

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Amanda Souza Rodrigues

**LINFOMA DE BURKITT E A BUSCA POR UMA NOVA TERAPIA:
PACIENTES RECIDIVADOS E/OU REFRACTÁRIOS**

São Paulo

2023

Amanda Souza Rodrigues – RA: 017602

**LINFOMA DE BURKITT E A BUSCA POR UMA NOVA TERAPIA:
PACIENTES RECIDIVADOS E/OU REFRATÁRIOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa Msc Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Rodrigues, Amanda Souza

Linfoma de Burkitt e a busca por uma nova terapia: pacientes recidivados e/ou refratários / Amanda Souza Rodrigues. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

50 p.

Orientação de Patricia Aparecida Ferreira de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Linfoma de Burkitt 2. Terapêutica 3. Terapia baseada em
transplante de células e tecidos 4. Variantes clínicas I. Oliveira,
Patricia Aparecida Ferreira de II. Centro Universitário São Camilo
III. Título

CDD: 616.994

Amanda Souza Rodrigues

**LINFOMA DE BURKITT E A BUSCA POR UMA NOVA TERAPIA:
PACIENTES RECIDIVADOS E/OU REFRATÁRIOS**

São Paulo, 23 de Outubro de 2023.

Professora Orientadora: Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira

Banca Interna: Renato Borges Tesser

Banca Externa: Rita de Cássia Cavaglieri

**São Paulo
2023**

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus, pela vida, sabedoria, e força durante todo o período da graduação.

Aos meus pais, Maria e Claudio, pelo incentivo, amor e por sempre acreditarem nos meus sonhos e nunca medirem esforços para que eles se tornassem realidade. Ao meu irmão Junior, pelo apoio, dicas e conselhos, que me fez pensar fora da zona de conforto. Sem vocês, nada disso seria possível.

A toda minha família, principalmente aos meus avós e tios, que mesmo de longe, sempre vibraram e torceram pelas minhas conquistas.

A todos os meus amigos, em especial, Mari, Gi, Lucas, Bia, Gabi, Helo e Márcia pelos bons momentos, conversas, risadas, e por terem permanecido ao meu lado, trazendo alegria e esperança, em dias difíceis.

A minha querida professora e orientadora, Patrícia Aparecida, que me deu todo o suporte, e confiou no meu trabalho durante a escrita do TCC. Uma pessoa doce e amável, que me deu segurança e me manteve firme, do começo ao fim.

A Juliana Bianchi, professora e orientadora da LAHBSSC, pela qual fiz parte durante alguns semestres da graduação, que foi essencial para o meu crescimento pessoal e profissional, diante das atividades desenvolvidas nestes últimos anos.

Aos demais docentes do Centro Universitário São Camilo que passaram pela minha trajetória e foram fundamentais para a minha formação acadêmica.

A minha banca interna, Renato Borges Tesser, e a minha banca externa, Rita de Cássia Cavaglieri, que aceitaram o convite para participar dessa etapa tão importante.

A todos, muito obrigada!

RESUMO

O Linfoma de Burkitt (LB) é caracterizado como um linfoma Não Hodgkin de células B maduras, considerado altamente agressivo, devido a intensa divisão das células cancerígenas. É geneticamente definido pela translocação e desregulação do gene c-Myc no cromossomo 8 e conhecido por apresentar três importantes variantes clínicas, endêmica, esporádica e associada a imunodeficiência. Para o tratamento oncológico, são utilizados métodos convencionais, como a quimioterapia combinada, podendo haver o uso de anticorpo monoclonal e a cirurgia, porém muitos desses pacientes apresentam quadros de recidiva e/ou refratariedade, devido ao envolvimento da Medula Óssea (MO) ou do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo necessária uma terapia alternativa. Em vista disso, a imunoterapia com células CAR-T é uma opção promissora, uma vez foram desenvolvidos protocolos clínicos (NCT01626495, NCT02030834, NCT01029366) com o intuito de verificar a eficácia, segurança e viabilidade das células T modificadas, em pacientes com leucemias e linfomas agressivos recidivados e/ou refratários a terapias anteriores. Ao analisar os resultados obtidos, foi visto que a grande maioria dos pacientes apresentaram remissões completas e perduráveis, devido a capacidade e eficiência que as células CAR-T demonstraram ao eliminar os tumores. Em contrapartida, foram observados efeitos colaterais como a síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade e outros. Diante disso, esses efeitos ainda estão em estudo para maior segurança e conforto ao paciente. Ainda que os efeitos colaterais sejam desagradáveis, a imunoterapia com células CAR-T tem se mostrado eficaz em algumas neoplasias hematológicas e linfoides, apresentando melhora nos sinais e sintomas. Para o linfoma de Burkitt, apesar da terapia ainda ser nova e pouco explorada, os resultados até então obtidos em outras doenças, mostram o seu potencial sucesso e eficácia em um futuro próximo para esses pacientes.

Palavras-chave: Linfoma de Burkitt, variantes clínicas, tratamentos, terapia celular.

ABSTRACT

Burkitt's lymphoma (BL) is characterized as a mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma, considered to be highly aggressive due to the intense division of the cancer cells. It is genetically defined by the translocation and deregulation of the c-Myc gene on chromosome 8 and is known to present three important clinical variants: endemic, sporadic and associated with immunodeficiency. Conventional methods are used for cancer treatment, such as combined chemotherapy, the use of a monoclonal antibody and surgery, but many of these patients experience relapse and/or refractoriness due to involvement of the Bone Marrow (BM) or Central Nervous System (CNS), requiring alternative therapy. In view of this, immunotherapy with CAR-T cells is a promising option, since clinical protocols have been developed (NCT01626495, NCT02030834, NCT01029366) with the aim of verifying the efficacy, safety and viability of modified T cells in patients with relapsed aggressive leukemia and lymphoma and/or refractory to previous therapies. When analyzing the results obtained, it was seen that the vast majority of patients showed complete and lasting remissions, due to the capacity and efficiency that the CAR-T cells showed in eliminating the tumors. On the other hand, side effects such as cytokine release syndrome, neurotoxicity and others were observed. Therefore, these effects are still being studied for greater patient safety and comfort. Although the side effects are unpleasant, immunotherapy with CAR-T cells has been shown to be effective in some hematological and lymphoid neoplasms, improving signs and symptoms. For Burkitt's lymphoma, although the therapy is still new and little explored, the results obtained so far in other diseases show its potential success and effectiveness in the near future for these patients.

Keywords: Burkitt's lymphoma, clinical variants, treatments, cell therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens, estimada para o ano de 2020, segundo Unidade de Federação (LNH).....	19
Figura 2 – Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimada para o ano de 2020, segundo Unidade de Federação (LNH).....	19
Figura 3 – Estimativa de novos casos de Linfoma Não Hodgkin em homens e mulheres por regiões do Brasil para o ano de 2020, por 100 mil habitantes.....	20
Figura 4 – Assimetria facial decorrente do tumor mandibular.....	23
Figura 5 – Translocações cromossômicas no LB.....	25
Figura 6 – Centro germinativo nos linfonodos.....	26
Figura 7 – Morfologia das células neoplásicas em LB.....	28
Figura 8 – Células tumorais em LB.....	28
Figura 9 – Histopatologia de LB com a presença de imunocoloração para Ki-67.....	30
Figura 10 – Histopatologia de LB com a presença de imunocoloração CD20.....	30
Figura 11 – Histopatologia de LB com a presença de imunocoloração CD10.....	30
Figura 12 – TC de crânio: vista frontal, corte coronal e corte axial respectivamente.....	31
Figura 13 – Tomografia por emissão de pósitrons (PET) corte coronal: Linfoma Não Hodgkin.....	31
Figura 14 – Aspirado de medula óssea em paciente com LB.....	32
Figura 15 – Processo de produção das células T CAR.....	37
Figura 16 – Visão estrutural da proteína CAR.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sistema de estadiamento segundo a classificação de Lugano.....	33
Tabela 2 – Classificação por grau para síndrome de liberação de citocinas ASTCT.....	40

LISTA DE SIGLAS

AID	Citidina Desaminase Induzida por Ativação
ASTCT	Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular
BL	<i>Burkitt's lymphoma</i>
BM	<i>Bone Marrow</i>
CART	Linfócitos T modificados
CNS	<i>Central Nervous System</i>
CODOX-M	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorrubicina, Metotrexato
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EBV	Vírus Epstein-Barr
EBNA1	Antígeno Nuclear 1
EUA	Estados Unidos da América
EPOCH	Doxorrubicina, Vincristina, Etoposídeo, Ciclofosfamida, Prednisona, Metotrexato
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Hibridização <i>in situ</i> fluorescente
FDG	Fluorodeoxiglicose
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ID3	Inibidor da proteína de ligação ao DNA
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IVAC	Ifosfamida, Citarabina, Etoposídeo, Metotrexato intratecal
LB	Linfoma de Burkitt
LDH	Lactato desidrogenase
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LNH	Linfoma Não Hodgkin
MICROL	Microlitro
MO	Medula Óssea
MTX	Metotrexato

OMS	Organização Mundial da Saúde
PET/CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons
P53	Supressor tumoral
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PET SCAN	Tomografia por Emissão de Pósitrons
RC	Remissão completa
R-CHOP	CHOP + Rituximabe
scFV	Domínio de ligação
SHM	Hipermutação Somática Aberrante
SLC	Síndrome de liberação de citocinas
SLT	Síndrome de Lise Tumoral
SNC	Sistema Nervoso Central
TARV	Terapia antirretroviral
TAT	Proteína Trans-ativadora de Transcrição
TC	Tomografia Computadorizada
TCF3	Fator de transcrição 3
TDT	Desoxinucleotidil transferase terminal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO.....	16
3. METODOLOGIA.....	17
4. DESENVOLVIMENTO.....	18
4.1 Contexto histórico.....	18
4.2 Epidemiologia.....	18
4.2.1 Variantes do LB.....	21
4.2.1.1 Variante endêmica.....	21
4.2.1.2 Variante esporádica.....	23
4.2.1.3 Variante associada à imunodeficiência.....	24
4.3 Citogenética.....	25
4.4 Imufenótipo.....	27
4.5 Morfologia.....	27
4.6 Diagnóstico.....	29
4.6.1 Estadiamento.....	33
4.7 Tratamento.....	34
4.8 Células CART: a terapia do futuro.....	36
4.8.1 Reações adversas.....	39
4.8.2 Perspectivas para o futuro.....	41
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS.....	43

1. INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias originadas a partir de células linfoides maduras que passaram por uma transformação neoplásica específica durante o seu processo de ativação. São capazes de infiltrar órgãos linfoides, como gânglios linfáticos e baço, além de estarem presentes na medula óssea e no sangue periférico (Zago, 2013).

Atualmente, de acordo com o levantamento de dados realizado pelo Ministério da Saúde, os linfomas são considerados o oitavo tipo de câncer mais comum no Brasil, com incidência de 6 pessoas a cada 100 mil habitantes. Preferencialmente, acomete mais homens do que mulheres em todas as faixas etárias, porém é mais frequente em pessoas acima de cinquenta anos. Com relação aos óbitos, ocorre de cerca de 2 para cada 100 mil pessoas (Ribeiro, 2022).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os linfomas são divididos em dois grandes grupos, Linfomas Não Hodgkin (LNH) que representam 90% dos casos e Linfomas de Hodgkin (LH) com apenas 10% dos casos. A divisão é feita com base nas alterações encontradas nas células malignas, de acordo com a análise morfológica, citogenética e imunofenotípica. Considera-se também, a forma clínica da doença, além da origem e proliferação do tumor (Alaggio *et al*, 2022).

Descrito pela primeira vez no século XX, por Denis Burkitt, o Linfoma de Burkitt (LB) é caracterizado como LNH de células B maduras. É considerado altamente agressivo, devido a intensa divisão das células cancerígenas, de modo que, ao serem vistas ao microscópio óptico, exibem padrões histológicos clássicos, conhecido como “céu estrelado” (Afanas *et al*, 2011; Freedmann, Aster, 2021).

