

TRATAMENTO DO LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS – REVISÃO DA LITERATURA

DIFFUSE LARGE-B CELLS LYMPHOMA TREATMENT WITH HEMATOPOIETIC STEM CELLS – LITERATURE REVIEW

Thaís Andrea Gallardo Scarímbolo¹; Eliana Claudia Perroud Morato Ferreira²

¹UNILUS – Curso de Graduação em Biomedicina – graduando (a) do 4º ano
thandreags@gmail.com – Santos, SP – Brasil;

²UNILUS – Mestre – docente da UNILUS
elianaperroud@gmail.com – Santos, SP – Brasil.

Resumo

O linfoma difuso de grandes células B, neoplasia maligna, é considerado o subtipo de linfoma não hodgkin mais comum. É caracterizada por produção exagerada de linfócitos B, devido a causas multifatoriais. A faixa etária mais afetada é a partir dos 60 anos de idade, e atinge ambos os sexos; porém, outras idades podem ser acometidas. Como tratamento, é realizada a quimioterapia, com boa resposta terapêutica. No entanto, em casos é indicado o transplante de células-tronco hematopoiética autólogo como abordagem. Desta forma, o trabalho teve como objetivo relatar a eficácia e importância do tratamento do LDGCB com o transplante de CTH autólogo. A metodologia adotada foi a revisão da literatura narrativa, utilizando artigos científicos disponíveis em bases de dados, como SciElo, Medline (Pubmed), entre outros trabalhos pré-existentes sobre o tema. Com o levantamento bibliográfico realizado no presente estudo, foi verificado que o transplante de CTH autólogo é uma opção relevante para casos de refratariedade, recidiva ou pacientes quimiossensíveis; além de ser mais acessível do que terapias modernas como a imunoterapia com CAR-T, oferecendo, assim, esperança para os pacientes com LDGCB.

Palavra-chave: linfoma difuso de grandes células b, linfoma não hodgkin, transplante autólogo, células tronco.

Abstract

The Diffuse large B-cell lymphoma, a malignant neoplasm, is the most common subtype of non-Hodgkin's lymphoma. It is characterized by exaggerated production of B lymphocytes due to multifactorial causes. The most affected age group is over 60 years old, and both sexes are reached; however, other ages can be affected as well. As a treatment, chemotherapy is performed, with good responses. Nevertheless, in some cases autologous hematopoietic stem cell transplantation is indicated as an approach. Thus, the aim of the

study was to report the effectiveness and importance of treating DLBCL with autologous HSC transplantation. The methodology adopted was a review of narrative literature, using scientific articles available in databases, such as SciElo, Medline (Pubmed), among other pre-existing works on the topic. With the literature review carried out in the present study, it was verified that autologous HSC transplantation is a relevant option for cases of refractoriness, relapse or chemosensitive patients; as well as being more affordable than modern therapies such as CAR-T immunotherapy, thus, offering hope for patients with DLBCL.

Keywords: diffuse large b-cell lymphoma, non-hodgkin lymphoma, autologous transplantation, stem cells.

INTRODUÇÃO

Neoplasia que tem início na transmutação dos linfócitos, os linfomas resultam de danos e alterações no material genético linfocitário, caracterizado como doenças adquiridas que ocorrem durante a vida do indivíduo (BUENO; BUENO; MORAES FILHO; COSTA; COSTA; ALMEIDA; NEVES; ROCHA; ENDELICH; CARVALHEDO, 2023).

Essas alterações no material genético levam à proliferação excessiva de linfócitos, levando a vantagem competitiva aos linfócitos malignos e às células formadas por sua proliferação. O acúmulo dessas células em divisão anormal e exacerbada, resulta em massas nos gânglios linfáticos e em outros locais, a depender do tipo e subtipo da doença (BORGES *et. al*, 2022; LIMA e BRASIL, 2022).

Os linfomas são classificados em Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma Não Hodgkin (LNH). O LH resulta de mutação clonal das células-tronco B, que podem ou não dar origem às células de Reed-Sternberg, caracterizadas por possuírem dois núcleos patogênicos. Embora as causas exatas não sejam totalmente compreendidas, fatores genéticos e ambientais estão associados ao desenvolvimento do LH. Entre eles, destacam-se o histórico de tratamento com fenitoína, radiação ou quimioterapia, além de infecção pelos vírus Epstein-Barr (EBV) ou Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). O risco é ligeiramente maior em pessoas com imunossupressão, imunodeficiência congênita e algumas doenças autoimunes (LIMA e BRASIL, 2022; LINS *et. al*, 2022).

Os LNH envolvem, na maioria dos casos, a linhagem de linfócitos B; sendo os Linfócitos T e células *Natural Killer* responsáveis por menos de 15% dos casos (PETROIANU; ALBERTI; ORSI; VIANA; MOURA, 2020). Desta classificação, o tipo mais comum é o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), que normalmente acomete pacientes na faixa dos 60 anos. Apesar de muitos pacientes diagnosticados com LDGCB poderem alcançar a cura com o esquema quimioterápico padrão, a resposta de cada indivíduo pode variar e ter impactos negativos. Assim, optando por outros tipos de tratamento, como o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (DUFFLES; SOUZA, 2022).

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre o tratamento do Linfoma Difuso de Grandes Células B com uso de células-tronco hematopoiéticas e, secundariamente, abordar sobre causas e diagnóstico da doença.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada no estudo foi a partir de revisão da literatura narrativa, utilizando de artigos científicos disponíveis em bases de dados, como Medline (PubMed), SciElo, Google Scholar, entre outros trabalhos já existentes sobre o tema. Houve preferência de utilizar artigos e trabalhos publicados nos últimos 5 anos (2023, 2022, 2021, 2019 e 2018), porém, também houve necessidade de agregar trabalhos de anos anteriores, para uma abordagem mais ampla do assunto em questão.

