

Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária

Immunotherapy with CAR-T cells as a new treatment perspective for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia

Simone Aparecida de Almeida¹, Anna Luisa Moreira Melo², Luiza Storch Carvalho², Marcella Mota Constante², Marcelo Augusto Araújo Assunção³

RESUMO

Introdução: O tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) atualmente baseia-se em quimioterapia e/ou transplante de células tronco hematopoiéticas; entretanto, uma nova terapia vem se tornando promissora: a imunoterapia com células T modificadas geneticamente que expressam um receptor de antígeno quimérico (CAR-T) visando antígenos específicos presente em blastos de LLA, gerando resultados promissores em crianças e adultos com doença recidivada e refratária (r/r). **Objetivo:** Discorrer sobre a LLA e descrever a imunoterapia com CAR-T, como inovação terapêutica no tratamento da LLA de linhagem B. **Método:** Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio de publicações indexadas nas bases de dados Scielo e Pubmed, utilizando os descritores: leucemia linfoblástica aguda de células B; células CAR-T; receptores de antígeno quimérico, recidivados/refratários; imunoterapia. **Resultados:** As altas taxas de remissão completa (42% até 100%) e parcial (28,5%) da LLA (r/r) tratadas com CAR-T, possibilitam um aumento considerável da sobrevida geral comparado a outros tratamentos convencionais. Efeitos desfavoráveis, tais como síndrome da liberação de citocinas (CRS) (0 até 90%) e neurotoxicidade (NT) (0 até 29%) podem ser vistos, sendo manejáveis, não prejudicando o desfecho do tratamento. **Conclusão:** A LLA é uma doença grave, de difícil tratamento e prognóstico reservado. A imunoterapia vem se mostrando promissora à essa enfermidade, principalmente em casos de doença r/r se mostrando uma ferramenta poderosa que permite o foco específico de células malignas por meio de engenharia de células T.

Palavras-chave: Leucemia Linfoblástica Aguda, Células CAR-T, Imunoterapia.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is currently based on chemotherapy and/or hematopoietic stem cell transplantation; however, a new therapy is becoming promising: immunotherapy with genetically modified T cells that express a chimeric antigen receptor (CAR-T) targeting specific antigens present on ALL blasts, reaching promising results in children and adults with relapsed and refractory disease (r/r). **Objective:** To discuss ALL and describe immunotherapy with CAR-T as a therapeutic innovation in the treatment of B-lineage ALL. **Method:** A literature review was carried out through publications indexed in the Scielo and Pubmed databases, using the following descriptors: B-cell acute lymphoblastic leukemia; CAR-T cells; chimeric antigen receptors, relapsed/refractory; immunotherapy. **Results:** The high rates of complete (42% to 100%) and partial remission (28.5%) of ALL (r/r) treated with CAR-T allows a considerable increase in overall survival compared to other conventional treatments. Unfavorable effects such as cytokine release syndrome (CRS) (0 to 90%) and neurotoxicity (NT) (0 to 29%) can be seen, being manageable, not impairing the treatment outcome. **Conclusion:** ALL is a serious disease, with a difficult treatment and poor prognosis. Immunotherapy has shown benefits for this disease, especially in cases of r/r ALL, showing itself to be a powerful tool that allows the specific focus of malignant cells through T cell engineering.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, CAR-T Cells, Immunotherapy.

¹ Doutorado em Patologia pela Universidade Federal de Minas Gerais – Minas Gerais, Brasil.

² Acadêmica de medicina. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – Minas Gerais, Brasil.

³ Médico Hematologista e Hemoterapeuta. Departamento de Medicina - Universidade Federal de Lavras – Minas Gerais, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Angélica Nogueira Rodrigues

Autor Correspondente:

Simone Aparecida de Almeida

E-mail: si.almeida19@gmail.com

Conflito de Interesse:

Não há.

Recebido em: 06/07/2020.

Aprovado em: 08/08/2021.

Data de Publicação: 23/09/2021.

DOI: 10.5935/2238-3182.20210052

INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia que acomete células hematológicas, levando à disfunção de precursores linfoides e consequente proliferação clonal desordenada. A doença pode acometer linhagens linfocitárias distintas, sendo elas do tipo T ou B, sendo que apenas 15% dos casos de LLA correspondem à linhagem dos linfócitos T, enquanto 85% dos casos acomete a linhagem B¹.

