

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

ÁGATHA PAIVA DE SOUZA

**IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DO LINFOMA
HODGKIN**

DUQUE DE CAXIAS

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

ÁGATHA PAIVA DE SOUZA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Natália de Moraes Cordeiro

DUQUE DE CAXIAS
2025

ÁGATHA PAIVA DE SOUZA

**IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DO LINFOMA
HODGKIN**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Natália de Moraes Cordeiro

Aprovada em:

Duque de Caxias, 27 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Natália de Moraes Cordeiro

Prof. Natália de Moraes Cordeiro (orientadora)

Giselle A. Fagundes Silva

Prof. Giselle Aparecida Fagundes Silva

Nathália da Silva Alves

Prof. Nathália da Silva Alves

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por todo o apoio durante os 4 anos de curso, por todo o incentivo que recebi, me ajudando a permanecer firme nessa nova fase e agora no término dela.

Aos meus amigos que fizeram parte dessa caminhada comigo e do apoio que me deram.

À minha psicóloga por todas as orientações durante esses 4 anos.

À minha orientadora, pela dedicação, paciência e instruções fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos professores e à instituição, pelos conhecimentos transmitidos e pela formação proporcionada.

A todos aqueles que fizeram parte deste percurso, deixo o meu sincero agradecimento.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
METODOLOGIA	16
RESULTADOS	17
DISCUSSÃO	33
CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	36

IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DO LINFOMA HODGKIN

RESUMO

O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia hematológica caracterizada pela presença das células de Reed-Sternberg, que se manifesta com maior frequência em adultos jovens, geralmente na região dos linfonodos cervicais, apresentando grandes células de Hodgkin mononucleares dispersas e células multinucleadas. Apesar das altas taxas de cura alcançadas com o tratamento convencional, uma parcela dos pacientes evolui para a forma recidivada ou refratária. Diante desse cenário, terapias inovadoras como a imunoterapia com células CAR-T CD30+ vêm sendo estudadas como alternativa terapêutica. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a eficácia, segurança e perfil de toxicidade da terapia CAR-T CD30+ em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, incluindo artigos publicados entre 2020 e 2024. Os estudos analisados demonstraram taxas expressivas de resposta clínica, com elevada taxa de remissões completas e baixo índice de eventos adversos graves, mesmo em pacientes previamente tratados com múltiplas linhas terapêuticas. O perfil de toxicidade foi considerado manejável, com predominância de síndrome de liberação de citocinas e citopenias transitórias. Conclui-se que a terapia com células CAR-T CD30+ representa uma estratégia promissora e potencialmente eficaz no manejo do linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, embora ainda sejam necessários estudos de maior escala para confirmar sua segurança e eficácia a longo prazo.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin; Células CAR-T; CD30; Imunoterapia; Terapia celular.

ABSTRACT

Hodgkin lymphoma is a hematologic neoplasm characterized by the presence of Reed-Sternberg cells, most frequently affecting young adults and typically involving the cervical lymph nodes, with large mononuclear Hodgkin cells and multinucleated forms. Despite the high cure rates achieved with conventional therapy, a portion of patients progresses to relapsed or refractory disease. In this context, innovative treatments such as CD30+ CAR-T cell immunotherapy have been investigated as alternative therapeutic strategies. This study aimed to conduct an integrative literature review on the efficacy, safety, and toxicity profile of CD30+ CAR-T cell therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. The research was carried out in the PubMed database, including articles published between 2020 and 2024. The analyzed studies demonstrated significant clinical response rates, with a high proportion of complete remissions and a low incidence of severe adverse events, even in patients previously treated with multiple therapy lines. The toxicity profile was considered manageable, with predominance of cytokine release syndrome and transient cytopenias. It is concluded that CD30+ CAR-T cell therapy represents a promising and potentially effective strategy for managing relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, although larger studies are still needed to confirm its long-term safety and efficacy.

Keywords: Hodgkin lymphoma; CAR-T cells; CD30; Immunotherapy; Cell therapy.

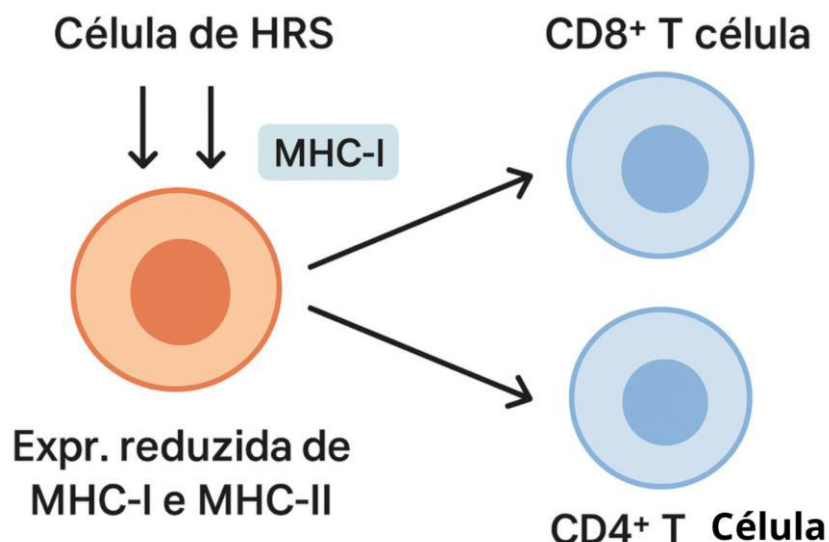
INTRODUÇÃO

O Linfoma de Hodgkin (LH) é um linfoma de células B caracterizado por poucas células malignas e numerosos linfócitos efetores imunes no microambiente tumoral. A incidência de LH é maior em adolescentes e adultos jovens, embora o LH também possa afetar indivíduos idosos (CONNORS *et al.*, 2020).

A incidência e a mortalidade por linfoma de Hodgkin foram de 0,98 e 0,26 por 100.000 habitantes em 2020. Observou-se maior incidência em países de alta renda, enquanto maior mortalidade foi encontrada em países de baixa renda. A incidência e a mortalidade estiveram associadas ao PIB per capita, à prevalência de tabagismo, obesidade e hipertensão em nível populacional. (HUANG, *et al.*, 2022) Representa cerca de 95% de todos os linfomas Hodgkin, e seus subtipos são: esclerose nodular (LSN), rico em linfócitos (LRHL), celularidade mista (LMC) e depleção de linfócitos (LDHL). É caracterizado pela presença de células de Reed-Sternberg, uma célula neoplásica, grande e multinucleada, com dois núcleos em espelho (olhos de coruja) dentro de um fundo celular reativo. A célula Reed-Sernberg é patognomônica para o Linfoma de Hodgkin clássico. Frequentemente expressam o antígeno CD30. (KASEB, BABIKER., 2023) Apesar da alta taxa de cura após quimioterapia convencional de primeira linha (QT) +/- radioterapia, uma pequena proporção de pacientes com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) (5–10%) são refratários primários e até 20–30% deles eventualmente recidivam. (EL-GALALY, *et al.*, 2021)

Em >90% dos pacientes com LHC, as células HRS apresentam expressão reduzida de MHCI e aproximadamente 40% mostram expressão diminuída de MHCII, o que leva à vigilância imunológica defeituosa pelas células T CD8 e CD4, respectivamente. A expressão reduzida de MHCI é, na maioria dos casos, devido a mutações no gene B2M. Este achado levou os pesquisadores a considerar a terapia com células CAR-T como uma modalidade terapêutica promissora e imunologicamente justificada para o tratamento do LHC r/r. (KATSIN, *et al.*, 2023)

Figura 1 - Expressão de MHCI/ MHCII



HRS quase sempre perdem expressão de MHC-I; Impede células T CD8 identificar e atacar o tumor; Associado à mutações do gene BM2. Fonte: Katsin *et al.*, 2023. Fonte da imagem: Agatha, 2025

No tratamento do LH, destaca-se o uso da terapia multimodal, estratégia que combina diferentes abordagens terapêuticas, principalmente quimioterapia e radioterapia, além de imunoterapias em casos selecionados com o objetivo de maximizar a eficácia e, ao mesmo tempo, reduzir toxicidades tardias. Segundo Connors *et al.*, (2020), “o objetivo da terapia multimodal é minimizar a toxicidade residual do tratamento, que pode durar a vida inteira, enquanto mantém altos níveis de eficácia”. Essa integração de modalidades terapêuticas tem sido fundamental para alcançar elevadas taxas de cura ao longo das últimas décadas, consolidando o LH como um dos tumores com melhores desfechos clínicos entre as neoplasias hematológicas.

O linfoma de Hodgkin clássico (LHC) em estágio avançado geralmente é tratado apenas com quimioterapia mais comumente, com o esquema BEACOPP_{esc} (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona em doses aumentadas) ou com o esquema ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina). Os ciclos são repetidos a cada 3 semanas para o BEACOPP_{esc} e a cada 2 semanas para o ABVD. (VELLEMANS, *et al.*, 2021)

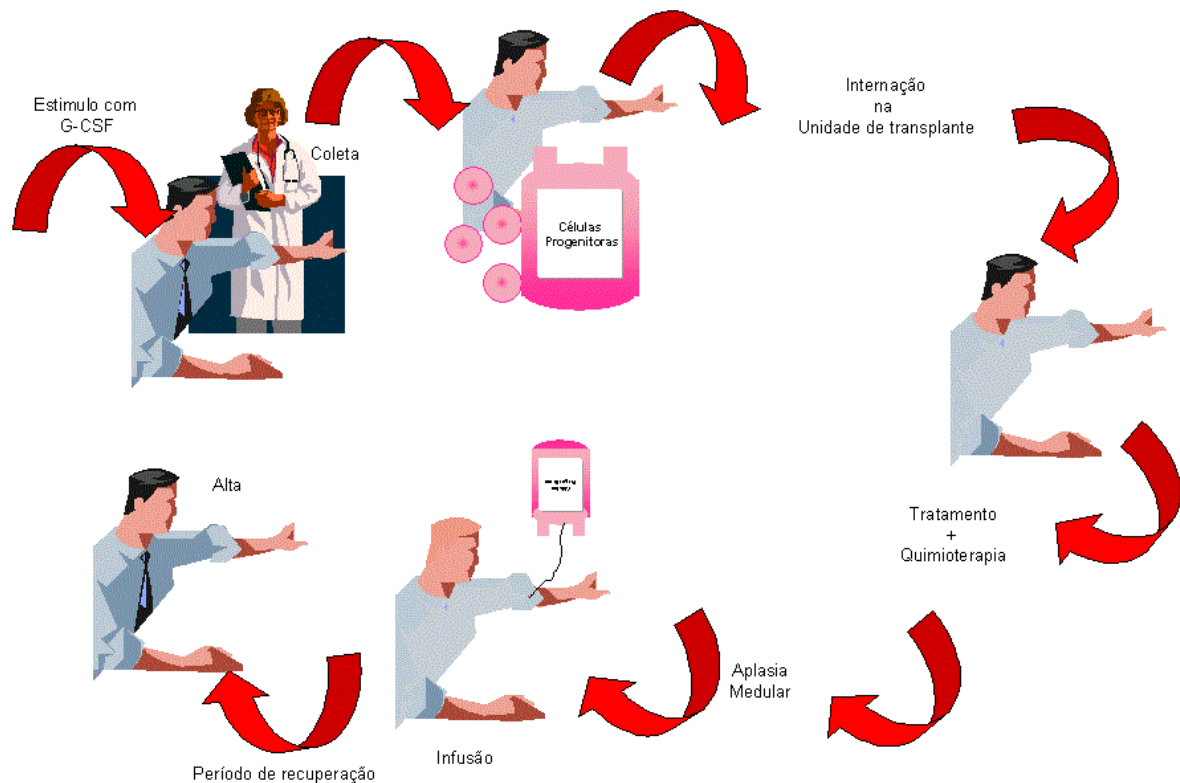
Apesar dos avanços no tratamento do LHC nas últimas 20-30 anos, ao utilizar protocolos de quimioterapia padrão (ABVD/esBEACOPP) em combinação com