O LB é definido geneticamente pela translocação e desregulação do gene *c-Myc* no cromossomo 8, que por sua vez, tem como função regular processos importantes para a célula, como crescimento celular, divisão celular e apoptose. A translocação clássica $t(8;14)$ é vista em 80% dos casos, enquanto os outros 20% correspondem a $t(2;8)$ ou $t(8;22)$. Além disso, existem diversas outras

mutações que podem ocorrer nas variantes do LB (Freedmann, Aster, 2021. Blum, Lozanski, Byrd, 2004).

Os casos atualmente são divididos em três formas clínicas, são elas endêmica, esporádica e associada a imunodeficiência. Essa divisão se dá a partir das características apresentadas nos aspectos epidemiológicos, clínicos e genéticos, demonstrando similaridade apenas na histologia (Freedmann; Aster, 2021).

Por fim, diante da translocação definida e da forma clínica aparente, evidenciando a suspeita pelo LB, é indicado que seja feita uma biópsia da massa tumoral, com foco na análise morfológica e imuno-histoquímica para confirmação do diagnóstico (Molyneux *et al*, 2012).

Diante disso, é necessário que sejam realizados exames complementares para compreender o estágio do linfoma, além de avaliar o estado geral de saúde do paciente e possíveis comprometimentos. Dessa forma, são solicitados exames como hemograma, taxa de hemossedimentação, testes de função renal e hepática, tomografia computadorizada, PET SCAN e biópsia de medula óssea (Takakura *et al*, 2020).

Para a escolha da terapia oncológica, é fundamental considerar o estágio da doença para que o processo de tratamento seja efetivo. Em vista disso, atualmente são utilizados três métodos principais como, uso de anticorpo monoclonal, quimioterapia combinada e cirurgia. Em geral, esses tratamentos são eficazes para muitos pacientes, mas alguns deles ainda apresentam recidiva ou não respondem bem a terapias padrões. Por isso, é fundamental a escolha de uma terapia alternativa (NCI, 2023).

Sendo assim, há alguns anos, a imunoterapia tem obtido destaque em uma nova forma, a chamada, “terapia com células CAR-T (Células T modificadas)”. Quando vista, foi uma alegria para muitos pesquisadores e oncologistas, devido a excelente capacidade de erradicar tumores avançados, além de apresentar taxa de remissões duradouras. Conseqüentemente, em 2017, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou seis terapias para o câncer de sangue, como linfomas, algumas leucemias e mieloma múltiplo (NCI, 2022).

Desde então, a terapia com células CAR-T está disponível para pacientes com linfomas agressivos, além de se tornar tratamento padrão em alguns países, como por exemplo, nos Estados Unidos. Porém, os estudos ainda se mantêm restritos para alguns LNH, como os de células do manto, e de grandes células B, de modo que, o que se parecia virtualmente intratável demonstrou resultados de sucesso, trazendo grandes expectativas para o futuro, com intuito de se tornar uma terapia frequente para diversos linfomas, inclusive para o Linfoma de Burkitt (NCI, 2022).

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão bibliográfica a partir de bases de dados e bibliotecas científicas, para análise de informações sobre o Linfoma de Burkitt, com intuito de discutir e apresentar a aplicabilidade da imunoterapia com células CAR-T, como um tratamento alternativo, inovador e promissor.

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado a partir de um levantamento bibliográfico, elaborado através de artigos publicados em português e inglês, encontrados nas bases de dados e bibliotecas científicas, tais como Pubmed, Scielo, UpToDate e *ClinicalTrials.gov*, utilizando palavras-chave como “*Burkitt’s lymphoma*”, “*Refractory B-cell lymphoma*”, “*Treatment*”, “*Cell therapy*” e “*CART-19 cells*”. Ao todo, foram utilizados 60 trabalhos, entre livros e artigos científicos, em que as informações foram devidamente selecionadas a fim de atender ao objetivo proposto.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Contexto histórico

Inicialmente, as características do Linfoma de Burkitt foram descritas em 1887 por Sir Albert Cook (1870-1951), conhecido como o primeiro médico missionário a atuar no Mengo Hospital, África Oriental (Magrath, 2009; Orem *et al*, 2007).

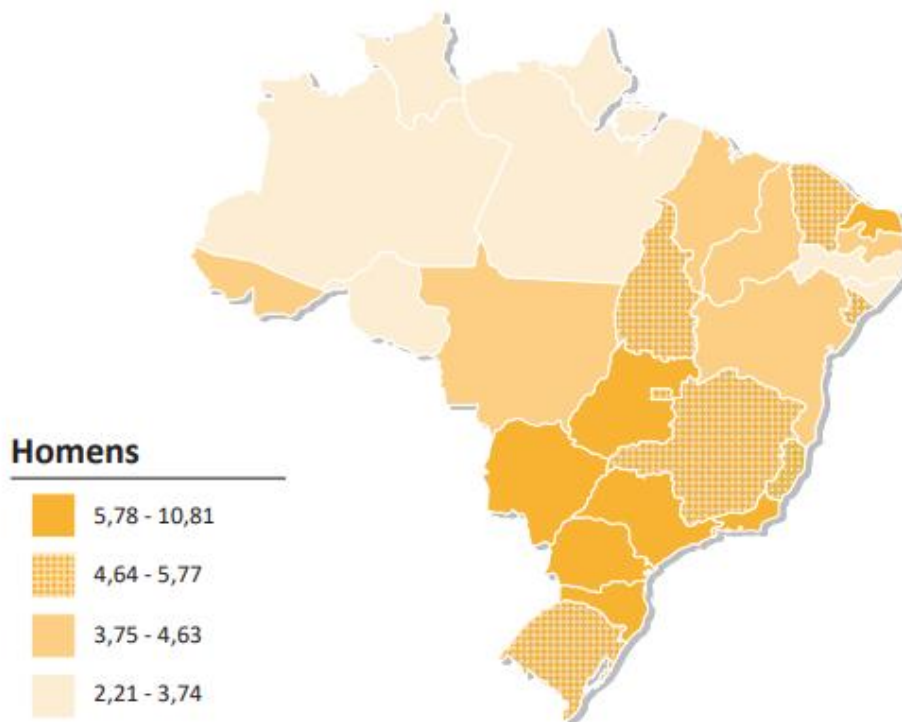
Alguns anos depois, o cirurgião irlandês, Denis Parsons Burkitt (1911-1993), presenciou o seu primeiro caso de múltiplos tumores mandibulares em uma criança de cinco anos, no Mulago Teaching Hospital, em Uganda, onde atuou por muitos anos. Diante de outros casos observados na ala infantil, Burkitt sugeriu que todas as crianças com tumores mandibulares eventualmente sofriam da mesma doença (Magrath, 2009; Orem *et al*, 2007).

Após todas essas observações, D. Burkitt publicou o artigo “*A Sarcoma involving the jaws in African Children*” no *British Journal of Surgery*, na qual descrevia uma série de casos de crianças com tumores mandibulares. Na época, os tumores foram descritos como sarcomas, ou seja, um câncer multifatorial que compromete o tecido conjuntivo, como nos ossos e nas partes moles do corpo (cartilagens, tendões, vasos sanguíneos e nervos periféricos). Porém alguns anos depois, Gregory O’Connor, um patologista norte-americano, identificou que se tratava de linfomas. Desde então, Denis Burkitt passou a dedicar sua carreira à pesquisa científica no conhecimento dessa doença (Magrath, 2009).

4.2 Epidemiologia

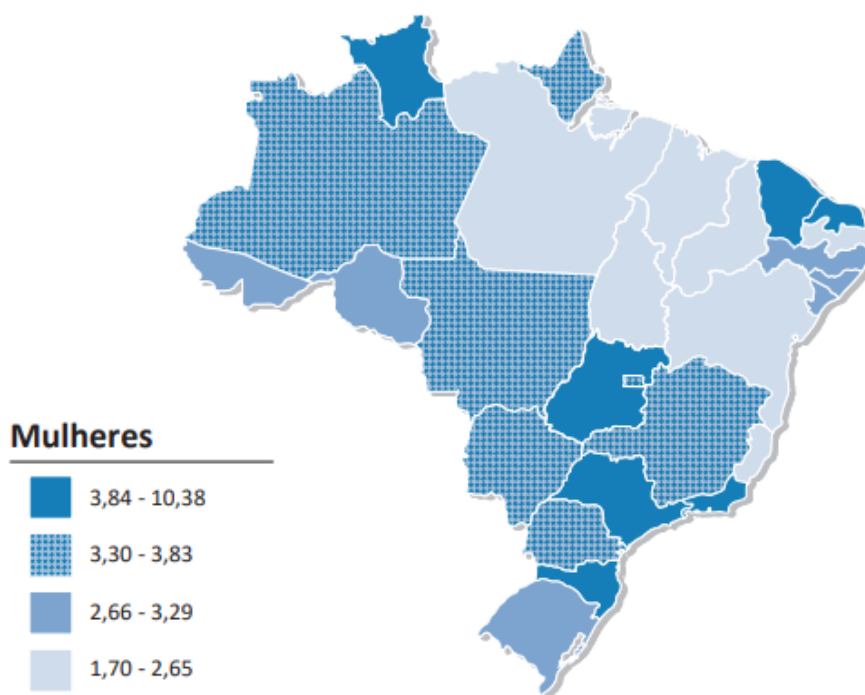
O linfoma de Burkitt é um LNH de células B maduras altamente agressivo. Em 2019, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) realizou a estimativa de novos casos de LNH no Brasil. O risco estimado de novos casos para aquele ano, foi de 6,31 a cada 100 mil homens (Figura 1) e de 5,07 para cada 100 mil mulheres (Figura 2), de modo que sejam 6580 casos em homens e 5450 casos em mulheres.

Figura 1 – Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens, estimada para o ano de 2020, segundo Unidade de Federação (LNH).



Fonte: INCA, 2019.

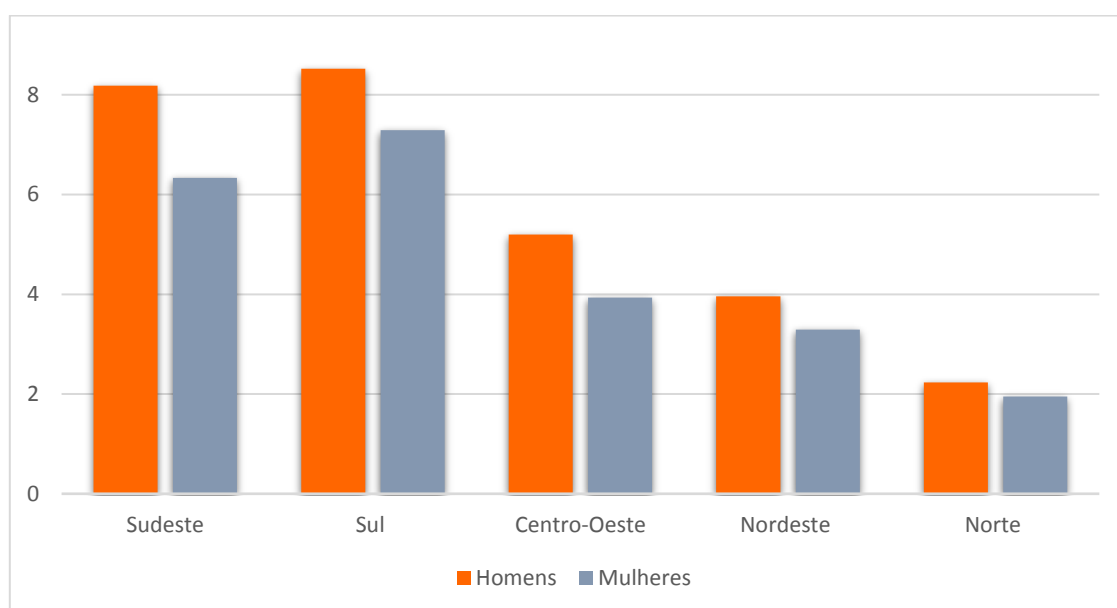
Figura 2 – Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimada para o ano de 2020, segundo Unidade de Federação (LNH).