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres. O risco de desenvolver leucemia linfóide aguda é maior em crianças de até 5 anos. Após essa idade, o risco declina lentamente até a faixa dos 20 anos, começando a aumentar lentamente após os 50 anos. A maioria dos casos de LLA ocorre em crianças, mas a maioria das mortes pela doença ocorre em adultos. Isso acontece devido às diferenças da própria doença nas distintas faixas etárias, assim como o tipo de tratamento: o organismo das crianças pode lidar melhor do que o dos adultos com um tratamento mais agressivo ou combinações terapêuticas diferentes^{2,3}.

As manifestações clínicas são derivadas da substituição do tecido medular normal por células blásticas linfoides, que tem como consequência a diminuição da função do tecido, podendo gerar hemorragias, anemia e infecções¹.

O diagnóstico é realizado por estudos medulares como mielograma, imunofenotipagem, cariótipo, testes moleculares (genéticos), biópsia de crista ilíaca ou imunohistoquímica, que evidenciam linfoblastos em níveis superiores a 20% da celularidade medular. Atualmente, a quimioterapia é considerada a primeira linha no tratamento contra a LLA, podendo atingir um percentual de cura em 90% em crianças; este valor decai expressivamente em adultos. O transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas pode ser usado em grupos de pacientes com fatores prognósticos adversos, contribuindo de forma positiva para a taxa de cura. Entretanto, quando há refratariedade ou recidiva de doença, o prognóstico sombrio resultante da terapia convencional - onde a taxa de cura é de aproximadamente 5% - evidencia uma necessidade de intensificação da busca por novas opções terapêuticas (Figura 1)¹.

Uma alternativa é a realização da imunoterapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (células CAR-T). Essa técnica, recentemente aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da LLA resistentes à terapia convencional, tem sido considerada uma forma de tratamento promissora contra o câncer, apresentando alta seletividade, alto potencial curativo e baixa toxicidade. O CAR mais eficaz é o anti-CD19, um biomarcador essencial de linhagem celular B mostrando maior expressão em LLA-B⁴.

Vista a importância da leucemia linfoblástica aguda no mundo e no Brasil, esse trabalho tem como objetivo discorrer a respeito dessa enfermidade, abordando suas manifestações clínicas, aspectos etiológicos e fisiopatológicos, além de descrever a imunoterapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (células CAR-T), apontando-a como uma inovação terapêutica para o tratamento da LLA de linhagem B.

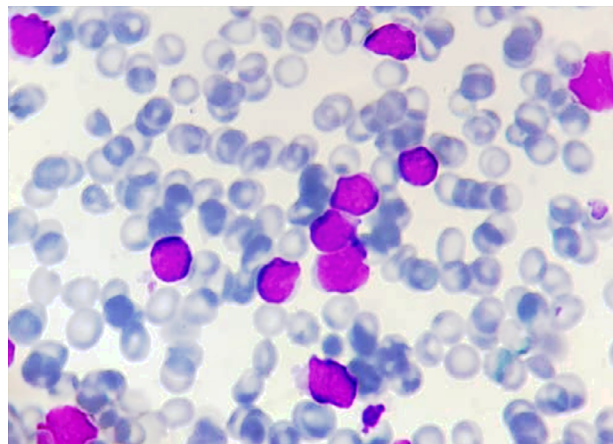


Figura 1. Paciente com LLA-B após tratamento de indução: mielograma ainda evidencia 65% de células leucêmicas, mostrando doença em franca atividade (cortesia Hospital Mater Dei, Belo Horizonte/MG).

REVISÃO DE LITERATURA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura, realizada no período compreendido entre junho de 2018 a julho de 2020, abrangendo publicações indexadas nas bases de dados SciELO e PubMed. Os descritores utilizados foram: leucemia linfoblástica aguda de células B; células CAR-T; receptores de antígeno quimérico, recidivados/refratários; imunoterapia.

Na presente revisão de literatura, foram incluídos dez ensaios clínicos que usaram o alvo CD19 e/ou CD22 em tratamentos de LLA-B recidivadas/refratárias, publicados no período compreendido entre 2013 a 2019. A análise qualitativa dos resultados possibilitou a organização dos dados em tabela de maneira comparativa (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um câncer originado na medula óssea, que promove proliferação descontrolada das células tumorais assim como perda da capacidade de maturação aos próximos estágios evolutivos. Dependendo da etapa em que se desenvolve essa proliferação clonal, diferentes fenótipos da LLA são originados. Como na maioria das neoplasias, a etiologia da enfermidade é multifatorial¹⁶.