radioterapia, ainda assim 10%-20% dos pacientes com estágios iniciais e 35%-45% com estágios avançados da doença recidivam ou são refratários à terapia de primeira linha, respectivamente. Pacientes mais jovens com LHc R/R são elegíveis para o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, dos quais 50% recidivam ou são refratários a este tipo de tratamento. Novas abordagens no tratamento do LHc incluem o uso de inibidores da tirosina quinase de Bruton, inibidores de JAK2, drogas imunomoduladoras (lenalidomida, etc.), e a imunoterapia celular adotiva (incluindo a terapia com Células T com Receptor de Antígeno Quimérico [CAR-T]). (KATSIN, *et al.*, 2023)

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) representa uma modalidade terapêutica amplamente utilizada no tratamento de diversas neoplasias hematológicas. No caso do transplante autólogo, as células-tronco são coletadas do próprio paciente e criopreservadas para posterior reinfusão, após a administração de quimioterapia em altas doses, com ou sem radioterapia. Esse procedimento possibilita a recuperação hematológica do indivíduo, uma vez que a terapia em altas doses leva à aplasia medular. Assim, o TCTH autólogo é considerado uma forma de terapia de resgate, destinada a reduzir os efeitos tóxicos decorrentes do tratamento intensivo. A maior parte dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas é realizada para doenças hematológicas malignas, sendo o mieloma múltiplo e os linfomas as principais indicações para o TCTH autólogo. Já o transplante alogênico é mais comumente empregado em casos de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, síndromes mielodisplásicas e neoplasias mieloproliferativas. Além dessas condições, o procedimento também pode ser indicado para o tratamento de alguns tumores sólidos selecionados, como tumores de células germinativas, neuroblastoma, sarcoma de Ewing e meduloblastoma. A escolha entre o transplante autólogo ou alogênico depende essencialmente da modalidade que apresenta maior eficácia e segurança, conforme evidenciado em estudos clínicos voltados para cada tipo de doença. (BAZINET, *et al.*, 2019)

O TCTH é realizado através do uso de células que podem ser obtidas através do sangue periférico, da medula óssea ou cordão umbilical. O transplante de células pode ser autólogo (ou seja, as células são coletadas do próprio receptor) ou alogênico, onde as células provêm de um outro indivíduo ou de uma ou mais unidades de sangue do cordão umbilical. (BAZINET, *et al.*, 2019)

Figura 2 –Terapias convencionais para o Linfoma Hodgkin



Transplante de medula ou células-tronco; Células tronco são criopreservadas e reinfundidas; Linfoma que possui altas taxas de cura acima de 90%. Fonte: Velleman *et al.*, 2021, Fonte da imagem: SBPC, 2004

Nestes casos, alternativas terapêuticas são necessárias, especialmente para aqueles que não respondem a TCTH ou a agentes-alvo como o brentuximabe vedotina, bloqueio de PD-1, transplante alogênico não mieloablativo ou ensaios clínicos. (RAMOS, *et al.*, 2020)

A terapia com células CAR-T (receptor de antígeno quimérico) faz uma modificação nas células T do paciente para que passem a expressar a proteína CAR em sua superfície induzindo desta forma o reconhecimento e destruição de células cancerígenas. (SUN, *et al.*, 2024)

As células CAR-T são células T geneticamente modificadas que expressam a proteína CAR em sua superfície. A proteína CAR é composta por uma região de reconhecimento externa e uma região de sinalização interna. A região de reconhecimento externa geralmente consiste em um anticorpo de cadeia única (scFv) ou domínio de ligação ao antígeno que reconhece e se liga a antígenos específicos na superfície das células cancerígenas alvo. Essa região de

reconhecimento pode ser geneticamente modificada para garantir que se ligue ao antígeno alvo de forma eficiente. (SUN, *et al.*, 2024)

O scFv introduz o antígeno às células T por meio da ligação a ele, ativando assim o efeito antitumoral das células T. A seleção do scFv apropriado pode garantir o reconhecimento altamente específico e a capacidade de destruição das células CAR-T para antígenos específicos. (SUN, *et al.*, 2024)

Apesar dos resultados promissores, alguns desafios ainda precisam ser superados para a consolidação da terapia CAR-T CD30+ na prática clínica. Entre eles, destacam-se o custo elevado, a complexidade da produção personalizada das células CAR-T, o tempo necessário para o preparo do produto celular, e as limitações relacionadas ao acesso em centros especializados. Além disso, ainda são necessárias mais evidências de estudos de fase II e III com maiores amostras para confirmar os benefícios clínicos observados nos ensaios iniciais. (KASEB, BABIKER., 2023)

A terapia CAR-T CD30+ representa, portanto, uma abordagem inovadora e altamente promissora para o tratamento do LH R/R. Sua eficácia demonstrada, aliada ao perfil de toxicidade favorável, posiciona essa modalidade como uma importante alternativa terapêutica para pacientes que falharam às estratégias convencionais. Com o avanço da pesquisa clínica e o aprimoramento das técnicas de produção, é possível que a CAR-T CD30+ venha a se consolidar como parte integrante do arsenal terapêutico na onco-hematologia moderna. (RAMOS, *et al.*, 2020)

O LH foi uma das primeiras neoplasias sistêmicas a demonstrar ser curável com radioterapia e quimioterapia multiagente. O tratamento ideal é escolhido com base no estadiamento padrão, e taxas de cura superiores a 90% para a doença em estágio limitado e 80% para a doença avançada são rotineiramente alcançadas. (CONNORS *et al.*, 2020)

Nesse cenário, a terapia com células T com CAR-T direcionada ao CD30 tem surgido como uma promissora inovação terapêutica. Essa estratégia envolve a coleta e modificação genética de linfócitos T do próprio paciente, que são reprogramados para expressar receptores capazes de reconhecer e destruir células tumorais que expressam CD30. Após o processo de engenharia genética e

expansão *in vitro*, as células CAR-T CD30+ são infundidas de volta no paciente, onde atuam de forma específica contra as células do linfoma. (RAMOS, *et al.*, 2020)

As terapias com células T com CAR-T revolucionaram o manejo da leucemia linfóide aguda, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo, mas vêm acompanhadas de toxicidades únicas, incluindo síndrome de liberação de citocinas (SLC), síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes e efeitos "on-target off-tumor" (no alvo – fora do tumor) de longo prazo. (KAMPOURI, *et al.*, 2023)

A SLC é uma resposta inflamatória sistêmica decorrente da ativação maciça das células T, caracterizada por febre, hipotensão e disfunção orgânica (LEE *et al.*, 2014; NEELAPU *et al.*, 2018) e a Neurotoxicidade Associada às Células Imunefectoras (ICANS), relacionada à ativação endotelial e à alteração da barreira hematoencefálica, podendo gerar manifestações como confusão mental e convulsões (GUST *et al.*, 2017; SANTOMASSO *et al.*, 2018).

Todos esses fatores aumentam o risco de infecção em uma população de pacientes já altamente imunocomprometida. De fato, as complicações infecciosas representam o principal determinante da mortalidade não relacionada à recaída após células CAR-T. (KAMPOURI, *et al.*, 2023)

A distribuição temporal desses fatores de risco molda diferentes padrões de infecção no início versus no final após a infusão de células CAR-T. Além disso, devido à expressão de seus alvos em células da linhagem B em diferentes estágios de diferenciação, as células CAR-T anti-CD19 e anti-BCMA (antígeno de maturação de células B) induzem déficits imunes distintos que podem exigir diferentes estratégias de prevenção. (KAMPOURI, *et al.*, 2023)

O CD30 é um alvo terapêutico atrativo por estar altamente expresso nas células de Reed-Sternberg e em poucas células normais, o que reduz o risco de efeitos colaterais graves. Isso diferencia a CAR-T CD30+ de outras terapias CAR-T voltadas, por exemplo, ao antígeno CD19, amplamente expresso em células B normais, o que pode levar à depleção de linfócitos e imunossupressão prolongada. (RAMOS, *et al.*, 2020) Essa especificidade do CD30 também contribui para um perfil de segurança mais favorável, com menor risco de SLC e toxicidade neurológica, efeitos adversos comuns e potencialmente graves associados à terapia CAR-T.

O CD30 (TNFRSF8) é uma glicoproteína transmembrana tipo 1 da superfamília de receptores inflamatórios de necrose tumoral com um peso molecular

que varia de 105 a 120 kDa. O CD30 é um marcador principal das células HRS e sua expressão ocorre em >95% dos casos de LHC. A transdução de sinal através do CD30 leva à ativação das vias NF- κ B e da quinase de proteína ativada por mitógeno (MAPK), resultando em efeitos proliferativos e anti-apoptóticos nas células HRS. Ao mesmo tempo, em condições fisiológicas, a expressão de CD30 é encontrada em subpopulações menores de linfócitos B ativados, células NK, bem como em 3%-31% dos linfócitos T circulantes. (KATSIN, *et al.*, 2023)

Estudos clínicos conduzidos nos Estados Unidos, como os realizados no Baylor College of Medicine, demonstraram que a terapia com CAR-T CD30+ pode induzir respostas clínicas significativas em pacientes com LH R/R, mesmo após falha de múltiplas linhas de tratamento. Em um dos primeiros ensaios de fase I, a taxa de resposta objetiva foi superior a 60%, com respostas completas em mais de 40% dos pacientes. Esses resultados são particularmente relevantes, considerando o prognóstico limitado desses pacientes e a ausência de alternativas terapêuticas eficazes para muitos deles. (RAMOS, *et al.*, 2020)

Outro aspecto importante é a flexibilidade do desenvolvimento da terapia CAR-T CD30+, que pode ser combinada com estratégias que aumentam sua eficácia, como a linfodepleção com ciclofosfamida e fludarabina antes da infusão. Alguns estudos também investigam a possibilidade de combinar as CAR-T CD30+ com outros agentes imunoterápicos, como os inibidores de checkpoint (anti-PD-1), que podem potencializar a resposta imunológica antitumoral e prolongar a duração da resposta. (RAMOS, *et al.*, 2020)

Um dos diferenciais da terapia CAR-T CD30+ em comparação com outras CAR-Ts (como as anti-CD19) é seu perfil de segurança mais favorável. Nos estudos iniciais, a incidência de SLC foi significativamente menor. Apenas eventos de grau 1 e 2 foram observados, com sintomas leves, como febre, fadiga e hipotensão leve, controlados com medidas de suporte. Nenhum paciente apresentou CRS grau 3 ou 4. (RAMOS, *et al.*, 2020)

Diversos fatores podem influenciar a resposta clínica à CAR-T CD30+, incluindo a carga tumoral no momento da infusão, o regime de linfodepleção utilizado, e a expressão de marcadores imunológicos no microambiente tumoral.

