



O USO DE CÉLULAS T RECEPTORAS DE ANTÍGENO QUIMÉRICO NO TRATAMENTO DO LINFOMA DE HODGKIN

VITÓRIA MARIA SOUSA COELHO; ROBERTA CÍNTIA SOUSA COELHO

RESUMO

O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia hematológica que acomete diversas células imunes, entre elas, os linfócitos T e B. No que se refere a tratamento, a maioria dos casos respondem bem à terapia de primeira linha. Entretanto, uma parcela desses pacientes evoluem para formas recidivantes e refratárias. Para esses casos, foi estudado um novo tipo de tratamento, baseado em imunoterapia, denominado terapia com células T do receptor de antígeno quimérico, o qual vem se mostrando eficaz para estes casos selecionados, principalmente quando associado a outras terapias já empregadas previamente para tratamento do linfoma de Hodgkin. O objetivo deste trabalho é esclarecer brevemente a técnica usada neste novo tratamento, assim como sua eficácia, segurança e desafios para sua implementação. A metodologia utilizada foi a pesquisa de artigos publicados na plataforma PubMed entre os anos 2016 e 2024 a partir dos descritores em inglês: “Hodgkin Disease”, “Treatment”, “Cell-and Tissue-Based Therapy” e “Cart T cells”. A terapia com células T do receptor de antígeno quimérico consiste na retirada de linfócitos T do paciente e posterior devolução após as mesmas passarem por um processo de modificação genética voltado para aumentar a eficácia e especificidade contra as células cancerígenas. O seu uso para os casos recidivantes e refratários de linfoma de Hodgkin, pouco responsivo às terapias de primeira linha, demonstrou bons resultados, incluindo remissão completa e aumento de sobrevida global. Além disso, ela pode ser associada à quimioterapia, radioterapia, dentre outros tipos de tratamento, de forma sinérgica. Alguns efeitos colaterais listados foram síndrome de liberação de citocinas, citopenias, dentre outros, embora tidos como raros. Apesar dos benefícios e segurança, o uso desta nova imunoterapia envolve desafios como alto custo, capacitação profissional e possível resistência terapêutica em alguns casos. Dessa forma, é notória a contribuição deste novo tratamento para casos específicos do linfoma de Hodgkin, em conjunto com as terapias já existentes, tornando necessário o aprimoramento constante da técnica e dos profissionais envolvidos, a fim de, futuramente, ser possível universalizar esse tratamento para os casos indicados não só para o linfoma de Hodgkin, mas também para outros cânceres.

Palavras-chave: Doença de Hodgkin; Transplante de células; CAR T cells.

1 INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin constitui um tipo de câncer hematológico que se caracteriza pela presença exacerbada de células imunes, incluindo granulócitos, macrófagos e linfócitos, tanto o T quanto o B (Wang *et al.*, 2017). No que se refere ao tratamento deste câncer em específico, os resultados com terapia de primeira linha tendem a ser promissores, levando à cura na grande maioria dos casos. Entretanto, uma parcela dos pacientes acometidos pelo linfoma de Hodgkin, cerca de 15%, não respondem de forma tão eficaz a esta terapia inicial, representando os casos refratários e/ou recidivantes. Para esses pacientes, a conduta se baseia na quimioterapia em altas doses, e, posteriormente, no transplante autólogo de células-tronco,

que, mesmo significando maior probabilidade de remissão, não muda o fato de que o prognóstico desses pacientes é consideravelmente ruim, visto que metade pode recidivar após o transplante. Sendo assim, o linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, devido às altas taxas de morbimortalidade, configura um desafio para a oncologia médica (Appelbaum, 2018; Ramos *et al.*, 2020).

