T (CAR-T) no tratamento de linfomas de células B⁵². A terapia CAR-T consiste no uso de células T do próprio paciente, modificadas geneticamente em laboratório para reconhecer marcadores específicos das células tumorais⁵². Assim, a ação citotóxica é melhor direcionada. As células CAR-T tiveram boa resposta contra tumores com marcador CD19, encontrados em linfomas de células B. O uso de CAR-T anti-CD19 foi aprovado pela FDA e pela ANVISA para o tratamento de LNHS agressivos R/R em duas ou mais terapias prévias^{52, 53}.

Para o tratamento de linfomas de células B agressivos R/R, realizaram um estudo que obteve bons resultados, com altas taxas de resposta objetiva (redução do tumor - 82%); os principais efeitos adversos incluíram neutropenia e anemia⁵². O estudo de fase 3 está em andamento, e os resultados obtidos até agora apoiam a eficácia da terapia com axi-cel, levando a uma taxa de sobrevida geral mais longa⁵². Outro medicamento analisado é o tisa-cel: um estudo de fase 2 obteve 52% de resposta objetiva dos pacientes; dois outros estudos analisaram essa eficácia em “mundo real”, e um deles encontrou um aumento na resposta objetiva ao tratamento (62%)⁵². Os efeitos adversos graves mais comuns foram a STC e a síndrome da neurotoxicidade associada às células imunes efetoras (SNACI), mas também houve redução da porcentagem destes efeitos na população estudada⁵². O liso-cel também

foi testado num estudo de fase dois, obtendo resultados positivos - resposta objetiva de 73% e, da mesma forma que para o tisa-cel, houve melhora na qualidade de vida baseada em saúde, para pacientes que tiveram boa taxa de resposta completa do tumor (CR)⁵². Neutropenia, anemia e trombocitopenia foram os efeitos adversos graves mais comuns⁵².

Há pacientes com LCM R/R que não respondem bem nem ao transplante autólogo de células tronco com quimioterapia de alta dose, nem a inibidores de BTK (ibrutinibe); o CAR-T é empregado nesses casos⁵². Um estudo clínico avaliou a eficácia do Brexu-cel, que resultou em 93% de resposta objetiva dentre os pacientes que receberam o tratamento, ainda que 94% tenham tido citopenias graves⁵². O liso-cel também está sendo testado, num estudo em fase de expansão de dose com 32 pacientes com LCM R/R recebendo o tratamento: os efeitos adversos divulgados numa preliminar indicaram citopenias graves, SNACI, e dois casos mais graves (síndrome de lise tumoral e meningoencefalite meningocócica)⁵². Apesar disso, o índice de resposta objetiva divulgado foi de 84% e, se os dados forem confirmados, pode ser uma opção eficaz para pacientes com LCM R/R⁵².

Para pacientes com linfoma indolente R/R, um estudo testou o axi-cel e obteve a resposta objetiva de 92% dos 104 pacientes elegíveis ao tratamento⁵². Os efeitos adversos também incluíram STC, SNACI e citopenias. Há ainda outros estudos analisando o efeito do tisa-cel e do liso-cel contra tipos de linfomas indolentes e, se os resultados forem positivos, podem se tornar opções aprovadas pela FDA para pacientes com tumores R/R que não tiveram sucesso com outras terapias⁵².

Pode ocorrer falha terapêutica no tratamento com CAR-T anti CD-19, devido a mutações no epítipo extracelular dessa proteína⁵². Para contornar isso, pode ser feita uma reaplicação do CAR-T (realizaram estudos com reinfusão de axi-cel, porém a resposta objetiva obtida não foi elevada, sendo de apenas 39% em um deles)⁵². Há estudos sendo realizados atualmente para testar a reinfusão com CAR-T anti CD20 ou CD22 (também encontrados em LNH), assim como testes com CAR-T combinando CD19/22 e CD19/20/22. Além disso, há estudos testando novas técnicas para sua produção, a fim de minimizar erros no processo e evitar falhas terapêuticas⁵².