A presença de inflamação crônica ou expressão aumentada de PD-L1 nas células tumorais pode dificultar a atividade das CAR-Ts. Por isso, há estudos em

andamento que avaliam a combinação de CAR-T CD30+ com inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 (ex.: nivolumabe ou pembrolizumabe). Resultados preliminares sugerem que essa associação pode aumentar as taxas de resposta e prolongar a remissão. (RAMOS, *et al.*, 2020)

Atualmente, novos ensaios clínicos multicêntricos de fase II estão em andamento para validar os dados obtidos nos estudos iniciais. Um dos maiores estudos em curso (NCT02690545) avalia o uso de CAR-T CD30+ em pacientes com LH R/R com diferentes esquemas de linfodepleção e intervalos de infusão. Os resultados iniciais indicam manutenção de eficácia e segurança, mesmo em pacientes de alto risco. (KATSIN, *et al.*, 2023)

Outras linhas de investigação incluem o uso de CAR-Ts de "segunda geração", com coestimulação aprimorada (CD28 ou 4-1BB), bem como CAR-Ts com mecanismos de controle para modular sua atividade, visando maior segurança e eficácia. O desenvolvimento de CAR-Ts "off-the-shelf", ou seja, alogênicos e prontos para uso, também está sendo estudado, o que poderia superar as limitações logísticas da produção individualizada. (RAMOS, *et al.*, 2020)

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo analisar o papel da imunoterapia com células CAR-T no tratamento do Linfoma de Hodgkin, destacando seus mecanismos de ação, eficácia clínica e desafios terapêuticos. Especificamente, busca-se revisar os fundamentos da terapia CAR-T, incluindo desenvolvimento, mecanismo de ação e aplicações oncológicas; avaliar os principais estudos clínicos sobre o uso de células CAR-T no LH, comparando eficácia, toxicidade e perspectivas futuras; e discutir a segurança, viabilidade e custos da terapia, considerando se poderá se tornar uma abordagem de amplo acesso à população.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada através do método de Revisão Bibliográfica Integrativa.

Os artigos citados foram retirados de bancos de pesquisa Pubmed, Scielo e Bvs.

Os critérios de inclusão na pesquisa utilizaram palavras-chave: Imunoterapia, Célula CAR-T, Linfoma Hodgkin. Todos os artigos selecionados para a pesquisa datam do ano de 2014 ao ano 2025. A procura dos artigos foi feita em português e inglês.

Os critérios de exclusão incluíram: Estudos não relacionados ao tema, abordar principalmente o Linfoma Hodgkin e a terapia com células CAR-T, artigos de opinião, editoriais e resumo.

RESULTADOS

A terapia CAR-T CD30+ representa uma abordagem inovadora no tratamento do linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, porém ainda se encontra em fase de desenvolvimento, sobretudo no que diz respeito à consolidação de sua segurança e eficácia em diferentes populações. No estudo de Connors e colaboradores, observou-se uma maior incidência de eventos adversos e respostas menos satisfatórias, aspectos que evidenciam desafios importantes na aplicação clínica atual dessa terapia. Considerando esses achados, optou-se por iniciar a apresentação dos resultados pelos estudos que relataram maiores taxas de toxicidade ou eficácia limitada. Essa organização permite contextualizar, de forma estruturada, as principais limitações identificadas. A partir dessa base inicial, a progressão para os estudos que demonstram desfechos mais favoráveis possibilita compreender com maior clareza a evolução dos resultados, evidenciando avanços graduais em segurança e efetividade.

Connors e colaboradores (Grupo de estudos Echelon-1) realizaram um estudo com um total de 1334 pacientes no período de 2012 à 2016, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de brentuximabe vedotina em combinação com quimioterapia (A + AVD) no tratamento inicial de pacientes com LH clássico em estágio III ou IV. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, em proporção de 1:1, para receber os regimes A+AVD ou ABVD. O grupo A+AVD recebeu brentuximabe vedotina (1,2 mg/kg), doxorrubicina (25 mg/m²), vinblastina (6 mg/m²) e dacarbazina (375 mg/m²), enquanto o grupo ABVD recebeu doxorrubicina (25 mg/m²), bleomicina (10 U/m²), vinblastina (6 mg/m²) e dacarbazina (375 mg/m²). As administrações ocorreram por via intravenosa nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, totalizando até 6 ciclos de tratamento. O brentuximabe vedotina foi infundido ao longo de 30 minutos, aproximadamente uma hora após a conclusão do AVD.

Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados histologicamente com linfoma de Hodgkin clássico avançado (estádios III ou IV de Ann Arbor). Todos os participantes eram virgens de tratamento prévio com quimioterapia ou radioterapia sistêmica e apresentavam status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0, 1 ou 2. Foram excluídos pacientes com linfoma de Hodgkin nodular predominantemente linfocitário, neuropatia periférica sensorial ou motora, teste de gravidez positivo, doença cerebral

ou meníngea, evidência de neoplasia residual, diagnóstico de outro câncer nos três anos anteriores ou condições cardiovasculares clinicamente relevantes.

O desfecho primário avaliado foi a sobrevida livre de progressão modificada (SLPm), definida como o tempo até a progressão da doença, morte ou progressão modificada. Esse parâmetro foi selecionado para avaliar a eficácia da quimioterapia inicial, englobando três possibilidades de falha terapêutica: progressão documentada após o início do tratamento, morte por qualquer causa ou resposta inferior à completa no final da quimioterapia (escore de Deauville 3, 4 ou 5 em PET-CT), seguida de terapia anticâncer subsequente confirmada por um comitê independente e cego quanto à alocação dos grupos.

Entre 19 de novembro de 2012 e 13 de janeiro de 2016, 1.334 pacientes foram randomizados em 218 centros de 21 países, sendo 664 para o grupo A+AVD e 670 para o grupo ABVD. A população apresentava características equilibradas entre os grupos: 58% eram homens, 64% tinham doença em estágio IV, 62% apresentavam envolvimento extranodal no diagnóstico, 58% tinham sintomas B (perda de peso, sudorese noturna e febre) e a idade mediana foi de 36 anos, com 34% dos pacientes com 45 anos ou mais.

Após um acompanhamento mediano de 24,9 meses (intervalo: 0 a 49,3), a taxa de SLPm em 2 anos foi significativamente maior no grupo A+AVD (82,1%; IC 95%: 78,7–85,0) em comparação ao grupo ABVD (77,2%; IC 95%: 73,7–80,4), com razão de risco (HR) de 0,77 (IC 95%: 0,60–0,98; $p=0,03$), indicando uma redução de 23% no risco de progressão, morte ou progressão modificada. Ocorreram 117 eventos de progressão, morte ou progressão modificada no grupo A+AVD e 146 no grupo ABVD. A progressão da doença foi registrada em 90 e 102 pacientes, respectivamente; mortes em 18 e 22 pacientes; e progressão modificada em 9 e 22 pacientes, respectivamente. A maioria das terapias subsequentes (71%) consistiu em quimioterapia de resgate, enquanto o restante recebeu radioterapia. A maioria dos eventos de progressão modificada esteve associada a escores Deauville 4 ou 5, sendo que apenas 7 dos 21 pacientes com escore 3 receberam tratamento adicional (2 no grupo A+AVD e 5 no grupo ABVD).

Foram registradas 28 mortes no grupo A+AVD (9 durante o tratamento e 19 durante o acompanhamento) e 39 no grupo ABVD (13 durante o tratamento e 26 no acompanhamento). A taxa de sobrevida global em 2 anos foi de 96,6% (IC 95%:

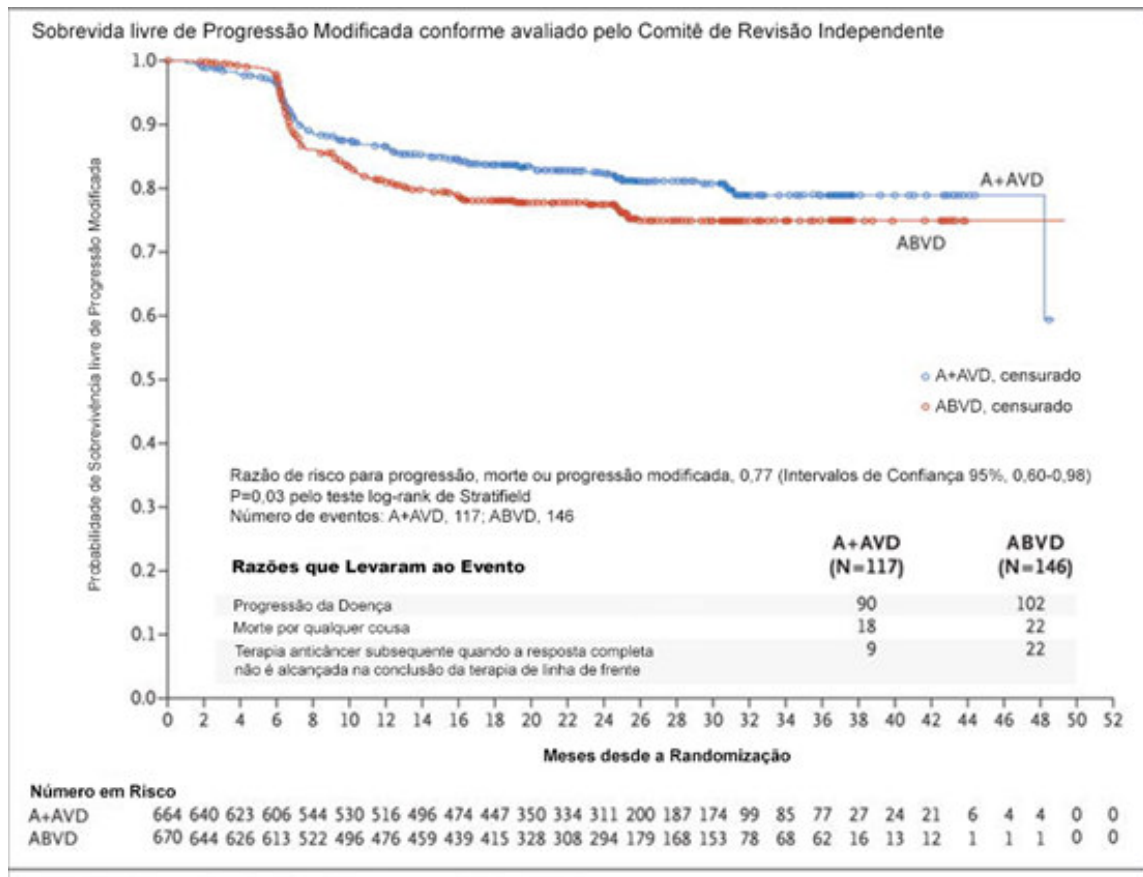
94,8–97,7) para o grupo A+AVD e 94,9% (IC 95%: 92,9–96,4) para o grupo ABVD, correspondendo a uma redução de 28% no risco de morte em favor do A+AVD (HR: 0,72; IC 95%: 0,44–1,17; $p=0,19$).

