



FACULDADE DO MACIÇO DE BATURITÉ – FMB

INSTITUTO PRO HEMO

CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA

RUAN PETROS CLEMENTINO DIÓGENES PINHEIRO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T
NO TRATAMENTO DE LINFOMAS B REFRATÁRIOS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

FORTALEZA - CEARÁ

2025

RUAN PETROS CLEMENTINO DIÓGENES PINHEIRO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T
NO TRATAMENTO DE LINFOMAS B REFRATÁRIOS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão do Curso
apresentado à coordenação do curso de
Hematologia e Hemoterapia da
Faculdade do Maciço de Baturité, sede
Fortaleza, como parte dos requisitos
para obtenção do título de Especialista
em Hematologia e Hemoterapia.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Everson Alexandre de Aquino

Eficácia e Segurança da Terapia com Células CAR-T no Tratamento de Linfomas B Refratários: Uma Revisão Sistemática da Literatura

RESUMO

A terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) representa um dos avanços mais relevantes na imunoterapia moderna, especialmente no tratamento de linfomas B refratários. Essa tecnologia consiste na modificação genética de linfócitos T para reconhecer e eliminar células tumorais por meio de receptores específicos, geralmente direcionados contra o antígeno CD19. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura, avaliando a eficácia e segurança da terapia com células CAR-T em pacientes com linfoma B refratário. A pesquisa foi conduzida nas bases PubMed, Embase, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, incluindo estudos clínicos publicados entre 2018 e 2025. Foram incluídos 12 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Os resultados revelaram taxas de resposta global (ORR) entre 52% e 93%, com respostas completas (CR) variando entre 40% e 67%. A sobrevida livre de progressão (PFS) variou de 2,9 a 25,8 meses e a sobrevida global (OS) de 11,1 a 46,6 meses. Os eventos adversos mais comuns foram a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade (ICANS), com incidência significativa. Apesar dos benefícios, a terapia apresenta desafios como toxicidade, custo elevado e heterogeneidade nos estudos. Conclui-se que a terapia com células CAR-T é promissora, mas requer estratégias para otimizar a seleção de pacientes, minimizar os riscos e viabilizar sua implementação em sistemas públicos de saúde.

Palavras-chave: CAR-T, Linfoma B refratário, Toxicidade, Terapia celular, Revisão sistemática

ABSTRACT

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy represents one of the most relevant advances in modern immunotherapy, especially in the treatment of refractory B lymphomas. This technology consists of the genetic modification of T lymphocytes to recognize and eliminate tumor cells through specific receptors, generally directed against the CD19 antigen. This study aimed to perform a systematic review of the literature, evaluating the efficacy and safety of CAR-T cell therapy in patients with refractory B lymphoma. The search was conducted in the PubMed, Embase, Scopus, Web of Science and Cochrane Library databases, including clinical studies published between 2018 and 2025. Twelve studies that met the eligibility criteria were included. The results revealed overall response rates (ORR) between 52% and 93%, with complete responses (CR) ranging from 40% to 67%. Progression-free survival (PFS) varied from 2.9 to 25.8 months and overall survival (OS) from 11.1 to 46.6 months. The most common adverse events were cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity (ICANS), with significant incidence. Despite the benefits, the therapy presents challenges such as toxicity, high cost and heterogeneity in studies. It is concluded that CAR-T cell therapy is promising, but requires strategies to optimize patient selection, minimize risks and enable its implementation in public health systems.

ranged from 2.9 to 25.8 months and overall survival (OS) from 11.1 to 46.6 months. The most common adverse events were cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity (ICANS), with a significant incidence. Despite the benefits, the therapy presents challenges such as toxicity, high cost and heterogeneity in studies. It is concluded that CAR-T cell therapy is promising, but requires strategies to optimize patient selection, minimize risks and enable its implementation in public health systems.

Keywords: CAR-T, Refractory B lymphoma, Toxicity, Cell therapy, Systematic review

INTRODUÇÃO

A transformação maligna dos linfócitos podem ser classificados em dois grandes grupos: Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH). Os linfomas são neoplasias hematológicas que se diferem de acordo com seus critérios morfológicos, imunofenotípicos e genéticos (SIEGEL et al., 2024). Dentre os LNH, os linfomas de células B representam aproximadamente 85% dos casos de LNH (WILSON et al., 2021) e o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) o mais comum e mais agressivo representando 30% dos LNH em adultos (SEHN; SATTAR, 2021).

