



Imunoterapia T CAR no Tratamento de Leucemia

Luisa Fortes Paina ¹, João de Souza Marzano¹, Julia Pereira Coli¹, Kaylaine Vitor¹, Vinicius Noritoshi Matsuura Fernandes¹, Leticia Fornaziero Moreira¹, Luana Grilo Correa¹, Mariana Ferreira¹, Danyelle Cristina Marini²

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) vem sendo estudada, principalmente, no tratamento contra as leucemias. Por se tratar de uma doença maligna dos glóbulos brancos, frequentemente, de origem desconhecida, pode se exigir um tratamento complexo e duradouro. No entanto, por se tratar de um câncer prevalente em crianças e jovens, tem-se buscado novas intervenções para se alcançar a cura. Por isso, este estudo visou avaliar a eficácia da imunoterapia T CAR em pacientes pediátricos e adultos. O método utilizado foi de revisão integrativa em estudos disponíveis na plataforma MEDLINE, PUBMED e SCIELO, durante um período de 5 anos, entre 2018 e 2023. Usou como descritores as palavras crianças, adultos, leucemia, imunoterapia T CAR e imunoterapia adotiva. Após a aplicação dos critérios de inclusão foram submetidos na plataforma Rayyan e selecionados 6 artigos na plataforma MEDLINE, dos 13 encontrados, no PUBMED, dos 30 resultados encontrados, 7 foram selecionados e na SCIELO foram encontrados 24 artigos, apenas um foi selecionado para análise. Mediante a avaliação de cada artigo selecionado, a conclusão é de que, apesar de alguns estudos relatarem baixa toxicidade, a transferência adotiva de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) representa um avanço na oncologia clínica e possíveis resultados promissores para o tratamento das leucemias.

Palavras-chave: Crianças, Adultos, Leucemia, Tratamento, Imunoterapia T CAR.

Immunotherapy in the Treatment of Leukemia

ABSTRACT

Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy has been extensively investigated, particularly in the treatment of leukemia. Given its malignant nature and often unknown origin, leukemia necessitates complex and prolonged treatment. However, as a prevalent cancer in children and young adults, novel interventions are sought to achieve a cure. This study aimed to evaluate the effectiveness of CAR T-cell immunotherapy in pediatric and adult patients. An integrative review method was employed, examining studies available on the MEDLINE, PUBMED, and SCIELO platforms over a 5-year period from 2018 to 2023. Keywords included children, adults, leukemia, CAR T-cell therapy, and adoptive immunotherapy. Following inclusion criteria application, 6 articles from 13 found on MEDLINE, 7 from 30 on PUBMED, and 1 from 24 on SCIELO were selected using the Rayyan platform. Upon evaluation of each chosen article, it is concluded that, despite some studies reporting low toxicity, adoptive transfer of CAR T-cells represents a significant advancement in clinical oncology with promising outcomes for leukemia treatment.

Keywords: Children, Adults, Leukemia, Treatment, CAR T-Cell Immunotherapy.

Instituição afiliada – ¹ Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino ². Orientadora e Professora do Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Dados da publicação: Artigo recebido em 19 de Outubro e publicado em 29 de Novembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4142-4156>

Autor correspondente: Luísa Fortes Paina luisapaina@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

As células T modificadas em laboratório por um receptor de antígeno quimérico surgiu como uma nova terapia, na qual a T CAR adquire a capacidade de reconhecer e matar células tumorais de forma mais eficiente. Ensaios clínicos mostraram que a estratégia terapêutica citada possui uma expectativa considerável contra cânceres, principalmente de malignidades hematológicas (JIANG et al., 2019). Dessa forma, pelo fato da leucemia linfoblástica aguda B ser uma das principais causas da morbidade em crianças e adultos jovens, o tratamento pode substituir as quimioterapias que não obtiveram os resultados esperados (ZHAO et al., 2021).

