



LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA E A IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T

ANA KELVIA ARAÚJO ARCANJO; ANTÔNIO NEUDIMAR BASTOS COSTA -
FERNANDO NOGUEIRA CAVALCANTE; MARIA SORAIA DA CUNHA ARAÚJO;
IZABELLY LINHARES PONTE BRITO

1. 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 B.¹

A classificação da LLA surgiu em 1976 pelo French-American-British (FAB) com várias tentativas e muitas revisões realizadas a fim de classificar, de acordo com a morfologia das células neoplásicas e com os tipos de células mais encontradas. Atualmente, a classificação mais utilizada é a da Organização mundial da saúde (OMS), que subdivide a LLA em três subtipos: LLA de células B inespecífica, LLA de células B associada a anormalidades genéticas e LLA de células T9.²

No Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que sejam diagnosticados quase 6.000 casos novos de leucemia em homens e quase 5.000 em mulheres. Valores que correspondem a um risco estimado de 5,7 casos novos a cada 100 mil homens e 4,6 casos novos para cada 100 mil mulheres. O risco de desenvolver leucemia linfoblástica 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

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 infecções.¹

O diagnóstico é feito por avaliação do aspirado de medula óssea, como mielograma, imunofenotipagem, cariótipo, testes moleculares (genéticos), biópsia de crista ilíaca ou imunohistoquímica, que evidenciam mais de 20% de linfoblastos no material analisado.

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 piores fatores prognósticos, favorecendo positivamente para a 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.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. O trabalho objetiva compreender acerca da imunoterapia com células CAR-T, como uma inovação para o tratamento da LLA de linhagem B. abordando suas apresentações clínicas, etiologia e fisiopatologia.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como um estudo exploratório, e para alcançar o objetivo proposto, foi realizada uma revisão de literatura, abrangendo publicações indexadas nas bases de dados SciELO e PubMed. Foi considerado como critérios de inclusão artigos compreendidos no período entre junho de 2018 a julho de 2020. Os descritores do estudo foram: leucemia linfoblástica aguda; células CAR-T; imunoterapia.

3. RESULTADOS

Os estudos selecionados mostraram que a leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia, com etiologia multifatorial, originada na medula óssea, que promove proliferação descontrolada de linfoblastos, e dependendo da etapa em que se desenvolve essa proliferação clonal, podem ser originados diferentes fenótipos da LLA. Como na maioria das neoplasias⁵.

Em crianças, a LLA é a neoplasia maligna mais comum, assim como é uma causa significativa de morte por câncer, representando desafios clínicos distintos em crianças e adultos. Ainda que nas últimas décadas tenha havido um aumento 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 primária⁵.

Em adultos, a LLA é mais rara e com prognóstico pior. Pacientes com idade menor que 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 primárias⁶.

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 benzeno⁷.

Os sinais e sintomas da leucemia linfoblástica aguda, decorrentes da infiltração da medula óssea por blastos linfóides, o que repercutirá em alterações laboratoriais visualizadas no sangue periférico, com o exame hemograma, que são anemia, evidenciando palidez, fadiga, com a presença da plaquetopenia pode-se observar o surgimento de petéquias, equimoses e sangramentos e com a neutropenia moderada a severa, surge a febre. As manifestações ósseas e musculares, como dores e artralgias; esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Os sintomas são em consequência da proliferação dos blastos linfóides na medula óssea e da extensão extramedular.⁸

A estrutura do tratamento convencional foi adaptada a partir de protocolos pediátricos,

o que não é considerado um fator positivo para os pacientes. A quimioterapia, que objetiva erradicar a doença, reduzindo o número de células neoplásicas e restaurar a hematopoiese normal. A administração de fármacos com ação tóxica às demais células sanguíneas, que inibem a síntese de DNA, fornecendo profilaxia aos sítios extramedulares e prevenindo o surgimento de clones resistentes que possam levar a recidivas do tratamento.^{7,8}

Estudos revelaram que, a quimioterapia tanto em adultos quanto em crianças consiste nas fases de indução, na consolidação e na manutenção a longo prazo, associada à profilaxia do SNC, administrada em intervalos durante a terapia. Contudo, mesmo sendo o método terapêutico de escolha, é considerada inespecífica, já que, além de agir sobre células tumorais, as drogas, por serem tóxicas, também comprometem tecidos normais com alto índice de renovação por divisão mitótica como medula óssea, como consequência surgem as reações adversas.^{1,8}

A primeira fase do tratamento, chamada de fase de indução, é dada para restaurar a produção normal de células sanguíneas e, conseqüentemente, atingir a remissão da doença. Os quimioterápicos mais eficazes e com maior capacidade de induzir a remissão, são vincristina, antraciclinas (como daunorrubicina, doxorubicina), outros fármacos como, corticoides (exemplo: prednisona ou dexametasona), com o sem L-asparaginase e/ ou ciclofosfamida.