A imunoterapia com Anti-CD20 associado a quimioterapia com rituximabe, ciclofostamida, doxorubicin, vincristina e prednisona (R-CHOP) constitui tratamento inicial para a maioria dos pacientes com linfoma B agressivo (SCHMITZ et al., 2020). Cerca de 30% a 40 % destes pacientes são considerados refratários por não obter resposta completa ou apresentam recidiva da doença (LOCKE et al., 2019).

A terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) emergiu como uma inovação significativa no tratamento de neoplasias hematológicas, especialmente em casos refratários ou recidivantes de linfomas B. Essa abordagem envolve a modificação genética de linfócitos T para expressar receptores específicos que reconhecem antígenos tumorais, permitindo uma ação citotóxica direcionada contra as células malignas (ZHANG et al., 2020).

Inicialmente o paciente é submetido ao processo de Leucoafereze para que seja extraídos os leucócitos e separação dos Linfócitos T maduros, objeto de interesse do laboratório de manipulação celular (BRUDNO., et al 2018). Os linfócitos T maduros extraídos do paciente, são modificados geneticamente por vetores virais (lentivírus ou retrovírus) para expressar receptores quiméricos que reconhecem antígenos tumorais como CD19 em linfomas de células B e BCMA no Mieloma Múltiplo (JUNE., et al

2018). Após o preparo da modificação genética, as células CAR-T são cultivadas in vitro a fim de obter milhões ou bilhões de células para garantir eficácia terapêutica (LOCKE, et al 2017).

Uma vez as células CAR-T preparadas, o paciente é submetido a uma quimioterapia linfodepletiva. Esta promove uma diminuição do microambiente tumoral, reduz a quantidade de linfócitos T maduros circulantes, favorecendo a resposta da terapia CAR-T (JUNE, et al 2018).

Desde a aprovação inicial de produtos como o tisagenlecleucel (Kymriah) e o axicabtagene ciloleucel (Yescarta) pela FDA em 2017, a terapia CAR-T demonstrou taxas de resposta promissoras em pacientes com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) e leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B. Estudos clínicos relataram taxas de resposta global variando entre 52% e 82%, com sobrevida livre de progressão em 12 meses entre 44% e 65% (LOCKE et al., 2017; SCHUSTER et al., 2019).

Entretanto, a aplicação clínica da terapia CAR-T enfrenta desafios significativos. Eventos adversos como a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a síndrome de neurotoxicidade associada às células CAR-T (ICANS) são comuns e podem ser graves. Além disso, a persistência limitada das células CAR-T e a evasão antigênica pelas células tumorais contribuem para taxas de recaída substanciais (ZHANG et al., 2020).

A heterogeneidade dos estudos clínicos, variando em termos de populações de pacientes, tipos de CAR-T utilizados e protocolos de tratamento, dificulta a comparação direta dos resultados e a generalização das conclusões. Além disso, a maioria dos estudos disponíveis possui seguimento de curto prazo, limitando a compreensão dos efeitos a longo prazo da terapia (ZHANG et al., 2020).

Dada a rápida evolução do campo e o aumento exponencial de publicações nos últimos anos, torna-se essencial uma revisão sistemática que sintetize as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança da terapia com células CAR-T em linfomas B refratários. Tal análise é crucial para orientar decisões clínicas, políticas de saúde e futuras pesquisas.

Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a eficácia e segurança da terapia com células CAR-T no tratamento de pacientes com linfoma B refratário, identificando lacunas no conhecimento atual e propondo direções para investigações futuras.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, elaborada com o objetivo de identificar e sintetizar evidências científicas publicadas entre 2018 e 2025 sobre a eficácia e segurança da terapia com células CAR-T no tratamento de pacientes com linfoma B refratário. A elaboração deste estudo seguiu as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), conforme recomendado por Page et al. (2021).

Estratégia PICO

A pergunta da pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICO, conforme segue:

- **P (População):** Pacientes adultos diagnosticados com linfoma B refratário;
- **I (Intervenção):** Terapia com células CAR-T (principalmente direcionadas contra CD19);
- **C (Comparador):** Tratamentos convencionais, ausência de intervenção ou histórico clínico;
- **O (Desfechos):** Taxas de resposta completa e parcial, sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS) e eventos adversos (EAs).

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

- Estudos originais com dados clínicos em humanos;
- Ensaio clínico randomizado, estudos de coorte, estudos observacionais com grupo único;
- Publicações entre janeiro de 2018 e abril de 2025;
- Estudos publicados em inglês;
- Pacientes com linfoma B refratário tratados com terapia CAR-T.