Fonte: INCA, 2019.

Analisando-se as regiões do Brasil, pode-se dizer que LNH está entre os 8 tipos de câncer mais prevalentes na Região Sudeste (8,18/100 mil) enquanto, nas Regiões Sul (8,52/100 mil) e Centro-Oeste (5,20/100 mil), ocupam a nona posição. Nas demais Regiões, é o décimo mais frequente nas Regiões Nordeste (3,96/100 mil) e Norte (2,23/100 mil). Para as mulheres, é o oitavo mais frequente na Região Sul (7,29/100 mil); ocupa a nona posição na Região Sudeste (6,33/100 mil); é o décimo na Região Centro-Oeste (3,93/100 mil); décimo primeiro na Região Norte (1,95/100 mil); e décimo segundo na Região Nordeste (3,29/100 mil). Essa estimativa é realizada a partir do número de habitantes em cada região (Figura 3), além do acesso que essas pessoas possuem perante as redes de saúde, a qual se mostra maior na região Sudeste, comparada à região do Nordeste (INCA, 2019).

Figura 3 – Estimativa de novos casos de Linfoma Não Hodgkin em homens e mulheres por regiões do Brasil para o ano de 2020, por 100 mil habitantes.



Fonte: Adaptado de INCA, 2019.

Já as estimativas mundiais demonstram 510 mil casos novos de linfoma não Hodgkin, o equivalente a 3% do total dos casos novos estimados. Destes, 285 mil casos novos ocorreram em homens com um risco estimado de 7,4 por 100 mil e, nas mulheres, houve 225 mil casos novos com um risco estimado de 5,9 por 100 mil. Em homens, ocupa a oitava posição entre todos os cânceres estimados e, nas mulheres, ocupa a décima posição. As maiores taxas de

incidência encontram-se na Austrália e Nova Zelândia, América do Norte e nos países do Norte da Europa em ambos os sexos (Bray *et al*, 2018; Ferlay *et al*, 2018).

Com relação a mortalidade, em 2017 ocorreram no Brasil, 2.498 óbitos em homens, com o risco de 2,47 por 100 mil habitantes e, nas mulheres, 2.016 óbitos, com o risco de 1,95 por 100 mil habitantes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

4.2.1 Variantes do LB

Diante da falta de recursos para apuração dos casos para fins epidemiológicos e da dificuldade de diagnóstico nos países em desenvolvimento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passa a dividir a neoplasia em três importantes variantes clínicas, endêmica, esporádica e associada à imunodeficiência. No geral, apresentam características histológicas e sinais e sintomas semelhantes, porém se diferem quanto a epidemiologia, aos aspectos genéticos, e o local de aparecimento do tumor (Freedmann, Aster, 2021).

4.2.1.1 Variante endêmica

A variante endêmica tem maior incidência na África equatorial representando de 30 a 50 por cento dos casos neoplásicos infantis, com incidência de 3 a 6 casos por 100.000 crianças por ano. Acomete principalmente crianças entre 4 e 7 anos, com predominância no sexo masculino (Freedmann, Aster, 2021).

A África equatorial é uma região holoendêmica para malária, devido à alta distribuição do mosquito *Anopheles*, vetor do *Plasmodium falciparum* (forma mais grave). Quando comparada a incidência do LB, foi visto que existe uma correlação entre as doenças, de modo que a malária possui um mecanismo importante capaz de predispor o Linfoma de Burkitt, a hiperplasia de células B, que apresenta um grande risco para translocações cromossômicas (Mawson, Majumdar, 2017).

Além disso, foi descrita uma relação entre a malária e os indivíduos infectados pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Ao adquirir o vírus em algum momento da vida, certamente esses indivíduos apresentam o EBV na forma latente nas

células B, e ao contraírem a malária, quando em sua fase aguda, o parasita reativa o vírus nos linfócitos B de memória, ocasionando transformações celulares, perpetuando sua oncogênese (Njie *et al*, 2009; Bornkamm, 2009).

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um herpes vírus que infecta preferencialmente os linfócitos B. Está presente nas populações africanas, desde a infância. Durante a infecção, após a invasão das células B são expressos os antígenos nucleares, que são responsáveis pelo processo de immortalização dos linfócitos, na qual ocorre uma constante proliferação de células que carregam o genoma viral (Mawson, Majumdar, 2017; Kanda, Yajima, Ikuta, 2019).

A partir do sequenciamento do genoma do vírus, foi constatado a expressão do antígeno nuclear 1 (EBNA1) em tumores associados ao EBV, como no caso de LB. É uma proteína viral, responsável pela replicação do DNA e manutenção do genoma. Além disso, com relação a sua atividade oncogênica, foi vista a regulação da sua própria síntese para impedir o reconhecimento das células do hospedeiro pelo sistema imune (Lima, Rabenhorst, 2006; Wilson *et al*, 2018).

Portanto, o EBV é um dos fatores de contribuição para processos oncogênicos, devido a sua capacidade de provocar mutações, e instabilidades celulares, porém não é a principal causa, depende também do estado imunológico do paciente e das translocações cromossômicas (Wilson *et al.*, 2018; Kanda, Yajima, Ikuta, 2019).

Sobre as características clínicas, ocorre aparecimento de tumor ósseo na mandíbula e na face em 50% a 60% dos casos. Além disso, pode ocorrer envolvimento do abdômen, e em menos de 10% dos casos tem acometimento da medula óssea (Freedmann, Aster, 2021).

Figura 4 – Assimetria facial decorrente do tumor mandibular.



Fonte: Santos, Danda, Teixeira, 2015.

4.2.1.2 Variante esporádica

A LB esporádica é encontrada na América do Norte e na Europa Ocidental. Nos Estados Unidos, a incidência é de aproximadamente 3 casos por milhão de pessoas por ano em crianças e adultos, já na Europa ocorre aproximadamente 2,2 casos por milhão de pessoas por ano. O pico de incidência em crianças ocorre aos 11 anos, e nos adultos aos 30 anos. Ambas predominantes no sexo masculino, com proporção de 5:1 em comparação às mulheres (Freedmann, Aster, 2021; Soyland *et al*, 2022).

A manifestação clínica é comum pelo aparecimento de tumores abdominais, acompanhado de uma distensão ou sangramento gastrointestinal, além de uma linfadenopatia localizada. Também é possível que haja envolvimento dos ossos da mandíbula ou da face em 25% dos casos (Srichawla, 2022; Freedmann, Aster, 2021; Soyland *et al*, 2022).

Além disso, em casos de complicações recorrentes e resistentes ao tratamento, o paciente pode apresentar acometimento da medula óssea em 30% dos casos e no SNC em aproximadamente 15% (Freedmann, Aster, 2021).

4.2.1.3 Variante associada à imunodeficiência

Esta variante é comumente vista em pacientes HIV positivo, com linfomas frequentemente associados, principalmente os LNH. De acordo com o levantamento realizado pela *US Centers for AIDS Research*, de 23.050 indivíduos infectados pelo HIV diagnosticados entre 1996 e 2011, 2,1% desenvolveram linfoma, em que a maioria, 42,2% apresentaram linfoma difuso de grandes células B e 11,8% o LB, além dos demais linfomas descritos (Clark *et al*, 2020).

Diferente de outros linfomas relacionados ao HIV, o LB ocorre no início da infecção, no momento em que a contagem de células T CD4+ ainda é relativamente alta, ou seja, acima de 200 células/microL. Entre estes pacientes, 25% a 40% são EBV positivo (Leung, 2023; Hernandez, 2022).

Os locais envolvidos geralmente são extranodais como, mandíbula e ossos faciais, região ileocecal, omento, gônadas, rins, ossos longos, tireoide, glândulas salivares e mamas. Além do mais, é possível ocorrer o envolvimento de linfonodos e medula óssea. Já nos estágios avançados desta doença, situações de mau prognóstico ou até mesmo falha nos tratamentos, são vistas invasões celulares no Sistema Nervoso Central (SNC) devido a doença leptomenígea (Leung, 2023; Hernandez, 2022; Noy, 2020).

Diante do quadro visto acima, é comum que os pacientes possam apresentar uma situação conhecida como “sintomas B”, caracterizada por febre, sudorese noturna e perda de peso (Noy, 2020).

Em alguns estudos foram encontrados fatores que podem preceder o diagnóstico do linfoma como, o aumento das cadeias leves kappa e lambda livres, a elevação de interleucinas, viremia do HIV e processos de angiogênese (Noy, 2020).

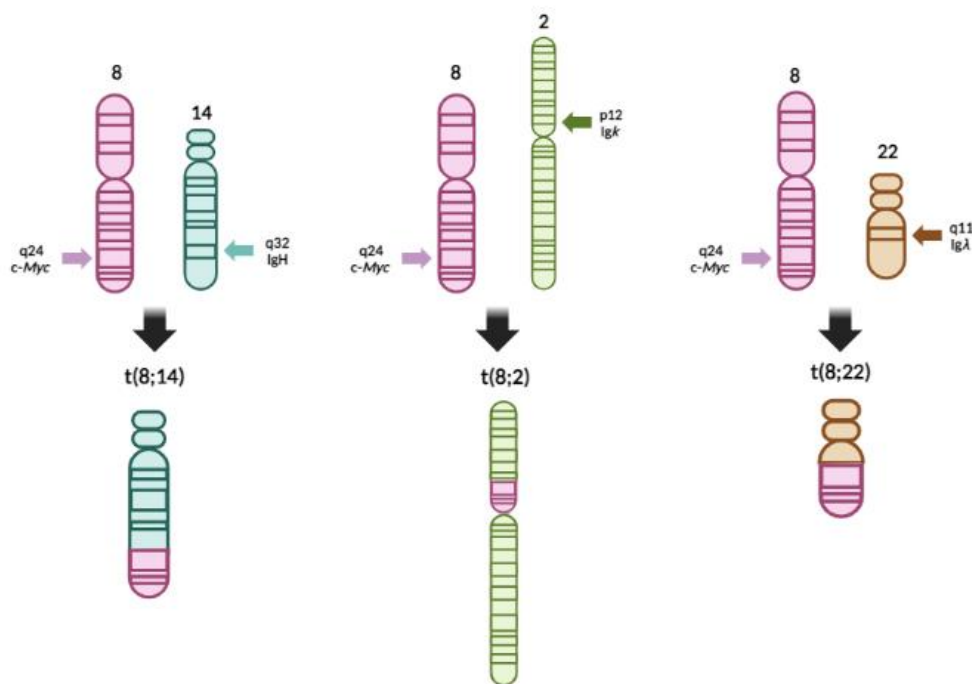
Outro achado importante, é a proteína codificada pelo HIV, chamada de trans-ativadora de transcrição (Tat). Possui capacidade para penetrar em outras células, como nos linfócitos B policlonais. Após adentrar, é capaz de promover danos ao DNA, proporcionando translocações no gene *Myc*, ou seja, um estímulo significativo para o desenvolvimento do LB (Noy, 2020; El-amine *et al*,

2018). Além disso, gera espécies reativas de oxigênio que podem corroborar para transformações oncogênicas (Klaunig, Kamendulis, Hocevar, 2010).

4.3 Citogenética

O LB tem como característica a translocação do gene *c-Myc* (Figura 5), presente na banda 24 do braço longo do cromossomo 8 (8q24). A mutação mais comum, ocorre em aproximadamente 80% dos casos, onde o oncogene *Myc* é realocado na sequência da cadeia pesada da imunoglobulina IgG, no locus H na região 32 do braço longo do cromossomo 14 (14q32), levando a uma típica ativação de *Myc*. Além disso, existem outras translocações como t(8;2) (p12; q24) na cadeia leve kappa (2p12) e t(8;22) (q24; q11) na cadeia leve lambda (22q11) (Graham, Lynch 2023; Allday, 2009; Freedmann, Aster, 2021).