Além disso, em função dos notáveis resultados, duas terapias T CAR foram aprovadas nos EUA para tratar certos linfomas não Hodgkin em crianças e adultos, sendo compreensível a relevância do tratamento de doenças malignas para um futuro próximo (JIANG et al., 2019).

Entretanto, por consequência da resposta inflamatória sistêmica causada através dos linfócitos T modificados, há possibilidade de liberação de citocinas que podem ocasionar algum tipo de toxicidade. Por isso, segundo Pan et al (2021), a junção das células T regulatórias agem para extinguir a resposta imune através dos diferentes mecanismos, como a inibição das células cancerígenas ou com a liberação de citocinas inibitórias, a fim de evitar os efeitos colaterais. Ademais, a resposta ao tisagenlucel parece estar diretamente relacionada ao aumento da expansão do intervalo de dose. Esses resultados demonstram a importância da dinâmica celular na compreensão dos determinantes da resposta à terapia de células T receptoras de antígenos quiméricos (MUELLER et al., 2018).

As células T modificadas pelo receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido por CD19, mostram uma resposta sem precedentes à leucemia linfoblástica aguda recidivante/refratária (ALL)1-5, enquanto a síndrome de liberação de citocinas (SRC) e a neurotoxicidade limitaram seu uso mais amplo. Outrossim, 40-60% dos pacientes recaem devido ao baixo número de células CAR-T residuais ou surgimento do clone CD19 (GOLASSIAN et al., 2019).

Pacientes com leucemia aguda que são resistentes à quimioterapia inicial ou



quimioterapia de reindução, podem ter um prognóstico ruim, com opções limitadas de tratamento. Melhorias recentes nos programas de disponibilidade e condicionamento de doadores ampliou a aplicabilidade do transplante de células hematopoiéticas (HCT) em pacientes com doença refratária/Leucemia Aguda Recidivante (RRAL) (DULÉRY et al., 2018).

Outros fatores, incluindo a seleção de espaçadores extracelulares e de cadeia única e domínios coestimuladores, têm um impacto profundo na função e persistência das células CAR T. Porém, pouco se sabe sobre o efeito da afinidade de ligação ao CAR (GOLASSIAN et al., 2019).

O uso de estratégias imunomoduladoras após o transplante, como a infusão de linfócitos (DLI), aumentou o controle de doenças e a taxa de sobrevivência, estratégias atuais para reduzir a recidiva pós-transplante, incluindo terapia pré-transplante mais eficaz em pacientes com RRAL, condicionamento, DLI mais seguro e melhor seleção de doadores. Dessa forma, percebe-se que compreender o impacto das variáveis relacionadas ao tratamento em pacientes com doença ativa representa uma área de investigação e pode ser crítico na terapêutica e processo de tomada de decisão (WANG, 2019). Com esta perspectiva, foi revisada, neste artigo, a efetividade e as limitações da imunoterapia CAR-T no tratamento contra as leucemias.

Com isso, o objetivo do artigo foi revisar a literatura referente a imunoterapia CAR-T, como inovação no tratamento contra as leucemias, acerca da sua efetividade e limitações.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cuja busca se baseou em bases de dados, avaliando artigos que abordassem sobre a efetividade da imunoterapia T CAR no tratamento de leucemias. Para realização desta pesquisa, nos baseamos nas recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). A revisão se baseou na busca de artigos nacionais e internacionais disponíveis com a identificação dos potenciais estudos para avaliação sendo realizada por meio de estratégia abrangente e acessados em base de dados



Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo. Na representação do tema proposto e por serem utilizados em literatura científica especializada. Após a aplicação dos critérios de inclusão foram submetidos na plataforma Rayyan e selecionados 6 artigos na plataforma MEDLINE, dos 13 encontrados, no PUBMED, dos 30 resultados encontrados, 7 foram selecionados e na SCIELO foram encontrados 24 artigos, apenas um foi selecionado para análise. Para a busca em bases de dados internacionais foram usados os correlatos dos descritores em inglês. No estudo utilizou a estratégia PICO: P - população; I- intervenção (ou exposição); C- comparação; O – outcome (desfecho - tradução do inglês) para o desenvolvimento da pergunta norteadora que delimitou o desenvolvimento da pesquisa: Qual a efetividade da imunoterapia T CAR para o tratamento da leucemia em crianças e adultos?. Sendo que a estratégia PICO foi essencial para o direcionamento desta revisão integrativa auxiliando na identificação de publicações que auxiliou a responder o questionamento que norteia este trabalho. Para a resposta da pergunta PICO, foi realizada uma pesquisa bibliográfica com caráter descritivo, elaborada a partir de artigos científicos disponibilizados pela internet em bancos de dados científicos anteriormente citados. A busca foi realizada utilizando o cruzamento dos descritores definidos que foram selecionados pelos Descritores em Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), sendo definidos os termos: criança\$, adulto\$, leucemia\$, Imunoterapia, Imunoterapia T CAR, Receptor antigênico quimérico, efetividade\$. Os descritores utilizados foram escolhidos levando em consideração a sua relevância. Em relação aos aspectos éticos, os nomes dos autores foram respeitados, sendo que todas as obras utilizadas têm seus autores referenciados e citados de acordo com a ABNT/NBR 6023/2018. Como critérios de inclusão foram considerados elegíveis artigos em português, inglês ou espanhol, que abordassem o assunto deste trabalho. Foram excluídos artigos publicados em um período anterior ao ano de 2018, opiniões de especialistas e aqueles que não fizeram abordagem do tema referido. E foram incluídos apenas estudos clínicos e revisões sistemáticas.

RESULTADOS ESPERADOS

Determinar se a imunoterapia CAR-T é eficiente no tratamento de leucemia e em quais situações clínicas, sendo o protocolo construído baseado em evidências científicas.

Nome do artigo	Tipo de estudo	Item avaliado	Técnica	Desfecho
Resultados da terapia celular ARI-0001 CART19 em pacientes com leucemia linfoblástica aguda positiva para CD19 recidivante/refratária com doença extramedular isolada / Results of ARI-0001 CART19 cell therapy in patients with relapsed/refractory CD19-positive acute lymphoblastic leukemia with isolated extramedullary disease	Artigo de pesquisa	Células ARI-0001	Células T CAR dirigidas por CD19 ARI-0001 em adultos e crianças, incluindo pacientes tratados no ensaio CART19-BE-01 e no programa consecutivo de uso compassivo.	Cita e conclui que o uso de células ARI-0001 em pacientes com LLA R/R e iEMD foi associado a um perfil de segurança e eficácia comparável ao observado em pacientes com envolvimento da medula óssea e outros produtos CART19.
Células T CAR projetadas pela Bela Adormecida alcançam atividade antileucêmica sem toxicidades graves / Sleeping Beauty-engineered CAR T cells achieve antileukemic activity without severe toxicities	Estudo de fase I/II	Células T CAR CD19	Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) usando células T CAR CD19 derivadas de doadores geradas com a Bela Adormecida (SB) transposon e diferenciado em células assassinas induzidas por citocinas (CIK).	Resultou em remissão completa e resposta sustentada em pacientes altamente resistentes. No entanto, a complexidade logística e o alto custo de produção de produtos virais autólogos limitam a disponibilidade de células T CAR.
Custo-efetividade de Tisagenlecleucel versus tratamento padrão em leucemia linfoblástica aguda pediátrica recidivante de alto risco no Canadá / Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada	Análise de custo-utilidade	Tisagenlecleucel	Avalia o valor do tisagenlecleucel em comparação com o tratamento padrão atual para pacientes pediátricos elegíveis para tisagenlecleucel com leucemia linfoblástica aguda.	Afirma que o tratamento é eficaz. Mas avaliar a relação custo-eficácia do tisagenlecleucel é necessária melhor informação para informar os decisores sobre o valor económico deste tratamento.