A LLA representa desafios clínicos distintos em crianças e adultos. Em adultos, a LLA é uma rara doença com mau prognóstico. Para pacientes com idade abaixo de 60 anos, a sobrevivência em 5 anos é de 30 a 40%, e para os acima dessa idade, 15%. Mais de 80% dos pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) recém-diagnosticada atingirão uma remissão completa com quimioterapia de indução. Após terapia de consolidação adicional e quimioterapia de manutenção, menos da metade terá sobrevida livre de leucemia a longo prazo; a maioria dos adultos com LLA acabará por recidivar. Além disso, até 20% terão doenças resistentes primárias¹⁷.

Em crianças, a LLA é a neoplasia maligna mais comum, assim como é uma causa significativa de morte por câncer. Ainda que nas últimas décadas tenha havido um aumento

Tabela 1. Resumo dos dados de eficácia, recidiva e sobrevida de ensaios clínicos selecionados de células T CAR-T em LLA.

Autores/Ano	Amostra	Estratégia de tratamento	Resultados
Pan et al. (2019) ⁶	34 crianças e adultos que falharam a terapia CAR-T anti-CD19	CAR-T anti-CD22 1 - 4 × 10 ⁶ cels/kg	RC: 80%. 7 pacientes com RC não receberam tratamento adicional e três deles permaneceram em remissão aos 6, 6,6 e 14 meses após a infusão. 11 pacientes com RC foram prontamente submetidos ao transplante, e oito deles permaneceram em remissão de 4,6 a 13,3 meses após o transplante, resultando em uma SLD em um ano de 71,6%. A maioria dos pacientes apresentou SLC e NT leves.
Hossain et al. (2018) ⁷	7 adultos	CAR-T anti-CD19/CD22 1 × 10 ⁶ cels/kg	RC:3/7, RP: 2/7, DE: 2/7, SLC: 0% NT: 0%.
Park et al. (2018) ⁸	53 adultos	CAR-T anti-CD19 1- 3 × 10 ⁶ cels/kg	RC: 83%, SLC: 85%, NT: não reportada, morte:1; SLD e SG medianos de 6 e 13 meses, respectivamente.
Fry et al. (2017) ⁹	21 crianças e adultos incluindo 17 que foram previamente tratados com CAR-T anti-CD19	CAR-T anti-CD22 ≥1 × 10 ⁶ cels/kg	RC: 73% (duração média de seis meses); SLC: 76%.
Lee et al. (2015) ¹⁰	21 crianças e adultos	CAR-T anti-CD19 0,03- 3 × 10 ⁶ cels /kg	RC:70%, SLC:76%, NT: 29%.
Grupp et al. (2015) ¹¹	53 crianças e adultos	CAR-T anti CD19 média de 4,3 × 10 ⁶ cels/Kg	RC: 50/53(94%), SG: 78% em 12 meses. Todos, exceto 5 (90%) dos pacientes, desenvolveram SLC de grau 1-4.
Dong et al. (2015) ¹²	50 crianças e adultos	CAR-T anti CD19 0,42 - 5,9 × 10 ⁶ cels/kg	RC: 94.3% quando contagem de blastos <50%, 66.7% quando contagem de blastos > 50%.
Maude et al. (2014) ¹³	30 crianças e adultos	CAR-T anti-CD19 doses de 0,76 × 10 ⁶ cels/kg a 20,6 × 10 ⁶ cels/kg	RC: 90%, SLD de 67% e SG de 78% (em seis meses). Todos os pacientes desenvolveram SLC. 27% deles desenvolveram a forma grave da síndrome.
Davila et al. (2014) ¹⁴	16 adultos	CAR-T anti-CD19 3× 10 ⁶ cels/kg	RC (com e sem recuperação completa da contagem de plaquetas e neutrófilos): 88%.
Cruz et al. (2013) ¹⁵	6 pacientes que apresentaram recidiva da doença ou apresentaram alto risco de recidiva da doença após o TCTH alogênico.	CAR-T anti-CD19 escalonamento de dose 1,5 × 10 ⁷ /m ² , 4,5 × 10 ⁷ /m ² , e 1,2 × 10 ⁷ /m ²	RC: 100%

Abreviações: RC: Remissão completa; RP: Resposta parcial; DE: Doença estável; SLC: Síndrome de liberação de citocinas; NT: Neurotoxicidade; SLD: Sobrevida livre de doença; SG: Sobrevida global; TCTH: Transplante de células-tronco hematopoiéticas.

das taxas de sobrevivência a longo prazo, a doença recidivada, no entanto, ainda reduz significativamente a probabilidade de sobrevida a longo prazo, sendo essa em média de 6 meses, particularmente naqueles pacientes que são incapazes de alcançar uma segunda remissão e naqueles que recaem durante a terapia primária. Inquestionavelmente, tanto a mortalidade quanto morbidade desta doença em crianças e adultos demandam uma abordagem terapêutica inovadora, sendo a CAR-T uma dessas terapias promissoras¹⁶.