Dito isso, esses casos necessitam de uma terapia diferente da usada no linfoma de Hodgkin clássico. O conjugado de anticorpo específico para CD30 Brentuximab Vedotin (BV), por exemplo, funciona bem como terapia de primeira linha, já que o CD30 (membro da família do receptor do fator de necrose tumoral) é altamente expresso pelas células do linfoma de Hodgkin clássico (Ramos *et al.*, 2020). Em contrapartida, apenas um quarto dos pacientes com a doença recidivante ou refratária alcança remissões sustentadas com essa terapia (Ramos *et al.*, 2020). Uma das explicações possíveis para isso é o fato desses pacientes apresentarem um nível menor de linfócitos no sangue periférico do que os pacientes com o quadro clássico (Wang *et al.*, 2017). Por isso, não são responsivos à terapia de primeira linha, necessitando de um tratamento mais específico, como a terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T), que reprograma as células T do paciente, que se tornam mais eficientes na eliminação de células cancerígenas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para escrita do respectivo resumo, foi realizada uma revisão integrativa da literatura na plataforma Pubmed, utilizando-se os seguintes descritores em inglês: “Hodgkin Disease”, “Treatment”, “Cell- and Tissue-Based Therapy” e “CAR T cells”, juntos e separadamente, os quais foram previamente pesquisados em Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram selecionados 19 artigos em inglês, englobando ensaios clínicos, revisões de literatura e estudo de caso controle, todos publicados no período compreendido entre 2016 e 2024, dos quais foram excluídos 12 artigos baseados nos critérios de exclusão, os quais compreendiam a abordagem de outros tipos de cânceres hematológicos que não o Linfoma de Hodgkin, comparação entre gerações da imunoterapia em questão, aspectos de readmissão hospitalar em um período específico e o enfoque apenas na lesão renal como complicação do tratamento supracitado.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A terapia com células T do receptor de antígeno quimérico, também chamadas de CAR T cells therapy, tem como objetivo melhorar o tratamento das neoplasias hematológicas tidas até então como refratárias, se estendendo especialmente para as formas recidivantes, utilizando do próprio sistema imune para combater esse tipo de afecção (Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023).

Essa consiste em uma imunoterapia, na qual as células T são retiradas do paciente previamente diagnosticado com uma neoplasia hematológica e modificadas geneticamente para que haja a transdução do gene responsável por codificar o receptor de antígeno quimérico, o qual ao ser expresso pela célula em questão, aumenta a sua eficácia em reconhecer e atacar as células cancerígenas. Este processo se dá com o uso de vetores virais. Posteriormente, estas células são reintroduzidas no paciente após um processo prévio de depleção de linfócitos e iniciam o ataque às células cancerígenas sem que haja necessidade de ativação do complexo principal de histocompatibilidade. Ou seja, as células infundidas têm especificidade de antígeno definida e independe da apresentação de antígeno (Sharma, 2022; Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023).

Uma das formas de usar essa terapia na doença em questão é através das células CAR-Ts CD30, já que o linfoma de Hodgkin expressa a molécula CD30. Um dos estudos que cita o uso destas células evidenciou aumento nos níveis de cópias do gene CAR no sangue

periférico cerca de 4 a 8 semanas após a infusão. Entretanto, foi possível notar um número de cópias ainda maior nos tecidos passíveis de biópsia, concluindo que as células CAR-T CD30 também poderiam circular em outros locais do tumor em questão. Destes, o local com maior resposta foram os linfonodos. Em contrapartida, o local que apresentou menor quantidade destas células foram os tumores localizados em sítio pulmonar. Uma das hipóteses para este resultado seria o excesso de matriz extracelular que atuaria facilitando a proliferação de células tumorais e, ao mesmo tempo, dificultando a perfusão das terapias usadas no tratamento. Esse mesmo estudo mostra ainda a relevância da quimioterapia de condicionamento antes da infusão das células CAR-T, a qual demonstrou ser indispensável para uma melhor resposta ao tratamento (Ramos *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2017).

Um dos estudos presentes nos artigos referenciados, evidenciou, ainda, que pode ter uma relação diretamente proporcional entre vários ciclos de infusões e melhor resposta clínica. Isso, pois houve uma redução mais significativa das massas tumorais após o segundo tratamento. Logo, a terapia em ciclos pode vir a ser alvo de futuros estudos (Wang *et al.*, 2017).