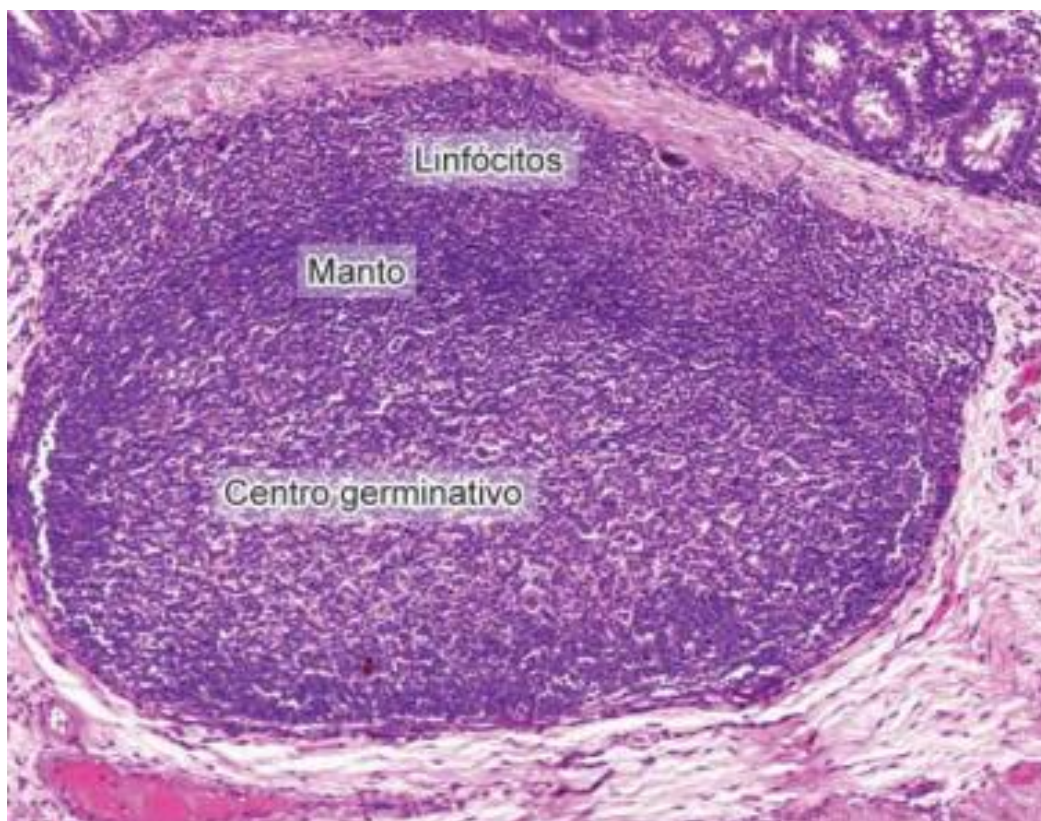
Figura 5 – Translocações cromossômicas no LB.



Fonte: Autoria própria.

As translocações cromossômicas podem ser explicadas diante das variantes presentes no LB, como a forma endêmica e associada à imunodeficiência. Em ambas as etiologias, quando os linfócitos B são infectados, seja pelo EBV ou HIV, passam por transformações no centro germinativo do linfonodo (Figura 6), quando primeiro são centroblastos, centrócitos e por último, linfócitos B de repouso (Allday, 2009; Esau, 2016; Graham, Lynch 2023).

Figura 6 – Centro germinativo nos linfonodos.



Fonte: Junqueira, Carneiro, 2017.

A partir das transformações, ocorre a ativação da enzima citidina desaminase induzida por ativação (AID) altamente expressa nos centros germinativos, onde promove a quebra do ácido desoxirribonucleico (DNA) e, inicia a hipermutação somática aberrante (SHM), resultando em translocações dos genes das imunoglobulinas nos cromossomos 2, 14 ou 22, com o gene *Myc* ativado presente no cromossomo 8 (Klumb, 2001; Graham, Lynch 2023; Allday, 2009).

Além da desregulação de c-Myc, também são encontradas mutações adicionais que contribuem para a sobrevivência das células tumorais e a patogênese do LB. Entre essas alterações cromossômicas, são descritos, fator de transcrição 3 (TCF3), inibidor da proteína de ligação ao DNA (ID3), supressor tumoral (P53), entre outros. Aliás, estudos demonstram que a mutação no gene P53 é um dos principais fatores relacionados aos casos de refratariedade e recidiva, pois é responsável pelo controle da apoptose e do ciclo celular (Freedmann, Aster, 2021; Allday, 2009; Kerbauy, 2008).

4.4 Imunofenótipo

Além dos aspectos citogenéticos, as células tumorais também apresentam características importantes para a definição do LNH, o chamado imunofenótipo (Santos, Danda, Teixeira, 2015).

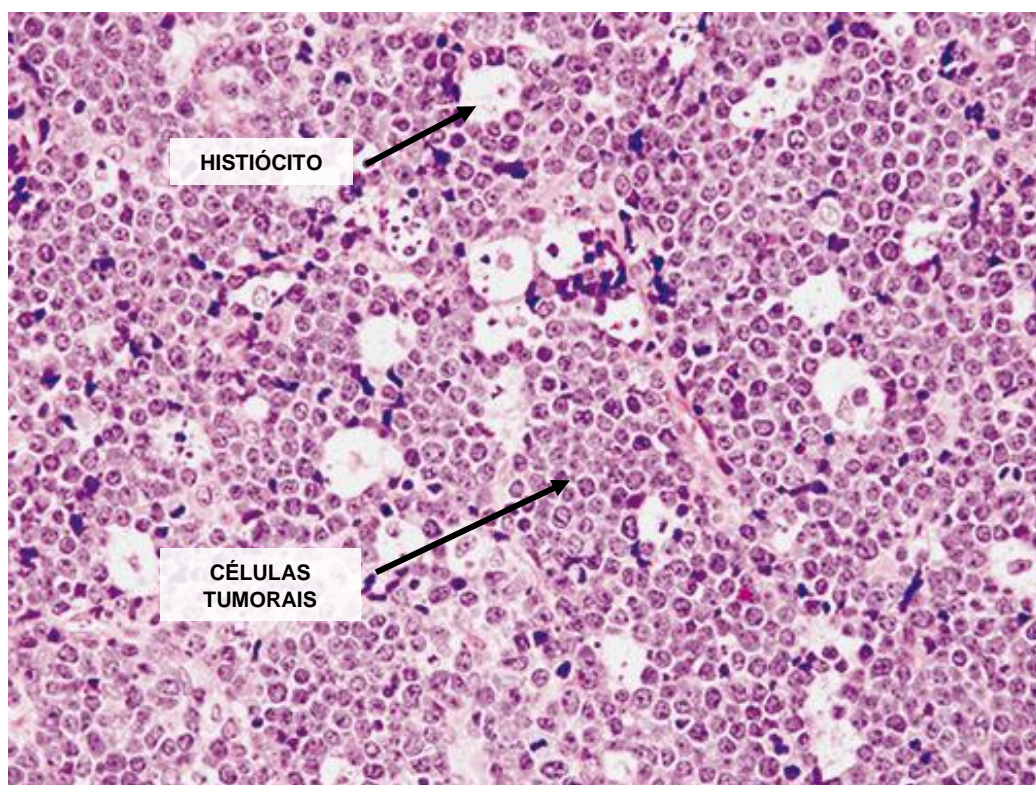
Como descrito anteriormente, no LB, as células neoplásicas se originam a partir de linfócitos B maduros, com diferenciação celular no centro germinativo. Em vista disso, as células tumorais expressam imunoglobulinas de superfície do tipo IgM, com restrição das cadeias leves kappa ou lambda. São positivas para antígenos associados as células B, como CD19, CD20, CD22, CD79a e negativas para CD5, CD23, desoxinucleotidil terminal transferase (TdT) e comumente para bcl-2, porém bcl-2 pode apresentar positividade em 10% a 20% dos casos. Além disso, expressam marcadores de células do centro germinativo, como CD10 e bcl-6 (Crombie, Lacasce, 2021; Kelemen *et al*, 2010; Jacobson, Lacasce, 2014).

Importante ressaltar que, em quadros de LB endêmico positivo para EBV, ocorre expressão de CD21, conforme o estado do EBV no tumor (Freedmann, Aster, 2021).

4.5 Morfologia

Dentro do aspecto morfológico, as células LB apresentam um padrão clássico de “céu estrelado” (Figura 7), devido a presença de numerosos macrófagos benignos (histiócitos) que realizam a fagocitose de células tumorais apoptóticas. Os histiócitos (“as estrelas”) são grandes, tem formato irregular e citoplasma de aspecto claro, encontram-se espalhados uniformemente em um fundo (“o céu”) preenchido por células tumorais (Freedmann, Aster, 2021; Crombie, Lacasce, 2021).

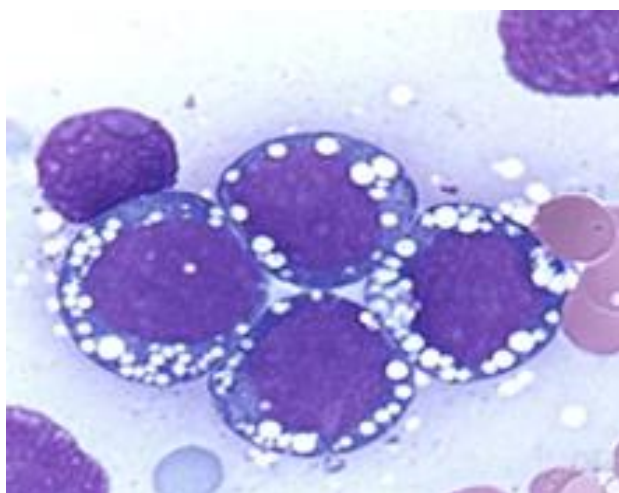
Figura 7 – Morfologia das células neoplásicas em LB.



Fonte: Freedmann, Aster, 2021.

O “céu” é caracterizado por células tipicamente monomórficas (Figura 8), de tamanho médio, com núcleos arredondados apresentando cromatina com aspecto grosseiro, citoplasma basofílico, múltiplos nucléolos e vacúolos proeminentes (Freedmann, Aster, 2021; Crombie, Lacasce, 2021).

Figura 8 – Células tumorais em LB.



Fonte: Crombie, Lacasce, 2021.

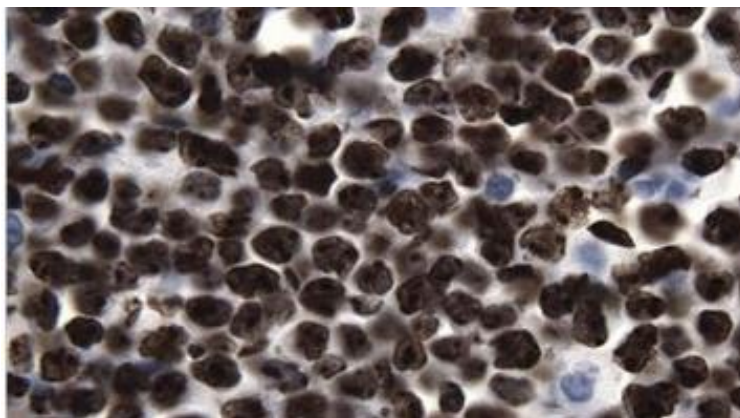
4.6 Diagnóstico

O diagnóstico é realizado a partir das suspeitas para LB. Geralmente a investigação do caso se inicia através de exames laboratoriais para verificar o estado de saúde geral do paciente. A partir de então, são feitas sorologias para HIV, hepatite B, hepatite C, biópsia do tumor, análise de imagens computadorizadas, além da punção lombar para avaliar o possível envolvimento do SNC (Freedmann, Aster, 2021).

Diante dos parâmetros bioquímicos observados, a enzima lactato desidrogenase (LHD) apresenta aumento, devido aos altos índices de proliferação e renovação celular decorrentes do tumor (Crombie, Lacasce, 2021). Dessa forma, o paciente pode apresentar a síndrome de lise tumoral (SLT), onde as células tumorais liberam o conteúdo intracelular na corrente sanguínea, levando a desregulação dos níveis de ureia, potássio, fosfato e cálcio. Caso identificado a SLT, a equipe médica deve redobrar o cuidado, devido ao risco de complicações, como insuficiência renal, arritmias cardíacas, convulsões e até mesmo morte (Howard, Jones, Pui, 2011).

