



O uso do Brexucabtagene Autoleucel no tratamento de Linfoma de Células do Manto em pacientes Recidivados/refratários

Use of Brexucabtagene Autoleucel in the treatment of Relapsed/refractory Mantle Cell Lymphoma

Uso de Brexucabtagene Autoleucel en el tratamiento del Linfoma de Células del Manto Recidivante/refractario

Daniel Oliveira Santos¹, Higor César Menezes Calasans¹, Mariana de Oliveira Marques², Ana Beatriz Lima Franco Prado¹, Ana Luiza Mendonça Farias de Carvalho¹, Ana Elizabeth Oliveira dos Santos¹, Yann Haynner Almeida de Jesus¹, Bianca Santos Melo¹, Karen Luise Santana³, João Paulo Ferreira Andrade³.

RESUMO

Objetivo: Descrever as evidências científicas que favorecem o uso da terapia com células T (CAR-T) no tratamento do Linfoma de Células do Manto recidivado/refratário (LCM R/R). **Métodos:** A pesquisa foi realizada em bases científicas (PubMed, SciELO, BVS) entre dezembro/2024 e fevereiro/2025, usando os descritores "Hematology", "Mantle-Cell Lymphoma", "brexucabtagene autoleucel", "CAR-T Cell" no MeSH. Incluiu artigos gratuitos em inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos 05 anos. Resultados: O LCM é um subtipo raro e agressivo de Linfoma Não Hodgkin, associado a mutações genéticas ativadoras da ciclina D1 com a promoção da proliferação celular. O diagnóstico envolve biópsias de tecidos, análise com anatomopatológico e imunohistoquímica, além da complementação com exames genéticos. O tratamento com brexucabtagene autoleucel (KTE-X19), (um subtipo de terapia com células CAR-T) em pacientes com LCM R/R é uma terapia inovadora, com alta eficácia. Esta revisão integrativa analisou estudos recentes sobre o KTE-X19, avaliando suas respostas terapêuticas, riscos e prognóstico. **Considerações finais:** O uso do brexucabtagene autoleucel apresenta bons índices de respostas mesmo em pacientes refratários ou recidivados. Apresenta boa segurança e bom manejo clínico de efeitos adversos, associado a um melhor custo-benefício, quando comparado com outros medicamentos disponíveis nesta linha de terapia no momento.

Palavras-chave: Hematologia, Linfoma Não Hodgkin, Linfoma de Células do Manto, Brexucabtagene autoleucel.

ABSTRACT

Objective: To describe the scientific evidence supporting the use of T-cell therapy (CAR-T) in the treatment of relapsed/refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL). **Methods:** The research was conducted in scientific databases (PubMed, SciELO, BVS) between December 2024 and February 2025, using the descriptors "Hematology," "Mantle-Cell Lymphoma," "brexucabtagene autoleucel," and "CAR-T Cell" in MeSH. It included free articles in English, Portuguese, or Spanish published in the last 5 years. **Results:** MCL is a rare and aggressive subtype of Non-Hodgkin Lymphoma, associated with genetic mutations that activate cyclin D1, promoting cell proliferation. Diagnosis involves tissue biopsies, histopathological and immunohistochemical analysis, complemented by genetic testing. Treatment with brexucabtagene autoleucel (KTE-X19), a subtype

¹ Universidade Tiradentes (UNIT), Estância – SE.

² Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Centro de Oncologia, serviço de Hematologia, São Paulo - SP.

³ Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju – SE.

of CAR-T cell therapy, in patients with R/R MCL is an innovative therapy with high efficacy. This integrative review analyzed recent studies on KTE-X19, evaluating its therapeutic responses, risks, and prognosis. **Final considerations:** The use of brexucabtagene autoleucel shows good response rates even in refractory or relapsed patients. It presents good safety and clinical management of adverse effects, and offers better cost-effectiveness compared to other drugs currently available in this line of therapy.

Keywords: Hematology, Non-Hodgkin Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, Brexucabtagene autoleucel.

RESUMEN

Objetivo: Describir la evidencia científica que respalda el uso de la terapia con células T (CAR-T) en el tratamiento del Linfoma de Células del Manto recidivante/refractario (LCM R/R). **Métodos:** La investigación se realizó en bases científicas (PubMed, SciELO, BVS) entre diciembre de 2024 y febrero de 2025, utilizando los descriptores "Hematology", "Mantle-Cell Lymphoma", "brexucabtagene autoleucel" y "CAR-T Cell" en MeSH. Se incluyeron artículos gratuitos en inglés, portugués o español, publicados en los últimos 5 años. **Resultados:** El LCM es un subtipo raro y agresivo de Linfoma No Hodgkin, asociado con mutaciones genéticas que activan la ciclina D1 y promueven la proliferación celular. El diagnóstico incluye biopsias de tejido, análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico, complementados con pruebas genéticas. El tratamiento con brexucabtagene autoleucel (KTE-X19), un subtipo de terapia con células CAR-T, en pacientes con LCM R/R es una terapia innovadora con alta eficacia. Esta revisión integradora analizó estudios recientes sobre KTE-X19, evaluando sus respuestas terapéuticas, riesgos y pronóstico. **Consideraciones finales:** El uso de brexucabtagene autoleucel muestra buenos índices de respuesta incluso en pacientes refractarios o recidivantes. Presenta buena seguridad y manejo clínico de efectos adversos, y un mejor costo-beneficio en comparación con otros fármacos disponibles actualmente en esta línea terapéutica.