Os fatores genéticos apresentam uma relevância cada vez maior na etiologia da LLA devido à relação da doença com as translocações cromossômicas e à maior frequência de parentes acometidos pela leucemia linfóide aguda. Entre os determinantes ambientais, é importante destacar

a exposição à radiação ionizante e a diversos produtos químicos, como o benzeno. A utilização da quimioterapia no tratamento de tumores distintos também possui efeitos leucemógenos. Além disso, a ação de vírus na etiologia da LLA tem ganhado importância nos últimos anos, uma vez que a maioria dos casos dessa moléstia ocorrem durante um período em que o sistema imune se encontra comprometido e, portanto, mais suscetível aos efeitos oncogênicos de determinadas espécies virais¹⁸.

Os sinais e sintomas da doença são em consequência da proliferação dos linfoblastos na medula óssea e da extensão extramedular, sendo os mais frequentes a anemia, acompanhada de fadiga, astenia e palidez; plaquetopenia, se manifestando por petéquias, equimoses e sangramentos;

neutropenia, tendo como sintoma relacionado, a febre; manifestações ósseas e musculares, como dores e artralgias; esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Ao exame laboratorial, também percebe-se, na maioria dos casos, circulação de linfoblastos na corrente sanguínea¹⁸.

TRATAMENTOS CONVENCIONAIS DA LLA: QUIMIOTERAPIA E TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCOHEMATOPOIÉTICAS

O tratamento convencional é a quimioterapia, que objetiva a redução do número de células neoplásicas no organismo. Ela consiste na administração de fármacos com ação tóxica ao ciclo celular, inibindo a síntese de DNA. Todavia, apesar de ser o método terapêutico de escolha, é considerada inespecífica, já que, além de agir sobre células tumorais, os quimioterápicos também atingem tecidos normais com alto índice de renovação por divisão mitótica como medula óssea, folículos pilosos, mucosa do sistema digestivo e células germinativas. O resultado disso são reações adversas e até possíveis sequelas permanentes. Mal-estar, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e queda de cabelo, assim como efeitos de natureza tardia, como infertilidade e sequelas no sistema nervoso central são situações comuns aos pacientes submetidos a essa opção de tratamento. A realização do tratamento com quimioterápicos, ao causar a diminuição de função e hipoplasia de medula óssea, pode gerar um quadro de debilidade imunológica, tornando o paciente suscetível a infecções oportunistas. Por provocarem alterações na sequência de DNA, podem levar ao desenvolvimento de uma neoplasia secundária^{1,2}.

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é realizado em pacientes que alcançam remissão completa após tratamento quimioterápico, sendo em primeira linha ou segunda linha (doença recidivada/refratária). Entretanto, quando a remissão completa da doença é atingida na primeira linha de tratamento, somente pacientes com fatores adversos receberão tal terapia, enquanto após segunda linha de tratamento todos prosseguirão para o TCTH após nova remissão completa. O TCTH consiste na realização de quimioterapia em altas doses para intensa destruição medular e posterior infusão de células tronco autólogas ou alogênicas, objetivando o repovoamento celular da medula óssea. O TCTH autólogo não consiste como tratamento de rotina para LLA, sendo usado apenas em casos específicos. Em relação à terapia alogênica, somente 30% dos pacientes terão um doador aparentado compatível, tornando necessária a busca por outros doadores em bancos de medula óssea, o que pode dificultar e lentificar o processo terapêutico, ou a realização de TCTH haploidentico, caracterizado por compatibilização de apenas um haplótipo entre paciente e doador - este que pode ser pai, mãe ou irmão. Transplantes realizados com incompatibilidades estão associados a maiores taxas de complicações, principalmente à doença do enxerto versus hospedeiro^{19,20}.

TRATAMENTO AVANÇADO POR IMUNOTERAPIA: AS CÉLULAS CAR-T (CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR)