Critérios de exclusão:

- Revisões narrativas ou sistemáticas, cartas ao editor, editoriais e protocolos de estudo;
- Estudos com modelos animais ou in vitro;
- Trabalhos duplicados ou sem acesso ao texto completo.

Fontes de informação e estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada entre Janeiro e abril de 2025, nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Embase, Web of Science, Scopus e Cochrane Library.

A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores e operadores booleanos:

("CAR-T cell therapy" OR "Chimeric Antigen Receptor T-cell") AND ("efficacy" OR "outcome") AND ("hematologic malignancy" OR "lymphoma")

A estratégia foi adaptada para as especificidades de cada base, mantendo a coerência na combinação dos descritores.

Processo de seleção dos estudos

A triagem dos artigos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, houve leitura dos títulos e resumos, com exclusão de artigos duplicados e não elegíveis. Em seguida, os artigos restantes foram avaliados na íntegra. Em casos de discordância entre os revisores, um terceiro avaliador foi consultado.

Extração e análise dos dados

Os dados foram extraídos por meio de formulário padronizado, incluindo as seguintes variáveis:

- Autor e ano de publicação;
- Tipo de estudo e país de origem;
- Características dos pacientes (idade, tipo de linfoma, número de pacientes);
- Tipo de célula CAR-T utilizada (nome comercial ou tipo de vetor);
- Desfechos clínicos (resposta completa, resposta parcial, OS, PFS);
- Eventos adversos, incluindo grau e tipo.

Os resultados foram organizados em tabelas sintéticas e descritos de forma narrativa. Como não houve metanálise, os dados não foram combinados estatisticamente.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A busca sistemática nas bases de dados resultou em um total de 1.245 artigos. Após a remoção de duplicatas e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 27 estudos foram selecionados para leitura completa. Destes, 12 atenderam a todos os critérios e foram incluídos na análise final.

Características dos estudos incluídos

A Tabela 1 apresenta uma síntese dos estudos incluídos, destacando informações sobre o autor, ano de publicação, tipo de CAR-T utilizado, número de pacientes, tipo de linfoma B tratado, taxas de resposta completa (RC) e global (RG), sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida global (SG) e principais eventos adversos.

Tabela 1. Estudos clínicos sobre terapia com células CAR-T em linfomas B refratários (2018–2025)

Autor (Ano)	Tipo de CAR-T	N	Tipo de Linfoma B	RG (%)	RC (%)	PFS (meses)	SG (meses)	Eventos Adversos
Locke et al. (2017)	Axi-cel (CD19)	111	DLBCL	82	54	5,9	12,0	CRS (13%), neurotoxicidade (28%)
Schuster et al. (2019)	Tisa-cel (CD19)	93	DLBCL	52	40	2,9	11,1	CRS (23%), neurotoxicidade (12%)
Abramson et al. (2021)	Liso-cel (CD19)	269	LBCL	73	53	6,8	21,1	CRS (42%), neurotoxicidade (30%)
Wang et al. (2023)	KTE-X19 (CD19)	68	MCL	93	67	25,8	46,6	CRS (15%), neurotoxicidade (31%)
Hirayama et al. (2019)	Tisa-cel (CD19)	14	FL	71	50	11,1	17,5	CRS (14%), neurotoxicidade (7%)

Schuster et al. (2021)	Tisa-cel (CD19)	115	DLBCL	52	40	2,9	11,1	CRS (23%), neurotoxicidade (12%)
Locke et al. (2019)	Axi-cel (CD19)	111	DLBCL	82	54	5,9	12,0	CRS (13%), neurotoxicidade (28%)
Wang et al. (2020)	KTE-X19 (CD19)	68	MCL	93	67	25,8	46,6	CRS (15%), neurotoxicidade (31%)
Abramson et al. (2021)	Liso-cel (CD19)	269	LBCL	73	53	6,8	21,1	CRS (42%), neurotoxicidade (30%)
Hirayama et al. (2019)	Tisa-cel (CD19)	14	FL	71	50	11,1	17,5	CRS (14%), neurotoxicidade (7%)
Schuster et al. (2021)	Tisa-cel (CD19)	115	DLBCL	52	40	2,9	11,1	CRS (23%), neurotoxicidade (12%)
Locke et al. (2019)	Axi-cel (CD19)	111	DLBCL	82	54	5,9	12,0	CRS (13%), neurotoxicidade (28%)

DLBCL: linfoma difuso de grandes células B; FL: linfoma folicular; MCL: linfoma de células do manto; LBCL: linfoma de grandes células B; CRS: síndrome de liberação de citocinas.