HEMATOPOIESE

A hematopoiese é fundamental para a manutenção da hemostasia dos elementos figurados do sangue. Regulada por diversos fatores de crescimento e hormônios que influenciam a proliferação e diferenciação das células-tronco hematopoiéticas (CTH), a hematopoiese é essencial para o suprimento contínuo de células sanguíneas que desempenham papel crucial na resposta imunológica, oxigenação tecidual e hemostasia (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

O sangue é um tecido conjuntivo formado pela série celular branca, vermelha e pelas plaquetas, que estão suspensos no plasma, em movimento constante dentro dos vasos no sistema circulatório (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

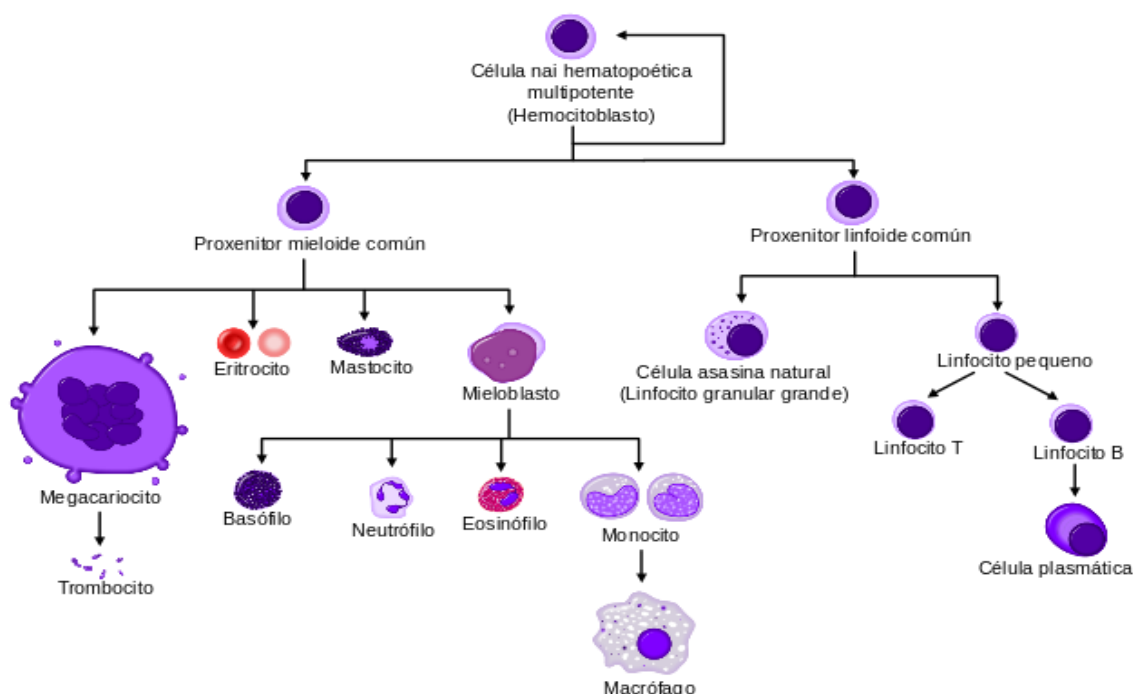
Contudo, a origem do tecido sanguíneo está nas células-tronco hematopoiéticas (CTH) presentes na medula óssea (MO) que tem como função a automanutenção do pool indiferenciado de CTHs; a geração e manutenção do pool de células comprometidas com uma linhagem hematológica; e a proliferação e diferenciação de células precursoras em células diferenciadas que migram para a corrente sanguínea (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Segundo Hoffbrand e Moss (2011), o saco vitelínico é o principal local de hematopoiese nas primeiras semanas da gestação, enquanto a hematopoiese definitiva se encontra em uma população de células-tronco na região AGM (aorta-gônadas-mesonefros). Durante a vida fetal, do 2º ao 7º mês, o baço e o fígado são os principais produtores de eritrócitos, granulócitos e plaquetas. A partir do 3º mês de vida pré-natal, a hematopoiese ocorre no fígado e no baço; e, a partir do 6º mês, começa a ser substituída gradualmente pela MO. As células pluripotentes do fígado colonizam a MO e se diferenciam em eritrócitos, granulócitos, linfócitos, monócitos e megacariócitos, seguindo assim durante a vida toda (HIB, 2005).

A hematopoiese tem início a partir de uma célula-tronco adulta multipotente, que gera estímulo, divisão, diferenciação e maturação. Para que esses processos aconteçam, é necessário um ambiente promissor (CARMO, 2023).

A ontogenia das células sanguíneas provém da linhagem mielóide multipotente (UFC-GEMM) que dão origem aos eritrócitos, plaquetas, granulócitos e monócitos; e da linhagem linfóide multipotente (UFC-Li) responsáveis pela produção dos linfócitos (Figura 1) (RAD; HÄGGSTRÖM, 2015).

Figura 1 - Diagrama da Hematopoiese



Fonte: RAD; HÄGGSTRÖM, 2016.

Para a regulação da hematopoiese são necessários fatores de crescimento, como por exemplo a eritropoetina (EPO), IL-3, hormônios tireoidianos e andrógenos, cujos serão produzidos em seus devidos órgãos ou tecidos, e carregados pelo plasma até chegarem na MO (LABARBA, 2021).