Durante os últimos anos muitas terapias foram desenvolvidas para a cultura, redirecionamento e/ou aumento de células T contra tumores²¹. A terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (células CAR-T) é uma nova imunoterapia, na qual os linfócitos T são projetados com receptores sintéticos conhecidos como receptores de antígenos quiméricos (CAR). A célula CAR-T é uma

célula T efetora que reconhece e elimina células cancerosas específicas, independente das complexas moléculas de histocompatibilidade principal²². Sua parte do TCR é substituída por CAR, que inclui dois domínios: um domínio extracelular e um intracelular. O domínio extracelular é proveniente de uma cadeia simples do fragmento variável (scFv) de anticorpos monoclonais específicos e tem como função o reconhecimento do antígeno-alvo. Neste contexto, o domínio corresponde ao anti-CD19, enquanto que o domínio intracelular inclui cadeias de CD3ζ constituintes do TCR natural com a função de receber sinais de ativação, o que o caracteriza como domínio de sinalização ou ativação do ataque. As duas regiões estão interligadas por um domínio transmembranar intermediário composto por CD8, responsável por transduzir os sinais do anticorpo externo para produzir o CD3ζ no interior da célula²³. A variação de domínios extracelulares é responsável pela especificidade do tratamento, modificando a afinidade de linfócitos T para o reconhecimento de um antígeno específico na superfície de uma célula. Diferentes seções intracelulares representam várias gerações de células CAR-T.

PROCESSO DE PRODUÇÃO DA CÉLULA CAR-T

Todo o processo de produção de células CAR-T é complexo (Figura 2). Primeiramente, as células T do sangue periférico do paciente são coletadas por leucaférese, sem adição de fator estimulador de colônias de granulócitos. A razão pelo fator estimulante decolônias de granulócitos ser excluído é por este ser capaz de interromper a proliferação e a responsividade das células T. As células separadas são então transfectadas com um vetor de carga viral (retrovirais ou lentivirais) ou vetores não virais de CAR inseridos artificialmente²².

Para a produção do receptor antígeno quimérico (CAR), são utilizados métodos de manipulação genética *in vitro*. Os componentes moleculares são obtidos a partir de esplenócitos previamente imunizados contra o antígeno-alvo, dos quais são isoladas as regiões de RNAm que codificam as proteínas de interesse para a engenharia da molécula, como CD3ζ, o CD8 e o CD28. O domínio extracelular do CAR é obtido através da criação de um híbrido, do qual são isoladas as regiões que codificam o fragmento de anticorpo contra o *cluster*-alvo (CD19). Em seguida, são realizadas sucessivas reações de PCR a fim de amplificar e fundir os RNAm, formando sequências codificantes de interesse²⁴.

A construção genética é, então, incorporada a vetores virais do tipo lentivírus, responsáveis pela tecnologia de transferência gênica. Os vetores são produzidos em células de empacotamento, onde incorporam a sequência de interesse que, posteriormente, podem ser inseridas através de transdução viral nos linfócitos T CD8+ obtidos do paciente. O RNA é transcrito na forma de DNA devido à atividade da enzima viral transcriptase reversa, integrando-se no genoma da célula hospedeira de maneira estável, o que permite que os efeitos terapêuticos perdurem por longo prazo. Finalmente, testes de qualidade e esterilidade da célula são necessários, o que leva 2-4 semanas para ser concluído^{22,25} (Figura 2).

APLICAÇÃO CLÍNICA DA CAR-T NA LLA-B

A terapia com a célula CAR-T, aprovada para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de linfócitos B, especialmente para os casos resistentes, isto é, recidivados ou refratários ao tratamento convencional, tem se mostrado