Palabras clave: Hematología, Linfoma No Hodgkin, Linfoma de Células del Manto, Brexucabtagene autoleucel.

INTRODUÇÃO

O Linfoma de Células do Manto (LCM) trata-se de um Linfoma Não Hodgkin (LNH) do subtipo de células B maduras, representando entre 3-10% dos LNH. O LCM possui como característica a presença da translocação t(11;14) (q13; q32), que por sua vez estimula a atividade excessiva da proteína ciclina D1, expressa pelo gene CCD1 ou PRAD-1. Que age como regulador do ciclo celular, que quando em expressão exacerbada aumenta a atividade celular e conseqüentemente, o número de ciclos de replicação celular (ARMITAGE JO e LONGO DL, 2022; FU K, et al., 2005; GAO D e LIU Z, 2019; ROSENWALD A, et al., 2003; RUAN J, 2019).

A repercussão clínica do LCM apresenta-se com sintomas típicos presentes em outros subtipos de linfomas. Sintomas B – febre, sudorese noturna, perda de peso –, linfocitose, linfadenopatia, esplenomegalia, anel linfático de Waldeyer, polipose linfomatosa e acometimento da medula óssea são algumas das principais características de apresentação clínica que podem ser encontradas no paciente acometido (JAIN P e WANG ML, 2022; RADHAKRISHNAN VS, et al., 2022). Para pacientes que apresentem acometimento extranodal pode haver acometimento hepático, partes moles, pele e sistema nervoso central (SNC) (ROMAGUERA JE, et al., 2003).

Contudo, a grande maioria dos pacientes apresenta-se de forma assintomática ou em curso latente da doença, dificultando o diagnóstico precoce. Quando ocorre o diagnóstico deste subtipo de linfoma, tende a ser tardio com doença em estágio avançado e pior prognóstico (DREYLING M, et al., 2017; SWERDLOW SH, et al., 2016; LI S, et al., 2021). Devido à falta de CID 10 específico para o LCM, a epidemiologia é desconhecida. Porém estudos ocidentais mostram que idade avançada, sexo masculino e descendência caucasiana são fatores que favorecem o desenvolvimento deste câncer (JAIN P e WANG M, 2019). Mesmo com o avanço constante na medicina e no mecanismo fisiopatológico do linfoma em discussão, ainda não foi possível chegar a um tratamento definitivo que permitisse a cura, por completa, da doença (JAIN P e WANG M, 2019; HANEL W, EPPERLA N, 2020).

De forma global, exames como mielograma, biópsia de medula óssea e biópsia do tecido afetado são realizados durante o diagnóstico. A imunohistoquímica evidência forte marcação nuclear da ciclina D1 (CCD1

ou PRAD-1) e expressão de SOX-11, sendo essenciais a determinação da porcentagem de Ki-67 e pesquisa de mutação do gene TP53 para avaliação prognóstica (SWERDLOW SH, et al., 2016; HOSTER E, et al., 2016; JAIN P e WANG M, 2019). O perfil imunofenotípico dessa condição inclui células que expressam marcadores típicos de células B, que incluem positividade para CD5 e ciclina D1, e ausência de expressão de CD23, CD200, BCL6 e LEF1.

Além disso, geralmente há positividade para CD43, BCL2, SOX11 e FMC7. Técnicas como hibridização in situ fluorescente (FISH) e cariótipo podem ser empregadas para evidenciar a translocação t(11;14) (q13; q32). Quanto ao estadiamento torna-se necessário realizar exames de imagem (SWERDLOW SH, et al., 2016; JAIN P e WANG M, 2019). Ao avaliar um paciente com este tipo de linfoma, é possível buscar alterações genéticas importantes que possa auxiliar no diagnóstico associada a epigenética e ambiente que o paciente esteja inserido (BEEKMAN R, et al., 2018; JAIN P e WANG ML, 2022; SADEGHI L e WRIGHT AP, 2021). Dentre as principais alterações conhecidas que corroboram para elucidação do mecanismo fisiopatológico do LCM, pode-se citar a alteração no CCD1 e mutação no TP53 que é um gene que tem função importante na maturação de células do tipo B (MALARIKOVA D, et al., 2020).