LINFOMAS NÃO HODGKIN

Os Linfomas Não Hodgkin (LNH) são neoplasias de origem linfóide e clonais, sendo que 85% dos linfomas são de linfócitos B, e os outros 15% são de linfócitos T ou células Natural Killer (NK). Os LNH se manifestam em forma de massa tecidual nos linfonodos, orofaringe, fígado, baço, MO, submucosa gastrointestinal e pulmão (PETROIANU; ALBERTI; ORSI; VIANA; MOURA, 2020).

De acordo com Elias e colaboradores (2008), o sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostra que, cada subtipo de linfoma é definido por

uma combinação única de achados característicos como a morfologia celular, imunofenótipo, padrão de crescimento microscópico, locais anatômicos de envolvimento avaliados por exames físicos e radiológicos, mutações genéticas, rearranjos cromossômicos/número anormal de cópias e outros achados laboratoriais (RYAN; WILCOX, 2019). A avaliação da arquitetura e heterogeneidade linfóide é essencial para a classificação do linfoma, logo, a biópsia excisional de linfonodo deve ser realizada sempre que possível para o diagnóstico primário. A classificação precisa de neoplasias linfóides permanece um desafio, e a reclassificação pode ser antecipada em aproximadamente 20% de casos após revisão especializada em hematopatologia (LAURENT et al., 2017).

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

O Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é o tipo mais comum de linfoma, com taxa estimada de 5,6 novos casos por 100.000 homens e mulheres ao ano (Jaffee et al., 2017). A idade mediana no diagnóstico é em torno dos 60 anos; 30% dos pacientes têm mais de 75 anos de idade. Embora a maioria dos pacientes não possua histórico da doença, o LDGCB pode surgir como transformação de um linfoma de células B de baixo grau subjacente, conhecido ou oculto (SEHN; SALLES, 2021). Estudos epidemiológicos apoiam que as causas que levam a doença são complexas e multifatoriais com alguns fatores de risco, como características genéticas e clínicas, desregulação imunológica, exposições virais, ambientais ou ocupacionais (CERHAN et al., 2014). Embora não seja considerado doença hereditária, estudos de associação genômica ampla identificaram múltiplos *loci* de suscetibilidade genética, implicando vias envolvidas com a função imunológica (CERHAN et al., 2014).

Caracterizado como linfoma agressivo, os pacientes tendem a apresentar doença avançada ao diagnóstico primário, com sintomas constitucionais e aumento dos linfonodos. O envolvimento extranodal é menos frequente, mas pode ocorrer em cerca de 30% dos pacientes (DUFFLES; SOUZA, 2022).

Apesar de muitos pacientes diagnosticados com LDGCB poderem alcançar a cura com o esquema quimioterápico padrão, que inclui o uso de rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP), a eficácia do tratamento pode variar significativamente, resultando em desfechos desfavoráveis para alguns pacientes, como observado por Lenz et al. em 2008. No entanto, para as recaídas e pacientes elegíveis, a quimioterapia de resgate de altas doses com transplante de célula-tronco hematopoiética autólogo, é a melhor escolha (DUFFLES; SOUZA, 2022).

EPIDEMIOLOGIA

O LNH é responsável por cerca de 90% de todos os linfomas e os restantes são referidos como Linfoma de Hodgkin. A incidência de LNH é de 5,1 por 100.000, com taxa de mortalidade de 2,5 por 100.000 em todo o mundo (SALVARO et al., 2021).

O LDGCB é o tipo mais comum de linfoma não Hodgkin a nível mundial, com taxa de incidência de 6,3% (PERRY et al., 2016). O LDGCB é mais prevalente em pacientes idosos, com idade média de 70 anos, embora também ocorra em adultos jovens e, raramente, em crianças. Verifica-se também ligeira predominância do sexo masculino. Clinicamente, a maioria dos doentes apresenta massa de crescimento rápido que envolve um ou mais gânglios linfáticos e locais extranodais (MARTINELLI et al., 2013; SWERDLOW et al., 2008). Cerca de 40% dos afetados têm doença extranodal. No entanto, qualquer órgão pode ser o local primário do LDGCB, foi observado que o trato gastrointestinal é o mais comum. Cerca de um terço dos casos apresenta sintomas como febre, perda de peso, sudorese noturna; e alguns apresentam sintomas relacionados com o envolvimento de órgãos específicos (LI; YOUNG; MEDEIROS, 2018). As dosagens de lactato desidrogenase (LDH) e beta-2-microglobulina sérica estão frequentemente elevadas acima do normal. Aproximadamente metade dos pacientes apresenta doença nos estágios I-II, enquanto a outra metade apresenta-se nos estágios III-IV. A frequência do envolvimento da medula óssea é de aproximadamente 10-20%, dependendo do estudo, e existem dois tipos de envolvimento, o concordante, tendo o envolvimento da medula óssea por LDGCB; e o discordante, envolvimento da medula óssea por linfoma de células B de baixo grau (BRUDNO et al., 2016; Yao et al., 2017).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do LDGCB é realizado a partir da biópsia excisional de um linfonodo aumentado visto no exame clínico e em exames de imagem. Isso permite que a maior quantidade de tecido seja revisada pela patologia, evitando erros de amostragem e falsos negativos, que podem acontecer com aspiração com agulha fina ou biópsia central em um ambiente de tecido linfonodal altamente heterogêneo (LIU; BARTA, 2019). O LDGCB pode envolver locais extranodais, incluindo rins, glândula adrenal, cérebro, ossos e outros tecidos moles. Requisitos cuidadosos devem ser realizados em cada paciente para obter uma biópsia que seja menos invasiva e ainda forneça tecido suficiente.

