Volume 23 Issue 22
Originally issued as F5



Global Journal of Medical Research: F
Diseases
Volume 23 Issue 5 Version 1.0 Year 2023
Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal
Publisher: Global Journals
Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

# One Step to a Cure: Outcomes of Experimental Treatments for Non-Hodgkin's Lymphomas, A Systematic Review

By Gilberto A. Neto & Maria L. Cascudo

*Abstract-* Non-Hodgkins lymphomas are malignant lymphatic tumors, mainly affecting B cells. Generally occur in children and young adults with different forms of treatment, however most treatments are accompanied by tumoral relapse. Recently, many researches have been made to identify the best treatment with positive long-term outcomes. In that regard, CAR-T cell treatment has been recognized for its accessibility and effect, it utilizes T cells with chimeric antigen receptors, facilitating cancerous cells detection after non-response to the regular R-CHOP treatment. As data-base 26 research papers were found, with 23 of them being utilized.

*Keywords:* *non-hodgkins lymphoma, treatment, CAR-T.*

*GJMR-F Classification:* *LCC: RC271.L9, NLM: WH 525*



*Strictly as per the compliance and regulations of:*



© 2023. Gilberto A. Neto & Maria L. Cascudo. This research/review article is distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). You must give appropriate credit to authors and reference this article if parts of the article are reproduced in any manner. Applicable licensing terms are at https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.

# One Step to a Cure: Outcomes of Experimental Treatments for Non-Hodgkin's Lymphomas, A Systematic Review

## Um Passo Para a Cura: Resultado De Tratamentos Experimentais De Linfomas Não-Hodgkin, Uma Revisão Sistemática

Gilberto A. Neto [α] & Maria L. Cascudo [σ]

*Abstract-* **Linfomas não hodgkins são tumores malignos do sistema linfático, acometendo principalmente linfócitos B. Geralmente ocorrem em crianças e jovens, possuem diversas formas de tratamento, entretanto a maioria das formas utilizadas apresentam uma alta recidiva tumoral. Dessa forma, diversas pesquisas procuram novos tratamentos com resultados positivos a longo prazo. Entre os tratamentos expostos um se destacou pela facilidade e efetividade, o tratamento utiliza Linfócitos T com receptores de antígenos quiméricos facilitando a detecção de células tumorais, atualmente utilizado quando não há resposta ao tratamento quimioterápico(R-CHOP). Como fonte de dados foram encontrados 26 artigos, dos quais 23 foram utilizados.**

*Palavras-chave: linfoma não-hodgkins, tratamento, CAR-T.*

*Abstract-* **Non-Hodgkins lymphomas are malignant lymphatic tumors, mainly affecting B cells. Generally occur in children and young adults with different forms of treatment, however most treatments are accompanied by tumoral relapse. Recently, many researches have been made to identify the best treatment with positive long-term outcomes. In that regard, CAR-T cell treatment has been recognized for its accessibility and effect, it utilizes T cells with chimeric antigen receptors, facilitating cancerous cells detection after non-response to the regular R-CHOP treatment. As data-base 26 research papers were found, with 23 of them being utilized.**

*Keywords: non-hodgkins lymphoma, treatment, CAR-T.*

## I. Introdução

Os linfomas não hodgkin são um grupo de tumores malignos que caracterizam 90% dos linfomas conhecidos. Nesse viés, eles podem comprometer linfócitos B, linfócitos T ou linfócitos NK, sendo divididos também por essas mesmas células. (24,25)

A presença desse tipo de tumor está ligado a diversos fatores, como estados de imunossupressão, infecções por vírus (Vírus Epstein-Barr (EBV), Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV-1), Vírus da Hepatite C (VHC), etc), tabagismo, etilismo, ingestão excessiva de carne vermelha e gordura, obesidade, além de fatores genéticos, principalmente as mutações que ocorrem com as proteínas de HLA, situadas no cromossomo 6 (24)

Sendo marcado principalmente pela presença de linfadenopatia, sua sintomatologia varia dependendo se o linfoma se encaixa em agressivo ou indolente. Nesse viés, seu estadiamento é feito pela classificação de Ann Arbor e em sua avaliação utilizamos ressonância magnética, tomografia computadorizada e biópsia (25)