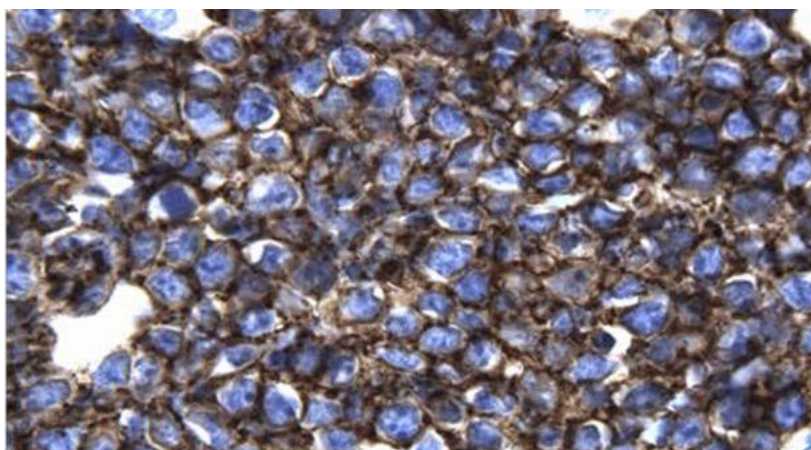
Com relação a biópsia da massa tumoral, são coletadas amostras da região abdominal ou de tecidos extranodais, para análise histopatológica. Ao serem observadas, as células tumorais apresentam alta taxa de proliferação (Ki67>95%) (Figura 9), além do já relatado padrão morfológico, caracterizado como “céu estrelado”, devido a presença de histiócitos entre diversas células monomórficas (Santos, Danda, Teixeira, 2015; Crombie, Lacasce, 2023). Juntamente, é realizada a técnica de imuno-histoquímica (Figura 10 e Figura 11), onde em uma reação antígeno-anticorpo, deve ocorrer positividade para CD10, CD20, BCL6, CD79a, HLA-DR e CD45, de modo a identificar o linfoma de células B maduras (Dunleavy, 2018; Crombie, Lacasce, 2021).

Figura 9 – Histopatologia de LB com a presença de imunocoloração para Ki-67.



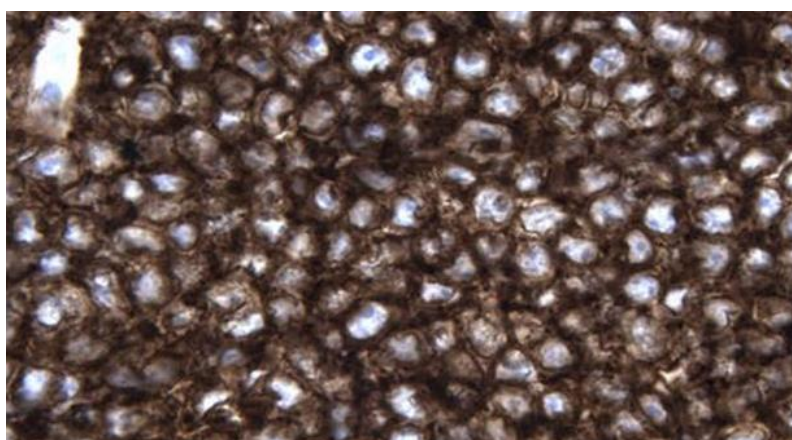
Fonte: Jacobson, Lacasce, 2014.

Figura 10 – Histopatologia de LB com a presença de imunocoloração CD20.



Fonte: Jacobson, Lacasce, 2014.

Figura 11 – Histopatologia de LB com a presença de imunocoloração CD10.

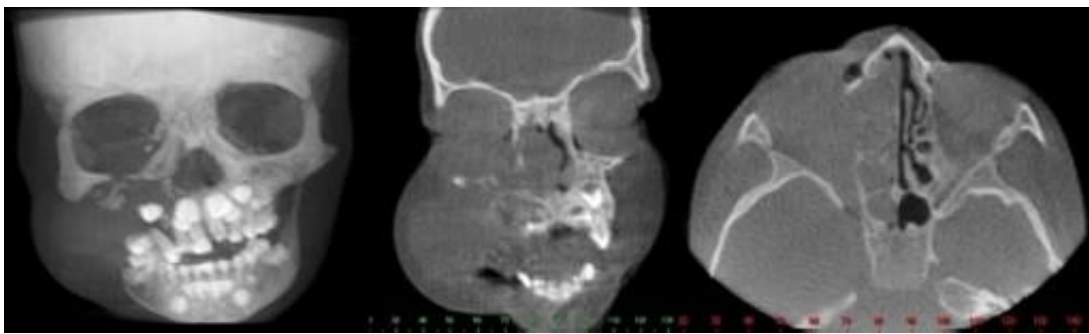


Fonte: Jacobson, Lacasce, 2014.

Quanto a análise citogenética, pode ser realizada pela técnica de hibridização *in situ* fluorescente (FISH), onde é observado a ativação do gene c-MYC, decorrente de translocações envolvendo o braço longo do cromossomo 8, como t(8,14), t(8,22), t(8,2) (Takakura *et al*, 2020; Graham, Lynch, 2023).

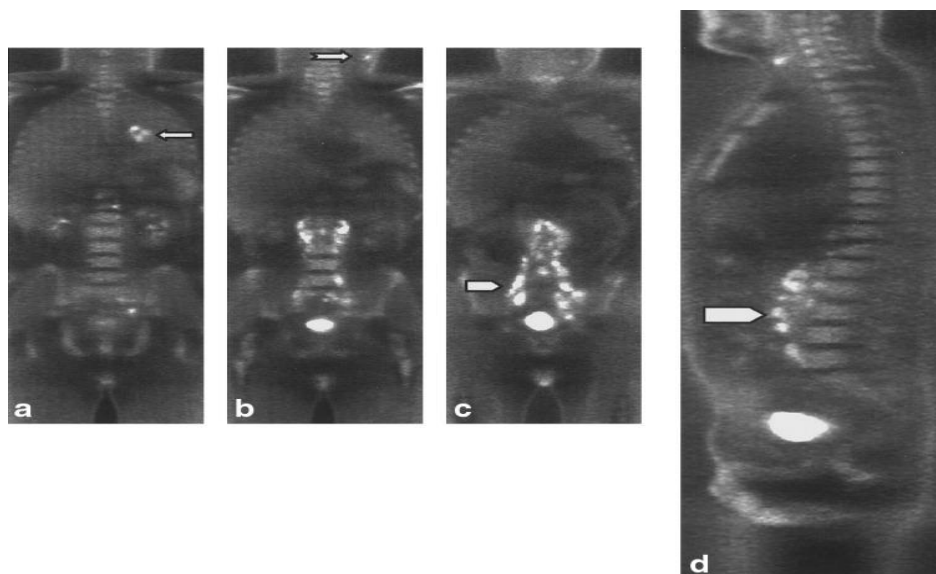
Para complementar o diagnóstico, é utilizada inicialmente a tomografia computadorizada (TC) para a avaliação do crânio (Figura 12), tórax, pelve e abdômen, e caso esteja disponível no serviço de saúde, é feita a tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) com Fluorodeoxiglicose (FDG) para identificar alterações importantes no linfonodo (Figura 13), além de contribuir para avaliar o estadiamento da doença, respostas para terapias e possíveis recidivas (Dunleavy, 2018; Sendra-Fernandez *et al.*, 2017).

Figura 12 – TC de crânio: vista frontal, corte coronal e corte axial respectivamente.



Fonte: Santos, Danda, Teixeira, 2015.

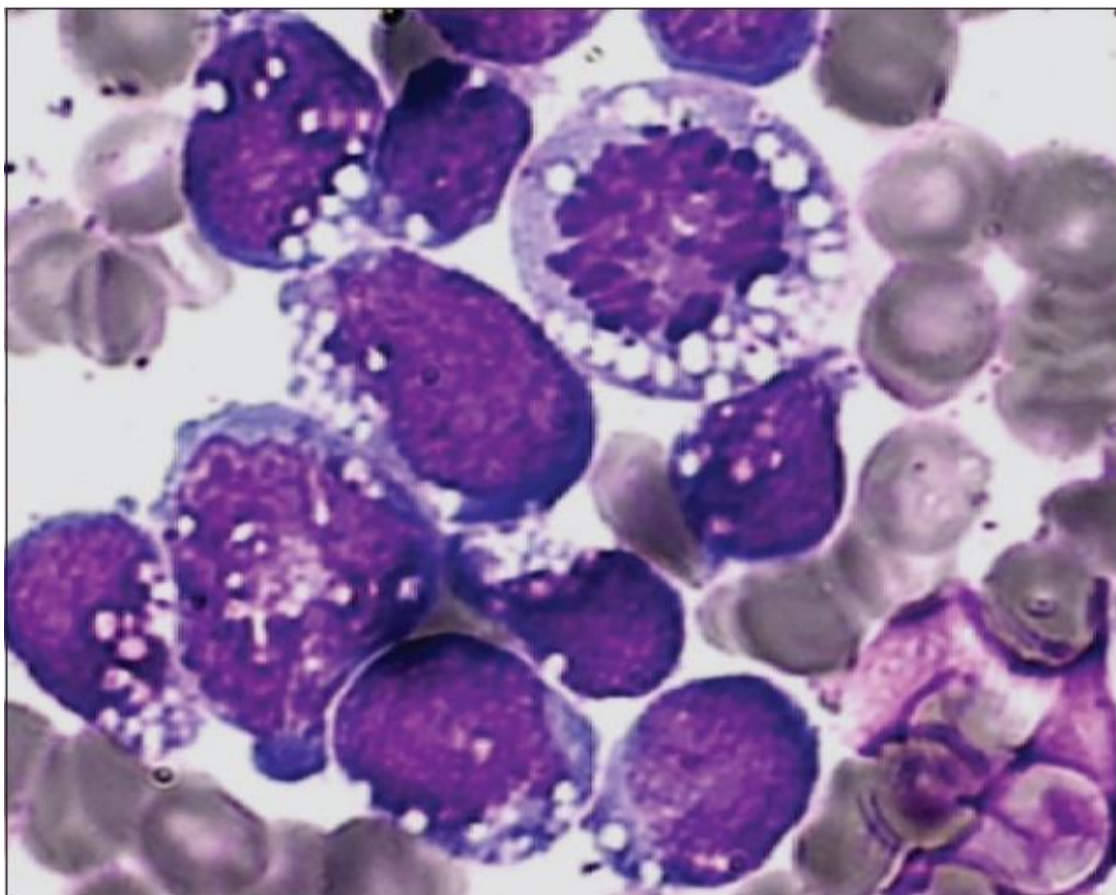
Figura 13 – Tomografia por emissão de pósitrons (PET) corte coronal: LNH



Fonte: Buchmann *et al*, 2001.

Em alguns casos, a equipe médica solicita a análise do aspirado de medula óssea (Figura 14), devido a suspeita de infiltração celular ou sangue periférico quando se encontrarem circulantes. A análise morfológica mostrará um conjunto de grandes células mononucleares com citoplasma intensamente basófilico preenchido por vacúolos lipídicos, e a imunofenotipagem, identificará as características do linfoma de células B maduras apresentadas, com positividade para CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10, bcl-6, IgM, com restrição das cadeias leves kappa ou lambda. Outro parâmetro importante, é a análise do líquido cefalorraquidiano, visto que também há riscos de infiltração do SNC (Janbabai *et al*, 2012; Jacobson, Lacasce, 2014; Dunleavy, 2018).

Figura 14 – Aspirado de medula óssea em paciente com LB.



Fonte: Janbabai *et al*, 2012.

4.6.1 Estadiamento

Após a confirmação do diagnóstico, é importante designar o estágio do tumor para determinar corretamente o tratamento a ser realizado. Atualmente, é utilizada a classificação de Lugano (Tabela 1) como parâmetro. Esse sistema é baseado na classificação de Ann Arbor, criado na *11th International Conference on Malignant Lymphoma*, em Lugano/Suécia no ano de 2011 (Freedman, Friedberg, 2022; Cheson *et al*, 2014).