Ainda, há chances de que células imunes de dentro do microambiente tumoral interajam com as células CAR-T, impedindo que o tratamento funcione corretamente⁵². A lenalidomida é um medicamento alvo-específico capaz, por exemplo, de potencializar o efeito das células CAR-T em ambientes imunossuprimidos

e restaurar a sinapse imunológica de células T; estudos indicam que seu uso no início da terapia pode fazê-la ser eficaz em pacientes com falha prévia no uso de CAR-T⁵². Os inibidores de BTK também agem sobre as células T, reduzindo sua exaustão e reduzindo a aderência de células tumorais, dentre outros; há chances de potencializar o CAR-T se utilizá-los antes do tratamento, ou entre a falha terapêutica e a reaplicação⁵². Por fim, para pacientes em que a terapia com esses medicamentos falha (ou não pode ser realizada), pode-se tentar utilizar quimio e imunoterápicos seguidos de um transplante alogênico de células tronco⁵².

Este estudo reúne informações sobre um dos grandes avanços para o tratamento de câncer como um todo. Apresentam estudos e resultados sobre a eficácia de alguns medicamentos, apresentam formas de combate à falha terapêutica e abordam mais de um tipo de LNH. Mesmo que ocorram alguns efeitos adversos mais graves, a terapia CAR-T é uma forte candidata para pacientes com tumores R/R, principalmente daqueles que já testaram diversas terapias sem sucesso. Deve ser investigado se há causas específicas para que alguns pacientes não tenham resposta à terapia, a fim de poderem ser estudadas alternativas para essas pessoas.

O Ministério da Saúde já está investindo em estudos clínicos que analisam a eficácia da terapia CAR-T (incluindo em pessoas com LNH), para implementá-la no SUS; além disso, há investimentos para que ocorra produção nacional de CAR-T, a fim de reduzir seu custo final^{54, 55}.

Flinn et al. analisaram os dados obtidos no estudo BRIGHT, que avaliou a eficácia da bendamustina e rituximabe (BR) como tratamento primário para o LNH indolente (ILNH) ou LCM, comparado ao R-CHOP ou R-CVP (rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona)⁵⁶. 274 pacientes adultos receberam BR, 119 receberam R-CVP e 104 receberam R-CHOP, de forma aleatória^{56, 57}. Em suma, as análises durante e após o tratamento indicaram que BR pode ser uma escolha de terapia primária, levando a melhores resultados de sobrevida sem progressão tumoral, sobrevida livre de eventos e de duração da resposta⁵⁶. A sobrevida geral não foi maior no grupo BR, comparado aos R-CHOP e R-CVP, porém, Flinn et al. sugeriram que as terapias secundárias escolhidas podem estar relacionadas a isso⁵⁶. Além disso, ainda que a amostra de pacientes com LCM tenha sido inferior à dos com ILNH, pode-se observar que a resposta à bendamustina do primeiro tipo de linfoma é maior - algo também observado em outro estudo clínico de Czuczman et al.⁵⁶.

Não há um motivo exato para que o grupo que utilizou BR tenha obtido um

número maior de diagnósticos de câncer ao longo do acompanhamento pós-tratamento, se comparado aos R-CHOP e R-CVP⁵⁶. Porém, a maioria dos casos são de cânceres de pele, então estudos mais aprofundados podem ser feitos relacionados a isso - de acordo com os autores, uma possibilidade seria realizar análises dermatológicas de acompanhamento para evitar isso⁵⁶. Também são citadas outras limitações do estudo, como ser um ensaio aberto (podendo afetar a taxa de sobrevida sem progressão) e a não-participação do *Independent Review Committee* (Comitê de Revisão Independente) - os pesquisadores seguiram suas práticas institucionais⁵⁶.

Os dados encontrados neste estudo são relevantes: o uso de BR pode ser uma futura opção primária de tratamento contra o ILNH e LCM, de acordo com os resultados; porém, é necessário avaliar mais profundamente os motivos por não ter ocorrido melhora da sobrevida geral. Também podem ser realizados mais estudos para avaliar a eficácia do tratamento com bendamustina para pacientes com LCM, e verificar se o diagnóstico posterior de outros tipos de câncer realmente pode estar relacionado ao uso de BR pelos pacientes.