A fase de consolidação, inicia-se pós a terapia de indução, com o objetivo de erradicar as células neoplásicas residuais com o uso de doses altas de metotrexato (MTX). Os medicamentos utilizados na consolidação são geralmente semelhantes àqueles usados na fase de indução e variam de acordo com o regime de tratamento selecionado e a população de pacientes sendo tratada. Por exemplo, L-asparaginase e 6-mercaptopurina podem ser incorporadas no tratamento de crianças com LLA.⁸

Após a terapia de consolidação, inicia-se uma terapia mais prolongada, de manutenção, que dura em média um a dois anos, que tem como objetivo prevenir a recidiva e prolongar a remissão.⁹

Para os pacientes que alcançam a remissão completa, existe a alternativa de tratamento com o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), o tratamento 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, não sendo utilizado rotineiramente, apenas em situações mais específicas.^{9,10}

Nos últimos anos, muitos avanços foram desenvolvidos no tratamento da leucemia linfoblástica aguda, como a imunoterapia, que visa o uso de antígenos de superfície encontrados em linfoblastos B, como CD20, CD22 e CD19, e podem assumir diversas formas de anticorpos, como os monoclonais, anticorpo-droga conjugados (ADC), anticorpos de engajamento de células T biespecíficas (BiTE) e células T do receptor de antígeno quimérico (CAR). Os anticorpos monoclonais se ligam a um alvo específico, podendo induzir citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e indução direta de apoptose. As novas terapias com células T receptoras de antígenos quiméricos (células CAR-T) foi aprovada para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de linfócitos B, especialmente para os casos recidivados ou refratários ao tratamento convencional, e tem mostrado grandes benefícios.

Dentre vários artigos estudados, foram na maioria deles relatado a célula CAR-T também pode ser utilizada no tratamento de demais comorbidades oncológicas, como linfomas, leucemia linfocítica crônica e neoplasias de células plasmáticas, como o mieloma múltiplo, pelo fato da célula CAR-T ter a capacidade de reconhecer e eliminar células cancerosas específicas, independente das complexas moléculas de histocompatibilidade principal.¹²

Como em qualquer tratamento, a terapia por CAR-T pode gerar conseqüências nos pacientes, sendo algumas mais comuns, como hipotensão, calafrios, febre e leucopenia, mas

que podem ser facilmente revertidas com suporte médico, No entanto, pode gerar efeitos graves de difícil manejo, tais como síndrome da liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade grave.^{13,14}

Quanto a toxicidade, estudos mostraram que a terapia por CAR-T apresenta uma toxicidade significativa, podendo ser potencialmente fatal como a síndrome de liberação de citocinas (CRS), que pode ser observada após a realização de tratamentos com células CAR-T, cuja ocorrência se dá por uma ativação de linfócitos T, por liberar grande quantidade de citocinas, como a IL-6, o IFN- γ , IL-10, TNF- α e IL-2, provocando respostas inflamatórias sistêmicas, e evidenciando sintomas, principalmente como febre, vômito, mialgia, náusea, hipoxemia, taquicardia, dentre outros. Entretanto, casos mais graves e até letais podem ocasionar em insuficiências renais e hepáticas, coagulação intravascular disseminada e disfunção cardíaca.^{15,16}

Uma outra grave complicação pode ser decorrente da neurotoxicidade dessa nova terapia, que pode gerar uma inflamação difusa causada por células T ou outro mecanismo que ainda não foi elucidado, e o paciente pode apresentar confusão mental, dificuldade de formação de frases e afasia.¹⁶

CONCLUSÃO: A leucemia linfoblástica aguda é uma neoplasia que acomete as células sanguíneas, levando como consequência a proliferação clonal descontrolada das células, afetando gravemente o indivíduo. A imunoterapia, utilizando CAR-T, vem se mostrando um tratamento promissor, com resultados satisfatórios obtidos em muitos estudos. Com isso, as terapias gênica, celular e imunoterapia mostram boas expectativas para o futuro do tratamento e cura de pacientes com neoplasias hematológicas avançadas.

REFERÊNCIAS

- Mallard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020;395(10230):1146- 62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1) 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>
- 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>
- Wyatt KD, Bram RJ. Immunotherapy in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hum Immunol*. 2019;80(6):400-8. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.01.011> Sánchez MAO, Ortega MLO, Barrientos JVR. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex*. 2007;23(1):26-33.
- 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*. 2020 Mar;5(177):177ra38. Atienza AL. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral*. 2018;XX(6):380-9.
- Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2019;91(11):1645-66. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010> 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.

Houot R, Schultz LM, Marabelle A, Kohrt H. T-cell-based immunotherapy: adoptive cell transfer and checkpoint inhibition. *Cancer Immunol Res.* 2019 Out;3(10):1115-22. 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.

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.* 2021 Ago;3(95):95ra73. Davila ML, Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies. *Int J Hematol.* 2019 Jul;104(1):6-17.

Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021 Jun;125(26):4017- 4023. 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.* 2019 Abr;6(1):10.

June CH, Lonial S, Maloney DG, Touchon P. Weighing the cost and value of CAR T-cell therapy. *The ASCO.* 2018 Mai. Disponível em: <https://www.ascopost.com/issues/may-25-2018/weighing-the-cost-and-value-ofcar-t-cell-therapy/>.