O sistema de Lugano traz duas características essenciais para classificação do estadiamento em adultos, como a extensão dos tumores, sejam eles nodais ou extranodais, e a sua localização (Freedman, Friedberg, 2022; Cheson *et al*, 2014).

Tabela 1 – Sistema de estadiamento segundo a classificação de Lugano.

CLASSIFICAÇÃO DE LUGANO	
Doença localizada	Estágio I: Acometimento de um sítio linfonodal.
	Estágio IE: Acometimento de um sítio extranodal na ausência de envolvimento nodal.
	Estágio II: Acometimento de duas ou mais regiões linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma.
	Estágio IIE: Acometimento de um sítio extra nodal por contiguidade com ou sem acometimento de outras regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma.
	*Estágio II bulky: Estágio II com a presença de grande massa.
Doença avançada	Estágio III: Acometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma.
	Estágio IV : Acometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extranodais, com ou sem acometimento de linfonodo associado.

Fonte: Adaptado de Freedman, Friedberg, 2022. * Estágio II bulky - pode ser considerado doença localizada ou avançada, com base na histologia do linfoma e em fatores prognósticos.

Para o LNH, os estadiamentos são importantes para diferenciar os estágios iniciais (I e II), na qual é possível compreender a necessidade de uma terapia local ou uma quimioterapia combinada. Já pacientes nos estágios III e IV, utilizam basicamente a mesma linha de tratamento (Freedman, Friedberg, 2022).

4.7 Tratamento

Devido ao alto índice de proliferação das células tumorais em consequência da ativação do ciclo celular, LB é considerado altamente agressivo, podendo ser potencialmente fatal (Crombie, Lacasce, 2021). Portanto, o tratamento deve ser iniciado rapidamente, com intuito de evitar possíveis complicações e progressão tumoral (Freedman, Friedberg, 2022).

Atualmente, os tratamentos mais utilizados na maioria dos casos, é a quimioterapia combinada, podendo haver o uso de anticorpo monoclonal e em alguns casos realização de cirurgia, porém é um método que está entrando em desuso. Em casos de pacientes com LB associado ao HIV, ou que possuem envolvimento do SNC, existem protocolos quimioterápicos mais específicos (Freedman, Friedberg, 2022; NCI, 2023).

A quimioterapia normalmente é multiagente e intensa, acompanhada pela profilaxia adequada para SNC, pois 30% a 40% dos pacientes podem apresentar recidiva no SNC. Com a introdução da profilaxia, as taxas de recidiva passaram a cair para aproximadamente 6% a 11% (Freedman, Friedberg, 2022).

O regime mais usado na maioria dos casos, é o “regime Magrath”, composto por CODOX-M (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato) em altas doses com IVAC (ifosfamida, citarabina, etoposídeo e metotrexato intratecal), onde a citarabina e o metotrexato intratecal são utilizados para tratar e prevenir a recorrência do linfoma no SNC. O CODOX-M/IVAC apresenta alta toxicidade, de modo que os pacientes precisam ser internados por um longo período e como suporte, recebem hemoderivados (Crombie, Lacasce, 2021; Freedman, Friedberg, 2022).

O CODOX-M/IVAC é um regime composto por 4 ciclos, onde cada ciclo dura até que a contagem de neutrófilos retorne a $>1.000/\text{microL}$ e a contagem de plaquetas $>100.000/\text{microL}$. O ciclo 1 e 3 é composto pelo CODOX-M e o 2 e 4 pelo IVAC. Normalmente, três ciclos é o suficiente para pacientes de baixo risco, onde existe um único foco da doença, tumor <10 cm de diâmetro com níveis de LDH normal (Jacobson, Lacasce, 2014; Freedman, Friedberg, 2022).

Além disso, foram desenvolvidos protocolos baseados em regimes utilizados em pacientes com LLA, como por exemplo o CALGB 9251. É composto por seis ciclos, onde sete dias são administrados prednisona e ciclofosfamida, seguido por ciclos alternados de 21 dias com ifosfamida e metotrexato (MTX) em altas doses, vincristina, dexametasona, doxorubicina ou etoposídeo/citarabina e terapia intratecal tripla (MTX, citarabina, hidrocortisona) com ou sem irradiação do SNC. Em um estudo prospectivo e não randomizado, realizado com 105 adultos de 19 anos a 79 anos, o CALGB 10 002 (CALGB 9251 + rituximabe) apresentou 83% de remissão completa apesar das toxicidades comuns (Rizzieri *et al*, 2014).

Para pacientes com LB associado ao HIV, não existe uma terapia totalmente definida. Normalmente, o tratamento se inicia com a terapia antirretroviral (TARV) para o controle da infecção pelo HIV, promovendo melhora no sistema imune do indivíduo. Com isso, é possível que haja maior tolerância ao processo de quimioterapia, além de reduzir o risco a infecções oportunistas (Kaplan, Ai, 2021).

Dados recentes mostram que, os protocolos que demonstraram eficácia diante deste contexto, foram o EPOCH (doxorubicina, vincristina, etoposídeo, ciclofosfamida, prednisona e metotrexato) e R-CHOP (CHOP + Rituximabe). O primeiro protocolo foi avaliado em um estudo prospectivo de braço único, em 39 pacientes HIV+ recém diagnosticados com linfoma, resultando em 74% de remissão completa (Junior *et al*, 2020). Já no segundo protocolo, foi realizado um estudo prospectivo em pacientes HIV+ com LNH tratados com CHOP *versus* R-CHOP, onde os pacientes que foram tratados com o R-CHOP apresentaram maiores chances de remissão completa, porém houve maior administração de HAART (terapia antirretroviral altamente ativa) e contagem de CD4 mais elevada (Echenique, Castillo, 2012; Kaplan, Ai, 2021).

Para pacientes que apresentam envolvimento do SNC, é feito o tratamento com metotrexato intratecal ou citarabina e/ou agentes antineoplásicos sistêmicos em altas doses, que possuem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (Kaplan, Ai, 2021; Freedman, Friedberg, 2022).

Por fim, após a fase de tratamento, o paciente passa pelo período de acompanhamento devido aos riscos de recidiva. Desta forma, para avaliação da resposta, o indivíduo passa pelo exame físico e análise laboratorial, além da realização do PET/CT, para que seja avaliado o tamanho e o andamento das massas residuais, podendo observar a doença em sua forma ativa ou em processo de fibrose (Kaplan, Ai, 2021).

Dessa forma, pacientes que não atingem a resposta completa, ou seja, ainda apresentam alterações nos exames de imagem, o médico passa a suspeitar de uma possível recidiva, na qual é confirmada pelo exame de biópsia. A partir de então, o indivíduo é submetido a quimioterapia intensiva, caso não seja eficaz, é feito o transplante autólogo de células tronco, principalmente aos portadores de HIV recidivados e/ou refratários (Kaplan, Ai, 2021; Wu *et al*, 2022).

Diante do atual cenário no LB, novas estratégias deverão ser desenvolvidas para o tratamento de pacientes recidivados e/ou refratários. Em vista disso, com o grande avanço da engenharia celular nos últimos anos, novas abordagens já estão em andamento, inclusive a imunoterapia com células CAR-T (Crombie, Lacasce, 2021).

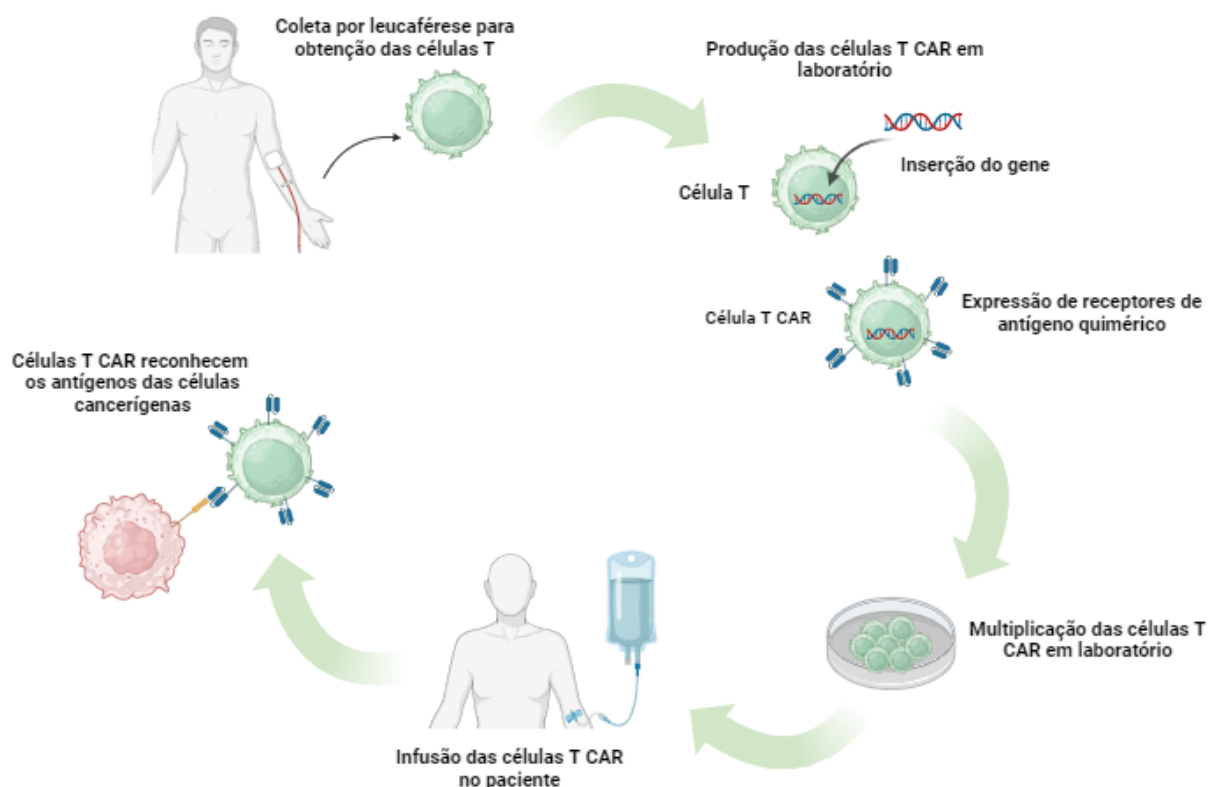
4.8 Células CAR-T: a terapia do futuro

Durante muitos anos, os tratamentos utilizados para o câncer eram limitados, como a quimioterapia, radioterapia e as cirurgias. Desde então, essas terapias ainda são utilizadas como base, porém foi necessário que houvesse uma renovação quanto a linha de tratamento existente (NCI, 2022).

Pensando nisso, ao longo da última década, a imunoterapia passou a se tornar o “quinto pilar” dos tratamentos ao câncer, visto que em muitos estudos, demonstrou capacidade na diminuição e eliminação de tumores em neoplasias avançadas. Sendo assim, desde 2017, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou seis terapias com células CAR-T para tratamentos de cânceres no sangue, além de leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. A partir disso, os Estados Unidos e outros países passaram a implantar como tratamento padrão para pacientes com linfomas agressivos (NCI, 2022; Sanchez-Escamilla, *et al*, 2018).

A terapia com células CAR-T é feita de modo individual para cada paciente (Figura 15), onde primeira etapa do processo se inicia pela coleta de células T do indivíduo por leucaférese. A partir disso, é feita a modificação genética nos linfócitos T, para que passem a expressar uma proteína em sua membrana, o receptor de antígeno quimérico (CAR), responsável por reconhecer proteínas ou antígenos específicos na superfície das células tumorais (NCI, 2022; Sanchez-Escamilla *et al*, 2018).