De modo geral, menos pacientes no grupo A+AVD necessitaram de terapias anticâncer subsequentes em comparação ao grupo ABVD. O número de pacientes que receberam tratamento adicional foi semelhante para radioterapia (52 em cada grupo), mas menor no A+AVD para quimioterapia (66 vs. 99), quimioterapia em altas doses com transplante (36 vs. 54), imunoterapia (10 vs. 16) e quimiorradioterapia (2 vs. 3).

A combinação A+AVD demonstrou eficácia superior ao ABVD no tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin em estágio avançado, com uma redução de 4,9 pontos percentuais no risco combinado de progressão, óbito ou resposta incompleta e necessidade de terapia antineoplásica subsequente em 2 anos.

Entre os eventos adversos, a neutropenia foi observada em 58% dos pacientes do grupo A+AVD e em 45% do grupo ABVD, enquanto neutropenia febril ocorreu em 19% e 8%, respectivamente. A incidência foi maior entre pacientes com 60 anos ou mais (37% vs. 17% no A+AVD e 17% vs. 6% no ABVD) e predominou nos ciclos iniciais de tratamento. A descontinuação de medicamentos devido à neutropenia ou neutropenia febril foi inferior a 1% em ambos os grupos.

Gráfico 1 - Sobrevida livre de progressão modificada na população com intenção de tratar.



O gráfico acima apresenta as estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão modificada, por grupo de tratamento, de acordo com o comitê de revisão independente. – Adaptado de: Connors *et al.*, 2017

A taxa de infecções foi de 55% (361/662) no grupo A+AVD e de 50% (331/659) no grupo ABVD, com infecções de grau ≥ 3 ocorrendo em 18% e 10% dos pacientes, respectivamente. Durante o tratamento, ocorreram 9 mortes no grupo A+AVD e 13 no grupo ABVD. Das mortes no grupo A+AVD, 7 estiveram relacionadas à neutropenia todas em pacientes que não receberam profilaxia primária com G-CSF e 2 foram atribuídas a infarto agudo do miocárdio.

Segundo Ramos *et al.*, (2020) foram conduzidos estudos clínicos de fases I/II em pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin recidivado/refratário envolvendo o CD30 e células CAR-T. O estudo foi realizado na Universidade da Carolina do Norte e Faculdade de Medicina Baylor onde os pacientes receberam CD30 e CAR-Ts autólogos. O estudo tinha como objetivo estabelecer uma dose segura de CD30 e CAR-Ts para infusão e linfodepleção, No período entre setembro de 2016 e dezembro de 2019, foram inscritos 28 pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) no centro da Universidade da Carolina do Norte (UNC), dos quais 25 receberam infusão de células CD30.CAR-T. No mesmo período, entre junho de 2017 e novembro de

2019, 28 pacientes foram recrutados no Baylor College of Medicine (BCM), sendo que 17 receberam a terapia, incluindo um paciente previamente tratado na UNC dois anos antes. Para a taxa de resposta foram realizados cálculos que incluíam apenas os pacientes que tinham a doença ativa no momento da linfodepleção. Segundo Ramos *et al.*, (2020) a PFS foi definida como dias da infusão de CD30 CAR-T até a recidiva, progressão ou morte. A idade mediana dos pacientes tratados foi de 35 anos (variação: 17–69 anos). Os participantes apresentavam um histórico de tratamento bastante extenso, com mediana de 7 linhas terapêuticas anteriores (variação: 2–23). Entre eles, 38 pacientes (90%) haviam recebido brentuximabe vedotina (BV) previamente, dos quais 32 (84%) apresentaram progressão da doença durante ou após o uso. Além disso, 34 pacientes (81%) já haviam recebido inibidores de checkpoint imunológico (CPIs), 32 (76%) haviam sido submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (aSCT) e 10 (24%) a transplante alogênico (alloSCT). De acordo com os achados da pesquisa não houve toxicidades limitantes de dose associadas as infusões de CD30 CAR-T. No que se refere a segurança, houve um paciente que foi considerado duas vezes por ter sido tratado na UNC e na BCM (42 tratamentos no total). Em 10 pacientes (24%) foi observada a SLC que foi mais frequente relacionada ao regime de condicionamento baseado em ciclofosfamida em relação ao regime baseado em bendamustina (41% v 12% Tabela 1).

Eventos adversos de grau 3 ou superior e eventos adversos de interesse especial.

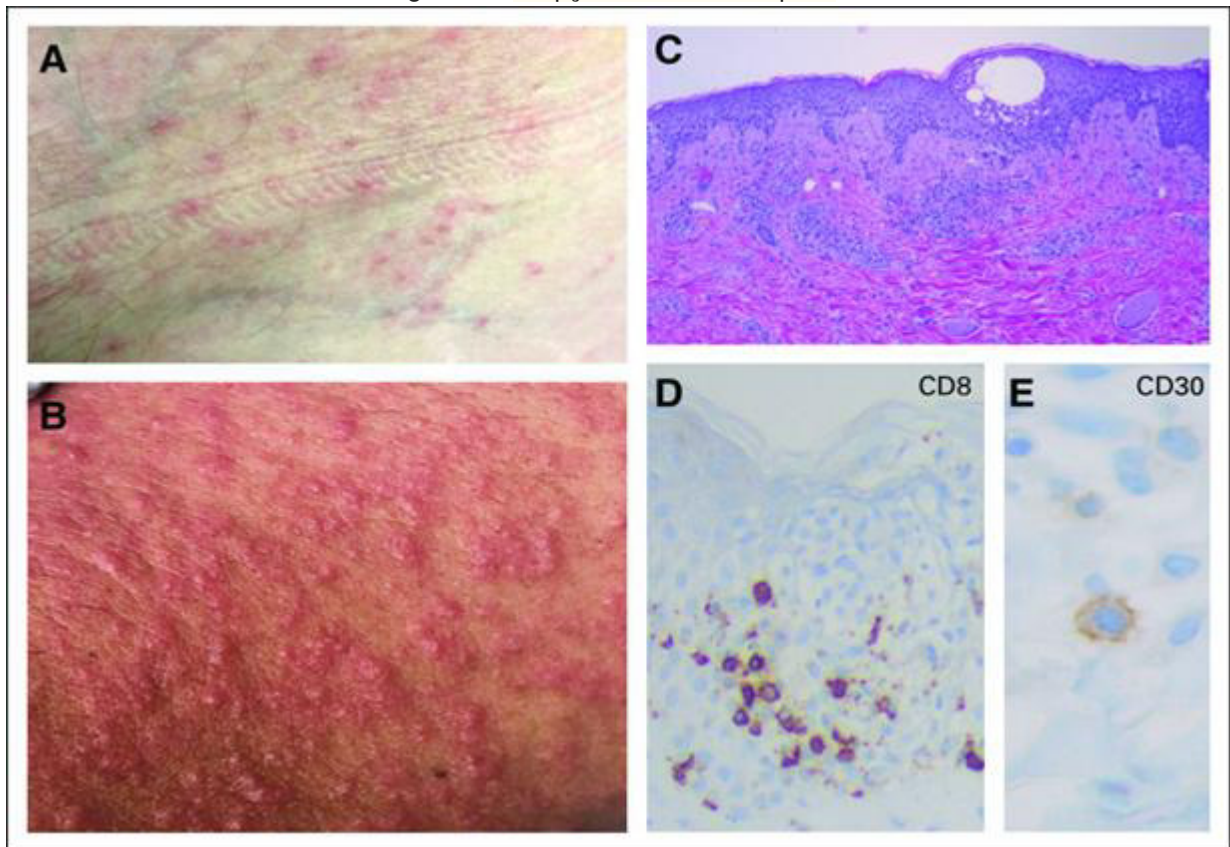
Tabela 1 - Eventos de grau 3 ou superior e eventos adversos de interesse especial.

Eventos adversos de Grau 3 e Eventos adversos de Interesse especial									
Evento adverso	Todos os pacientes		Benda		Benda-flu		Ciclofosfamida		
	(N = 42)		(n = 8)		(n = 17)		(n = 17)		
	42		8		17		17		
Linfopenia	42	100%	8	100%	17	100%	17	100%	
Leucopenia	24	57%	3	38%	8	47%	13	76%	
Anemia	5	12%	0		2	12%	3	18%	
Hipoalbuminemia	3	7%	0		0		3	18%	
Hiponatremia	2	5%	0		0		2	12%	
Hipercalcemia	0		0		0		1	6%	
Dispneia	1	2%	0		0		1	6%	
Erupção cutânea	20	48%	2	25%	4	24%	14	82%	
Dor de cabeça	1	2%	0		0		1	6%	
Faringite	1	2%	0		1	6%	0		
Infecção pulmonar	1	2%	0		1	6%	0		
Neutropenia	20	48%	2	25%	7	41%	11	65%	
Neutropenia grau 3/4 não resolvida por dia 28	4	10%	0		2	12%	2	12%	
Neutropenia prolongada grau 3/4 (não resolvida pelo terceiro mês)	0		0		0		0		
Trombocitopenia	11	26%	1	13%	7	41%	3	18%	
Trombocitopenia grau 3/4 não resolvida pelo dia 28	10	24%	0		7	41%	3	18%	
Trombocitopenia prolongada grau 3/4 (não resolvida pelo terceiro mês)	4	10%	0		3	18%	1	6%	
Síndrome de liberação de citocinas (grau 1)	10	24%	1	13%	2	12%	7	41%	
NOTA: Dados são No. (%). Abreviações: benda, bendamustina; cy, ciclofosfamida; flu, fludarabina. As duas formas de tratamento estão incluídas para o paciente tratado duas vezes									

Adaptado de: Ramos *et al.*, 2020

Os resultados evidenciam que não se observou neurotoxicidade. Não foi observada neurotoxicidade entre os pacientes tratados. Um total de 20 pacientes (48%) desenvolveu erupção cutânea maculopapular, indolor e não pruriginosa, sendo essa toxicidade mais frequente entre os que receberam ciclofosfamida (82%) em comparação àqueles tratados com bendamustina (24%). Nenhum dos casos de erupção cutânea exigiu intervenção específica, com resolução espontânea em 7 a 10 dias, como observado na figura 3:

Figura 3 – Erupção cutânea e biópsia.