A abordagem terapêutica para o tratamento do linfoma de células do manto é desafiadora. O estágio da doença e condição clínica do paciente são fundamentais para a escolha da melhor combinação terapêutica a ser utilizada. Os principais fatores envolvidos na escolha da terapia são: idade, comorbidades, análise de performance, sintomas relacionados à doença, lesão de órgão alvo além da análise morfológica do linfoma (SWERDLOW SH, et al., 2016; JAIN P e WANG M, 2019). O tratamento inicial é dividido em: terapia de indução – agressiva ou não agressiva, com posterior manutenção a depender do tratamento escolhido e os tratamentos de segunda linha ou subsequente. A escolha do tratamento de primeira linha ideal para cada paciente é realizada após avaliação dos exames feitos no ato diagnóstico visando estabelecer melhor qualidade de vida para o paciente (SZCZEŚNIAK M, et al., 2013).

Como primeira linha, ou terapia de indução, em pacientes que suportem a terapia agressiva (considerados candidatos a transplante) estão indicadas associações de quimioterapia que incluem a citarabina em altas doses e rituximabe. Estes regimes de tratamento usualmente são seguidos de transplante autólogo de células-tronco de consolidação e manutenção com Rituximabe após. Em pacientes mais frágeis, são utilizados tratamentos menos agressivos que se baseiam principalmente no uso da bendamustina com rituximabe ou R-CHOP. Ao final é feita, também, uma manutenção com o uso de Rituximabe que acarreta em ganho de sobrevida global (GEISLER CH, et al., 2008; SZCZEŚNIAK M, et al., 2013; HOSEIN PJ, et al., 2015; HERMINE O, et al., 2016; MERRYMAN RW, et al., 2020).

Apesar da efetividade das terapias de indução a recorrência do LCM após terapia inicial ainda é um problema. As recidivas estão intimamente ligadas aos fatores prognósticos dos pacientes (MASSARO, 2021). Para recidiva do linfoma está estabelecido o uso de terapias de segunda linha com os inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTKi), drogas alvo. Um tratamento que se mostrou preferível para o tratamento da recidiva do linfoma, com eficácia e tolerabilidade bem estabelecidas. Hoje os BTKi são a terapia de escolha para o tratamento do LCM após a refratariedade da primeira linha de tratamento (WANG ML, et al., 2013; WANG M, et al., 2018; TAM CS, et al., 2018; SONG Y, et al., 2018).

Contudo, para pacientes que se mostraram refratários ao uso de inibidores da tirosina quinase de Bruton a imunoterapia com células T efectoras de antígenos quiméricos (CAR-T) entra como uma opção válida. Em agosto de 2017 foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) o uso de terapia com células CAR-T no tratamento de linfomas e leucemias. A terapia com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) diferencia-se das demais imunoterapias por utilizar linfócitos T do próprio paciente, geneticamente modificados in vitro para expressar receptores que combinam a especificidade dos anticorpos com a capacidade citotóxica das células T.

Essa abordagem permite um ataque direcionado às células tumorais, promovendo respostas duradouras em pacientes com linfoma de células do manto (LCM) refratário. O mecanismo de ação envolve o reconhecimento extracelular do antígeno e a ativação intracelular da resposta citotóxica, garantindo maior

especificidade e eficácia no combate ao câncer. Com bons resultados no tratamento de neoplasias hematológicas, o CAR-T tem melhorado significativamente o prognóstico desses pacientes (PICANO-CASTRO V, et al., 2020; ALENCAR, AJ, et al., 2021; VOORDECKERS LB, et al., 2024). Em julho de 2020, a FDA concedeu aprovação regulatória ao brexucabtagene autoleucel (brexu-cel; KTE-X19), tornando-o o primeiro produto de células CAR-T anti-CD19xCD-3 aprovado para o tratamento do LCM recidivado/refratário (LCM R/R). Essa aprovação foi baseada nos resultados do ensaio clínico ZUMA-2 (NCT02601313), um estudo de braço único, aberto e multicêntrico, que demonstrou a eficácia e segurança de uma única infusão de brexu-cel em pacientes adultos com LCM R/R. Os dados mostraram altas taxas de resposta objetiva e remissão sustentada, reforçando o potencial dessa terapia inovadora para pacientes com opções de tratamento limitadas (WANG M, et al., 2020).

Em virtude da necessidade de compreender os impactos clínicos do KTE-X19 no tratamento do LCM R/R, uma condição de difícil manejo e com poucas opções terapêuticas eficazes. Dado que essa terapia celular representa um avanço significativo, é fundamental avaliar não apenas sua eficácia, mas também seu impacto no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes após o tratamento. A revisão integrativa proposta permitirá reunir e analisar as evidências disponíveis, contribuindo para uma melhor compreensão dos benefícios e desafios do KTE-X19, além de subsidiar futuras condutas clínicas e pesquisas na área.

MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura feita utilizando-se de bases científicas referenciadas na comunidade científica que abordam o uso do medicamento brexucabtagene autoleucel (KTE-X19). A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período entre 27 de dezembro de 2024 e 17 de fevereiro de 2025. Como forma de guiar o estudo formulou-se a seguinte pergunta norteadora: "Quais são as evidências na literatura científica que abordam o uso do brexucabtagene autoleucel no tratamento de linfoma de células do manto? Quando indicar, quais são os prováveis riscos após o uso?".