QUADRO 1 - Visão Geral dos Artigos Analisados (continua)

Artigo	Terapias analisadas ou revisadas	Características do(s) estudo(s) analisado(s)	Resultados - Visão Geral
DICKINSON, M. J. et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	Glofitamabe	Estudo clínico <i>open-label</i> de fase 2; Pacientes acima de 18 anos com LDGBC de prognóstico ruim.	Os resultados mostraram que o glofitamabe é uma possível opção para os casos de LDGBC R/R, mesmo tendo gerado efeitos adversos significativos (acima de 50% dos pacientes tiveram efeitos adversos de grau 3 ou 4). Observou-se menos idas aos centros de tratamento e remissão da doença nos 78% de pacientes que tiveram resposta completa ao medicamento.
ABEYKOON, J. P. et al. Salicylates enhance CRM1 inhibitor antitumor activity by induction of S-phase arrest and impairment of DNA-damage repair.	Selinexor + Salicilato de Colina	Testes in vitro e in vivo em camundongos; Células de linhagem de LCM e LDGBC.	Verificaram que a combinação de medicamentos torna possível o uso de menor dose do selinexor devido à potencialização de seus efeitos antitumorais, levando a redução de seus efeitos adversos. Também identificaram que a terapia combinada inibe a fase S do ciclo celular, gerando morte celular - algo não visto antes em inibidores de CRM-1.

QUADRO 1 - Visão Geral dos Artigos Analisados (continua)

Artigo	Terapias analisadas ou revisadas	Características do(s) estudo(s) analisado(s)	Resultados - Visão Geral
RATTANATHAMMETHEE T. et al. Outcomes of polatuzumab vedotin-containing regimens in real-world setting of relapsed and or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: a matched-control analysis from the Thai Lymphoma Study Group (TLSG).	Polatuzumabe vedotina	Análise de dados de pacientes tratados com os esquemas Pola-RB e Pola-R, num centro de tratamento da Tailândia; Pacientes maiores de 18 anos com LDGCB R/R.	O estudo verificou que pacientes tratados com Pola-BR obtiveram maior taxa de resposta objetiva ao tratamento e maior sobrevida, se comparado aos que receberam apenas BR. Os efeitos adversos também não foram intensos, no geral. Apesar do grupo amostral pequeno, e de não ser o objetivo da análise, verificaram melhores taxas de sobrevida e resposta objetiva ao tratamento nos pacientes que utilizaram Pola-R do que no uso de Pola-BR.
DAL, M. S. et al. Polatuzumab vedotin, rituximab, and bendamustine combination in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a real-world data from Turkey.	Polatuzumabe vedotina	Análise de dados de pacientes tratados com o esquema Pola-RB num programa de centros hematológicos da Turquia; Pacientes maiores de 18 anos com LDGCB R/R.	O estudo obteve resultados similares aos de Rattanathammethee et al., ainda que a taxa de resposta objetiva ao tratamento tenha sido um pouco menor. O estudo não tem um grupo de comparação como no anterior e tem mais pacientes com prognóstico negativo, mas ainda tem indícios positivos do uso de Pola-BR em pacientes com LDGCB R/R.
LASATER, E. A. et al. Targeting MCL-1 and BCL-2 with polatuzumab vedotin and venetoclax overcomes treatment resistance in R/R non-Hodgkin lymphoma: Results from preclinical models and a Phase Ib study.	Venetoclax + polatuzumabe vedotina + anticorpos monoclonais anti-CD20	Teste in vitro sobre mecanismos de resistência do LNH contra o venetoclax; Estudo clínico de fase IB em pacientes com LDGCB R/R e LF R/R, de idade média de 61 anos.	Verificaram que a inibição de MCL-1 aumentou a eficácia do venetoclax, e que a associação deste medicamento com polatuzumabe vedotina e anticorpos anti-CD20 levou a regressões do tumor mais intensas do que na monoterapia. No estudo clínico, obtiveram resultado positivo para ambos os tipos de linfoma, melhores que certas terapias; a terapia causou menos imunossupressão que a combinação vedotina + bendamustina + rituximabe, mesmo tendo resposta ao tratamento inferior a ela.