Exemplos da erupção cutânea característica que se desenvolve em alguns pacientes que recebem células T com CAR específicas para CD30 (células CD30.CAR-T). Fonte: Ramos et al., 2020

A maioria das toxicidades de grau ≥ 3 registradas nas primeiras seis semanas foi de natureza hematológica, compatíveis com os efeitos descritos previamente em pacientes com linfoma submetidos à quimioterapia de linfodepleção. Um paciente apresentou lesão renal aguda de grau 3 associada à hipotensão após o início da quimioterapia, o que impediu a conclusão do regime de linfodepleção. Contudo, após resolução dos sintomas, o paciente pôde receber a infusão de células CD30.CAR-T.

Neutropenia de grau 3–4 persistente até o dia 28 após a infusão foi observada em 4 pacientes (10%), sendo que todos apresentaram resolução até o dia 90, sem necessidade de suporte contínuo com fatores de crescimento. Trombocitopenia de grau 3–4 foi observada em 10 pacientes (24%) até o dia 28. Além disso, quatro pacientes (10%) permaneceram com trombocitopenia de grau 3–4 no terceiro mês após a terapia, embora independentes de transfusão de plaquetas. Em um dos casos, a trombocitopenia de grau 3 persistiu, evoluindo para grau 2 após um ano e para grau 1 após dois anos de acompanhamento.

No que se refere as taxas de resposta global (ORR) foram de 62% dos 37 pacientes avaliáveis (Tabela 3; Fig A3). Foram submetidos à linfodepleção contendo fludarabina 34 pacientes, (17 junto com bendamustina na UNC e 17 com ciclofosfamida na BCM). Houve 34 pacientes, em que no momento da infusão estavam na UNC em RC e mantiveram a RC não sendo então incluídos na análise de eficácia. Entre os 32 pacientes avaliáveis para resposta da doença, a taxa de resposta global (ORR) foi de 72%. Desses, 19 pacientes (59%) alcançaram resposta completa (RC), 4 pacientes (13%) obtiveram resposta parcial (RP), 3 pacientes (9%) apresentaram doença estável (DE) e 6 pacientes (19%) evoluíram com doença progressiva (DP) na primeira avaliação de resposta. A ORR de pacientes tratados na BCM em nível de dose alvo foi similar a de pacientes que foram tratados com níveis de dose menores (63% v 67%, respetivamente). Na UNC 8 pacientes foram incluídos (sendo 5 com doença ativa e 3 com doença inativa) tendo eles recebido linfodepleção fazendo o uso de maneira isolada de bendamustina antes da infusão de CD30 CAR-T. Os pacientes quando tratados com a doença ativa não apresentaram respostas clinicas de forma objetiva (Tabela 2).

Tabela 2 - Respostas clínicas em pacientes com doença mensurável no momento do tratamento.

Respostas clínicas em pacientes com doença mensuravel até o momento do tratamento				
Resposta	Todos os pacientes (N = 37)	Benda (n = 5)	Benda-Flu (n = 15)	Cy-Flu (n = 17)
TRG				
RC + RP	23 (62)	0 (0)	12 (80)	11 (65)
Taxa de resposta				
RC	19 (51)	0 (0)	11 (73)	8 (47)
RP	4 (11)	0 (0)	1 (7)	3 (18)
DE	4 (11)	1 (20)	1 (7)	2 (11)
PD	10 (27)	4 (80)	2 (13)	4 (24)
NOTA: Dados são No. (%).				
Abreviações: benda, bendamustina; RC, resposta completa; cy, ciclofosfamida; flu, fludarabina; TRG, taxa de resposta geral; PD, progressão da doença; RP, resposta progressiva; DE, doença estável.				

Adaptado de: Ramos *et al.*, 2020.

Os pacientes que estavam em RC em virtude à terapia de ponte sendo tratados na UNC mantiveram seu resultado, tendo um paciente mesmo após 3 anos de tratamento permanecido em RC. Os resultados evidenciam que para todos os 41 pacientes a sobrevida global no período de 1 ano (estando entre eles o paciente que

fez o tratamento na UNC e posteriormente na BCM por uma vez) foi de 94% (IC de 95%, 79% à 99%), não sendo observada uma diferença significativa entre os regimes de linfodepleção, conforme pode ser observado acima na Tabela 2.

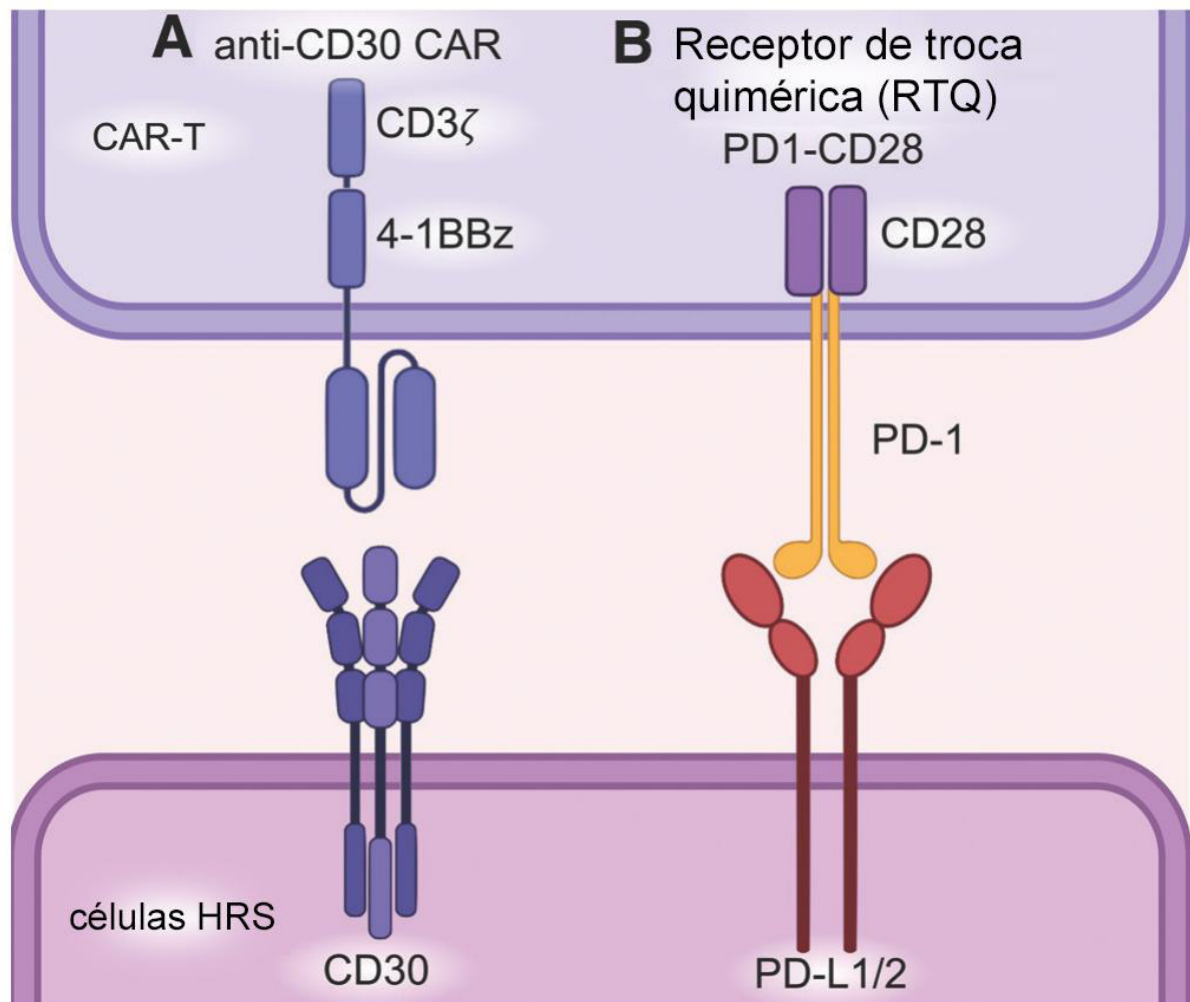
Um ensaio clínico de fase I/II realizado por KATSIN *et al* buscou fornecer uma visão geral abrangente da patogênese do LHC e justificar o desenvolvimento da terapia com células T com CAR-T. O estudo (NCT02690545; NCT02917083) incluiu 41 pacientes com LHC R/R para avaliar a segurança e eficácia das células CAR-T CD30-28z autólogas. Os participantes apresentavam uma mediana de sete linhas de terapia prévias, sendo que 90% já haviam recebido brentuximabe vedotina e 81% haviam sido tratados com anticorpos monoclonais anti-PD1. A taxa de resposta global observada foi de 62%, aumentando para 72% no subgrupo de pacientes (n=32) que recebeu linfodepleção com fludarabina. Entre esses, 19 pacientes (59%) alcançaram resposta completa, quatro (13%) apresentaram resposta parcial e três (9%) obtiveram estabilização da doença. A sobrevida livre de progressão (PFS) em um ano foi de 41% nos pacientes que receberam linfodepleção com fludarabina e de 61% entre aqueles que alcançaram resposta completa. A mediana de PFS foi de 444 dias nos pacientes (n=19) que apresentavam doença ativa no momento da linfodepleção ou infusão das células CAR-T e que atingiram resposta completa.

O ensaio clínico de fase II CHARIOT (NCT04268706) avaliou 15 pacientes com LHC r/r, com mediana de três linhas de terapia prévias, que receberam uma única infusão de células CAR-T CD30. A taxa de resposta global foi de 73,3% (n=11), incluindo 60% de remissões completas (n=9). Entre os pacientes submetidos a administrações repetidas de células CAR-T CD30 (n=5), as taxas de resposta global e completa foram de 100% e 60%, respectivamente. Não foram observados casos de neurotoxicidade ou síndrome de liberação de citocinas (CRS) de grau 3 ou 4, demonstrando um perfil de segurança favorável.