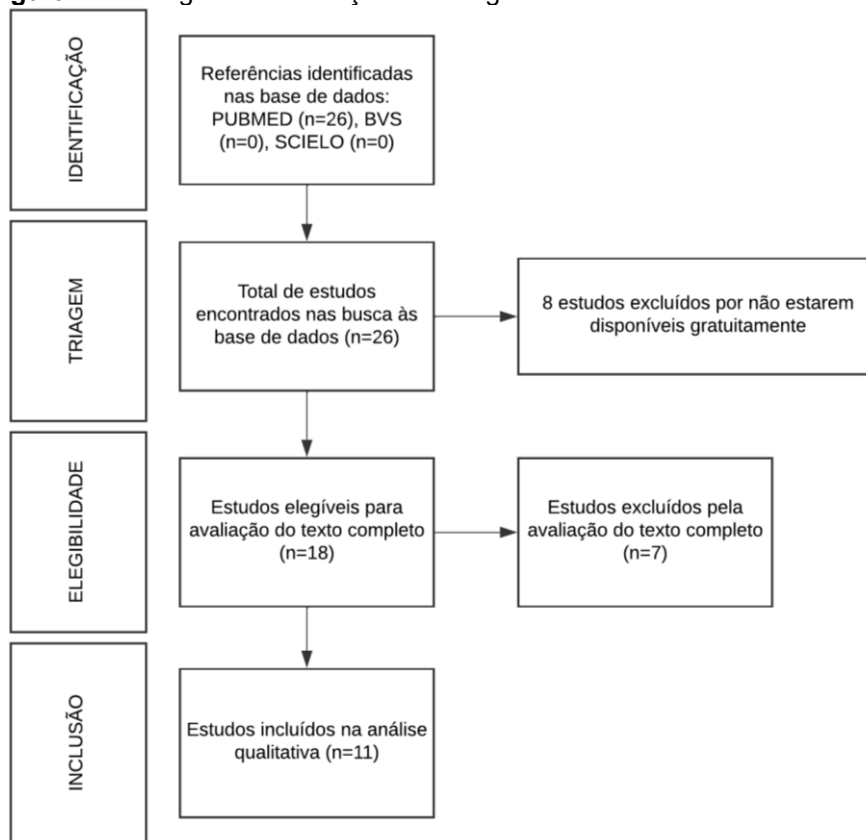
A técnica para busca e seleção dos artigos baseou-se nos seguintes descritores cadastrados no Medical Subject Heading (MeSH): "Hematology", "Mantle-Cell Lymphoma", "brexucabtagene autoleucel", "CAR-T Cell" utilizados nas bases de dados pelo operador booleano AND. Foram estabelecidos critérios de inclusão, artigos disponíveis gratuitamente nos idiomas inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos cinco anos, sendo quaisquer tipos de estudos aceitos. Os artigos foram identificados, elegidos para leitura e posteriormente incluídos no presente estudo. Foram excluídos os artigos que não se correlacionam com o tema ou que não abordaram o uso do brexucabtagene autoleucel.

A partir dos artigos selecionados, foi realizada uma análise rigorosa sobre o uso do KTE-X19 nos estudos selecionados e avaliado as taxas de respostas, reações/efeitos colaterais e, também, o prognóstico e benefício apresentados com o uso do medicamento em estudo. Os dados pertinentes aos estudos foram analisados com o objetivo de aprofundar a compreensão do tema. Essa avaliação possibilitou uma interpretação qualitativa dos resultados, oferecendo percepções sobre o conteúdo investigado. Os resultados foram estruturados em um fluxograma e apresentados em formato de tabela, facilitando a assimilação e compreensão do tema acerca da medicação neste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quanto aos resultados obtidos, após a pesquisa, nas bases de dados escolhidas, PubMed, SciELO e BVS, ao utilizar a busca pelos descritores, foram encontrados 26 artigos. Dos quais oito foram excluídos por não estarem disponíveis na íntegra de forma gratuita, não houve exclusão de artigos de acordo com a data de publicação, uma vez que todos foram publicados há menos de cinco anos. Em seguida, após uma análise detalhada e cuidadosa com a leitura completa dos estudos elegidos, sete por não abordar o brexucabtagene autoleucel nos parâmetros necessários para esta revisão integrativa. Assim, totalizando, uma amostra de onze estudos para inclusão na revisão. O método do estudo está esquematizado na (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos incluídos no estudo.



Fonte: Santos DO, et al., 2025.

Dos onze estudos selecionados, foram observados os resultados obtidos. O **Quadro 1** resume os principais dados obtidos dos trabalhos incluídos em cada estudo. Nele é possível identificar resultados e autores.

Quadro 1 - Dados sintetizados dos artigos incluídos no estudo.