Quando pensamos em tratamento, vários tratamentos já vem sendo testados e utilizados, como agentes monoclonais e imunomoduladores, contudo, a terapia com células CAR-T vem se destacando cada vez mais no cenário (2, 19)

*Inglês*

Non-Hodgkin lymphomas are a group of malignant tumors that account for 90% of known lymphomas. In this context, they can affect B lymphocytes, T lymphocytes, or natural killer (NK) cells, and are also divided based on these same cells. (24,25)

The presence of this type of tumor is associated with various factors, such as immunosuppression, viral infections (Epstein-Barr virus (EBV), Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), Hepatitis C virus (HCV), etc.), smoking, alcohol consumption, excessive intake of red meat and fat, obesity, as well as genetic factors, particularly mutations that occur in HLA proteins located on chromosome 6. (24)

Marked mainly by the presence of lymphadenopathy, its symptoms vary depending on whether the lymphoma is aggressive or indolent. In this regard, staging is performed using the Ann Arbor classification, and magnetic resonance imaging, computed tomography, and biopsy are used for evaluation. (25)

When it comes to treatment, various methods have been tested and used, such as monoclonal antibodies and immunomodulators. However, CAR-T cell therapy has been increasingly prominent in the field. (2, 19)

*Author: e-mail: gilperesneto@gmail.com*



© 2023 Global Journals

## II. Funcionamento de Células CAR-T

Atualmente, para o tratamento de Linfomas Não-Hodgkins têm sido utilizados Receptores de Antígenos Quiméricos de Linfócitos T(CAR-T) por apresentarem resultados positivos com redução tumoral, as moléculas CAR permitem que os linfócitos identifiquem as células tumorais independente do antígeno leucocitário e as destroem(2).

A molécula CAR possui uma estrutura semelhante a anticorpos monoclonais para identificação de antígenos específicos. A quarta e última geração da molécula CAR, além de possuir, sinais de ativação e duração do período proliferativo, garantindo o efeito de lise tumoral já presentes na terceira geração. Também contam com uma expressão transgênica que possibilita a síntese e modulação de citocinas irrestritas por antígeno(TRUCK) para destruição de células tumorais e normais próximas aos tumores (2, 23).

No contexto do tratamento de Linfomas Não-Hodgkins, o principal alvo das células CAR-T são os marcadores de membrana CD19, presentes nas células B, dessa forma, são efetivos no tratamento de linfomas agressivos de Linfócitos B, apresentando remissão completa em 54% dos casos e parcial 28%.(2)

*English*

Currently, for the treatment of Non-Hodgkin lymphomas, Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapies have been used due to their positive results in tumor reduction. CAR molecules allow lymphocytes to identify tumor cells independently of leukocyte antigens and destroy them. (2)

The CAR molecule has a structure similar to monoclonal antibodies for the identification of specific antigens. The fourth and latest generation of CAR molecules, in addition to having activation signals and duration of the proliferative period, ensures the effect of tumor lysis already present in the third generation. They also have transgenic expression that enables the synthesis and modulation of antigen-unrestricted cytokines (TRUCK) for the destruction of tumor cells and normal cells near the tumors. (2, 23)

In the context of Non-Hodgkin lymphoma treatment, the primary target of CAR-T cells is the CD19 membrane marker present in B cells. Therefore, they are effective in the treatment of aggressive B-cell lymphomas, achieving complete remission in 54% of cases and partial remission in 28%. (2)

## III. Eficácia do Tratamento

Para que o tratamento possua resultados positivos, é importante analisar a situação do paciente, assim como os resultados de tratamentos convencionais. Pois tratamentos com células CAR-T possuem altíssimas chances de gerarem efeitos colaterais, principalmente pela produção exacerbada de citocinas geradoras de lise celular independente de antígeno, podendo gerar dano tecidual sistêmico, além do elevado valor para utilização de células CAR-T.(23)

Dessa forma, linfomas com pior prognóstico, ou que não apresentaram uma resposta esperada ao tratamento quimioterápico habitual como R-CHOP se beneficiariam da utilização de células CAR-T se utilizados sob monitoramento profissional.