Síntese dos achados

Os estudos incluídos demonstraram taxas de resposta global (RG) variando entre 52% e 93%, com taxas de resposta completa (RC) entre 40% e 67%. A sobrevida livre de progressão (PFS) variou de 2,9 a 25,8 meses, enquanto a sobrevida global (SG) variou de 11,1 a 46,6 meses. Os eventos adversos mais comuns foram a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade, com incidência variando entre 13% e 42% para CRS e entre 7% e 31% para neurotoxicidade.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática confirma que a terapia com células CAR-T representa um avanço significativo no tratamento de pacientes com linfomas B

refratários, principalmente após o fracasso de múltiplas linhas de quimioterapia convencional. Os estudos analisados mostram consistentemente altas taxas de resposta global (ORR) e resposta completa (CR), com alguns alcançando CR acima de 60%, mesmo em populações com doença agressiva e refratária (LOCKE et al., 2017; ABRAMSON et al., 2021; WANG et al., 2023). Isso posiciona as células CAR-T como uma alternativa viável em contextos de resistência terapêutica, em que outras opções têm eficácia limitada.

Entretanto, os resultados clínicos variam de forma importante entre os estudos, mesmo quando se considera uma população-alvo semelhante. Por exemplo, o estudo ZUMA-1 (LOCKE et al., 2017), com o produto axicabtagene ciloleucel (axi-cel), relatou taxa de resposta completa de 54%, enquanto o JULIET (SCHUSTER et al., 2019), utilizando tisagenlecleucel (tisa-cel), apresentou taxa de 40%. Essas diferenças podem ser atribuídas a múltiplos fatores, incluindo o tipo de vetor viral utilizado (gama-retroviral vs. lentiviral), o co-estimulador intracelular (CD28 vs. 4-1BB), o número de células infundidas, as características clínicas dos pacientes e os critérios de avaliação de resposta. De fato, estudos sugerem que CARs com CD28 promovem expansão mais rápida e potente, mas com menor persistência, enquanto os com 4-1BB mantêm maior durabilidade, o que pode afetar diretamente a sobrevida livre de progressão (MA et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

Outro aspecto central é a toxicidade relacionada à terapia, especialmente a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a síndrome de neurotoxicidade associada às células CAR-T (ICANS). Em alguns estudos, a taxa de eventos adversos graves ultrapassa 40%, exigindo hospitalização prolongada e, por vezes, internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Tais eventos são mediados por tempestades de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IFN- γ , desencadeadas pela rápida ativação e expansão in vivo das células CAR-T. Embora o uso de tocilizumabe e corticosteroides tenha se mostrado eficaz no controle da CRS, a neurotoxicidade ainda é mal compreendida e pode ocorrer mesmo na ausência de CRS, o que torna seu manejo clínico mais desafiador (NEELAPU et al., 2018; SCHUSTER et al., 2021).

Além da eficácia inicial, há preocupações quanto à durabilidade da resposta terapêutica. Muitos pacientes apresentam recaída após os primeiros 12 meses, o que pode estar relacionado à perda da expressão do antígeno CD19 pelas células tumorais, à disfunção ou exaustão das células T, e à presença de microambientes imunossupressores nos linfonodos e medula óssea. Estratégias como o uso de CARs biespecíficos (anti-CD19/CD22), CARs de próxima geração (armados com citocinas ou mecanismos de "suicídio"), e combinação com inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1, anti-CTLA-4) estão em investigação para superar essas limitações (SANTOMASSO et al., 2019; GUPTA et al., 2022).

Outro ponto que merece atenção é a heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos nesta revisão. As diferenças nos critérios de inclusão, no tempo de

seguimento, nas definições de resposta e nos métodos estatísticos dificultam a comparação direta dos resultados e a realização de metanálises robustas. Ademais, muitos estudos são patrocinados por indústrias farmacêuticas, o que pode introduzir viés de publicação, além de limitar o acesso a dados primários completos para avaliação independente (PRAGANZ et al., 2023).

No contexto dos sistemas públicos de saúde, como o SUS no Brasil, a incorporação da terapia CAR-T impõe desafios econômicos e logísticos consideráveis. Os custos de produção, armazenamento, liberação de qualidade e administração do produto podem ultrapassar centenas de milhares de dólares por paciente, além da necessidade de centros habilitados com infraestrutura para manipulação de terapias celulares avançadas. Apesar disso, estudos de custo-efetividade preliminares sugerem que, em populações bem selecionadas, a terapia pode ser custo-efetiva, especialmente quando evita hospitalizações futuras e melhora significativamente a qualidade de vida (IQVIA, 2022; INESSS, 2021).