ID	Resultados e/ou conclusões	Autor
01	O Brexucabtagene autoleucel é a terapia alvo CD19 mais efetiva para LCM recidivado/refratário, demonstrando segurança, alta taxa de resposta e eficácia na regressão do tumor, com efeitos adversos manejáveis, como tempestade de citocinas e toxicidade neuronal.	Huang Z, et al. (2023)
02	O estudo ZUMA-2 mostrou que, após três anos, pacientes refratários tratados com Brexucabtagene autoleucel apresentaram alta taxa de resposta (91%) sem recidiva, sem reativação do tumor e com perfil de toxicidade semelhante a outras terapias CAR-T.	Wang M, et al. (2022)
03	O brexucabtagene autoleucel se comporta como uma terapia eficaz, especialmente após falha dos BTKi, mesmo em pacientes de alto risco.	Kumar A, et al. (2022)
04	A terapia CAR-T anti-CD19 com brexucabtagene autoleucel mostrou eficácia na eliminação das células tumorais e é uma opção promissora de segunda linha, aprovada pela FDA.	Mian A e Hill B (2021)
05	O estudo retrospectivo avaliou pacientes em tratamento com brexucabtagene autoleucel e reafirmaram que as reações neurológicas são altas e não evidenciaram impacto na sobrevida do paciente após o tratamento.	Nie EH, et al. (2024)

ID	Resultados e/ou conclusões	Autor
06	A terapia CAR19 está associada a toxicidades precoces, como síndrome de liberação de citocinas (CRS) e síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunológicas (ICANS), e tardias, como citopenia prolongada e infecções, sendo que menor expansão do CAR19 em pacientes de baixo risco pode estar ligada a melhores desfechos devido à menor toxicidade.	Hamilton MP et al. (2024)
07	O brexu-cel, a única terapia CAR T aprovada para LCM, demonstrou benefícios duradouros com uma mediana de 46,6 meses de sobrevida global, sendo mais eficaz que as terapias não-CAR T no tratamento pós-BTKi.	Hess G, et al. (2024)
08	O KTE-X19 apresenta-se como um fármaco promissor no tratamento do LCM, oferecendo resposta mais duradoura e qualidade de vida ao paciente.	Petersohn S, et al. (2022)
09	O KTE-X19 é uma opção promissora para pacientes refratários, proporcionando uma resposta clínica significativa e possivelmente oferecendo sobrevida livre de doença a longo prazo. Em termos de custo-efetividade, o KTE-X19 demonstrou ganhos de sobrevida de aproximadamente 4,5 anos, com um ganho incremental de QALYs de 3,74 em comparação ao SoC, a um custo adicional de \$119.569, sendo o custo de aquisição do KTE-X19 o principal fator de custo.	Simons CL, et al. (2021)
10	A síndrome de neurotoxicidade associada a ICANS é uma das toxicidades mais comuns em pacientes tratados com axicabtageneciloleucel ou brexucabtagene autoleucel, ainda mais do que em pacientes tratados com tisagenlecleucel. Em um caso de crise severa de ICANS a situação foi resolvida com as medidas terapêuticas adequadas com tocilizumabe, corticosteróides e anakinra, que aliviou eficazmente os sintomas.	Menardi G, et al. (2025)
11	O estudo identificou a refratariedade ao BTKi e a contagem de plaquetas como fatores prognósticos significativos para pacientes com MCL tratados com células CAR-T, destacando o impacto negativo da refratariedade ao BTKi e a necessidade de otimizar a terapia de ponte e explorar intervenções precoces com CAR-T.	Stella F, et al. (2025)

Fonte: Santos DO, et al., 2025.

Huang Z, et al. (2023) fez uma revisão abordando o uso do brexucabtagene autoleucel no tratamento de Linfoma de Células do Manto que evidenciou a eficácia como anti CD19 para o tratamento. As imunoterapias com células T apresentam, de forma global, mecanismos que favorecem sua funcionalidade. Estudos mostraram que existe um ataque ao tecido endotelial favorecendo uma boa resposta, e estudos, inconsistentes, evidenciaram mecanismo de ataque associado a fibroblastos. Ao abordar o LCM células CAR-T tem se mostrado eficazes no tratamento em pacientes refratários a tratamentos convencionais. O estudo ZUMA-2 permitiu a liberação do uso do KTE-X19, devido a sua eficácia e segurança, com taxa de remissão total (RT) de 67% e taxa de resposta de 93%.

Outro benefício trata-se da dose única de infusão (2x10⁶ células viáveis positivas para CAR por quilo do paciente) e tempo de resposta médio de 1 mês, com casos de RT em até três meses. A mesma revisão, ainda, apresentou que os pacientes apresentaram respostas consistentes após a infusão, principalmente em pacientes refratários aos BTKi. Contudo, como qualquer terapia CAR-T os efeitos colaterais são os mesmos das outras terapias semelhantes. A Síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS) são seus principais efeitos colaterais, em curto prazo, mas que conseguem ser manejados com o tratamento adequado.