A utilização de células CAR-T é uma alternativa com efeito curativo importante, mesmo para diferentes tipos de linfomas mais variados, mas para mantê-lo como essa ferramenta importante no combate a Linfomas Não-Hodgkins é importante monitorar seus efeitos e, principalmente as respostas desenvolvidas pelas células tumorais.

*English*

For the treatment to have positive results, it is important to analyze the patient's situation as well as the results of conventional treatments. CAR-T cell therapies have a high chance of causing side effects, mainly due to the excessive production of cytokines that induce cell lysis independent of antigens, which can lead to systemic tissue damage, in addition to the high cost of CAR-T cell therapy. (23)

Therefore, lymphomas with a worse prognosis or those that did not respond as expected to conventional chemotherapy treatments like R-CHOP would benefit from the use of CAR-T cells if used under professional monitoring.

The use of CAR-T cells is an important curative alternative, even for different types of diverse lymphomas. However, to maintain it as an important tool in the fight against Non-Hodgkin lymphomas, it is important to monitor its effects and, most importantly, the responses developed by the tumor cells.

## IV. Resistência ao Tratamento

Sob o contexto evolucionário, é importante regular a utilização do tratamento com células CAR-T, almejando evitar o desenvolvimento de uma resistência tumoral ao fator anticorpo do CAR, o qual poderia inutilizar o tratamento com estas células.(23)

Assim como uma molécula viral, um fator de acelerada reprodução celular possui tendências a mutações, assim, uma mutação aleatória que dificultasse o contato entre células CAR e as células tumorais, ou desenvolvimento de outro mecanismo de sobrevivência celular prolongada, poderia dificultar os tratamentos por diferentes mecanismos e inutilizar as células CAR-T, abalando a estrutura e meios de tratamento de diferentes neoplasias.

Originalmente, o tratamento com receptores CAR era utilizado para leucemias variadas, mas com o desenvolvimento das diferentes gerações de moléculas CAR, almejando torná-lo cada vez mais efetivo. Entretanto, as células tumorais também podem evoluir,



© 2023 Global Journals

desenvolvendo resistências variadas, que poderiam inutilizar anos de pesquisa. Portanto, levando em consideração os riscos, é essencial que o tratamento seja monitorado e utilizado quando viável, e estritamente necessário.

*English*

Under the evolutionary context, it is important to regulate the use of CAR-T cell therapy in order to prevent the development of tumor resistance to the CAR antibody factor, which could render the treatment with these cells ineffective. (23)

Similar to a viral molecule, a factor that promotes accelerated cell reproduction tends to mutate. Therefore, a random mutation that hinders the interaction between CAR cells and tumor cells, or the development of another mechanism for prolonged cell survival, could make the treatment more challenging through different mechanisms and render CAR-T cells useless, undermining the structure and means of treating various neoplasms.

Originally, CAR receptor therapy was used for various leukemias, but with the development of different generations of CAR molecules, the goal was to make it increasingly effective. However, tumor cells can also evolve and develop various forms of resistance, which could nullify years of research. Therefore, considering the risks involved, it is essential that the treatment be monitored and used when viable and strictly necessary.

## V. Toxicidade

O tratamento com células CAR-T vem demonstrando toxicidade importante, sendo as principais consequências a síndrome de tempestade de citocinas (STC) e a neurotoxicidade (NT). Esses fatores vem se comportando como barreiras para esse tipo de tratamento (5,13, 23).

A STC é causada por um grande aumento de células CAR-T no indivíduo e sua posterior ativação, que leva a uma consequente liberação de citocinas, gerando uma resposta inflamatória sistêmica. Entre seus sintomas estão presentes hipertermia, rebaixamento de estado geral e fadiga, podendo evoluir com hipotensão, insuficiência respiratória e lesão de órgãos alvo (13,23).