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) pode ser usada para determinar os locais da doença com o maior valor de captação padronizada e, possivelmente, a doença mais agressiva notificando o local ideal para realização da biópsia (LIU; BARTA, 2019).

Morfologicamente, o LDGCB é caracterizado por infiltração difusa de células de médio a grande porte, com nucléolos grandes e citoplasma abundante, que perturbam e apagam a arquitetura subjacente do linfonodo envolvido. As células normalmente expressam antígenos de células pan-B, incluindo CD19, CD20, CD22, CD79a e CD45. A maioria das células também expressa imunoglobulinas de superfície (REDDY et al., 2017). Aproximadamente 14% dos casos expressam CD30, o que pode indicar um prognóstico favorável (HU et al., 2013).

TRATAMENTO

A terapia de primeira linha para os casos de Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é realizada com quimioterápicos e uso de anticorpos monoclonais. A introdução do rituximabe, um anticorpo monoclonal direcionado ao CD20, ao tratamento com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP) há duas décadas, melhorou significativamente a taxa de sobrevivência e se considera um avanço crucial no tratamento do LDGCB (BARRACLOUGH; HAWKES, 2023).

Em situações em que não há resposta com a terapia R-CHOP, como em casos de recidiva, refratariedade e quimiossensibilidade, a segunda escolha é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo, que é realizada a partir da infusão das células-tronco do próprio paciente (BARRACLOUGH; HAWKES, 2023). A condição clínica deve ser favorável, apresentando bom estado funcional e estabilidade suficiente para suportar o procedimento. Embora a idade avançada não seja considerada como contraindicação, as comorbidades e a reserva fisiológica do paciente são fatores na avaliação de sua elegibilidade (KONDO, 2016; MAJHAIL, 2017). Também é importante que não haja infecções ativas ou complicações graves, como insuficiência cardíaca ou renal não controlada (BAZINET; POPRADI, 2019). Por fim, é necessário que a medula óssea do paciente possua reserva hematopoiética adequada para a coleta de CTH, além de garantir que o paciente não tenha respondido a outras terapias direcionadas (PINHO; ZHAO, 2023).

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO

As células-tronco (CT) são caracterizadas como células indiferenciadas que possuem a capacidade de autorrenovação, diferenciação e divisão indefinidamente (WILLIAMSON *et al.*, 2024).

São classificadas de acordo com a função de origem ou da capacidade de diferenciação em células-tronco embrionárias e não-embrionárias, como as células totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes (SILVA JUNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009).

As células totipotentes são capazes de se dividir e diferenciar em células de qualquer parte do organismo. Possuem alto potencial de formar estruturas embrionárias e extraembrionárias. Um exemplo de célula totipotente é o zigoto, formado após o espermatozoide fertilizar um óvulo formando assim os três folhetos germinativos e a placenta; já as células pluripotentes formarão apenas os três folhetos germinativos (HIMA BINDU; SRILATHA, 2011). Sendo assim, as células-tronco pluripotentes são de origem embrionária; formam toda a celularidade interna do blastocisto e, após o quarto dia do desenvolvimento gestacional, participam na formação dos tecidos (ROBEY, 2000). São escassas em pessoas adultas, mas ainda é possível encontrar este tipo de CT na MO, podendo dar origem ao tecido ósseo, muscular, cartilagenoso, conjuntivo e até mesmo à pele (GAGE, 2000).

As células-tronco adultas multipotentes têm capacidade de diferenciação mais restrita que as pluripotentes. Nesta classificação se enquadra as células-tronco hematopoiéticas (CTH) que podem formar células sanguíneas de várias linhagens. Após estímulos específicos, a CTH se diferencia no tipo celular oligopotente, que formará algumas das

células que conformam o sangue; já as CT unipotentes são as mais restritas de todas, pois podem formar células apenas da própria linhagem (ZAKRZEWSKI et al., 2019).

Ainda na linhagem multipotente, estão as células-tronco mesenquimais (MSCs). Além de serem multipotentes, apresentam plasticidade, sendo responsáveis pelo *turnover* e pela manutenção de todos os tecidos do organismo (CAPLAN, 2009). A multipotência se deve à sua capacidade de diferenciação em osteócitos, condrócitos, adipócitos, hepatócitos dentre outros. Além disso, podem se expandir *in vitro* em cultivos aderentes e estão fenotipicamente bem descritas, expressando CD29, CD73, CD90 e CD105, porém, são negativas para marcadores hematopoiéticos, como CD14, CD34 e CD45 (DOMINGUEZ; FIORE; MAZZOLINI, 2020).

As CTH são células imaturas, que possuem a capacidade de reconstituir a hematopoiese por completo a longo prazo. Possuem duas subpopulações, as células-tronco hematopoiéticas de vida curta (ST-HSC) e as células-tronco hematopoiéticas de vida longa (LT-HSC); as ST-HSC são originadas de divisões assimétricas da LT-HSC, resultando em células filha tanto LT-HSC como ST-HSC, e estas células filha de vida curta serão responsáveis por originar as precursoras das diferentes linhagens sanguíneas, as unidades formadoras de colônia (UFC) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013), que produzem em torno de 10 a 9 glóbulos vermelhos e 10 a 8 leucócitos por hora, além da produção de plaquetas e linfócitos (SANTOS et al., 2018; JUNIOR et al., 2009).