O estudo de Wang M, et al. (2022) fez um acompanhamento dos pacientes do estudo ZUMA-2 para avaliar as taxas de respostas dessa amostra de pacientes após infusão. A taxa de resposta se manteve constante com 91%, e 68% com remissão total da doença. Ainda nessa avaliação a dosagem da doença residual mínima (DRM) negativa em 6 meses apresentou valor prognóstico, quando negativo pode indicar melhor taxa de

resposta da terapia. Durante o acompanhamento desses pacientes os níveis de toxicidades permaneceram controlados.

Kumar A, et al. (2022) referenciou dois estudos de vida real após uso do brexu-cel. Em ambos os estudos as taxas de resposta e remissão do LCM foram satisfatórias. Para o estudo de Iacoboni G, et al. (2022) a sobrevida global em 6 e 12 meses foi de 83% e 61%, respectivamente. Quanto ao estudo americano realizado por Wang Y, et al. (2021) foi um estudo que apresentou uma taxa de sobrevida global de 6 meses de 82,1%. Ambas as pesquisas estão em consonância com o estudo ZUMA-2, apresentando dados e resultados semelhantes. Diante disso, o brexu-cel é uma opção de terapia efetiva para pacientes com LCM R/R.

O estudo de Mian A e Hill B. (2021) complementa os conhecimentos já discutidos e aprovados pela FDA e questiona quais seriam as evidências para uso do brexu-cel como segunda linha – mesmo sem o uso prévio de BTKi. Pacientes com alto índice de proliferação Ki-67, morfologia blastóide e Mantle Cell International Prognostic Score (MIPI) elevado apresentaram baixa resposta para terapias convencionais. A viabilidade do uso precoce da terapia com células CAR-T pode ser vantajosa para pacientes que apresentem indicativos de pior prognóstico. A ideia da infusão precoce baseia-se na expectativa de redução da toxicidade ao ser realizada com menor carga tumoral. Seus eventos adversos conseguem ser manejados clinicamente com boas taxas de resposta, o que é um fator positivo ao avaliar o risco-benefício.

Sua eficácia duradoura e a possibilidade de um tratamento de curta duração tornam o CAR-T uma opção atraente, principalmente para pacientes mais jovens ou com bom estado funcional. Um estudo retrospectivo que avaliou pacientes adultos com uso de brexucabtagene autoleucel para tratamento de LCM R/R feito por Nie EH, et al. (2024) discutiu sobre a neurotoxicidade envolvida. No estudo 86% dos pacientes apresentaram alterações na ressonância magnética (RM) relacionado a ICANS, entretanto não houve alteração na sobrevida ou influência na progressão da doença, quando comparados aos pacientes com RM sem alterações. Esse estudo reforça o bom risco-benefício da medicação, concomitante com os estudos citados neste estudo.

Um estudo clínico aprovado pela Stanford Institutional Review Board (IRB) conduzido por HAMILTON MP et al. (2024) fez uma correlação entre os níveis circulantes de células CAR-T e sua associação com efeitos adversos – CRS e ICANS. No estudo realizado na Universidade de Stanford, 25 pacientes fizeram uso do brexu-cel para tratamento de LCM R/R. 17 (68%) pacientes apresentaram CRS grau 2-3, e quanto a ICANS grau 1-2 e 3-4 foram, respectivamente, 8 (32%) e 9 (36%) pacientes. Quanto ao uso de G-CSF, 14 pacientes precisaram fazer o uso. Pacientes que durante o uso da terapia com células T que obtiveram maior expansão das células após a infusão, mais frequente no Linfoma de células do manto, apresentaram mais reações adversas, do que os com menor expansão como no Linfoma difuso de grandes células B. Quanto aos efeitos tardios da terapia foram relatados citopenias prolongadas e infecções.

Hess G, et al. (2024) comparou os resultados do ensaio clínico multicêntrico ZUMA-2 com o estudo SCHOLAR-2. O estudo SCHOLAR-2 foi um estudo retrospectivo que avaliou pacientes com linfoma de células do manto após tratamento com inibidor de bruto quinase (descontinuação por toxicidade ou refratariedade); Mesmo comparando diferentes metodologias de pesquisa e apresentando variáveis entre ambos os estudos, como idade, porcentagem Ki-67 e estágio avançado da doença, o brexu-cel se mostrou robusto frente a terapia usual para LCM R/R. Esta análise comparativa dos estudos ZUMA-2 e SCHOLAR-2 sugere que brexu-cel oferece um benefício de sobrevida em relação ao tratamento padrão, reforçando os achados do estudo ZUMA-2 e reforça sua eficácia em pacientes refratários ao uso de BTKi.

Petersohn S, et al. (2022) e Simons CL, et al. (2021) fizeram estudos comparativos entre o uso do KTE-X19 com a terapia padrão. São, respectivamente, estudos conduzidos na Europa e nos Estados Unidos. Ambos os estudos concluíram que o uso da terapia com células T era mais efetiva quando comparada com terapias convencionais.