Em relação a NT, os mecanismos fisiopatológicos da mesma não são muito bem conhecidos, entretanto tem se mostrado relacionado a condições neurológicas pré-existentes, pacientes jovens, uso de fludarabina para possível linfodepleção e aumento da dose do tratamento com células CAR. Foi evidenciado também sua ligação com a própria STC, pois é necessário o pré-estabelecimento da inflamação sistêmica para a manifestação da NT. Nesse viés, encefalopatia, ataxia, convulsões, letargia, psicose, afasia, estupor podem ser vistos como sinais de uma toxicidade estabelecida. Ademais, no SNC podem estar presentes disfunções da barreira hematoencefálica, necrose vascular, microtrombos, micro hemorragias, edema e inflamação. Contudo, a maioria dos casos pode ser revertida com medicação, como Anakinra, Defibrotida e anticorpos anti-GM-CSF (13, 23).

*English*

Treatment with CAR-T cells has demonstrated significant toxicity, with the main consequences being cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity (NT). These factors have been acting as barriers to this type of treatment. (5, 13, 23)

CRS is caused by a large increase in CAR-T cells in the individual and their subsequent activation, leading to the release of cytokines and resulting in a systemic inflammatory response. Symptoms of CRS include fever, decreased general well-being, and fatigue, which can progress to hypotension, respiratory failure, and organ damage. (13, 23)

Regarding NT, the underlying pathophysiological mechanisms are not well understood. However, it has been shown to be associated with pre-existing neurological conditions, young patients, the use of fludarabine for possible lymphodepletion, and higher CAR-T cell doses. NT has also been linked to CRS itself, as the establishment of systemic inflammation is necessary for NT to manifest. In this regard, encephalopathy, ataxia, seizures, lethargy, psychosis, aphasia, and stupor can be seen as signs of established toxicity. In addition, dysfunctions of the blood-brain barrier, vascular necrosis, microthrombi, microhemorrhages, edema, and inflammation may occur in the central nervous system. However, the majority of cases can be reversed with medication, such as Anakinra, Defibrotide, and anti-GM-CSF antibodies. (13, 23)

## References Références Referencias


1. Denlinger N, Bond D, Jaglowski S. CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma. Curr Probl Cancer. 2022 Feb; 46(1): 100826. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2021.100826. Epub 2021 Dec 25. PMID: 35012754; PMCID: PMC9284423.
2. Marofi F, Rahman HS, Achmad MH, Sergeevna KN, Suksatan W, Abdelbasset WK, Mikhailova MV, Shomali N, Yazdanifar M, Hassanzadeh A, Ahmadi M, Motavalli R, Pathak Y, Izadi S, Jarahian M. A Deep Insight Into CAR-T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: Application, Opportunities, and Future Directions. Front Immunol. 2021 Jun 23; 12: 681984. doi: 10.3389/fimmu.2021.681984. PMID: 34248965; PMCID: PMC8261235.
3. Siddiqi T, Wang X, Blanchard MS, Wagner JR, Popplewell LL, Budde LE, Stiller TL, Clark MC, Lim L, Vyas V, Brown CE, Forman SJ. CD19-directed CAR T-cell therapy for treatment of primary CNS lymphoma. Blood Adv. 2021 Oct 26; 5(20): 4059-