Em um dos ensaios clínicos analisados, onde foram incluídos pacientes com mediana de idade de 35 anos, sendo que todos já haviam recebido tratamento prévio, foram observadas as respostas do linfoma de Hodgkin à terapia com células CAR-T. Todos eles passaram pela linfodepleção, mas não houve diferenças significativas entre os regimes desta. Dos pacientes que receberam tratamento de primeira linha previamente (BV), 84% (ou 32 pacientes) tiveram progressão da doença, mostrando a necessidade de um método terapêutico diferente do já estabelecido. Nesse estudo em questão, 32 pacientes foram passíveis de avaliação para resposta da doença, sendo que a taxa de remissão global foi de 72%, com 59% deles alcançando remissão completa e 19% (apenas 6 pacientes) apresentando doença progressiva. Do restante, a maior parte atingiu remissão parcial e um pequeno número, doença estável. No que tange ao cálculo de sobrevida global, o estudo demonstrou um resultado de 94% (Ramos *et al.*, 2020).

Além do anterior, outro ensaio clínico foi usado para embasar esse resumo. Nele, dos 18 pacientes inscritos com linfoma de Hodgkin, todos com tratamentos prévios ou várias lesões tumorais, aproximadamente 38% atingiram remissão parcial e cerca de 34%, doença estável com a terapia de células CAR-Ts CD30. Além disso, apenas 2 pacientes apresentaram efeitos tóxicos de grau a partir de 3, o que demonstra a segurança da terapia que, apesar de recente, já apresenta bons resultados no que tange à reduzida taxa de efeitos colaterais graves.

Revisões de literatura também usam essa composição do microambiente tumoral para explicar o fato de a terapia com células CAR-T ser benéfica em cânceres hematológicos, mas pouco eficiente em cânceres sólidos, o que é um desafio para o futuro desse tratamento, já que a mudança desse fato ampliaria o seu uso. Ademais, também salientam que seu uso, juntamente a outros tratamentos de câncer, culmina em um impacto sinérgico, o que oferece um melhor resultado ao paciente. Ou seja, esse método não necessariamente substitui os tratamentos convencionais, mas juntos, apresentam uma boa opção no manejo dessas doenças (Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023).

No que tange à integração entre a terapia com células CAR-T e o transplante de células-tronco hematopoiéticas, uma das revisões traz que é uma associação cara, apesar de viável. Além disso, o fato dos dados serem novos causa imprecisão e incerteza. Mas, acredita-se que com o crescimento do uso de células CAR-T associado às remissões de longo prazo, podem fazer com que o uso de transplante seja ainda mais otimizado (Appelbaum, 2018).

As complicações mais comuns da terapia com células CAR-T são: citopenias, sintomas neurotóxicos, síndrome de liberação de citocinas (SLC), danos fora do alvo, anafilaxia, síndrome de lise tumoral, displasia de células B e distúrbios de coagulação.

Dessas, as duas mais relevantes são a SLC e a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023; Sharma, 2022).

A síndrome de liberação de citocinas ocorre devido à ativação imunológica acentuada após a infusão de células CAR-T e está relacionada a aumentos dos marcadores inflamatórios e citocinas. Enquanto na SLC leve podem estar presentes sintomas como febre, fadiga, cefaleia, artralgias e mialgias, nas síndromes graves podemos ter choque distributivo, vazamento capilar, hipóxia e disfunção de órgão final. Contudo, a fatalidade é rara (Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023).

Além dos efeitos colaterais supracitados, os pacientes em tratamento com as células CAR-T se tornam mais suscetíveis a infecções secundárias, devido à malignidade subjacente, ao tratamento quimioterápico prévio, à linfodepleção antes da imunoterapia, que também cursa com citopenias e alterações das barreiras mucosas, as quais são fatores importantes na proteção do paciente. Além disso, nos casos que evoluem com SLC, pode ser necessário encaminhamento para a unidade de terapia intensiva (UTI) e uso de corticosteroides e/ou Tocilizumabe (anticorpo monoclonal humanizado do receptor de interleucina-6), fatores que aumentam o risco de infecções. Apesar disso, infecções fatais ou com risco de vida continuam sendo raras (Sharma, 2022; Hill *et al.*, 2018).