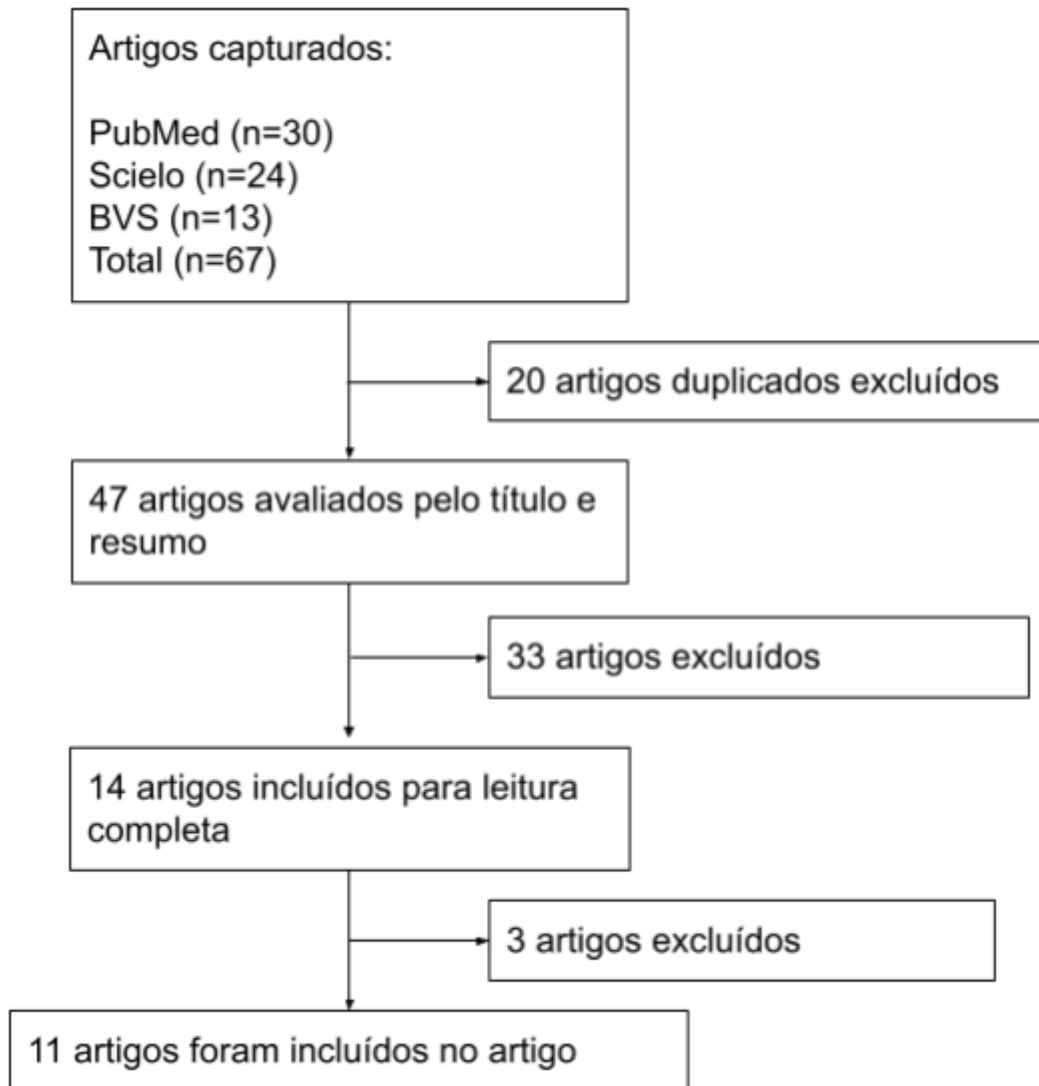
<p>Expansão aprimorada de células T CAR e persistência prolongada em pacientes pediátricos com LLA tratados com CAR CD19 de baixa afinidade / Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR</p>	<p>Estudo clínico</p>	<p>Células T CAR CD19</p>	<p>Células T modificadas com receptor de antígeno quimérico (CAR) direcionado a CD19 em pacientes pediátricos.</p>	<p>Define que células T modificadas com receptor de antígeno quimérico (CAR) visando CD19 demonstram respostas sem precedentes na leucemia linfoblástica aguda recidivante / refratária (LLA) 1-5, mas a toxicidade, incluindo a síndrome de liberação celular de citocinas (SRC) e a neurotoxicidade, limitam uma aplicação mais ampla.</p>
<p>Integrando terapia com células T CAR e transplante: comparações de segurança e eficácia a longo prazo de célula-tronco hepatopoética alogênica / Integrating CAR T-Cell Therapy and Transplantation: Comparisons of Safety and Long-Term Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</p>	<p>Estudo observacional comparativo</p>	<p>alo-TCTH (transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas)</p>	<p>Pacientes submetidos a alo-TCTH após atingirem remissão completa por terapia CAR-T (n=27) ou quimioterapia.</p>	<p>Define a segurança e eficácia do alo-TCTH após remissão completa alcançada com terapia CAR-T versus quimioterapia na leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) não foram relatadas.</p>
<p>Perfil integrativo em massa e de célula única de populações de células T pré-fabricadas revelam fatores que medeiam a persistência a longo prazo de terapia com células T CAR / Integrative Bulk and Single-Cell Profiling of Premanufacture T-cell Populations Reveals Factors Mediating Long-Term Persistence of CAR T-cell Therapy</p>	<p>Estudo observacional / Estudo de intervenção.</p>	<p>Células T CAR</p>	<p>Terapia com células T CAR anti-CD19; sequenciamento de RNA, sequenciamento de células indexadas de transcriptoma e epítomos; sequenciamento unicelular de cromatina acessível por transposase (scATAC-seq).</p>	<p>Resultados indicam que a sinalização crônica de IFN regulada pelo IRF7 estava ligada a uma baixa persistência de células T CAR. Também foi observado que o regulamento TCF7 estava associado não apenas a um estado favorável de células T virgens, mas também interrompeu em células T efectoras em pacientes com persistência de células T CAR a longo</p>