A UFC-GEMM é responsável por dar origem à linhagem eritrocitária, e a UFC-Li vai gerar os linfócitos T auxiliares e citotóxicos, e os linfócitos B que futuramente vão madurar e se tornar plasmócitos (ZHANG; LI, 2021).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo é realizado com as células do próprio paciente, podendo ser coletadas diretamente da medula óssea ou do sangue periférico. O TCTH autólogo é dividido em seis fases, a primeira é a fase de mobilização celular, seguido pela coleta, congelamento, condicionamento e, por fim, a infusão das CTH. Após a infusão, ocorre a última fase que é o período de recuperação hematopoiética (FISCHER, 2014). A coleta das CTH é realizada por médico hematologista e pode ser obtida a partir do sangue do cordão umbilical, punção aspirativa da medula óssea ou através do sangue periférico (SP) após o processo de mobilização das células e, posteriormente, é realizada a aférese para a captação das CTHs. A aspiração direta da medula óssea (MO) é realizada quando o paciente rejeita o estímulo com fatores de crescimento de colônias de granulócitos (G-CSF) ou quando a rede venosa não está adequada para a aférese (KONDO et al., 2021).

Entretanto, na fase de mobilização, o paciente é submetido a tratamento com G-CSF e/ou com ciclosporina, vinorelbine ou etoposide, para deslocar as CTH da MO para o SP e, por fim, serem coletadas. Quando existem chances de falha na mobilização, seja por múltiplos tratamentos ou históricos de falha, é indicado o uso de um antagonista seletivo do receptor CXCR4 de quimiocinas (KONDO et al., 2021). Após isso, vem a etapa de condicionamento, a qual o paciente é exposto a altas doses de medicação quimioterápica com o propósito de zerar a celularidade da MO. A quimioterapia é iniciada com contagem de dias em números negativos e, aumenta de modo progressivo, até a chegada do dia zero, dia da infusão. Depois do transplante, é realizada a contagem dos dias após a infusão, período em que o paciente normalmente apresenta os sinais e sintomas da pancitopenia; até que

ocorra a enxertia da CTH na MO do paciente, também chamada e "pega da medula"; porém, para que isso ocorra, depende de fatores como intercorrências relacionadas a infecções e quantidade de células infundidas. O prazo para o dia da enxertia varia entre 1 e 2 semanas, por conta da ação do G-CSF (NUNES, 2018; KONDO et al., 2021).

DISCUSSÃO

Historicamente, em 1986, em reunião realizada na cidade de Parma, na Itália, formou-se o grupo Parma, no qual várias instituições e pesquisadores fizeram um estudo preliminar com 215 pacientes na faixa de 18 a 60 anos com linfoma não-Hodgkin (LNH); destes, 163 com a doença no grau intermediário e 52 de alto grau em recidiva. Neste ensaio, foi descoberto que a quimioterapia de resgate seguida de radioterapia, quimioterapia de altas doses e transplante autólogo induziu a remissão completa em 40% dos pacientes, e taxa de mortalidade por toxicidade de apenas 10%. A partir do ensaio PARMA, concluiu-se então que o TCTH autólogo foi significativamente superior à terapia de resgate com dexametasona, citarabina e cisplatina (DHAP) (PHILIP, 1995; BALDISSERA et al., 2021).

Após esse fato, surgiram vários estudos que abordaram qual deveria ser a melhor terapia de segunda linha, e o transplante autólogo sempre foi opção, quando viável (DUFFLES; SOUZA, 2022). Portanto, a partir desses estudos, o transplante de célula tronco (TCTH) autólogo é o tratamento de escolha para pacientes com recidiva quimiossensível (BALDISSERA et al., 2021).

Outro grupo de pesquisadores realizou o Ensaio Colaborativo em Linfoma Agressivo Recidivante (CORAL), esse estudo foi colaborativo com 12 países; os pacientes com Linfoma de Grandes Células B refratários ou recidivantes foram escolhidos aleatoriamente para investigar a quimioterapia de resgate com rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (R-ICE) (KEWALRAMANI et al., 2004) ou rituximabe associado a DHAP (R-DHAP) (VELASQUEZ et al., 1988). Foi realizado um ensaio clínico de fase 3, randomizado e controlado, incluindo cerca de 200 pacientes em cada grupo. Apenas 62% dos participantes haviam recebido rituximabe como parte de seu tratamento inicial. A avaliação de resposta foi baseada em critérios de tomografia computadorizada (TC) e análise de medula óssea (MO), excluindo o uso de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) (GISSELBRECHT et al., 2010). O estudo focou em pacientes com idade mediana de 55 anos e índice prognóstico internacional ajustado à idade entre 0-1, considerados de melhor prognóstico. Todos os pacientes submetidos ao tratamento receberam transplante autólogo com o regime de condicionamento com carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano (BEAM). Não houve diferença estatística significativa entre as curvas de sobrevida dos grupos estudados; a taxa de sobrevida livre de progressão em três anos foi de 37% (IC 95%: 31-42), enquanto a sobrevida global em três anos foi de 49% (IC 95%: 43-55). Aproximadamente 50-55% dos pacientes foram submetidos ao transplante (WITZIG et al., 2008).