No estudo europeu, o KTE-X19 mostrou potencial para aumentar a mediana de sobrevida em 4,58 anos (5,96 vs. 1,38 anos) e adicionar 4,52 QALYs (quality-adjusted life years, anos de vida ajustado pela qualidade) ao longo da vida (5,99 vs. 1,48 QALYs). O custo adicional do tratamento foi estimado em £306.023, com a aquisição do medicamento sendo o principal fator de impacto financeiro.

Apesar do alto custo, o KTE-X19 pode representar um investimento valioso no sistema de saúde inglês, oferecendo ganhos expressivos de qualidade de vida a um custo considerado viável. No estudo de Simons CL, et al. (2021) foi avaliado o KTE-X19 no mesmo cenário e obteve resultados semelhantes, apontando uma sobrevida total de 8,99 anos, 7,39 QALYs e ganhos incrementais de 4,52 LYs (Expected life years, expectativa de vida) e 3,74 QALYs em comparação ao tratamento padrão. Embora ainda existam incertezas sobre a duração da remissão e os efeitos a longo prazo, esses achados reforçam as evidências clínicas e econômicas favoráveis ao KTE-X19.

No entanto, pesquisas adicionais são necessárias para confirmar essas estimativas e aprofundar a compreensão dos impactos financeiros e clínicos do tratamento na prática real. Menardi G, et al. (2025) descreveu um relato de caso abordando o caso de uma paciente em uso de brexucabtagene autoleucel que evoluiu ICANS grave tratada com tocilizumabe, corticosteróides e anakinra. A paciente se manteve em remissão, reforçando o estudo de Nie, et al. (2024) sobre a eficácia e segurança da medicação, uma vez que o tratamento não apresentou regresso da doença e o efeito adverso conseguiu ser bem manejado sem necessidade de terapias adicionais. Stella F, et al. (2025) comparou o estudo CART-SIE (axi-cel e tisa-cel) com o uso do KTE-X19 revelou desafios na definição de pontos de corte para determinados dados e no tamanho amostral.

Quanto à toxicidade, os achados confirmam pesquisas anteriores que associam uma maior expansão in vivo a um aumento na incidência da CRS. Pacientes com LCM R/R ao BTKi apresentam um prognóstico desfavorável devido à agressividade da doença. Além disso, a contagem de plaquetas demonstrou impacto significativo nos desfechos da terapia com células CAR-T anti-CD19, como já observado no linfoma de grandes células B. No caso do brexu-cel para LCM, uma contagem reduzida de plaquetas foi associada a maior toxicidade e menor sobrevida, refletindo o comprometimento da reserva medular e a ativação endotelial. Além dos fatores prognósticos já estabelecidos, como a variante blastóide e níveis elevados de LDH, o estudo destacou a refratariedade aos BTKi e a contagem de plaquetas como preditores relevantes da sobrevida em pacientes tratados com células CAR-T.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, o Linfoma de Células do Manto continua sendo um desafio significativo no campo da oncologia hematológica, devido à sua complexidade biológica, heterogeneidade clínica, diagnóstico frequentemente tardio e prognóstico reservado. Embora os avanços no entendimento do seu mecanismo fisiopatológico tenham proporcionado melhores abordagens diagnósticas e terapêuticas, ainda há muito a ser explorado. Especialmente no que diz respeito ao tratamento de pacientes primariamente refratários ou com recidivas. O uso de terapias com células CAR-T, tem mostrado resultados promissores, especialmente para pacientes com LCM refratário ou recidivado, oferecendo uma alternativa eficaz e com boas taxas de resposta. No entanto, os efeitos colaterais, como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade, demandam manejo adequado por equipe especializada. A terapia com células CAR-T, como o brexucabtagene autoleucel, se destaca pela possibilidade de um tratamento mais eficaz e de curto prazo, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, especialmente quando usada precocemente em casos de alto risco. Embora o custo seja uma consideração importante, os benefícios clínicos e a melhoria na sobrevida justificam seu uso, tornando-o uma opção valiosa no tratamento do LCM. Futuros estudos e pesquisas são necessários para continuar aprimorando as opções de tratamento e otimizar a gestão clínica desses pacientes, visando melhores desfechos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. ALENCAR AJ, et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. III: anti-CD19 CAR-T cell therapy for patients with non Hodgkin lymphoma. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2021; 43(2): 22-29.