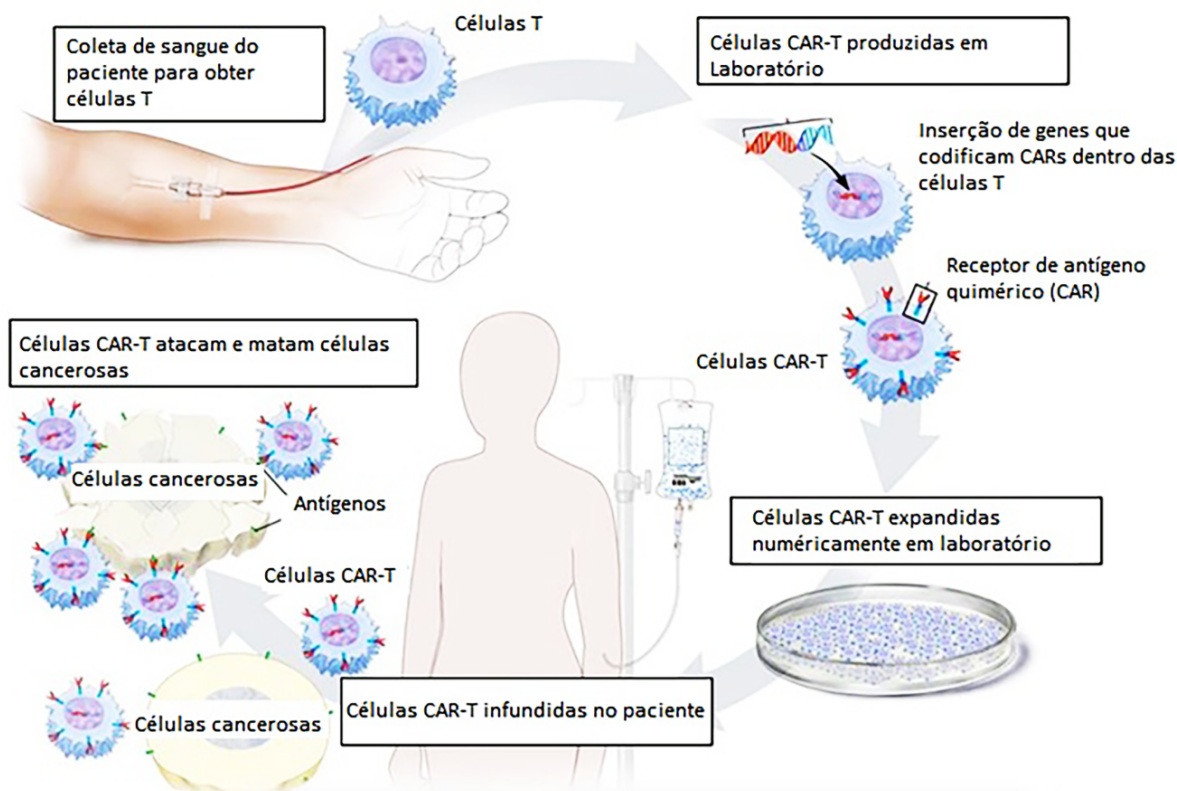


Figura 2. Fluxograma de todo o processo de produção da célula T do receptor de antígeno quimérico (célula CAR-T). Em primeiro lugar, as células T do sangue periférico são coletadas via leucaférese, seguida por aférese. Então, as células T são transduzidas por genes de carga virais (retrovirais ou lentivirais) ou vetores não virais de CAR inseridos artificialmente. Próximo passo, as células T cultivadas são expandidas e purificadas. Por fim, a qualidade e a esterilidade das células serão examinadas antes que os produtos celulares sejam infundidos nos pacientes (modificado de Toledo (2019)²⁶).

altamente benéfica (Tabela 1). Além de leucemia linfoblástica aguda, a célula CAR-T também pode ser utilizada no tratamento de demais comorbidades oncológicas, como leucemia linfocítica crônica, linfoma e mieloma múltiplo. Melanoma, câncer de mama e sarcoma também são doenças com grandes chances de serem tratadas pela CAR-T²².

A terapia celular CAR-T apresenta alta especificidade e consegue eliminar células cancerosas contendo o receptor que é destinada a reconhecer. Além disso, é capaz de reconhecer moléculas da superfície celular sem a ajuda da expressão de HLA²².

Estudos relatando dados de ensaios clínicos com células CAR-T direcionadas a CD19 para adultos e crianças com LLA de linfócitos B (r/r) mostraram taxas promissoras de remissão completa (RC) e remissão parcial (RP). Em um estudo clínico, após a terapia de condicionamento (ciclofosfamida), células CAR-T anti-CD19 foram infundidas em 16 pacientes, apresentando uma taxa de RC de 88%. Além disso, um outro estudo envolvendo crianças e pacientes adultos jovens (com idade entre 1 e 30 anos) mostrou que a taxa de RC para os 20 pacientes envolvidos no estudo com LLA-B foi de 70% e a taxa de RC molecular foi de 60%²⁷.

Ensaios clínicos com células CAR-T anti-CD19 mostraram que o tratamento com uma única infusão intravenosa induziu remissão completa (RC) na grande

maioria dos pacientes já submetidos a tratamentos prévios. Taxas de RC de 70 a 90% foram observadas em múltiplos estudos apesar das variações na construção e estrutura celular CAR-T (scFv e domínios coestimulatórios), destacando a viabilidade e alta eficácia dessa terapia. Além disso, esses estudos demonstram o uso das células CAR-T para uma ampla gama de pacientes, induzindo respostas completas em vários quadros recidivados que apresentavam falhas em regimes anteriores, incluindo aqueles que recidivaram após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)²⁸.

Um estudo unicêntrico americano relatou resultados com células CAR-T (anti-CD19) em 53 adultos (idade média de 44 anos; faixa de 23 a 74 anos) com doenças refratárias ou recidivadas⁶. Os resultados incluíram RC em 83% e, com acompanhamento médio de 29 meses, sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) medianos de 6 e 13 meses, respectivamente. Pacientes com baixa carga da doença antes do tratamento (<5% de blastos na medula óssea) tiveram resultados mais favoráveis (SLD mediana de 11 meses, SG mediana >20 meses) do que aqueles com maior carga de doença ou doença extramedular (SG medianade 12 meses).