QUADRO 1 - Visão Geral dos Artigos Analisados (conclusão)

Artigo	Terapias analisadas ou revisadas	Características do(s) estudo(s) analisado(s)	Resultados - Visão Geral
NAKHODA, S.; VISTAROP, A.; WANG, Y. L. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma.	Inibidores de BKT (ibrutinibe) e terapias contra mecanismos de resistência a eles	Análise de artigos sobre resistência ao ibrutinibe e de terapias que buscam contorná-la, em pacientes com LDGCB e LCM.	Em pacientes com LCM, mutações causam a resistência a inibidores de BTK, e há estudos clínicos avaliando sua substituição pelo pirtobrutinibe, por terapias combinadas (venetoclax ou rituximabe com lenalidomida), entre outros. Já nos casos de LDGCB, para o subtipo ABC há baixa resposta ao R-CHOP e testaram juntá-lo ao ibrutinibe. Houve melhora, exceto para pacientes idosos - possivelmente pela toxicidade do tratamento. A resistência aos iBTK nesse subtipo se deve a mutações e modulações epigenéticas. Para contorná-la, pode ser utilizado o pirtobrutinibe, e há testes unindo R-CHOP a iBTK covalentes de segunda geração.
MOLETI, M. L.; TESTI, A. M.; FOÀ, R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma.	Transplante de células tronco hematopoiéticas e medicamentos contra LNH-B R/R	Revisão de terapias contra o LNH-B R/R pediátrico.	Citaram diversos tratamentos utilizados, como CYVE, DECAL e ICE. O principal, porém, não é medicamentoso: o TCTH tem melhores resultados, apesar de haver casos de insucesso por toxicidade, refratariedade e morte devido ao LNH. Também revisaram formas de aumentar as chances de sucesso com o TCTH, utilizando condicionamento mieloblástico e radioimunoterapia.
DENLINGER, N.; BOND, D.; JAGLOWSKI, S. CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma.	Células CAR-T	Análise de artigos sobre as células CAR-T, sua eficácia no tratamento, falhas possíveis e avanços na terapia.	Analysaram estudos sobre o uso de axi-cel, tisa-cel e liso-cel para o tratamento de linfomas de células B agressivos R/R e de linfoma indolente R/R; e brexu-cel e liso-cel para LCM R/R - todos ou com resultados positivos, ou com o estudo clínico ainda em andamento. Citaram a falha no tratamento com células CAR-T anti-CD19; pode-se testar a reaplicação, mas pela baixa efetividade, estão em fase de teste o uso de CAR-T combinando CD19/22 e CD19/20/22. Estudos ainda indicam que o uso de lenalidomida, assim como de iBTK, podem potencializar o efeito antitumoral das células CAR-T.
FLINN, I. W. et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study.	Bendamustina + rituximabe	Compararam o uso de BR como primeira linha de tratamento, com o de R-CHOP e R-CVP, em pacientes com ILNH ou LCM acima de 18 anos.	Os resultados indicaram que BR teve melhores taxas de sobrevida livre de eventos, sobrevida sem progressão tumoral e de duração de resposta, sendo uma possível terapia primária. Porém, a sobrevida geral não foi melhor que a dos outros dois tratamentos - podendo estar relacionada à escolha de terapias secundárias nestes casos. Os pacientes com LCM, mesmo em menor número do que os com ILNH, apresentaram melhores resultados que os pacientes com o outro tipo de tumor.

FONTE: Autoria própria, 2024.

5 CONCLUSÃO

De acordo com os principais resultados da busca nas bases de dados MEDLINE e PubMed, é perceptível o interesse na procura por terapias que prolonguem a taxa de sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com LNH, principalmente do tipo LDGCB, e em pacientes com tumores R/R. Dentre os artigos encontrados, grande parte avaliou terapias com anticorpos monoclonais; dois deles investigaram como contornar mecanismos de resistência a fármacos já utilizados, e um deles demonstrou a importância do tratamento via células CAR-T, uma inovação que está revolucionando o tratamento de câncer.

Outro ponto importante na busca por novas terapias contra o câncer é a avaliação dos efeitos adversos ocorridos e de sua gravidade. Alguns estudos citaram a redução de casos mais graves e a redução da imunossupressão causada pela terapia; porém, na maioria dos tratamentos, boa parte dos pacientes acabam sofrendo com problemas imunológicos, como citopenia, neutropenia e STC.