Diante dos avanços observados, é fundamental que novas pesquisas busquem melhor estratificação dos pacientes, definição de biomarcadores preditivos de resposta e toxicidade, e desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais acessíveis. Ensaio clínicos independentes, com seguimento de longo prazo, análise de qualidade de vida e avaliação de impacto econômico em diferentes realidades socioeconômicas, são urgentes para guiar a incorporação segura e ética desta tecnologia revolucionária.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática reforça que a terapia com células CAR-T representa uma inovação terapêutica altamente eficaz no manejo de pacientes com linfoma B refratário, especialmente naqueles que não responderam às abordagens convencionais. Os estudos analisados demonstram taxas de resposta global e completa superiores às observadas em regimes quimioterápicos tradicionais, com impacto positivo na sobrevida livre de progressão e sobrevida global em diferentes subtipos de linfoma.

Apesar dos benefícios evidenciados, a aplicação clínica das células CAR-T ainda enfrenta desafios substanciais, sobretudo relacionados à toxicidade (CRS e neurotoxicidade), custo elevado, logística de produção personalizada e heterogeneidade de resultados entre os estudos. Essas limitações evidenciam a necessidade de estratégias de seleção de pacientes, protocolos padronizados de manejo de efeitos adversos e desenvolvimento de produtos com maior segurança e persistência.

Os achados desta revisão indicam que a terapia com CAR-T é promissora e pode beneficiar de forma significativa pacientes com prognóstico reservado. No entanto, sua incorporação nos sistemas de saúde públicos dependerá da redução de custos, da

formação de centros de referência especializados e do fortalecimento de políticas públicas baseadas em evidências.

Dessa forma, recomenda-se que futuras pesquisas ampliem o seguimento dos pacientes, explorem biomarcadores de resposta, e avaliem o impacto clínico, econômico e social da terapia com CAR-T em diferentes populações e realidades de saúde. A medicina personalizada, impulsionada por terapias celulares como essa, impõe novos paradigmas à oncologia e à hematologia, exigindo um esforço coordenado entre ciência, clínica e políticas públicas.

REFERÊNCIAS

ABRAMSON, J. S. et al. Liso-cel (JCAR017) in relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*, v. 396, n. 10254, p. 839–852, 2021.

GUPTA, A. et al. Emerging strategies to improve CAR-T therapy for B cell malignancies. *Blood Reviews*, v. 56, p. 100991, 2022.

HIRAYAMA, A. V. et al. Preliminary results from a phase 2 study of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood Advances*, v. 3, n. 20, p. 3453–3461, 2019.

INESSS – Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *Évaluation des thérapies CAR-T: Rapport d'analyse économique*. Québec: INESSS, 2021. Disponível em: <https://www.inesss.qc.ca>. Acesso em: 16 abr. 2025.

BRUDNO, Jennifer N.; KOCHENDERFER, James N. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, London, v. 15, n. 1, p. 31–46, 2018.

JUNE, Carl H. et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, Washington, v. 359, n. 6382, p. 1361–1365, 2018.

IQVIA Institute for Human Data Science. *Global Oncology Trends 2022*. Durham: IQVIA, 2022. Disponível em: <https://www.iqvia.com>. Acesso em: 16 abr. 2025.

LOCKE, F. L. et al. Axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 26, p. 2531–2544, 2017.

LOCKE, F. L. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology*, v. 20, n. 1, p. 31–42, 2019.

MA, C. et al. CAR-T cell therapy: challenges to bench-to-bedside efficacy. *Trends in Immunology*, v. 41, n. 6, p. 433–447, 2020.

NEELAPU, S. S. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 15, n. 1, p. 47–62, 2018.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 16 abr. 2025.

PRAGANZ, K. et al. Industry involvement and risk of bias in clinical trials of CAR-T therapies: a systematic review. *BMJ Open*, v. 13, n. 3, p. e065017, 2023.

SANTOMASSO, B. D. et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discovery*, v. 8, n. 8, p. 958–971, 2019.

SCHUSTER, S. J. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 1, p. 45–56, 2019.

SCHUSTER, S. J. 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. *Journal of Clinical Oncology*, v. 39, n. 15_suppl, p. 7505, 2021.

WANG, M. et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 14, p. 1331–1342, 2020.

WANG, M. et al. Long-term follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 7, p. 1254–1262, 2023.

ZHANG, L. et al. Current progress in CAR-T cell therapy for hematological malignancies. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 1610, 2020.