RC de 90%, SLD em seis meses de 67% e SG de 78% foram obtidas em um ensaio que avaliou células CAR-T anti-CD19 (geradas com vetor lentiviral CTL019) em 30 crianças e adultos com LLA recidivada ou refratária,

incluindo pacientes com doença refratária primária (10%) e aqueles com recidiva após transplante alogênico (60%)¹³.

Remissões também foram alcançadas em pacientes com presença de translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 (cromossoma Philadelphia) e até síndrome de Down - populações historicamente desafiadoras para tratamento^{10,13,24}. Também foi observada resposta às células CAR-T anti-CD19 em pacientes que recidivaram após terapias prévias também direcionadas a CD19, como blinatumomab, uma terapia bispecífica baseada em anticorpos que liga CD3 em células T e CD19 em alvos tumorais^{13,29}.

As altas taxas de remissão completa e parcial da LLA (r/r), possibilitam um aumento considerável da sobrevida geral em pacientes que apresentam LLA refratária comparado a outros tratamentos convencionais²⁸. Portanto, o uso de células CAR-T tem se mostrado uma ferramenta poderosa, que permite o foco específico de células malignas por meio de engenharia de células T^{24,27,31}.

SEGURANÇA DA TERAPIA CELULAR CAR-T NA LLA-B

Como em qualquer tratamento, a terapia por CAR-T gera algumas consequências. Alguns deles são comuns e podem ser facilmente revertidos com suporte médico, como hipotensão, calafrios, febre e leucopenia. No entanto, pode gerar efeitos graves de difícil manejo, tais como síndrome da liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade grave^{24,32}.

A toxicidade advinda da terapia por CAR-T ainda é significativa. A síndrome de liberação de citocinas (CRS) é um fenômeno (ou consequência) potencialmente fatal que foi observado após a realização de tratamentos com células CAR-T, cuja ocorrência se dá por uma ativação de linfócitos T, que gera uma liberação excessiva de citocinas, como a IL-6, o IFN- γ , IL-10, TNF- α e IL-2. Essa liberação causa respostas inflamatórias sistêmicas, gerando alguns sintomas como febre, mialgia, taquicardia, náusea, vômito, hipoxemia, dentre outros. As consequências mais letais geradas pela síndrome são falhas renais e hepáticas, coagulação intravascular disseminada e disfunção cardíaca. Porém, a CRS pode ser controlada por meio de imunossupressores como tocilizumab, sem causar prejuízos na expansão das células CAR-T ou redução de sua ação no organismo do paciente^{27,32}.

A neurotoxicidade grave é uma complicação generalizada que pode ser mediada por uma inflamação difusa causada por células T ou outro mecanismo que ainda não foi elucidado. Alguns dos sintomas descritos foram dificuldade de formação de frases, afasia e confusão mental. Atualmente, não há um padrão clínico claro para o gerenciamento da neurotoxicidade grave e as intervenções podem incluir profilaxia, cuidados de suporte ou medicamentos. Ainda são necessários mais estudos a respeito da fisiopatologia. Entretanto, estudos indicam que todos os pacientes se recuperam sem déficits neurológicos a longo prazo^{10,13,24}.

Além das possíveis reações adversas da terapia com as células CAR-T, o custo do tratamento também é uma desvantagem. Segundo alguns relatórios, cerca de \$450.000 é o valor nos Estados Unidos para somente se extrair as células T do paciente, projetá-las para possuir os receptores CARs na sua superfície e infundi-las de volta ao paciente. Adiciona-se as taxas de internação hospitalar, de cuidados de suporte ou de consultas médicas, o que poderia elevar o custo total a mais de \$1.000.000,00 por paciente³².

CONCLUSÃO

A leucemia linfoblástica aguda é uma doença grave que acomete células sanguíneas, gerando uma consequente proliferação clonal desordenada que afeta sistematicamente o indivíduo. Em razão disso, exige a importância de uma linha terapêutica que possibilite uma longa sobrevida do paciente. Porém, devido às diversas consequências e baixos índices de sobrevida em doença recidivada e refratária dos atuais tratamentos, como quimioterapia e transplante de células tronco hematopoiéticas, a imunoterapia vem se mostrando um tratamento promissor, com bons resultados obtidos em diferentes estudos. Sendo assim, a fusão de terapia gênica, terapia celular e imunoterapia mostra uma significativa promessa para o futuro do tratamento e cura potencial de pacientes com malignidades avançadas como no caso da leucemia linfoblástica aguda refratária/recidivada.