Também é possível perceber que países menos desenvolvidos têm maior dificuldade de acesso às terapias. A busca por reduzir essa desigualdade é importante para a redução da taxa de mortalidade e da incidência do LNH, e para evitar o agravamento do quadro de pacientes. Nesse sentido, os investimentos do Ministério da Saúde para avaliar a disponibilização da terapia CAR-T no SUS e para possivelmente produzi-la em território nacional são de grande importância.

A maioria dos artigos cita a necessidade de mais estudos, em geral com maior número amostral, e que tenham maior abrangência em relação ao estágio e tipo de LNH dos pacientes, assim como a suas idades. Assim, será possível verificar se as terapias estudadas realmente têm efeito positivo para os pacientes e se podem substituir as adotadas atualmente.

6 REFERÊNCIAS

1 Ministério da Saúde. **Estimativa**. Instituto Nacional do Câncer – INCA, 12 out. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 04 out. 2023.

2 MANTEY, N. R. C. et al. Tendência temporal da mortalidade por linfoma de hodgkin e linfoma não hodgkin no Brasil, 2001 a 2018. **Saúde e Desenvolvimento**

Humano, v. 11, n. 1, 2023. Disponível em: https://www.google.com/url?q=https://revistas3.unilasalle.edu.br/index.php/saude_de_senvolvimento/article/view/8929&sa=D&source=docs&ust=1696473431675545&usg=AOvVaw0Q9dwQk_uucBShi7Yq5dm2. Acesso em: 04 out. 2023.

3 SHAFFER, A. L., III; YOUNG, R. M.; STAUDT, L. M. Pathogenesis of human B cell lymphomas. **Annual review of immunology**, v. 30, n. 1, p. 565–610, 2012. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22224767/>. Acesso em: 04 out. 2023.

4 LIMA, N. M. R. **Uso de Inibidores PI3K no Tratamento de Linfoma Não-Hodgkin**. 2019. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/24236/1/2019_NataliaMariaRamosLima_tcc.pdf. Acesso em: 14 jan. 2024.

5 ALMEIDA, C. M. dos S. **Farmacogenética Aplicada à Terapêutica dos Linfomas**. 2015. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/10985/1/Almeida%2c%20Cristiana%20Mafalda%20dos%20Santos.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2024.

6 GRAF, S. A.; GOPAL, A. K. Idelalisib for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. **Expert Opin Pharmacother**, v. 17, n. 2, p. 265–274, 28 jan. 2016. DOI:10.1517/14656566.2016.1135130. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4955805/>. Acesso em: 16 jan. 2024.

7 BOCCOLINI, P. DE M. M.; BOCCOLINI, C. S.; MEYER, A. Tendência de mortalidade por linfomas não Hodgkin no Brasil, 1980 a 2012. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 23, n. 2, p. 188–197, jun. 2015. DOI: 10.1590/1414-462X201500020014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/59q5vKzd9MY3fkhLMgM5MgC/?format=pdf>. Acesso em: 16 jan. 2024

8 ARAÚJO, L. H. DE L. et al. Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau - Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 2, p. 175–183, 30 jun. 2008

9 Linfoma Não-Hodgkin - Versão para profissionais de saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-nao-hodgkin/versao-para-profissionais-de-saude>. Acesso em: 8 maio 2023.

10 World Health Organization. **Guide to Cancer Early Diagnosis**. Geneva,

2017. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254500/9789241511940-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 17 out. 2023.

11 Estatísticas de câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 4 out. 2023.

12 DOMINGUEZ, R. G. S. et al. Morbimortalidade por doenças oncohematológicas no Brasil entre 2002 e 2016. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, vol. 12, n. 10, p.e3795. 13 ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e3795.20>. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/3795/2399>. Agosto de 2020. Acesso em: 17 out. 2023.

13 FRANCIELI CAROLINI PASQUALETTO; DE, R.; MACIEL, N. Novas condutas terapêuticas para o Linfoma não Hodgkin. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 2, p. e187–e187, 29 dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e187.2019>. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/187/115>. Acesso em: 29 de outubro de 2023.