Além disso, foram identificados possíveis mecanismos de falha terapêutica associados à insuficiente persistência das células CAR-T no microambiente tumoral imunossupressor do LHC. Observou-se retenção da expressão de CD30 em tumores recidivados, sugerindo que a recorrência não decorreu da perda do alvo terapêutico, mas de uma limitação na durabilidade e funcionalidade das células CAR-T. Também foi descrita a presença de células clonotípicas CD19+ e linfócitos B

imunossupressores no microambiente tumoral como fatores de resistência. Com base nesses achados, estratégias como o aumento da dose de células CAR-T, o uso de regimes de linfodepleção com bendamustina e fludarabina, a transdução do receptor de quimiocina CCR4 e o enriquecimento do produto final com células T de memória tronco (Tscm) vêm sendo estudadas para aprimorar a eficácia e a persistência das células CAR-T CD30+ em pacientes com LHC recidivado ou refratário.

Figura 4 - Células CAR-T CD30 com o receptor de troca quimérico PD1-CD28.



(A) CAR CD30-BBz de segunda geração. (B) Receptor quimérico PD1-CD28 que realiza a transdução de sinal do CD28 após a ligação ao PDL1/2 expresso em células HRS, bem como em células TME. Células CAR-T = célula T com receptor de antígeno quimérico; HRS = Hodgkin e Reed-Sternberg; TME = microambiente tumoral. Fonte: Katsin et al, 2023.

Em um estudo conduzido por Zak *et al.*, (2024), foi avaliada a via JAK/STAT devido a ela exercer um importante papel na proliferação das células Reed-Sternberg e ser importante para a manutenção do microambiente imunossupressor

no Linfoma de Hodgkin clássico. Alterações celulares, como a amplificação de JAK2, têm sido associadas à ativação constitutiva das proteínas STAT3 e STAT6, resultando em maior sobrevivência tumoral e aumento da secreção de citocinas com efeito protetor. Apesar de não atuar sobre essa via a terapia com o uso de CAR-T anti-CD30, ela age de forma eficaz por destruir células-alvo que dependem de JAK/STAT para sobreviver. A caracterização dessa via tem demonstrado relevância biológica para modelos combinatórios, incluindo a associação de células CAR-T ou inibidores de checkpoint com moduladores de JAK.

Os achados demonstraram que a combinação de ruxolitinibe (inibidor de JAK 1/2) com nivolumabe resultaram em ORR de 53% (10/19) em pacientes de ensaio clínico fase I com LH clássico (C) R/R após terem falhado no uso da imunoterapia com anti-PD-1. Foram restauradas as funções de células T exauridas e foi reprogramado o microambiente tumoral saindo de um estado supressor para imunoestimulatório, no mesmo momento que houve um aumento da frequência de células T produtoras de citocinas, devido a terapia ter reduzido de forma considerável a razão neutrófilo-linfócito e os níveis de células supressoras mielóides. Em modelos pré-clínicos, a combinação de ruxolitinibe com bloqueio de checkpoint resultou em maior expansão de células T efectoras, aumento da resposta citotóxica e melhora da apresentação antigênica por células dendríticas, associando-se a maior sobrevida e resposta antitumoral.

Em modelos murinos de linfoma, a combinação de ruxolitinibe com bloqueio de PD-1 apresentou efeito antitumoral superior em comparação ao uso isolado, acompanhado por alteração do perfil de células mielóides, que passaram de supressoras para imunostimuladoras, favorecendo a expansão de células T. Além disso, em modelos pré-clínicos de linfoma e tumores sólidos, o ruxolitinibe preservou e, em alguns casos, aumentou funções essenciais de células T, incluindo a produção de citocinas e a proliferação celular. Demonstrado no gráfico abaixo:

Gráfico 2 – Eficácia de Ruxolitinibe e Nivolumabe em pacientes com Linfoma Hodgkin clássico

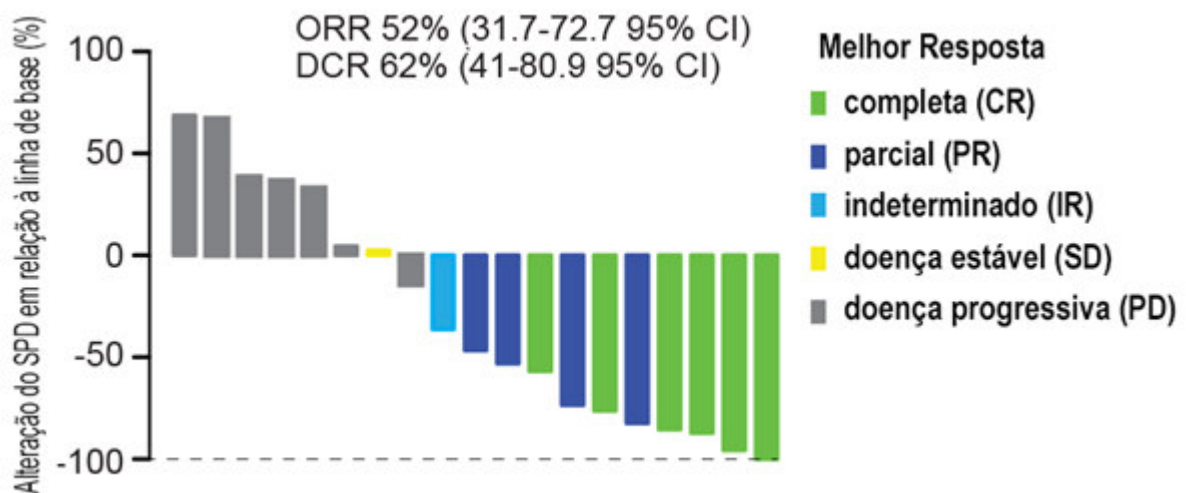


Gráfico de cachoeira representando a alteração da carga tumoral em relação ao valor basal e à melhor resposta avaliada pelos critérios LYRIC. Adaptado de: Zak *et al.*, 2024.

Xue *et al.*, (2021) realizaram um estudo com o objetivo de examinar a expressão de CD19, CD20 e CD30 por imuno-histoquímica (IHQ) em 38 espécimes de LHc em parafina. Durante um período de dois anos, apenas um paciente com LH foi encontrado e era elegível para o tratamento combinado com células CAR-T anti-CD19 e CD30. O paciente possuía características basais que eram predispostas a eventos adversos graves. O paciente foi tratado com múltiplas infusões de células CAR-T anti-CD19 e CD30 em doses baixas.

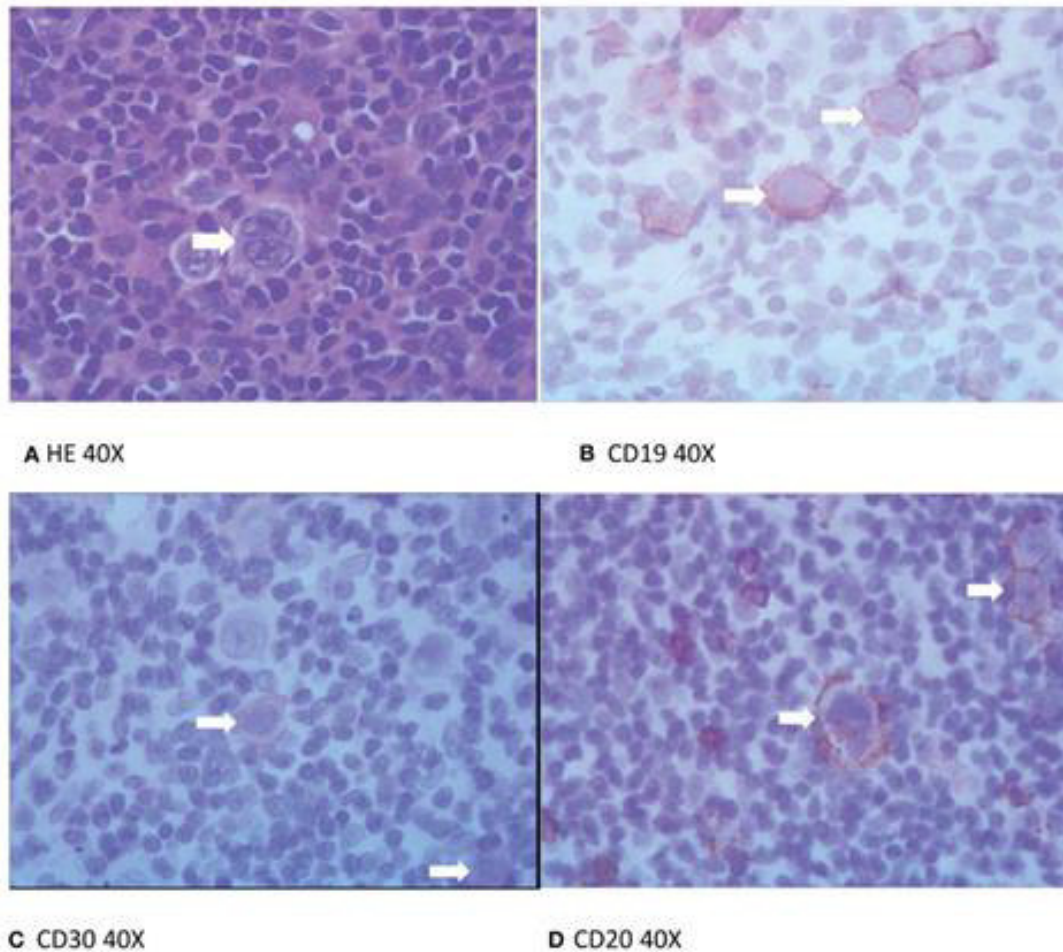
A expressão positiva simultânea de CD19 e CD30 nas células de Reed-Sternberg foi observada em 5,2% dos casos (2/38). Entre esses, apenas um paciente foi tratado com a combinação de células T CAR anti-CD19 e anti-CD30, não apresentando eventos adversos graves relacionados à terapia. Esse paciente alcançou sobrevida livre de progressão prolongada.

Os autores observaram que doses baixas de células CAR-T em pacientes com LHc R/R de alto risco, utilizadas em dias e horários diferentes podem ser mais seguras e eficazes. Serão necessários mais ensaios clínicos para a terapia combinada de células CAR-T CD19 e CD30.

Foram recrutados para um ensaio clínico de fase I/II pacientes com LHc que atenderam aos critérios de inclusão: idade entre 18 e 75 anos, diagnóstico de LH R/R CD19+ e CD30+ confirmado por imuno-histoquímica (IHQ), status de desempenho ECOG ≤ 2 , presença de pelo menos uma lesão mensurável (≥ 1 cm),

histórico de tratamento prévio com no mínimo dois regimes de quimioterapia sistêmica finalizados há pelo menos quatro semanas, ausência de transplante autólogo de células-tronco (ASCT) nas 12 semanas anteriores e aprovação pelo painel de especialistas.