Hoje em dia, existem estudos que utilizam a terapia com receptores de antígenos quiméricos com linfócitos T (CAR-T). Eles demonstram resultados promissores em pacientes com LDGCB multi-refratário, porém, o papel do TCTH autólogo e da quimioterapia de

resgate está sendo reavaliado. Até que novos dados estejam disponíveis para todas as terapias de segunda linha, o autotransplante deve ser oferecido aos pacientes elegíveis (DUFFLES; SOUZA, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da hematopoiese e das células-tronco é essencial para o entendimento das doenças hematológicas e o desenvolvimento de terapias mais eficazes. O papel das células-tronco hematopoiéticas (CTH) é importante não somente na manutenção da produção de células sanguíneas, mas também como uma ferramenta terapêutica em casos de falência medular e neoplasias hematológicas, como no caso do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). Embora novas abordagens, como a terapia CAR-T, estejam emergindo como alternativas promissoras, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo ainda é eficaz para pacientes recidivantes e refratários, com estado clínico razoável, e sem resposta aos outros métodos terapêuticos, aumentando a sobrevida livre de progressão em três anos após o transplante, com taxas que variam entre 40% a 50%. Essas taxas são importantes, pois refletem o sucesso em prolongar o tempo de remissão e controle do linfoma em questão.

REFERÊNCIAS

PETROIANU, Andy; ALBERTI, Luiz Ronaldo; ORSI, Vanessa Lacerda; VIANA, Flávia Costa Teixeira; MOURA, Carolina Braga. Comparação etiopatogênica, epidemiológica e clinicoterapêutica de Linfoma Não Hodgkin e Sarcoma de Kaposi. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), Belo Horizonte, v. 33, n. 2, p. 1-4, 25 jun. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020200002e1521>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/yqHDNXjfRjv7crbzt9msxqL/?lang=en#>. Acesso em: 27 fev. 2024.

Campo, Elias, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. Steven H. Swerdlow. Vol. 2. Lyon, France: International agency for research on cancer, 2008.

RYAN, Russell James Hubbard; WILCOX, Ryan Alan. Ontogeny, Genetics, Molecular Biology, and Classification of B- and T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Hematology/Oncology Clinics Of North America, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 553-574, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2019.04.003>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216062/>. Acesso em: 11 mar. 2024.

LAURENT, Camille et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: study of patients from the french lymphopath network. Journal Of Clinical Oncology, [S.L.], v. 35, n. 18, p. 2008-2017, 20 jun. 2017. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.71.2083>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459613/>. Acesso em: 11 mar. 2024.

JAFFE, E. S. et al. Hematopathology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.

Duffles G, Souza C. Transplante em Linfoma Difuso de Grandes Células B. BJT. 2022. 25(02): e0422. https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.445_pt. Disponível em: <<https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/445/468>>. Acesso em: 18 abr. 2024.

LENZ, G. et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. N Engl J Med, v. 359, p. 2313-2323, 2008.

SALVARO, Mm; JUSTO, Md; FRASSETTO, Md; MOSENA, Lhr; ONÓFRIO, Lg; BOLENTINE, Fs; SANTOS, Jvm; JUSTO, Mtd; ROSA, Rj; PONTES, Ad. ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS INTERNAÇÕES POR LINFOMA NÃO HODGKIN NO BRASIL. Hematology, Transfusion And Cell Therapy, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 498-498, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.858>. Disponível em: <https://www.htct.com.br/en-analise-epidemiologica-das-internacoes-por-articulo-S2531137921010051>. Acesso em: 26 abr. 2024.

PERRY, Anamarija M.; DIEBOLD, J.; NATHWANI, B. N.; MACLENNAN, K. A.; MULLER-HERMELINK, H. K.; BAST, M.; BOILESEN, E.; ARMITAGE, J. O.; WEISENBURGER, D. D.. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the international non-hodgkin lymphoma classification project. Haematologica, [S.L.], v. 101, n. 10, p. 1244-1250, 27 jun. 2016. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.148809>. Disponível em: <https://haematologica.org/article/view/7851>. Acesso em: 15 maio 2024.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008.

MARTELLI, Maurizio; FERRERI, Andrés J.M.; AGOSTINELLI, Claudio; ROCCO, Alice di; PFREUNDSCHUH, Michael; PILERI, Stefano A.. Diffuse large B-cell lymphoma. Critical Reviews In Oncology/Hematology, [S.L.], v. 87, n. 2, p. 146-171, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842813000024>. Acesso em: 15 maio 2024.

YAO, Z et al. Concordant bone marrow involvement of diffuse large B-cell lymphoma represents a distinct clinical and biological entity in the era of immunotherapy. Leukemia, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 353-363, 12 jul. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.222>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu2017222>. Acesso em: 15 maio 2024.

BRUDNO, Jennifer; TADMOR, Tamar; PITTALUGA, Stefania; NICOLAE, Alina; POLLIACK, Aaron; DUNLEAVY, Kieron. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. Blood, [S.L.], v. 127, n. 8, p. 965-970, 25 fev. 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-06-651968>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649712030416X>. Acesso em: 16 maio 2024.

LI, Shaoying; YOUNG, Ken H.; MEDEIROS, L. Jeffrey. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 74-87, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.006>.

CERHAN, James R.; KRICKER, A.; PALTIEL, O.; FLOWERS, C. R.; WANG, S. S.; MONNEREAU, A.; BLAIR, A.; MASO, L. D.; KANE, E. V.; NIETERS, A. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: the interlymph non-hodgkin lymphoma subtypes project. Jnci Monographs, [S.L.], v. 2014, n. 48, p. 15-25, 1 ago. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu010>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2014/48/15/941925>. Acesso em: 02 jul. 2024.