				prazo.
Produto de células T CD19 CAR e atributos de doença predizem durabilidade da remissão da leucemia / CD19 CAR T cell product and disease attributes predict leukemia remission durability	Estudo clínico de fase I	Células T CD19 CAR	Foram analisados indivíduos pediátricos e adultos jovens que participaram de um ensaio de fase I de células T CD19 CAR de composição definida.	Afirma que as falhas terapêuticas iniciais foram associadas à expansão atenuada de células T CAR e/ou desgaste rápido de células efectoras CAR funcionais após transferência adotiva.
Eficácia e segurança do CD19 CAR T construído com um novo receptor de antígeno quimérico anti-CD19 na leucemia linfoblástica aguda recidivante ou refratária / Efficacy and safety of CD19 CAR T constructed with a new anti-CD19 chimeric antigen receptor in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia	Ensaio clínico de fase I	Células T CAR CD19	Gerar um novo CD19 CAR T que inclui um scFv interagindo com um epítipo do antígeno CD19 humano podendo ser distinguido daquele reconhecido pelo atual clone FMC63.	Foi demonstrado que as células CNCT19 possuem atividades antileucêmicas em pacientes com R/R B-ALL. Os resultados também sugerem que a porcentagem de células T CD8 virgens podem ser um biomarcador útil para prever o prognóstico a longo prazo para pacientes submetidos à terapia com células T CAR.
A seleção de células T CD4/CD8 afeta a potência e a toxicidade das células T do receptor de antígeno quimérico (CAR): resultados atualizados de um ensaio de fase I com células T CAR anti-CD22 / CD4/CD8 T-Cell Selection Affects Chimeric Antigen Receptor (CAR) TCell Potency and Toxicity: Updated Results From a Phase I Anti-CD22 CAR T-Cell Trial	Estudo clínico de fase I	Células T CAR	Células T CAR direcionadas a CD22 para crianças e adultos jovens com malignidades CD221 recidivantes/refratárias.	As taxas de CRS após células T CAR CD22 foram comparáveis aos relatos com células T CAR CD19. Porém, toxicidades como síndrome hemolítico-urêmica atípica e manifestações oculares foram incluídas.
Acompanhamento de longo prazo da terapia com células T CD19-CAR em crianças e adultos	Ensaio clínico de fase I	Células T CD19-CAR	Ensaio de fase I de células T CD19-CAR autólogas em CAYAs com B-ALL recidivante	A terapia sequencial com células T CD19-CAR seguida por aloHSCT pode mediar o controle