14 COSTA, V. I. DO B. DA; MELLO, M. S. DE C. DE; FRIEDRICH, K. Exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e o linfoma não Hodgkin. **Saúde em Debate**, v. 41, n. 112, p. 49–62, mar. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201711205>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/gq7pCfbPYfCgvJqksVPCgzy/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 29 out. 2023.

15 American Cancer Society. **Treating Non-Hodgkin Lymphoma**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/non-hodgkin-lymphoma/treating.html>. Acesso em: 17 out. 2023.

16 Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia**, p. 69-79. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/pnsp/materiais-de-apoio/arquivos/livro-pcdt-oncologia-2014.pdf/view>. Acesso em: 22 jan. 2024.

17 Brasil. **Portaria nº 956, de 26 de setembro de 2014**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_linfomadifusob_26092014.pdf. Acesso em: 17 out.

2023.

18 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Tratamento para linfoma não-Hodgkin está disponível no SUS desde 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2016/junho/tratamento-para-linfoma-nao-hodgkin-esta-disponivel-no-sus-desde-2013>. Acesso em: 22 jan. 2024.

19 BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. Oncologia - Manual de Bases Técnicas. Brasília, DF, ago. 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual_oncologia_30a_edicao_agosto_2022_25_08_2022_-_26-08-2022.pdf. Acesso em: 22 jan. 2024.

20 GUIA Prático para o Oncologista Clínico. **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**, s.d. Disponível em: <https://sboc.org.br/app/webroot/downloads/Guia-Pratico-para-o-Oncologista-Cl%C3%ADnico-%20erratas-e-complementos.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2024.

21 RAMÍREZ, P. et al. Resultados a largo plazo del tratamiento con quimioterapia y radioterapia en linfoma no Hodgking localizado, de grados intermedio y alto. **Revista Medica De Chile**, v. 134, n. 11, p. 1409-1416, 1 nov. 2006. DOI: 10.4067/S0034-98872006001100008 Disponível em: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006001100008. Acesso em: 07 ago. 2024

22 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). **Rituximabe** associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. Relatório de Recomendação, Medicamento n. 838. Brasília, jul. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/rituximabe-associado-a-quimioterapia-com-fludarabina-e-ciclofosfamida-para-o-tratamento-de-primeira-linha-da-leucemia-linfocitica-cronica>. Acesso em: 18 ago. 2024

23 RUSSO, C. et al. Evaluation of acute and chronic ecotoxicity of cyclophosphamide, ifosfamide, their metabolites/transformation products and UV treated samples. **Environmental Pollution**, v. 233, p. 356–363, fev. 2018. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.10.066. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749117331718?via%3Dihub>.

Acesso em: 10 maio 2024

24 REIS, Samara Bonesso dos. **Determinação dos mecanismos moleculares da liberação intracelular de doxorubicina carregada em lipossomas sensíveis e não sensíveis ao pH: Determination of the molecular mechanisms of intracellular release of doxorubicin encapsulated in pH-sensitive and pH non-sensitive liposomes**. 2019. 1 recurso online (95 p.) Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12733/1639894>. Acesso em: 11 maio 2024.

25 RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016

26 ONCOVIN® (sulfato de vincristina): pó para solução injetável. Farmacêutico responsável: M. A. Takano. São Paulo: Antibióticos do Brasil LTDA, 2008. Bula de remédio.

27 GEISLER, S. et al. Prevention of vincristine-induced peripheral neuropathy by genetic deletion of SARM1 in mice. **Brain**, v. 139, n. 12, p. 3092–3108, 25 out. 2016. DOI: 10.1093/brain/aww251. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797810/>. Acesso em: 11 maio 2024.

28 SAMUEL, S.; NGUYEN, T.; CHOI, H. A. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. **Journal of Neurocritical Care**, v. 10, n. 2, p. 53–59, 27 dez. 2017. DOI: 10.18700/jnc.170035. Disponível em: <https://www.e-jnc.org/journal/view.php?doi=10.18700/jnc.170035>. Acesso em: 11 maio 2024

29 CAIN, D. W.; CIDLOWSKI, J. A. Immune regulation by glucocorticoids. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 4, p. 233–247, 13 fev. 2017. DOI 10.1038/nri.2017.1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28192415/>. Acesso em: 11 maio 2024.