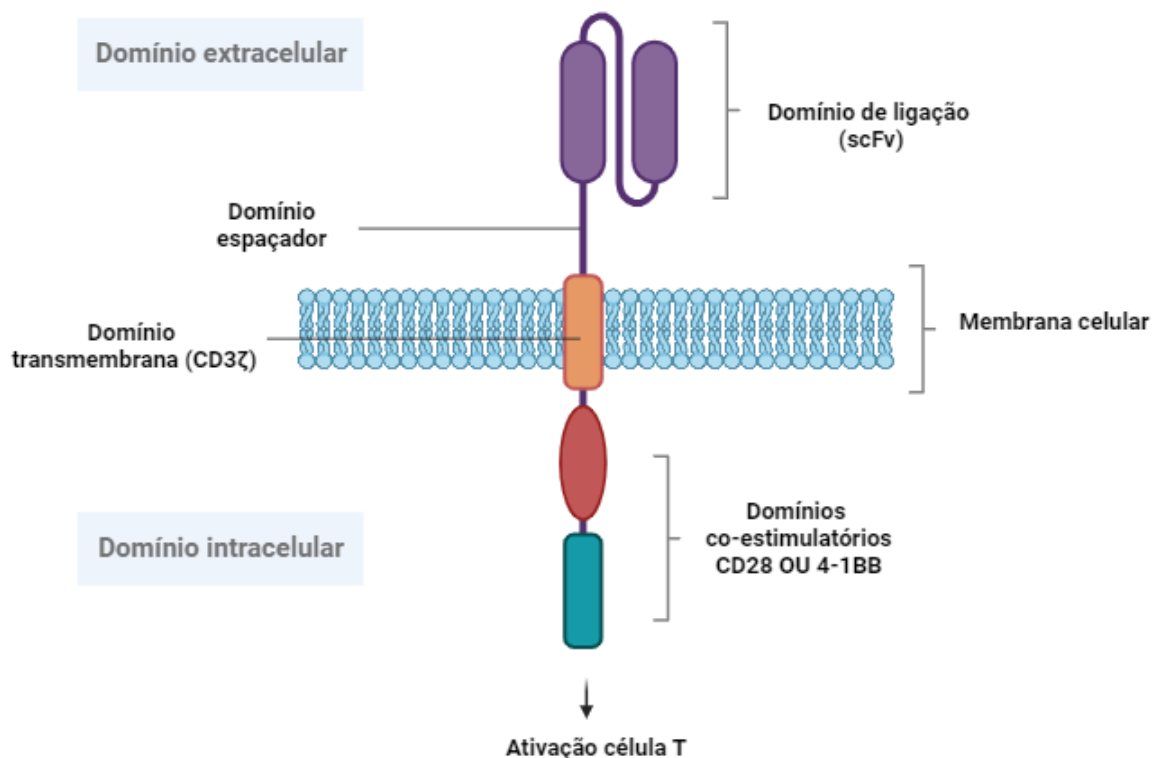
Figura 15 – Processo de produção das células T CAR.



Fonte: Adaptado de NCI, 2022.

O CAR é uma proteína de fusão, composta por fragmentos variáveis da imunoglobulina, divididos em quatro domínios (Figura 16). O primeiro é o domínio de ligação (scFv), utilizado para realizar a ligação ao antígeno da célula tumoral, seguido de um domínio espaçador que faz a conexão entre scFv e o domínio transmembrana (CD3-zeta), onde faz o reconhecimento do receptor do linfócito T por domínios co-estimuladores (CD28 ou 41BB), de modo que proliferam e fazem a expansão do CAR. E por fim, o CAR deve ser introduzido na célula T, a partir de um vetor viral, o lentivírus ou retrovírus gama (Jayaraman *et al*, 2020).

Figura 16 – Visão estrutural da proteína CAR.



Fonte: Adaptado de Rodríguez-Lobato *et al*, 2020.

Após a inserção da proteína, ocorre a multiplicação das CAR-T *cells* em laboratório, para que sejam infundidas via intravenosa no paciente, e assim, passem a encontrar os antígenos das células tumorais, podendo eliminá-las (Sanchez-Escamilla, *et al*, 2018; Kochenderfer, *et al*, 2010).

Na maioria dos estudos vistos atualmente, os ensaios clínicos foram mais focados para LNHS específicos e mais comuns, com foco em células neoplásicas de linhagem B positivas para o antígeno de superfície CD19, como por exemplo o linfoma folicular, o difuso de células B, além das leucemias (Schuster *et al*, 2017; Neelapu *et al*, 2017).

Ao realizar pesquisas no *ClinicalTrials.gov*, a partir de palavras-chave “Linfoma de células B refratário” e “CART-19 cells”, foram encontrados 19 estudos em andamento sobre linfomas e leucemias de células B refratários com aplicação de imunoterapia com CART-19 *cells*; 4 protocolos estão em fase de recrutamento, 5 ativos, 7 concluídos e 2 retirados. Os estudos encontram-se distribuídos entre os Estados Unidos e a China, com ausência no Brasil.

Dando ênfase aos estudos concluídos, foi desenvolvido o protocolo NCT01626495 nos Estados Unidos (EUA), de fase I/II utilizando CAR-T *cells* para pacientes com linfomas ou leucemias de células B refratários a quimioterapia CD19+. Dentre os participantes inscritos, 62 receberam intervenção, onde 16 (25,8%) apresentaram remissão completa após 4 semanas, ou seja, havia >5% de blastos na medula óssea, sem evidências de doença extramedular ou doença refratária e 38 pacientes (61,3%) obtiveram uma remissão parcial no mesmo período (*ClinicalTrials.gov*, 2020).

Neste mesmo contexto, também foi desenvolvido o protocolo NCT02030834 de fase II com caráter intervencionista, realizado na Filadélfia (EUA). Foram inscritos 38 participantes, em que 28 receberam o tratamento conforme o protocolo, onde metade possui linfoma folicular e a outra metade de indivíduos linfoma difuso de células B, ambos CD19+, refratário a quimioterapias anteriores, em que transplante apresenta um prognóstico ruim. Os pacientes com linfoma difuso de células B, do total, 6 (43%) apresentaram remissão completa (RC), e os pacientes com linfoma folicular, 10 (71%) obtiveram RC, em ambas as condições após 6 meses, sustentando até 37 meses (*Schuster et al*, 2017).

Assim como nos linfomas, os protocolos descritos para leucemias também demonstram sucesso, como por exemplo no NCT01029366, realizado no Hospital infantil da Filadélfia e no Hospital universitário da Pensilvânia. Neste ensaio clínico, foi avaliado a segurança e viabilidade da terapia com células CAR-T para pacientes com cânceres recidivados, CD19+, em que 30 participantes (crianças e adultos) receberam o tratamento, e 27 (90%) pacientes alcançaram a remissão completa (*Maude et al*, 2014).

4.8.1 Reações adversas

Ao analisar estes e outros estudos, foi visto como principal reação adversa diante do uso da imunoterapia com CAR-T, a síndrome de liberação de citocinas (SLC). Isso ocorre devido a um aumento importante das citocinas inflamatórias em razão da ativação e proliferação das células T, podendo ser considerada de leve à grave. Os sintomas são, febre, cefaleia, mialgia, hipotensão, insuficiência

renal, hipóxia, coagulopatias, vazamento vascular e citopenias (Maude *et al*, 2014; Schuster *et al*, 2017).

Diante disso, a Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular (ASTCT) criou a classificação por grau para SLC (Tabela 2), que se dá a partir do episódio mais grave de hipotensão ou hipóxia, sem atribuição a outra causa (NCI, 2022).

Tabela 2 – Classificação por grau para síndrome de liberação de citocinas ASTCT.

Parâmetro SLC	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Febre	Temperatura ≥ 38°C	Temperatura ≥ 38°C	Temperatura ≥ 38°C	Temperatura ≥ 38°C
com				
Hipotensão	Ausente	Não requer vasopressores	Requer vaso pressor com ou sem vasopressina	Requer vários vasopressores (além da vasopressina)
ou com				
Hipóxia	Ausente	Requer cânula nasal de baixo fluxo ou oxigênio indireto	Requer cânula nasal de baixo fluxo , máscara de oxigênio, máscara de reservatório ou máscara de Venturi	Requer pressão positiva (por exemplo, CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica)

Fonte: Adaptado de NCI, 2022.

O tratamento normalmente não é oferecido para pacientes de graus iniciais (1 e 2), mas sim para aqueles de grau 3 ou 4, onde os níveis de interleucina-6 encontram-se acentuados. Como forma de reverter o quadro, é feita a administração do anticorpo bloqueador do receptor de interleucina-6, o tocilizumabe, que atua na diminuição da febre e realiza o controle da pressão arterial (Schuster *et al*, 2017; NCI, 2022).

Além disso, alguns pacientes podem apresentar efeitos neurotóxicos, como afasia, confusão mental e convulsões, devido a liberação sistêmica de citocinas que causam o rompimento da barreira hematoencefálica. Geralmente, a neurotoxicidade é de curta duração, podendo ser de 1 a 5 dias. Para o tratamento, não há protocolos específicos, mas comumente são utilizados corticosteroides. Caso não seja feita a intervenção, em casos mais graves podem ocorrer complicações fatais raras, como o edema cerebral grave (Schuster *et al*, 2017; NCI, 2022).

Nos ensaios clínicos, são apresentados também distúrbios gerais, cardíacos, gastrointestinais, sanguíneos, dérmicos, entre outros (Maude *et al*, 2014).

Frente a este cenário, foi necessário buscar por caminhos que reduzissem os efeitos tóxicos, além de melhorar a duração das células infundidas no corpo. Sendo assim, foram desenvolvidos estudos que realizaram a remodelação do CAR, na qual passa a ser feito por proteínas humanas (NCI, 2020).

Dessa forma, o estudo foi aplicado em 20 pacientes com linfomas de células B, onde 4 (20%) apresentaram neurotoxicidade em que 3 (15%) o grau foi leve e 1 (5%) desenvolveu efeitos graves. Mas ao comparar com o estudo anterior realizado com células CAR-T originais, de 22 pacientes 17 (77%) desenvolveram sintomas neurotóxicos, em que 11 (50%) foram graves (NCI, 2020).

Em vista dos resultados comparados entre os dois estudos, é visto uma melhora significativa dos efeitos tóxicos neurológicos, além disso, em ambos os protocolos clínicos, mais da metade (55%) dos pacientes entraram em RC (NCI, 2020).

4.8.2 Perspectivas para o futuro

A imunoterapia com células CAR-T tem sido um dos maiores estudos da última década. Desde então, demonstrou avanços significativos para determinadas neoplasias hematológicas, gerando expectativas aos cientistas para que em breve seja utilizada em novas doenças, inclusive para o LB. Para isso, os estudos clínicos continuam em andamento, para que haja aprimoramento da técnica, melhorando a durabilidade das células modificadas, a supressão imunológica, além da sua eficácia (NCI, 2022).

Portanto, à medida que a tecnologia e os estudos avançam, o tratamento ao câncer vai ganhando um novo cenário, trazendo esperança e resultados cada vez melhores, para que daqui uns anos, faça parte das principais terapias para doenças oncológicas (NCI, 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do contexto geral da doença e das terapias disponíveis atualmente, é visto que em alguns casos, uma parcela dos pacientes ainda apresenta problemas com a durabilidade e eficácia dos tratamentos utilizados durante o processo terapêutico. Em vista disso, passam a apresentar quadros de recidiva e/ou refratariedade, reduzindo as chances de remissões perduráveis.

Pensando nisso, é fundamental que sejam desenvolvidas terapias alternativas, com menos efeitos adversos e mais efetiva à longo prazo. Desde então, foram desenvolvidos ensaios clínicos com intuito de verificar a funcionalidade e eficiência da maior terapia vista nos últimos anos, o CAR-T *cell*.

De acordo com os resultados preliminares obtidos para alguns linfomas não-Hodgkin de células B, a imunoterapia com células CAR-T tem demonstrado sucesso, mesmo diante dos efeitos adversos advindos da terapia celular. Dessa forma, os efeitos indesejáveis tornaram-se alvo de protocolos clínicos para maior segurança e melhora do estado geral dos pacientes.

Por fim, com avanço dos estudos e da tecnologia, acredita-se que em um futuro próximo, os pacientes oncológicos, incluindo aqueles que apresentam LB, possam usufruir dessa terapia, com diminuição dos efeitos colaterais, maior durabilidade e direcionamento, permitindo esperança e melhora na qualidade de vida por longos períodos.