 jovens com LLA-B / Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL			ou refratária.	durável da doença em uma fração considerável de CAYAs com B-ALL recidivante ou refratário.
A ativação independente de antígeno aumenta a eficácia de células T CAR CD22 coestimuladas com 4-1BB / Antigen-independent activation enhances the efficacy o 4-1BBcostimulated CD22 CAR T cells	Ensaio clínico piloto	Células T CAR CD22	Uso de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) direcionado ao CD22 para tratar a leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA).	Os CARs de sinalização autônoma baseados em 4-1BB demonstraram maior formação de sinapses imunológicas, ativação de genes pró-inflamatórios e função efetora superior.



RESULTADOS

Dos artigos selecionados, nove apresentaram resultados positivos em relação à eficácia da terapia com células CAR-T, enquanto dois apresentaram resultado ineficaz e outros dois se mostraram inconclusivos. Um outro resultado encontrado foi que, embora a terapia com células CAR-T seja promissora, apresentou alguns efeitos adversos significativos que devem ser avaliados quanto ao risco/benefício para o paciente.

Os resultados deste estudo sugerem que a imunoterapia com células T CAR é um avanço promissor na oncologia clínica e pode produzir resultados positivos no tratamento da leucemia. Os principais pontos destacados por este estudo são:

Reconhecendo o potencial: A terapia com células T CAR mostra-se promissora



no tratamento da leucemia, especialmente em crianças e pacientes adultos jovens que falharam com outros tratamentos. Aprovação nos EUA: A terapia CAR-T foi aprovada nos Estados Unidos para tratar certas crianças e adultos com linfoma não-Hodgkin, destacando sua relevância no tratamento de doenças malignas. Toxicidade controlável: Embora alguns estudos relatem baixa toxicidade, é importante observar que a terapia CAR-T pode causar respostas inflamatórias sistêmicas. No entanto, estratégias como o papel das células T reguladoras podem ajudar a controlar as respostas imunitárias e minimizar os efeitos secundários. Dinâmica celular importante: Foi demonstrado que a expansão da faixa de dose tem um impacto significativo na resposta à terapia CAR-T, destacando a importância da compreensão da dinâmica celular no tratamento da leucemia. Desafios contínuos: Apesar do progresso, ainda existem desafios que limitam o uso generalizado desta terapia que precisam de ser superados, incluindo o surgimento de clones CD19 e a síndrome de liberação de citocinas (SRC). Tomados em conjunto, este estudo fornece evidências da eficácia da imunoterapia com células T CAR no tratamento da leucemia em crianças e adultos. No entanto, é importante continuar a investigação e desenvolvimento de tratamentos que maximizem os benefícios deste tratamento e minimizem os seus riscos, a fim de fornecer opções mais eficazes e seguras para pacientes com leucemia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos artigos acima mencionados, pode-se concluir que a terapia com células CAR-T destinada ao tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante/refratária demonstrou ser eficaz na indução da remissão completa em pacientes com LLA-B. No entanto, a eficácia pode variar dependendo de fatores como o tipo de terapia CAR-T utilizada e toxicidades associadas, como síndrome de liberação de citocinas (SRC) e neurotoxicidade.