30 PREDNISONA: comprimidos. Farmacêutico responsável: A. J. G. Guimarães. São Paulo: Aché, 2017. Bula de remédio.

31 DOTAN, E.; AGGARWAL, C.; SMITH, M. R. Impact of Rituximab (Rituxan) on the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. **P & T: a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 35, n. 3, p. 148–57, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844047/>. Acesso em: 13 maio 2024

32 SEHN, L. H.; SALLES, G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 9, p. 842–858, 4 mar. 2021. DOI: 10.1056/NEJMra2027612. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2027612>. Acesso em: 18 ago. 2024.

33 DICKINSON, M. J. et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 24, p. 2220–2231, 15 dez. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206913. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2206913>. Acesso em: 02 maio 2024.

34 ABEYKOON, J. P. et al. Salicylates enhance CRM1 inhibitor antitumor activity by induction of S-phase arrest and impairment of DNA-damage repair. **Blood**, v. 137, n. 4, p. 513–523, 28 jan. 2021. DOI: 10.1182/blood.2020009013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7845010/>. Acesso em: 22 maio 2024.

35 WU, Y.; ZHOU, B. P. TNF- α /NF- κ B/Snail pathway in cancer cell migration and invasion. **British Journal of Cancer**, v. 102, n. 4, p. 639–644, 19 jan. 2010. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605530. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/6605530>. Acesso em: 22 mai. 2024.

36 STARK, L. A.; DUNLOP, M. G. Nucleolar Sequestration of RelA (p65) Regulates NF- κ B-Driven Transcription and Apoptosis. **Molecular and Cellular Biology**, v. 25, n. 14, p. 5985–6004, jul. 2005. DOI: 10.1128/MCB.25.14.5985-6004.2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1168799/>. Acesso em: 21 jul. 2024.

37 Phase Ib Trial of Low-Dose Selinexor (KPT-330) in Combination With Choline Salicylate (CS) for the Treatment of Patients With Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), Hodgkin Lymphoma, Histiocytic/Dendritic Cell Neoplasms, or Multiple Myeloma - AdisInsight. Disponível em: <https://adisinsight.springer.com/trials/700330385>. Acesso em: 22 jul. 2024.

38 RATTANATHAMMETHEE T. et al. Outcomes of polatuzumab vedotin-containing regimens in real-world setting of relapsed and or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: a matched-control analysis from the Thai Lymphoma Study Group (TLSG). **Annals of hematology**, v. 102, n. 7, p. 1887–1895, 18 maio 2023. DOI: 10.1007/s00277-023-05273-8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-023-05273-8#citeas>. Acesso em: 31 maio 2024.

39 U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA approves polatuzumab vedotin-piiq for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, and high-grade B-cell lymphoma. **FDA**, Estados Unidos, 20 abr. 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda->

approves-polatuzumab-vedotin-piiq-previously-untreated-diffuse-large-b-cell-lymphoma-not. Acesso em 31 maio 2024.

40 U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA approves polatuzumab vedotin-piiq for diffuse large B-cell lymphoma. **FDA**, Estados Unidos, 06 out. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piiq-diffuse-large-b-cell-lymphoma> Acesso em 31 maio 2024

41 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RoPolivy (polatuzumabe vedotina): novo registro. Ministério da Saúde, Brasil, 29 maio 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/ropolivy-polatuzumabe-vedotina-novo-registro>. Acesso em: 31 maio 2024.

42 DAL, M. S. et al. Polatuzumab vedotin, rituximab, and bendamustine combination in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a real-world data from Turkey. **Annals of Hematology**, v. 102, n. 1, p. 133–140, 2023. DOI: 10.1007/s00277-022-05052-x. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9676783/pdf/277_2022_Article_5052.pdf. Acesso em: 06 jun. 2024.