Figura 5 - Expressão de CD19, CD20 e CD30 em pacientes recrutados com linfoma de Hodgkin clássico.

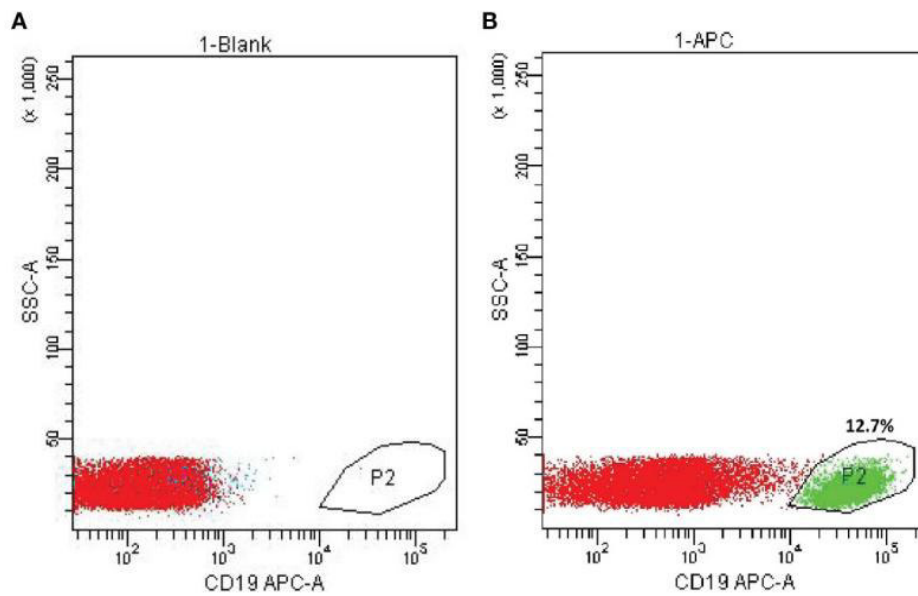


Coloração com hematoxilina e eosina (H&E) e coloração imuno-histoquímica (IHQ) de espécimes em parafina. (A) Coloração com H&E em células de Reed-Sternberg (setas). (B–D) Coloração IHQ para CD19, CD30 e CD20, respectivamente, em células de Reed-Sternberg (setas). Fonte: Xue *et al.*, 2021

No caso do paciente com linfoma metastático, a positividade de células RS para CD30 foi confirmada por imuno-histoquímica, enquanto a citometria de fluxo revelou maior proporção de células CD19+ e CD30+ em comparação a CD20+. Com base nesses achados, foi instituída terapia combinada com células T CAR anti-CD19 e anti-CD30. Considerando as características basais que indicavam maior risco para eventos adversos graves, foi adotada uma estratégia sequencial. Inicialmente, foram

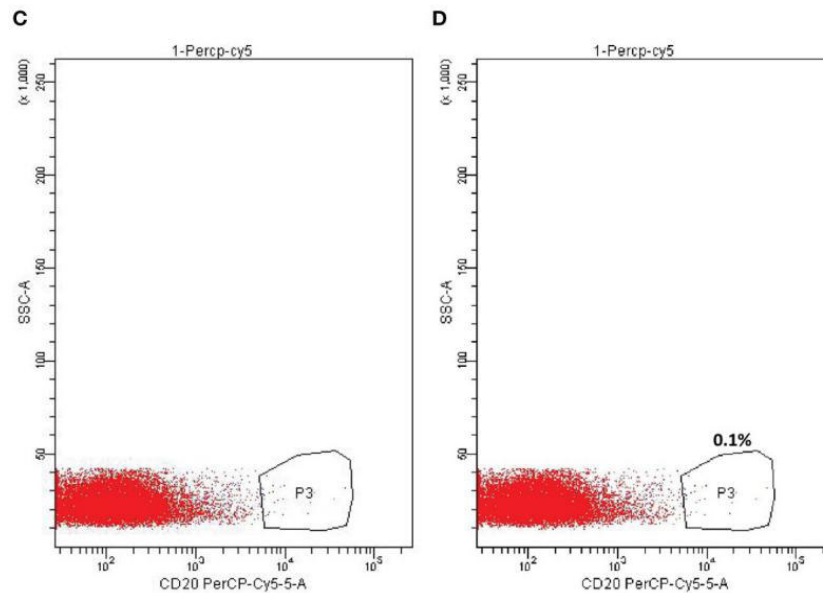
realizadas três infusões de células T CAR anti-CD19, que resultaram em resposta clínica favorável e redução significativa da carga tumoral, sem registro de toxicidades graves. Posteriormente, a paciente recebeu uma infusão em alta dose de células T CAR anti-CD30, também com boa resposta e ausência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento.

Figura 6a - Citometria de fluxo (FCM) da expressão de CD19 em tecido de linfoma metastático.



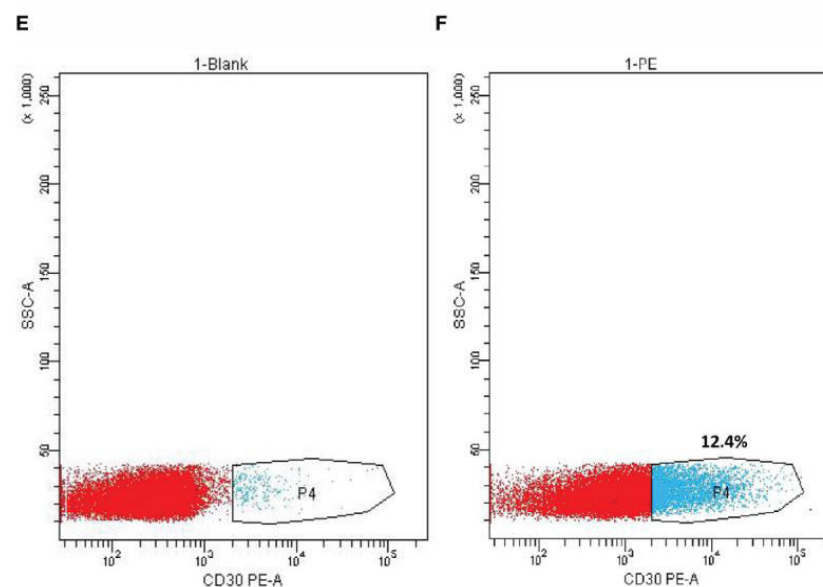
Legenda: (A) Controle de expressão de CD19. (B) Células CD19-positivas.

Figura 6b - Citometria de fluxo (FCM) da expressão de CD20 em tecido de linfoma metastático.



Legenda: (C) Controle de expressão de CD20. (D) Células CD20-positivas.

Figura 6c - Citometria de fluxo (FCM) da expressão de CD30 em tecido de linfoma metastático.



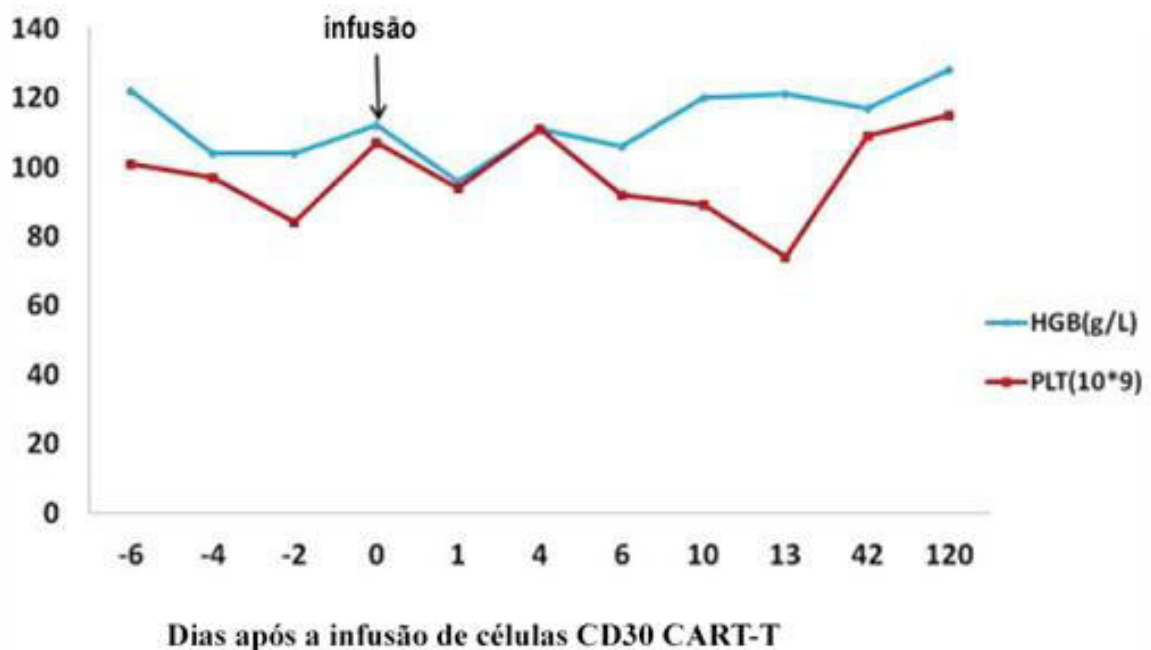
(E) Controle de expressão de CD30. (F) Células CD30-positivas. Fonte Figura 3: Xue et al., 2021

Os achados demonstraram que o tratamento com as células CAR-T CD19 reduziram o aumento do baço, que pode ser relacionado à eliminação de células RS pelas CAR-T CD19.

A rápida redução da massa esplênica observada pode ter contribuído para o aumento dos níveis de hemoglobina e plaquetas em pacientes com PB. A disfunção

hepática detectada, por sua vez, pode estar associada tanto à toxicidade do tratamento quanto à rápida lise das células neoplásicas induzida pelas células T CAR anti-CD19.

Gráfico 3 - Níveis de HGB, hemoglobina; PLT, plaquetas após infusão de CD30.



Alteração na HGB e PLT após infusão de células T CAR CD30. Fonte: Xue *et al.*, 2021

Os achados deste estudo sugerem que a imunoterapia com células T CAR pode ser uma opção terapêutica viável para pacientes com condição clínica debilitada, alta carga tumoral e LHc R/R. A utilização de doses baixas e sucessivas de células T CAR demonstrou potencial para minimizar efeitos adversos tóxicos. Ainda que o tratamento combinado com células T CAR anti-CD19 e anti-CD30 possa não ser aplicável à maioria dos pacientes com LHc, são necessários estudos clínicos adicionais para melhor avaliar sua segurança e eficácia.

DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos demonstra que a terapia com células CAR-T CD30+ representa uma estratégia promissora para pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (LH R/R), especialmente aqueles já submetidos a múltiplas linhas de tratamento. De modo geral, os resultados observados sugerem taxas de resposta clinicamente relevantes, ainda que heterogêneas entre os diferentes ensaios.