2. ARMITAGE JO e LONGO DL. Mantle-Cell Lymphoma. Hardin CC, editor. Massachusetts Medical Society, 2022; 386: 2495–506.
3. BEEKMAN R, et al. SOX11, a key oncogenic factor in mantle cell lymphoma. *Curr Opin Hematol*, 2018; 25: 299–306.
4. DREYLING M, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017; 28(4): 62-71.
5. FU K, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*, 2005; 106: 4315–21.
6. GAO D e LIU Z. Cyclin D1 + large B-cell lymphoma with altered CCND1 and BCL-6 rearrangements: a diagnostic challenge. *Biomarker research*. England, 2019; 7: 11.
7. GEISLER CH, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo–purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*, 2008; 112: 2687–93.
8. HAMILTON MP, et al. CAR19 monitoring by peripheral blood immunophenotyping reveals histology-specific expansion and toxicity. *Blood Advances*, 2024; 8(12): 3314-3326.
9. HANEL W e EPPERLA N. Emerging therapies in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol*, 2020; 13: 79.
10. HERMINE O, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma N. *The Lancet Elsevier*, 2016; 388: 565–75.
11. HESS G, et al. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 2024; 45(1): 14-25.
12. HOSEIN PJ, et al. Updated survival analysis of two sequential prospective trials of R-MACLO-IVAM followed by maintenance for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *American Journal of Hematology*. John Wiley & Sons, Ltd, 2015; 90: 111–6.
13. HOSTER E, et al. Prognostic value of ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the european mantle cell lymphoma network. *J Clin Oncol*, 2016; 34: 1386–95.
14. HUANG Z, et al. CAR T-Cell therapy for the management of mantle cell lymphoma. *Molecular Cancer*, 2023; 22(1): 67.
15. IACOBONI G, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood advances*, 2022; 6(12): 3606-3610.
16. JAIN P e WANG M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematology*, 2019; 94: 710–25.
17. JAIN P e WANG ML. Mantle cell lymphoma in 2022: A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol*, 2022; 97: 638–56.
18. KUMAR A, et al. New directions for mantle cell lymphoma in 2022. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2022; 42: 614-628.
19. LI S, et al. The pathologic diagnosis of mantle cell lymphoma, 2021.
20. MALARIKOVA D, et al. Concurrent TP53 and CDKN2A gene aberrations in newly diagnosed mantle cell lymphoma correlate with chemoresistance and call for innovative upfront therapy. *Cancers*, 2020; 12: 2120.
21. MASSARO F, et al. Long-term results of the MCL01 phase II trial of rituximab plus HyperCVAD alternating with high-dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2021; 192(6): 1011-1014.
22. MENARDI G. et al. Management of chimeric antigen receptor T-cell-related toxicity of a patient affected by cytokine release syndrome and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, followed by an intestinal perforation: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2025; 19(1): 2025.
23. MERRYMAN RW, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood*, 2020; 4: 858–67.

24. MIAN A e HILL BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Expert opinion on biological therapy, 2021; 21(94): 435-441.
25. NIE EH, et al. Clinical features of neurotoxicity after CD19 CAR T-cell therapy in mantle cell lymphoma. Blood Advances, 2024; 8(6): 1474-1486.
26. PETERSOHN S, et al. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. Journal of Medical Economics, 2022; 25(1): 730-740.
27. PICANO-CASTRO V, et al. Emerging CAR T cell therapies: clinical landscape and patent technological routes. Human vaccines & immunotherapeutics, 2020; 16(6): 1424-1433.
28. RADHAKRISHNAN VS, et al. Mantle cell lymphoma: A clinical review of the changing treatment paradigms with the advent of novel therapies, and an insight into Indian data. Cancer Rep. 2022; 5: 1590.
29. REJESKI K et al. The CAR-HEMATOTOX score identifies patients at high risk for hematological toxicity, infectious complications, and poor treatment outcomes following brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory MCL. American journal of hematology, 2023; 98(11): 1699-1710.
30. ROMAGUERA JE, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. Cancer, 2003; 97: 586–91.
31. ROSENWALD A, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. Cancer Cell, 2003; 3: 185–197.
32. RUAN J. Molecular pro ling and management of mantle cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2019; 30–40.
33. SADEGHI L e WRIGHT AP. Migration and adhesion of B-Lymphocytes to specific microenvironments in mantle cell lymphoma: interplay between signaling pathways and the epigenetic landscape. Int J Mol Sci, 2021; 22: 6247.
34. SIMONS CL, et al. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. Journal of Medical Economics, 2021; 24(1): 421-431.
35. SONG Y, et al. Safety and activity of the investigational bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) in patients with mantle cell lymphoma from a phase 2 trial. Blood, 2018; 132(1): 148.
36. STELLA F, et al. Brexucabtagene autoleucel in-vivo expansion and BTKi refractoriness have a negative influence on progression-free survival in mantle cell lymphoma: Results from CART-SIE study. British Journal of Haematology, 2025.
37. SWERDLOW SH, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016; 127(20): 2375-2390.
38. SZCZEŚNIAK M, et al. Autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma single centre experience. Contemp Oncol (Pozn), 2013; 17: 456–9.
39. TAM CS, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. N Engl J Med, 2018; 378(13): 1211–1223.
40. VOORDECKERS LB, et al. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento das neoplasias hematológicas. Brazilian Journal of Health Review, 2024; 7(1): 2666-2678.
41. WANG M, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2018; 391(10121): 659–667.
42. WANG M, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med, 2020; 382(14): 1331–1342.
43. WANG M, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. Journal of clinical oncology, 2022.
44. WANG ML, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013; 369(6): 507–516.
45. WANG Y, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: real world experience from the US lymphoma CAR T consortium. Blood, 2021; 138: 744.