Com relação aos danos fora do alvo, um estudo presente nas bases referenciadas mostrou, por exemplo, que alguns pacientes apresentaram como efeito colateral, erupções cutâneas, não pruriginosas e indolores. Acredita-se que uma possível explicação para esse fato seja a presença modesta de CD30 nos queratinócitos da pele. Logo, uma solução para os danos fora do alvo seria o aprimoramento da estrutura da imunoterapia citada, visando aumentar sua especificidade. Porém, essa opção, além de financeiramente inviável, é difícil de ser realizada, devido à dificuldade de encontrar novos antígenos específicos de tumores (Ramos *et al.*, 2020; Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023).

Já no que se refere a maior probabilidade de complicações da terapia com células CAR-T quando precedidas pelo transplante alogênico, foi demonstrado, aparentemente, não existir essa associação (Appelbaum, 2018).

Apesar dos benefícios citados da terapia com células CAR-T, ainda existem muitas dificuldades na sua incorporação, principalmente no que tange às questões financeiras, demonstrando ser um desafio para o sistema de saúde. O fato de ser um tratamento com várias etapas de desenvolvimento exige que seja um processo sustentável, incluindo profissionais capacitados para promover a maior eficiência possível dessa tecnologia, além de fornecer segurança para os usuários (Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023).

Esse impasse econômico é corroborado por estudos realizados, que mostram o menor acesso à essa terapia por parte de pacientes com baixo poder aquisitivo e residentes em comunidades de menor renda. Vários fatores podem ser responsáveis por essa disparidade, sendo alguns deles a cobertura de seguro e os custos de viagem, visto que os gastos para se deslocarem até os centros de tratamento são arcados pelo próprio paciente (Sharma, 2022).

Além da questão financeira, outro ponto desafiador é a resistência terapêutica, que pode ser causada por imunidade à sequência proteica do CAR-T adquirida pelo paciente ou por aparecimento de variantes tumorais, devido à pressão seletiva (Appelbaum, 2018).

O uso das células CAR-T em estágios iniciais do linfoma de Hodgkin, objetivando atenuação dos efeitos colaterais e a toxicidade da quimio e radioterapia de primeira linha, também é um obstáculo a ser enfrentado, assim como a inserção de métodos de prevenção de infecções secundárias no paciente após a infusão das células, melhorando ainda mais os resultados terapêuticos (Wang *et al.*, 2017; Hill *et al.*, 2018).

A superação dessas adversidades aproxima da realidade o interesse de universalizar essa terapia, tornando-a mais acessível, além de sua ampliação para, além do câncer, ser usada no tratamento de outras doenças crônicas. Dessa forma, as células CAR-T, um tratamento

inovador e tão promissor, poderá alcançar mais pacientes, que irão se beneficiar dessa terapêutica (Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023).

Outro fator passível de estudos é o uso dessa terapia em tumores sólidos, e não apenas nos hematológicos. Para alcançar esse objetivo, é preciso desenvolver uma forma para que as células CAR-T consigam penetrar o microambiente tumoral, o qual é modulado por citocinas imunossupressoras e infiltrado por células T reguladoras. Depois de alcançado esse objetivo, pode-se capacitar as células CAR-T para superar a imunossupressão causada nesse local e, assim, ampliar o uso dessa terapia tão promissora (Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023).

4 CONCLUSÃO

A partir dos dados analisados, pode-se concluir que a terapia com células CAR-T tem um futuro promissor no tratamento dos casos refratários e/ou recidivados do linfoma de Hodgkin, apresentando bons resultados e prognósticos, inclusive aumento de sobrevida.