Alguns estudos mostram que a terapia CAR-T se mostra promissora com altas taxas de remissão em pacientes, mas também destacam desafios como a toxicidade e a necessidade de mais pesquisas para compreender os efeitos a longo prazo e os fatores que influenciam os resultados. Além disso, também é mencionada a questão do custo-efetividade desse tratamento, que deve ser considerada.



Portanto, a terapia com células CAR-T é uma abordagem promissora no tratamento da LLA recidivante/refratária, mas questões como o controle da toxicidade e a avaliação do seu valor a longo prazo ainda precisam ser resolvidas. Mais pesquisas são necessárias para compreender completamente os benefícios e desafios deste tratamento.

REFERÊNCIAS

CHEN, G. et al. Integrative Bulk and Single-Cell Profiling of Premanufacture T-cell Populations Reveals Factors Mediating Long-Term Persistence of CAR T-cell Therapy. *Cancer Discovery*, v. 11, n. 9, p. 2186-2199, 2021. Disponível em: [https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/11/9/2186/666223/Integrative-BulkandSingle-Cell-P rofilig-of](https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/11/9/2186/666223/Integrative-BulkandSingle-Cell-Profilig-of). Acesso em: 16 Maio 2023.

FINNEY, O. et al. CD19 CAR T cell product and disease attributes predict leukemia remission durability. *The Journal of clinical investigation*, v. 129, n. 5, p. 2123-2132, 2019. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/125423/pdf>. Acesso em: 22 Maio 2023.

FURZER, J. et al. Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada. *Jama Oncology*, v. 6, n. 3, p. 393-401, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990832/>. Acesso em: 23 Maio 2023.

GHORASHIAN, S. et al. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR. *Nature Medicine*, v. 25, n. 9, p. 1408–1414, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0549-5>. Acesso em: 23 Maio 2023.

GU, R. et al. Efficacy and safety of CD19 CAR T constructed with a new anti-CD19 chimeric antigen receptor in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia.



Journal of Hematology & Oncology, v. 13, n. 1, p. 122, 2020. Disponível em: <https://jhonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00953-8>. Acesso em: 23 Maio 2023.

MAGNANI, C. et al. Sleeping Beauty-engineered CAR T cells achieve antileukemic activity without severe toxicities. The Journal of clinical investigation, v. 130, n.11, p. 6021-6033, 2020. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/138473/pdf>. Acesso em: 22 Maio 2023.

ORTIZ-MALDONADO, V. et al. Results of ARI-0001 CART19 cell therapy in patients with relapsed/refractory CD19-positive acute lymphoblastic leukemia with isolated extramedullary disease. American Journal of Hematology, v. 97, n. 6, p. 731-739, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26519>. Acesso em: 16 Maio 2023.

SHAH, N. et al. CD4/CD8 T-Cell Selection Affects Chimeric Antigen Receptor (CAR) TCell Potency and Toxicity: Updated Results From a Phase I Anti-CD22 CAR T-Cell Trial. Journal of Clinical Oncology, v. 38, n. 17, p. 1938-1950, 2020. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.03279?role=tab>. Acesso em: 22 Maio 2023.

SHAH, N. et al. Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. Journal of Clinical Oncology, v.39, n. 15, p.1650-1659, 2021. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.02262?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:cr_ossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 16 Maio 2023.

SINGH, N. et al. Antigen-independent activation enhances the efficacy o 4-1BBcostimulated CD22 CAR T cells. Nature Medicine, v. 27, n. 5, p. 842-850, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01326-5>. Acesso em: 23 Maio 2023.



ZHAN, Y. *et al.* Integrating CAR T-Cell Therapy and Transplantation: Comparisons of Safety and Long-Term Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation After CAR T-Cell or Chemotherapy-Based Complete Remission in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 605766, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8138447/pdf/fimmu-12-605766.pdf>.

Acesso em: 22 Maio 2023.