REFERÊNCIAS

AFANAS, N. *et al.* Linfoma de Burkitt em Pediatria, **Acta Med Port**, v. 24, n. 5, p. 735-738, 2011.

ALAGGIO, R. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. **Leukemia**, v. 36, n. 7, p. 1720–1748, 22 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.

ALLDAY, Martin J. How does Epstein–Barr virus (EBV) complement the activation of Myc in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma?. **Seminars in Cancer Biology**, v. 19, n. 6, p. 366-376, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2009.07.007>.

BLUM, Kristie A., LOZANSKI, Gerard., BYRD, John C. Adult Burkitt leukemia and lymphoma, **Blood**, v. 104, n. 10, p. 3009-3020, 15 nov. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0405>.

BORNKAMM, G. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: More questions than answers, **The Journal of Infectious Diseases**, v. 124, n. 8, p. 1745-1755, 12 fev. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.24223>.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, nov. 2018.

BUCHMANN, I., *et al.* Tomografia por emissão de pósitrons com 2-(flúor-18)fluoro-2-desoxi- D -glicose na detecção e estadiamento de linfoma maligno. **Câncer**, v. 91, p. 889-899, 09 mar. 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010301\)91:5<889::AID-CNCR1078>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010301)91:5<889::AID-CNCR1078>3.0.CO;2-5).

CHESON, B. D., *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 32, n. 27, p. 3059–3068, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.

CLARK, E. *et al.* Incidência estável e baixa sobrevivência para linfoma de Burkitt relacionado ao HIV entre a população veterana dos EUA durante a era antirretroviral. ***JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*** v.84, n. 1, p. 18-25, 1 de mai. de 2020.

CROMBIE, J., LACASCE, A. O tratamento do linfoma de Burkitt em adultos. ***Blood***, v. 137, n. 6, p. 743–750, 11 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004099>.

DUNLEAVY, K. Abordagem ao diagnóstico e tratamento do linfoma de Burkitt em adultos. ***Journal of Oncology Practice***, v. 14, n. 11, p. 665-671, 01 nov. 2018.

ECHENIQUE, I., CASTILLO, J. R-CHOP versus CHOP in HIV-associated lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. ***Infectious Agents and Cancer***, v. 7, n. 1, p. 22., 19 abr. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1750-9378-7-S1-P22>.

EL-AMINE, R. *et al.* HIV-1 Tat protein induces DNA damage in human peripheral blood B-lymphocytes via mitochondrial ROS production. ***Redox Biology***, v15, p. 97-108, mai. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.11.024>.

ESAU, D. Denis Burkitt: Um legado de saúde global. ***Jornal de Biografia Médica***, v. 27, n. 1, p. 4-8, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0967772016658785>.

Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

FERLAY, J. *et al.* ***Cancer today***. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. (IARC CAnceRBase, n. 15). Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Cancer-Today-Powered-By-GLOBOCAN-2018--2018>.

FREEDMAN, Arnold., ASTER, Jon. (2021). Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Burkitt lymphoma. ***UpToDate***. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-burkitt->

lymphoma?search=LINFOMA%20DE%20BURKITT&source=search_result&selectedTitle=1~82&usage_type=default&display_rank=1>. Acessado em: 12 mar. 2023.

FREEDMAN, Arnold, FRIEDBERG, Jonathan. (2021). Treatment of Burkitt leukemia/lymphoma in adults. **UpToDate**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-burkitt-leukemia-lymphoma-in-adults>. Acessado em: 23 mar. 2023.

FREEDMAN, Arnold, FREDBERG, Jonathan (2022). Pretreatment evaluation and staging of non-Hodgkin lymphomas. **UpToDate**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pretreatment-evaluation-and-staging-of-non-hodgkin-lymphomas?search=LINFOMA%20DE%20BURKITT&topicRef=4734&source=see_link. Acessado em: 10 jun. 2023.

GRAHAM, Brittney S., LYNCH, David T. Linfoma de Burkitt. **StatPearls**, jan. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538148/>.

HERNANDEZ, P. Linfomas associados à infecção por HIV. **Compendium of cancer genome aberrations**, 2022. Disponível em: https://ccga.io/index.php/Lymphomas_Associated_with_HIV_Infection.

HOWARD, Scott C., JONES, Deborah P., PUI, Ching. H. The tumor lysis syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 364, n. 19, p. 1844–1854, 12 mai. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904569>.

JACOBSON, C., LACASCE, A. Como tratar o linfoma de Burkitt em adultos. **Blood**, v. 124, n. 19, p. 2913–2920, 6 nov. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-538504>.

JANBABAI, G., *et al.* Bilateral breast swelling in a 23-year-old woman with Burkitt lymphoma. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 17, n. 12, p. 1188–1191, dez. 2012.

JAYARAMAN, J. *et al.* Design CAR-T: Elementos e sua função sinérgica. **eBioMedicine**, v. 58, 30 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102931>.

JUNIOR, GSC. *et al.* EPOCH-RR em paciente com diagnóstico simultâneo de linfoma de Burkitt e HIV: relato de caso. **Hematologia, Transfusão e Terapia celular**, v. 42, n. S2, p. 219-220, nov, 2020.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

KANDA, T., YAJIMA M., IKUTA, K. Epstein-Barr virus strain variation and câncer, **Cancer Science**, v.110, n. 4, p. 1132-1139, 30 jan. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cas.13954>.

KAPLAN, Lawrence, Al, Wei. (2021). HIV-related lymphomas: Treatment of systemic lymphoma. **UpToDate**. Disponível em:

https://www.uptodate.com/contents/hiv-related-lymphomas-treatment-of-systemic-lymphoma?sectionName=Burkitt%20lymphoma%20Fleukemia&search=LINFOMA%20DE%20BURKITT&topicRef=4734&anchor=H1224044&source=see_link#H1701337.>. Acessado em: 27 mai. 2023.

KELEMEN, K. *et al.* Variações imunofenotípicas do linfoma de Burkitt. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 134, n. 1, p. 127–138, jul. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1309/AJCP93LJPTRQPDKR>.

KERBAUY, Fábio R. Mutações do gene p53 em linfomas de Burkitt: muito além do gene c-myc. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 1, p. 4-4, fev. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000100004>.

KLAUNIG, J., KAMENDULIS, L., HOCEVAR, B. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. **Toxicology Pathology**, v. 38, n. 1, p. 96-109, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0192623309356453>.

KLUMB, Claudete E. Biologia e patogênese dos linfomas não Hodgkin de origem B na infância: uma revisão. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 3, p. 291-01, 2001.

KOCHENDERFER, JN. *et al.* Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. **Blood**, v. 116, n. 20, p. 4099–4102, 18 nov. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281931>.

LEUNG, B. Linfoma de Burkitt. **Compendium of cancer genome aberrations**, 2023. Disponível em: https://ccga.io/index.php/Burkitt_Lymphoma.

LIMA, M., RABENHORST, S. Associação do vírus Epstein-Barr (EBV) com tumores sólidos. **Revista Brasileira de cancerologia**, v. 52, n. 1, 31 mar. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2006v52n1.1912>.

MAGRATH I. Denis Burkitt and the African lymphoma. **Ecancermedicalscience**, v.3, p.159, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2009.159>.

MAUDE, SL. *et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. **The New England journal of medicine**, v. 371, n. 16, p. 1507–1517, 16 out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>.

MAWSON, A., MAJUMDAR, S. Malaria, Epstein–Barr virus infection and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. **International journal of câncer**, v. 141, n. 9, p. 1849-1855, 13 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.30885>.

MOLYNEUX, Elizabeth M., *et al.* Burkitt's lymphoma, **The Lancet**, v. 379, n. 9822, p. 1234-1244, 6 abr. 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61177-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61177-X).

NEELAPU, SS., *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. **The New England journal of medicine**, v. 377, n. 26, p. 2531–2544, 28 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>.

NJIE, R. *et al.* The Effects of Acute Malaria on Epstein-Barr Virus (EBV) Load and EBV-Specific T Cell Immunity in Gambian Children, ***The Journal of Infectious Diseases***, v. 199, n. 1, p.31-38, 1 jan. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/594373>.

NOY, A. HIV Lymphoma and Burkitts Lymphoma. ***Cancer Journal***, v. 26, n. 3, p. 260-268, mai./jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000448>.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (United States). CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers. [Bethesda]: **NCI**, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>. Acesso em: 20 mar. 2023.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (United States). Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Patient Version. [Bethesda]: **NCI**, 2023. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/child-nhl-treatment-pdq>. Acesso em: 20 mar. 2023.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (United States). Remodeled CAR T-Cell Therapy Reduces Side Effects in First Clinical Trial. [Bethesda]: **NCI**, 2020. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/car-t-cell-therapy-lymphoma-reduced-side-effects>. Acesso em: 22 jun. 2023.

OREM, J. *et al.* Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. ***African Health Sciences***, v. 7, n. 3, p.75-166, set. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.5555/afhs.2007.7.3.166>.

RIZZIERI, DA, *et al.* Eficácia melhorada usando rituximabe e quimioterapia de curta duração e alta intensidade com suporte de filgrastim para Burkitt ou linfomas agressivos: estudo de câncer e Leucemia Grupo B 10 002. ***British Journal of Hematologia***, v. 165, n. 1, p. 102–111, 15 já. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.12736>.

RIBEIRO, K. Ministério da Saúde reforça conscientização e combate ao linfoma. [São Paulo]: Ministério da Saúde, 03 nov. 2022. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/agosto/ministerio-da-saude-reforca-conscientizacao-e-combate-ao-lymphoma>. Acesso em: 07 fev. 2023.

RODRÍGUEZ-LOBATO, LG. *et al.* Células T CAR no mieloma múltiplo: estado da arte e direções futuras. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 28 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01243>.

SÁNCHEZ-ESCAMILLA, M. *et al.* CAR T cells: The future is already present. Células CAR T: el futuro ya es presente. **Medicina clinica**, v. 152, n. 7, p. 281–286, 2 nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.08.015>.

SANTOS, Icaro GP., DANDA, Tatiana FQ, TEIXEIRA, André LS. Aspectos clínicos e tomográficos do linfoma de Burkitt em paciente pediátrico - relato de caso. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 15, n. 2, abr./jun. 2015.

SCHUSTER, SJ. *et al.* Primary Analysis of Juliet: A Global, Pivotal, Phase 2 Trial of CTL019 in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **Blood**, v. 130, n. 1, p. 577, 8 dez. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.577.577.

SENDRA-FERNÁNDEZ, C. *et al.* Linfoma de Burkitt com extenso envolvimento ileocolônico. Apresentação como uma massa abdominal de crescimento rápido. **Elsevier**, v. 40, n.4, p. 288-290, abr. 2017.

SOYLAND, DJ., *et al.* Primary epidural sporadic Burkitt lymphoma in a 3-year-old: Case report and literature review. **Surgical Neurology International**, v. 13, p. 106, 25 mar. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.25259/SNI_1172_2021.

SRICHAWLA, BS. Sporadic Burkitt Lymphoma of the Thoracic and Lumbar Spinal Canal in an Adult: Oncogenicity and a Literature Review. **Cureus**, v. 14, n. 7, p. 14. jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.26860>.

TAKAKURA, ET., *et al.* Linfoma de burkitt em um paciente imunocompetente: relato de caso. **Hematologia, transfusão e terapia celular**, v.42, n. S2, p. 224, nov. 2020.

WILSON, JB. *et al.* EBNA1: Oncogenic Activity, Immune Evasion and Biochemical Functions Provide Targets for Novel Therapeutic Strategies against Epstein-Barr Virus- Associated Cancers. ***Cancers (Basel)***, v. 10, n. 4, p. 109, 6 abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers10040109>.

WU, J. *et al.* Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Immunotherapy for Relapsed and Refractory Adult Burkitt Lymphoma. ***Frontiers in Immunology***, v. 13, 20 mai. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.879983>.

ZAGO, MA, FALCÃO, RP, PASQUINI, R. Tratado de Hematologia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2013.