No estudo de Connors et al., (2018), o regime A+AVD mostrou melhora significativa da sobrevida livre de progressão quando comparado ao esquema ABVD. Esse achado reforça o papel do CD30 como alvo terapêutico estratégico e abre espaço para abordagens mais direcionadas, como as terapias celulares. Outros trabalhos também apoiam essa linha de raciocínio. Por exemplo, em uma metanálise recente Meng et al., (2025) relatou que a taxa de resposta objetiva das CAR-T anti-CD30 alcança 57%, enquanto a taxa de resposta completa chega a 34%, com sobrevida global de 89% em um ano. Esses dados sustentam a relevância clínica do alvo CD30 e ajudam a contextualizar o avanço observado nos estudos incluídos nesta revisão. Apesar disso, ainda há uma proporção considerável de pacientes que recidivam mesmo após o uso de brentuximabe vedotina, inibidores de PD-1 e transplante autólogo. Essa limitação favoreceu o desenvolvimento da imunoterapia com células CAR-T CD30+, que combina especificidade tumoral e resposta citotóxica sustentada. A proposta de reprogramar o próprio sistema imune do paciente para eliminar células de Reed-Sternberg representa um marco na medicina personalizada. O estudo de Ramos et al., (2020) foi pioneiro ao avaliar CAR-T CD30+ autólogas em pacientes com LH R/R. Os autores descrevem taxas significativas de resposta e um perfil de toxicidade manejável. Resultados semelhantes aparecem no ensaio CHARIOT (fase II), que relatou resposta global de 73,3% e remissão completa em 60% dos pacientes após infusão única. Além disso, o estudo destacou a ausência de CRS e neurotoxicidade graves, o que diferencia essa terapia de outras imunoterapias mais tóxicas. Segundo Sang et al., (2022), essa resposta foi reforçada pela observação de que a combinação com anti-PD-1 atingiu ORR de 100% e CR de 80%, mantendo toxicidade mínima, um dado especialmente relevante quando se discute terapias combinadas.

De forma complementar, os estudos de Xue et al., (2021) e Zak et al., (2022) apontam resultados consistentes, com durabilidade das respostas e toxicidade predominantemente leve. Zak et al., acrescentam a importância do microambiente tumoral mediado pela via JAK/STAT, sugerindo que estratégias futuras podem combinar CAR-T com agentes imunomoduladores ou bloqueadores de checkpoint para potencializar a resposta. Segundo Zhou et al., (2024) essa combinação pode aumentar a sobrevida global de pacientes com câncer, reforçando a sinergia terapêutica. Ao analisar o conjunto dos estudos, observa-se um padrão geral de benefício clínico. Contudo, também emergem limitações importantes que precisam ser consideradas. A metanálise de Meng et al., 2025 mencionada anteriormente mostra que, embora existam respostas positivas, a taxa de resposta completa ainda é moderada em vários cenários. Isso indica que a eficácia das CAR-T CD30+ não é uniforme e pode depender do número de linhas terapêuticas anteriores, do estado funcional das células T coletadas e até do grau de imunossupressão do microambiente tumoral. Outro obstáculo relevante envolve os custos e a logística da fabricação de CAR-T autólogas.

Estimativas apontam que o custo médio por produto varia entre US\$ 373.000 e US\$ 475.000, o que repercute não apenas no sistema de saúde, mas também no acesso do paciente à terapia (Mohty et al., 2024). Segundo Khurana et al., 2022 além do preço elevado, há limitações técnicas: a função das células T do próprio paciente pode estar comprometida após múltiplas quimioterapias, reduzindo a eficácia final do produto. Esses fatores justificam o crescente interesse em plataformas alogênicas “off-the-shelf” (pronto para uso), que prometem reduzir custos, ampliar o acesso e permitir redosagens algo difícil de alcançar com produtos autólogos. Mesmo diante dos avanços, permanece a necessidade de estudos mais robustos. A maioria dos ensaios ainda é de fase I/II, com amostras pequenas e ausência de grupos controle, o que limita conclusões definitivas. Além disso, faltam dados sobre persistência das células CAR-T a longo prazo, risco de recidiva tardia e efetividade em subgrupos específicos de pacientes.

Assim, embora os resultados atuais sejam animadores, especialmente no contexto de LH R/R, a terapia CAR-T CD30+ ainda enfrenta desafios práticos e científicos que precisam ser superados. A tendência atual aponta para combinações

terapêuticas e expansão das plataformas alogênicas, sugerindo que o futuro dessa abordagem dependerá tanto da evolução tecnológica quanto da capacidade de integrar estratégias imunológicas complementares. No conjunto, as evidências analisadas indicam um caminho promissor, mas que requer validação em ensaios multicêntricos de maior escala.

CONCLUSÃO

A análise dos estudos mostra que a terapia com células CAR-T CD30+ surge como uma opção relevante para pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, sobretudo aqueles que já passaram por várias linhas de tratamento sem sucesso. De forma geral, os ensaios revelam taxas consistentes de resposta e um perfil de toxicidade que, embora exija monitoramento, costuma ser controlável.

Os achados relacionados ao brentuximabe vedotina reforçam a importância do CD30 como alvo terapêutico, ainda que nem todos os pacientes mantenham resposta duradoura. Nesse contexto, estudos como o de Ramos et al., e o ensaio CHARIOT ajudam a demonstrar o potencial das CAR-T CD30+, apresentando respostas expressivas e poucos eventos graves. Trabalhos que investigam a via JAK/STAT e o uso combinado de CAR-T com inibidores de checkpoint também apontam caminhos para ampliar a eficácia e prolongar a resposta, sugerindo que abordagens integradas podem trazer resultados ainda melhores.

Apesar disso, algumas limitações permanecem claras. Muitos estudos ainda incluem poucos participantes, utilizam protocolos distintos e têm tempo de acompanhamento relativamente curto. Soma-se a isso o custo elevado das CAR-T autólogas e as dificuldades associadas à sua produção individualizada, fatores que restringem o acesso. Por isso, cresce o interesse por modelos alogênicos prontos para uso, que poderiam tornar a terapia mais acessível e facilitar novas infusões.

Diante do conjunto de evidências, fica claro que as CAR-T CD30+ representam um avanço importante no tratamento do LH R/R. No entanto, sua consolidação depende de estudos maiores, com seguimento prolongado e análises mais padronizadas. O desenvolvimento de combinações terapêuticas e de plataformas alogênicas também deve ter papel central nos próximos anos, ampliando as possibilidades de manejo e aproximando essa estratégia de uma aplicação mais ampla e efetiva.

REFERÊNCIAS

BAZINET, A.; POPRADI, G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. **Current Oncology**, v. 26, n. 3, 2019.

CONNORS, Joseph M.; COZEN, Wendy; STEIDL, Christian; *et al.*, Hodgkin lymphoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 1–25, 2020.

CONNORS, Joseph M.; JURCZAK, Wojciech; STRAUS, David J.; *et al.*, Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 4, p. 331–344, 2018.

TAREC CHRISTOFFER EL-GALALY; ANNE SEGOLÈNE COTTEREAU; CONDOLUCI, Adalgisa; *et al.*, Hodgkin Lymphoma: Recent Progress in Overall Management. **Exon Publications eBooks**, v. Chapter 6, n. 1, p. 83–116, 2021.

GUST, Juliane; HAY, Kevin A.; HANAFI, Laïla-Aïcha; *et al.*, Endothelial Activation and Blood–Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. **Cancer Discovery**, v. 7, n. 12, p. 1404–1419, 2017.

HUANG, Junjie; PANG, Wing Sze; LOK, Veeleah; *et al.*, Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, n. 1, 2022.

KAMPOURI, E. *et al.*, Infections after chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy for hematologic malignancies. **Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society**, v. 25 Suppl 1, p. e14157, 1 nov. 2023.

KAMPOURI, Eleftheria; LITTLE, Jessica S.; REJESKI, Kai; *et al.*, Infections after chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy for hematologic malignancies. **Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society**, v. 25 Suppl 1, n. 1, p. e14157, 2023.

KASEB, Hatem ; BABIKER, Hani M. **Hodgkin Lymphoma**. PubMed, 2023.

KATSIN, Mikalai; DORMESHKIN, Dmitri; MELESHKO, Alexander; *et al.*, CAR-T Cell Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma. **HemaSphere**, v. 7, n. 12, p. e971, 2023.

KHURANA, Arushi ; LIN, Yi. Allogeneic Chimeric Antigen Receptor Therapy in Lymphoma. *Current Treatment Options in Oncology*, v. 23, n. 2, p. 171–187, 2022.

LEE, D. W.; GARDNER, R.; PORTER, D. L.; *et al.*, Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, v. 124, n. 2, p. 188–195, 2014.

MENG, Fanqiao; XIANG, Maoyuan; LIU, Yu; *et al.*, Safety and efficacy of anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, v. 25, n. 1, 2025.

MOHTY, Razan ; LAZARYAN, Aleksandr. “Off-The-Shelf” allogeneic chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell malignancies: current clinical evidence and challenges. *Frontiers in oncology*, v. 14, n. 14, p. 1433432, 2024.

RAMOS, Carlos A.; GROVER, Natalie S.; BEAVEN, Anne W.; *et al.*, Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 32, p. 3794–3804, 2020.

SANG, Wei; WANG, Xiangmin; GENG, Hongzhi; *et al.*, Anti-PD-1 Therapy Enhances the Efficacy of CD30-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory CD30+ Lymphoma. *Frontiers in Immunology*, v. 13, n. 13, p. 858021, 2022.

SUN, Dahua; SHI, Xiang; LI, Sanyan; *et al.*, CAR-T cell therapy: A breakthrough in traditional cancer treatment strategies (Review). **Molecular Medicine Reports**, v. 29, n. 3, 2024.

VELLEMANS, Hélène ; ANDRÉ, Marc P. E. Review of Treatment Options for the Management of Advanced Stage Hodgkin Lymphoma. *Cancers*, v. 13, n. 15, p. 3745, 2021.

XUE, YuanBo; LAI, Xun; LI, RuiLei; *et al.*, CD19 and CD30 CAR T-Cell Immunotherapy for High-Risk Classical Hodgkin's Lymphoma. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2021.

ZAK, Jaroslav; ISARAPHORN PRATUMCHAI; MARRO, Brett S; *et al.*, JAK inhibition enhances checkpoint blockade immunotherapy in patients with Hodgkin lymphoma. **Science**, v. 384, n. 6702, 2024.

ZHOU, Delian; ZHU, Xiaojian ; XIAO, Yi. CAR-T cell combination therapies in hematologic malignancies. *Experimental Hematology and Oncology*, v. 13, n. 1, 2024.