COPYRIGHT

Copyright © 2021 Almeida et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons Atribuição que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

1. Hazin I, Garcia D, Gomes E, Leite D, Balaban B, Guerra A, et al. Desempenho intelectual pós tratamento de câncer: um estudo com crianças. *Psicol Reflex Crit.* 2015;28(3):565-73.
2. American Cancer Society (ACS). Key statistics for acute lymphocytic leukemia (ALL) [Internet]. Atlanta: ACS; 2019; [acesso em 2021 Jan 10]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2020: leucemias (taxas brutas) [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020; [acesso em 2021 Jan 10]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-brutas/leucemias>
4. Specter N. Quimioterapia e radioterapia: recaída, remissão e doença residual mínima. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, eds. *Tratado de hematologia*. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 303-12.
5. Martho LJ, Degasperi GR, Tarsitano CA. Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda CAR-T cells. *CuidArte Enferm.* 2017;11(2):168-73.
6. Pan J, Niu Q, Deng B, Liu S, Wu T, Gao Z, et al. CD22 CAR-T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2019 Dec;33(12):2854-66.
7. Hossain N, Sahaf B, Abramian M, Spiegel JY, Kong K, Kim S, et al. Experience with a bi-specific CAR targeting CD19 and CD22 in adults with B-cell malignancies. *Blood.* 2018 Nov;132(Supl 1):490.
8. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Feb;378(5):449-59.
9. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med.* 2017 Jan;24(1):20-8.

10. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T-cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015 Fev;385(9967):517-28.
11. Grupp SA, Maude SL, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Callahan C, et al. Durable remissions in children with relapsed/refractory ALL treated with T cells engineered with a CD19-targeted chimeric antigen receptor (CTL019). *Blood*. 2015 Dez;126(23):681.
12. Dong L, Chang L, Gao Z, Lu D, Zhang J, Wang J, et al. Chimeric antigen receptor 4SCAR19-modified T-cells in acute lymphoid leukemia: a phase II multi-center clinical trial in China. *Blood*. 2015 Out;126(23):3774.
13. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Out;371(16):1507-17.
14. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014 Fev;6(224):224ra25.
15. Cruz CR, Micklethwaite KP, Savoldo B, Ramos CA, Lam S, Ku S, et al. Infusion of donor-derived CD19-redifferent virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase 1 study. *Blood*. 2013 Set;122(17):2965-73.
16. Sánchez MAO, Ortega MLO, Barrientos JVR. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex*. 2007;23(1):26-33.
17. Brentjens Rj, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2013 Mar;5(177):177ra38.
18. Atienza AL. Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda*. *Pediatr Integral*. 2016;XX(6):380-9.
19. Morando J, Mauad MA, Fortier SC, Piazeria FZ, Souza MP, Oliveira C, et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: experiência de duas instituições Brasileiras. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(5):350-7.
20. Lamego RM, Clementino NCD, Costa ALB, Oliveira MJM, Bittencourt H. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(2):108-15.
21. Houot R, Schultz LM, Marabelle A, Kohrt H. T-cell-based immunotherapy: adoptive cell transfer and checkpoint inhibition. *Cancer Immunol Res*. 2015 Out;3(10):1115-22.
22. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B*. 2018 Jul;8(4):539-51.
23. Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med*. 2011 Ago;3(95):95ra73.
24. Davila ML, Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies. *Int J Hematol*. 2016 Jul;104(1):6-17.
25. Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. *Oncologist*. 2016 May;21(5):608-17.
26. Toledo K. Patient's own cells are used in innovative treatment for cancer. Agência FAPESP [Internet]. 2019. Disponível em: <http://agencia.fapesp.br/patients-own-cells-are-used-in-innovative-treatment-for-cancer/31675/>
27. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014 Jul;124(2):188-95.
28. Pehlivan KC, Duncan BB, Lee DW. CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia: transforming the treatment of relapsed and refractory disease. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Out;13(5):396-406.
29. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017 Jun;129(25):3322-31.
30. Zhang L, Song Y, Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies. *J Hematol Oncol*. 2018 Mar;11(1):41.
31. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Jun;125(26):4017-4023.
32. Wei G, Ding L, Wang J, Hu Y, Huang H. Advances of CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2017 Abr;6(1):10.
33. June CH, Lonial S, Maloney DG, Touchon P. Weighing the cost and value of CAR T-cell therapy. *The ASCO Post* [Internet]. 2018 Mai. Disponível em: <https://www.ascopost.com/issues/may-25-2018/weighing-the-cost-and-value-of-car-t-cell-therapy/>