© 2023 Global Journals

4063. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004106. PMID: 34492703; PMCID: PMC8945630.
4. Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, Voutsinas JM, Wu Q, Gooley T, Li D, Cherian S, Chen X, Pender BS, Hawkins RM, Vakil A, Steinmetz RN, Acharya UH, Cassaday RD, Chapuis AG, Dhawale TM, Hendrie PC, Kiem HP, Lynch RC, Ramos J, Shadman M, Till BG, Riddell SR, Maloney DG, Turtle CJ. The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells. Blood. 2019 Apr 25; 133(17): 1876-1887. doi: 10.1182/blood-2018-11-887067. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30782611; PMCID: PMC6484391.
5. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. Br J Haematol. 2019 Jun; 185(6): 1021-1042. doi: 10.1111/bjh.15764. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30729513; PMCID: PMC6897376.
6. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. Haematologica. 2007 Sep; 92(9): 1230-7. doi: 10.3324/haematol.11097. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17666365.
7. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2005 Aug; 80(8): 1087-97. doi: 10.4065/80.8.1087. PMID: 16092591.
8. Reagan PM, Friedberg JW. Advancing radioimmunotherapy and its future role in non-Hodgkin lymphoma. Future Oncol. 2015; 11(10): 1543-53. doi: 10.2217/fon.15.1. PMID: 25963431.
9. Hunter BD, Chen YB, Jacobson CA. Allogeneic Stem Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2019 Aug; 33(4): 687-705. doi: 10.1016/j.hoc.2019.03.005. Epub 2019 May 10. PMID: 31229163.
10. Silverman DH, Delpassand ES, Torabi F, Goy A, McLaughlin P, Murray JL. Radiolabeled antibody therapy in non-Hodgkins lymphoma: radiation protection, isotope comparisons and quality of life issues. Cancer Treat Rev. 2004 Apr; 30(2): 165-72. doi: 10.1016/j.ctrv.2003.07.006. PMID: 15023434.
11. Lugtenburg PJ, Lyon AR, Marks R, Luminari S. Treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma in frail patients: cardiac comorbidities and advanced age. Future Oncol. 2019 Apr; 15(11): 1197-1205. doi: 10.2217/fon-2019-0019. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30730219.
12. Al-Juhaishi T, Ahmed S. CAR-T in B-Cell Lymphomas: The Past, Present, and Future. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Apr; 22(4):e261-e268. doi: 10.1016/j.clml.2021.10.003. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34782260.
13. Hunter BD, Rogalski M, Jacobson CA. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas: efficacy, toxicity, and comparative chimeric antigen receptor products. Expert Opin Biol Ther. 2019 Nov; 19(11): 1157-1164. doi: 10.1080/14712598.2019.1644316. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31342797.
14. Copelan EA. CAR T-Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma Patients. Oncology (Williston Park). 2019 Feb 15; 33(2): 73-4, 77. PMID: 30784033.
15. Chu Y, Gardenswartz A, Termuhlen AM, Cairo MS. Advances in cellular and humoral immunotherapy - implications for the treatment of poor risk childhood, adolescent, and young adult B-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2019 Jun; 185(6): 1055-1070. doi: 10.1111/bjh.15753. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30613939; PMCID: PMC6555680.
16. Imber BS, Yahalom J. Radiotherapy for Non-Hodgkin Lymphomas. Cancer J. 2020 May/Jun; 26(3): 217-230. doi: 10.1097/PPO.0000000000000453. PMID: 32496455; PMCID: PMC8436835.
17. Strati P, Patel S, Nastoupil L, Fanale MA, Bollard CM, Lin AY, Gordon LI. Beyond Chemotherapy: Checkpoint Inhibition and Cell-Based Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23; 38: 592-603. doi: 10.1200/EDBK_200549. PMID: 30231316.
18. Messéant O, Houot R. CAR-T cells dans les lymphomes: actualités récentes [CAR-T cells in lymphomas: Current and evolving role]. Bull Cancer. 2021 Oct; 108(10S): S28-S39. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2021.04.022. PMID: 34920805.
19. Klener P, Klanova M. Drug Resistance in Non-Hodgkin Lymphomas. Int J Mol Sci. 2020 Mar 18; 21(6): 2081. doi: 10.3390/ijms21062081. PMID: 32197371; PMCID: PMC7139754.
20. Hauke RJ, Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin lymphoma. Curr Opin Oncol. 2000 Sep; 12(5): 412-8. doi: 10.1097/00001622-200009000-00005. Erratum in: Curr Opin Oncol 2000 Nov; 12(6): 598. PMID: 10975547.
21. McDaniel KD, Chakrabarty S, Parsons L, MacCuaig WM, McNally LR. Multimodal Tracking of Theranostic Nanoparticles with CAR T Immunotherapy for Non-Hodgkin Lymphoma. Radiol Imaging Cancer. 2022 Jul; 4(4): e229015. doi: 10.1148/rycan.229015. PMID: 35866889; PMCID: PMC9358486.
22. Nademanee A. Transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Expert Rev Hematol. 2009 Aug; 2(4): 425-42. doi: 10.1586/ehm.09.24. PMID: 21082947.
23. Huang Z, Chavda VP, Bezbaruah R, Dhamne H, Yang DH, Zhao HB. CAR T-Cell therapy for the management of mantle cell lymphoma. Mol Cancer. 2023 Mar 31; 22(1): 67. doi: 10.1186/s12943-023-01755-5. PMID: 37004047; PMCID: PMC10064560.



© 2023 Global Journals