CERHAN, James R.; BERNDT, Sonja I; VIJAI, Joseph; GHESQUIÈRES, Hervé; MCKAY, James; WANG, Sophia s; WANG, Zhaoming; YEAGER, Meredith; CONDE, Lucia; BAKKER, Paul I W de. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. Nature Genetics, [S.L.], v. 46, n. 11, p. 1233-1238, 28 set. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3105>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng.3105>. Acesso em: 02 jul. 2024.

SEHN, Laurie H.; SALLES, Gilles. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New England Journal Of Medicine, [S.L.], v. 384, n. 9, p. 842-858, 4 mar. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra2027612>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2027612>. Acesso em: 02 jul. 2024.

REDDY, Anupama et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma. Cell, [S.L.], v. 171, n. 2, p. 481-494, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.027>. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(17\)31121-2](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(17)31121-2). Acesso em: 26 ago. 2024.

HU, Shimin et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the international dlblcl rituximab-chop consortium program study. Blood, [S.L.], v. 121, n. 14, p. 2715-2724, 4 abr. 2013. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-10-461848>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/121/14/2715/31153/CD30-expression-defines-a-novel-subgroup-of>. Acesso em: 26 ago. 2024.

LIU, Yang; BARTA, Stefan Klaus. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. American Journal Of Hematology, [S.L.], v. 94, n. 5, p. 604-616, 4 abr. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25460>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25460>. Acesso em: 26 ago. 2024.

PHILIP, Thierry et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. New England Journal Of Medicine, [S.L.], v. 333, n. 23, p. 1540-1545, 7 dez. 1995. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199512073332305>.

BALDISSERA, Renata et al. Diretrizes para Transplante de Células Tronco Hematopoieticas em Linfomas Não-Hodgkin. Disponível em: https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2021/07/12_TCTH-Linfoma-Nao-Hodgkin.pdf. Acesso em: 28 Ago. 2024.

GISSELBRECHT, Christian; GLASS, Bertram; MOUNIER, Nicolas; GILL, Devinder Singh; LINCH, David C.; TRNENY, Marek; BOSLY, Andre; KETTERER, Nicolas; SHPILBERG, Ofer;

HAGBERG, Hans. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 28, n. 27, p. 4184-4190, 20 set. 2010. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.28.1618>. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.1618>. Acesso em: 29 ago. 2024.

WITZIG, Thomas E.; GEYER, Susan M.; KURTIN, Paul J.; COLGAN, Joseph P.; INWARDS, David J.; MICALLEF, Ivana N. M.; LAPLANT, Betsy R.; MICHALAK, John C.; SALIM, Muhammad; DALTON, Robert J. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase ii trial in the north central cancer treatment group. *Leukemia & Lymphoma*, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 1074-1080, jan. 2008. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10428190801993470>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905358/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

KEWALRAMANI, Tarun; ZELENETZ, Andrew D.; NIMER, Stephen D.; PORTLOCK, Carol; STRAUS, David; NOY, Ariela; O'CONNOR, Owen; FILIPPA, Daniel A.; TERUYA-FELDSTEIN, Julie; GENCARELLI, Alison. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, [S.L.], v. 103, n. 10, p. 3684-3688, 15 maio 2004. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-11-3911>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/103/10/3684/17637/Rituximab-and-ICE-as-second-line-therapy-before>. Acesso em: 04 set. 2024.

VELASQUEZ, Ws; CABANILLAS, F; SALVADOR, P; MCLAUGHLIN, P; FRIDRIK, M; TUCKER, S; JAGANNATH, S; HAGEMMEISTER, Fb; REDMAN, Jr; SWAN, F. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 117-122, 1 jan. 1988. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v71.1.117.117>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/71/1/117/165769/Effective-salvage-therapy-for-lymphoma-with>. Acesso em: 04 set. 2024.

DOS SANTOS, José Victor. INFUSÃO DE CÉLULAS -TRONCO HEMATOPOIÉTICAS PELO ENFERMEIRO: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA. Santa Maria, RS. 2023. Disponível em:

https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/28923/TCCE_RMIGAHSPS_2023_%20SANTOS_JOSE.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 06 ago. 2024.

NUNES, S. S. Cuidado Ecossistêmico de Enfermagem ao Usuário de Transplante de Medula Óssea. 2018. 248 p. Tese (Enfermagem) — Universidade Federal do Rio Grande.

KONDO, A. T. et al. Transfusional Support In HSCT. *JBMTCT*, v. 2, n. 1, p. 235 – 244, 2021. Disponível em: <https://www.jbmtct.com:br/seer/index.php/jbmtct/article/view/PDF>. Acesso em: 09 ago. 2024.

CARMO, Rafael Lourenço do. **Hematopoiese**. 2023. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/hematopoiese>. Acesso em: 08 out. 2024.

LABARBA, Arthur. A IMPORTÂNCIA DA HEMATOPOESE NA REGULAÇÃO DA HOMEOSTASE: uma revisão bibliográfica. In: SIMPÓSIO DAS ESPECIALIDADES E CIÊNCIAS MÉDICAS, 1., 2021, Goiânia. **Anais [...]**. Goiânia: Liga Acadêmica de

Hematologia, 2021. p. 1-4. Disponível em: <https://www.unifan.edu.br/unifan/aparecida/wp-content/uploads/sites/2/2022/02/A-IMPORTANCIA-DA-HEMAT>. Acesso em: 08 out. 2024.

Imagem 1 - Hematopoiese Simplificada. A. Rad and M. Häggström. CC-BY-SA 3.0 license.

Williamson *et al.* Discovery of an embryonically derived bipotent population of endothelial-macrophage progenitor cells in postnatal aorta. *Nat Commun* 15, 7097 (2024). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-51637-7>. Acesso em: 08 out. 2024.