Contudo, sua implementação se configura como um desafio, com muitos pontos a serem enfrentados até se alcançar os benefícios plenos de seu amplo uso. Entre esses, incluem o alto valor de sua aplicação e desenvolvimento, as quais exigem muita tecnologia. Além disso, por ser uma terapia recente, seu uso é atrelado a muitas incertezas, sendo passível, ainda, de muitas melhorias e modificações ao longo do tempo, relacionadas, por exemplo, aos efeitos colaterais, a associações com outras terapias utilizadas no linfoma de Hodgkin e em outros tipos de cânceres e a ampliação de seu uso para tumores sólidos, assim como para doenças crônicas.

REFERÊNCIAS

- APPELBAUM, J. S.; MILANO, F. Hematopoietic stem cell transplantation in the era of engineered cell therapy. **Current hematologic malignancy reports**, v. 13, n. 6, p. 484–493, 2018. DOI: 10.1007/s11899-018-0476-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280289/>. Acesso em: 19 dez. 2024.
- HILL, J. A.; LI, D.; HAY, K. A.; GREEN, M. L.; CHERIAN, S.; CHEN, X.; RIDDELL, S. R.; MALONEY, D. G.; BOECKH, M.; TURTLE, C. J. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. **Blood**, v. 131, n. 1, p. 121-130, 2018. DOI: 10.1182/blood-2017-07-793760. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038338/>. Acesso em: 19 dez. 2024.
- HOFFMANN, M. S.; HUNTER, B. D.; COBB, P. W.; VARELA, J. C; MUNOZ, J. Overcoming Barriers to Referral for Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. **Transplant Cell Ther**, v. 29, n. 7, p. 440-448, 2023. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.04.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37031747/>. Acesso em: 19 dez. 2024.
- RAMOS, C. A.; GROVER, N. S.; BEAVEN, A. W.; LULLA, P. D.; WU, M. F.; IVANOVA, A.; WANG, T.; SHEA, T. C.; ROONEY, C. M.; DITTUS, C.; PARK, S. I.; GEE, A. P.; ELDRIDGE, P. W.; MCKAY, K. L.; MEHTA, B.; CHENG, C. J.; BUCHANAN, F. B.; GRILLEY, B. J.; MORRISON, K.; BRENNER, M. K.; SERODY, J. S.; DOTTE, G.; HESLOP, H. E.; SAVOLDO, B. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 32, p. 3794-3804, 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.01342. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32701411/>. Acesso em: 19 dez. 2024.

SHARMA, A.; SINGH, V.; DEOL, A. Epidemiology and predictors of 30-day readmission in CAR-T cell therapy recipients. **Transplantation and cellular therapy**, v. 29, n. 2, p. 108.e1-108.e7, 2022. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.11.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371048/>. Acesso em: 19 dez. 2024.

USCANGA-PALOMEQUE, A. C.; CHÁVEZ-ESCAMILLA, A. K.; ALVIZO-BÁEZ, C. A.; SAAVEDRA-ALONSO, S.; TERRAZAS-ARMENDÁRIZ, L. D.; TAMEZ-GUERRA, R. S.; RODRÍGUEZ-PADILLA, C.; ALCOCER-GONZÁLEZ, J. M. CAR-T Cell Therapy: From the Shop to Cancer Therapy. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 21, p. 15688, 2023. DOI: 10.3390/ijms242115688. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37958672/>. Acesso em: 19 dez. 2024.

WANG, C. M.; WU, Z. Q.; WANG, Y.; GUO, Y. L.; DAI, H. R.; WANG, X. H.; LI, X.; ZHANG, Y. J.; ZHANG, W. Y.; CHEN, M. X.; ZHANG, Y.; FENG, K. C.; LIU, Y.; LI, S. X.; YANG, Q. M.; HAN, W. D. Autologous T Cells Expressing CD30 Chimeric Antigen Receptors for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Open-Label Phase I Trial. **Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 23, n. 5, p. 1156-1166, 2017. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1365. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582488/>. Acesso em: 19 dez. 2024.