43 LASATER, E. A. et al. Targeting MCL-1 and BCL-2 with polatuzumab vedotin and venetoclax overcomes treatment resistance in R/R non-Hodgkin lymphoma: Results from preclinical models and a Phase Ib study. **American Journal of Hematology**, v.98, n.3, p. 449–463, mar. 2023. DOI: 10.1002/ajh.26809. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26809>. Acesso em: 23 jun. 2024.

44 VENCLEXTA® (venetoclax). Farmacêutico responsável: J. M. C. Camargo. Isligo: AbbVie Ireland NL B. V., 07 jul. 2020. Bula de remédio.

45 NAKHODA, S.; VISTAROP, A.; WANG, Y. L. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, v. 200, n. 2, p. 137-149, jan. 2023. DOI: 10.1111/bjh.18418. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18418> Acesso em: 02 jul. 2024.

46 Imbruvica® (ibrutinibe): cápsulas gelatinosas duras. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA, 2019. Bula de remédio.

47 Eli Lilly and Company. **Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL) (BRUIN-MCL-321)**. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04662255?tab=history>.

Acesso em: 02 jul. 2024.

48 Acerta Pharma BV. **A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP in Subjects With Previously Untreated Non-GCB DLBCL (ACE-LY-312) (ESCALADE)**. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04529772>. Acesso em: 02 jul. 2024.

49 MOLETI, M. L.; TESTI, A. M.; FOÀ, R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, v. 189, n. 5, p. 826–843, jun. 2020. DOI: 10.1111/bjh.16461. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16461?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 03 jul. 2024.

50 GOOPTU, M. et al. A Comparison of the Myeloablative Conditioning Regimen Fludarabine/Busulfan with Cyclophosphamide/Total Body Irradiation, for Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Modern Era: A Cohort Analysis. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 8, p. 1733–1740, ago. 2018. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.011. Disponível em: [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(18\)30124-1/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(18)30124-1/fulltext). Acesso em: 03 jul. 2024.

51 RODRIGUES, C. e OLIVEIRA, M.C. Radioimunoterapia: uma abordagem terapêutica promissora no tratamento do carcinoma do ovário. **Saúde & Tecnologia**, n. 14, p. 26-35, nov. 2015. Disponível em: <https://journals.ipl.pt/stecnologia/article/view/620/515>. Acesso em: 03 jul. 2024

52 DENLINGER, N.; BOND, D.; JAGLOWSKI, S. CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma. **Current Problems in Cancer**, v. 46, n. 1, 2022. DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2021.100826. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35012754/>. Acesso em: 19 jul. 2024.

53 ANVISA. Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer. **ANVISA**, Brasil, 23 fev. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>. Acesso em: 19 jul. 2024.

54 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde investe mais de R\$ 200 milhões em pesquisas com terapia para tratamento do câncer. Ministério da Saúde, 06 mar. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/saude-investe-mais-de-r-200-milhoes-em-pesquisas-com-terapia-para-tratamento-do-cancer>. Acesso em: 19 jul. 2024.


55 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde firma convênio para desenvolver tratamentos para câncer com célula CAR-T. Ministério da Saúde, 25 mar. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/saude-firma-convenio-para-desenvolver-tratamentos-para-cancer-com-celula-car-t>. Acesso em: 19 jul. 2024.

56 FLINN, I. W. et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 12, p. 984–991, 20 abr. 2019. DOI: 10.1200/JCO.18.00605. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811293/>. Acesso em: 21 jul. 2024.


57 FLINN, I. W. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. **Blood**, v. 123, n. 19, p. 2944–2952, 8 maio 2014. DOI: 10.1182/blood-2013-11-531327 Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/123/19/2944/32655/Randomized-trial-of-bendamustine-rituximab-or-R>. Acesso em: 21 jul. 2024.

58 CZUCZMAN, M. S. et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. **Annals of Hematology**, v. 94, n. 12, p. 2025–2032, 1 dez. 2015. DOI: 10.1007/s00277-015-2478-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26411584/>. Acesso em: 21 jul. 2024.

7 ANEXOS

Documento assinado digitalmente
 LETICIA MEDEIROS MAROSTEGA
 Data: 15/10/2024 22:00:19-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

 Data e assinatura do aluno(a)


 16/10/24

 Data e assinatura do orientador(a)