HIMA BINDU, A; SRILATHA, B. Potency of Various Types of Stem Cells and Their Transplantation. Walsh Medical Media, 2011. Disponível em: <<https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/potency-of-various-types-of-stem-cells-and-their-transplantation-2157-7633.1000115.pdf>>. Acesso em: 08 out. 2024.

ZHANG, Chenyong; LI, Chunhe. Revealing the mechanism of lymphoid and myeloid cell differentiation and transdifferentiation through landscape quantification. **Physical Review Research**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-14, 26 fev. 2021. American Physical Society (APS). <http://dx.doi.org/10.1103/physrevresearch.3.013186>. Disponível em: <https://journals.aps.org/prresearch/abstract/10.1103/PhysRevResearch.3.013186>. Acesso em: 08 out. 2024.

BARCA, Eva Gonzalez. Developing New Strategies for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 12, n. 23, p. 1-12, 28 nov. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12237376>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10707233/pdf/jcm-12-07376.pdf>. Acesso em: 14 out. 2024.

JOHNSON, P. Connor; YI, Alisha; HORICK, Nora; AMONOO, Hermioni L.; NEWCOMB, Richard A.; LAVOIE, Mitchell W.; RICE, Julia; REYNOLDS, Matthew J.; RITCHIE, Christine S.; NIPP, Ryan D.. Clinical Outcomes, Treatment Toxicity, and Health Care Utilization in Older Adults with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. **The Oncologist**, [S.L.], v. 26, n. 11, p. 965-973, 12 ago. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13915>. Disponível em: <https://academic.oup.com/oncolo/article/26/11/965/6508784?login=false>. Acesso em: 14 out. 2024.

MAJHAIL, Navneet S.. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. **Hematology/Oncology And Stem Cell Therapy**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 220-227, dez. 2017. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre - DIGITAL COMMONS JOURNALS. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387617300456>. Acesso em: 14 out. 2024

KONDO, Eisei. Criteria for Eligibility in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Lymphoma. **Journal Of Clinical And Experimental Hematopathology**, Okayama, v. 56, n. 2, p. 100-108, 05 jun. 2016. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jslrt/56/2/56_100/_pdf/-char/ja. Acesso em: 14 out. 2024.

BAZINET, A.; POPRADI, G.. A General Practitioner's Guide to Hematopoietic Stem-cell Transplantation. **Current Oncology**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 187-191, 1 jun. 2019. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3747/co.26.5033>. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588058/>. Acesso em: 15 out. 2024.
PINHO, Sandra; ZHAO, Meng. Hematopoietic Stem Cells and Their Bone Marrow Niches. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [S.L.], p. 17-28, 21 fev. 2023. Springer Nature Singapore. http://dx.doi.org/10.1007/978-981-99-7471-9_2. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10881178/>. Acesso em: 15 out. 2024.

BUENO, João Victor de Moraes; BUENO, Ana Carolina de Moraes; MORAES FILHO, Paulo Eduardo Macedo de; COSTA, Luiz Eduardo Araújo; COSTA, João Vitor Araújo; ALMEIDA, Pedro Paulo Augusto Carvalho de; NEVES, Pedro Henrique Gonçalves; ROCHA, Karine Vieira da; ENDELICH, Nathalia Ramos; CARVALHEDO, Fernanda da Costa Barros Teixeira. O DIAGNÓSTICO PRECOCE EM PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA DE HODGKIN E NÃO HODGKIN: uma revisão de literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 1035-1045, 31 maio 2023. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. <http://dx.doi.org/10.51891/rease.v9i5.9846>. Disponível em:
<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/9846/3826>. Acesso em: 28 out. 2024.

BORGES, Go; PAULA, Hi; MATTOS, Phn; BITENCOURT, Ca; AGUIAR, Mep; DIOS, Tf; GALVÃO, Mo; CASTRO, Cedr; FERREIRA, Fsb; XAVIER, Fd. LINFOMA GRAY ZONE RECAÍDO COMO LINFOMA DE HODGKIN. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 44, p. 633-634, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1088>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137922012032>. Acesso em: 28 out. 2024.

LIMA, Rc; BRASIL, Sab. ANÁLISE DA VALIDAÇÃO DO ESCORE PROGNÓSTICO MALT-IPI PARA OS PACIENTES COM LINFOMA MALT OCULAR E DE ANEXO OCULAR DIAGNOSTICADOS NA SANTA CASA DE SÃO PAULO, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2009 A DEZEMBRO DE 2018. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 44, p. 126-127, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.213>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137922003285?via%3Dihub>. Acesso em: 28 out. 2024.

LINS, Lc; MEDEIROS, Wm; SOUZA, Fmn; BARROS, Dd; MEDEIROS, Wm; CASAS, Gc; REIS, Fm; OLIVEIRA, Jmc; SILVA, Vsa; MIRANDA, Nba. RELAÇÃO ENTRE CASOS DE INFECÇÃO POR HIV E LINFOMA NÃO HODGKIN NA BAHIA UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO PERÍODO DE 2012 A 2022. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 44, p. 111-111, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.186>. Disponível em: <https://www.htct.com.br/pt-pdf-S2531137922003017>. Acesso em: 28 out. 2024.

BARRACLOUGH, Allison; HAWKES, Eliza A.. Antibody and immunotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. **Seminars In Hematology**, [S.L.], v. 60, n. 5, p. 338-345, nov. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2023.11.001>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0037196323000884#bib0003>. Acesso em: 28 out. 2024.