

O papel das células CAR-T na imunoterapia da leucemia linfoblástica aguda de células B: revisão sistemática

The role of CAR-T cells in the immunotherapy of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review

El papel de las células CAR-T en la inmunoterapia de la leucemia linfoblástica aguda de células B: una revisión sistemática

Recebido: 24/05/2023 | Revisado: 31/05/2023 | Aceitado: 31/05/2023 | Publicado: 05/06/2023

Ágata Samy Ribeiro Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4543-1581>
Centro Universitário Fаметro, Brasil
E-mail: agata.sammy99@gmail.com

Andria Mendonça de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2983-0099>
Centro Universitário Fаметro, Brasil
E-mail: andria.01souzamendonca@gmail.com

Ilder Breno dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2893-4541>
Centro Universitário Fаметro, Brasil
E-mail: ilder_santos@outlook.com

Jessica Janaina Oliveira de Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2276-8689>
Centro Universitário Fаметro, Brasil
E-mail: jjoliveira185@gmail.com

Anne Cristine Gomes de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6680>
Centro Universitário Fаметro, Brasil
E-mail: anne.almeida@fаметro.edu.br

Resumo

Introdução: A terapia com células CAR-T para malignidades hematológicas, especialmente de células B, têm demonstrado resultados promissores e vem configurando-se como alternativa para a prática clínica da leucemia linfoblástica aguda. **Objetivo:** Avaliar a eficácia, segurança e aplicabilidade da terapia com células CAR-T na imunoterapia da leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática norteado pelo método PRISMA. Foram utilizadas as bases de dados PubMed e BVS para busca de ensaios clínicos de fase I e II, publicados entre 2013 e 2023, com os descritores “células CAR-T” ou “receptor quimérico de antígeno” e “imunoterapia” ou “tratamento” e “leucemia linfoblástica aguda” e “células B”. **Resultados:** Foram identificados 2.204 relatos. Destes, 13 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Taxas elevadas de resposta foram observadas, com remissão completa e morfológica entre 40-100%. Ocorrência da síndrome de liberação de citocinas de qualquer grau entre 80-85%, síndrome grave de 16-26% e efeitos neurotóxicos graves de 28-42% entre os pacientes, ainda que imunomediados e favoráveis à segurança da terapia. **Conclusão:** A imunoterapia com células CAR-T demonstrou potente atividade antileucêmica, com um perfil de toxicidade bem definido e favorável a segurança da terapia, levando à aprovação de um produto de células CAR-T para tratamento da LLA-B recidiva/refratária.

Palavras-chave: Leucemia linfoblástica aguda; Células CAR-T; Receptor quimérico de antígeno; Imunoterapia.

Abstract

Introduction: Therapy with CAR-T cells for hematological malignancies, especially B cells, has shown promising results and has become an alternative for the clinical practice of acute lymphoblastic leukemia. **Objective:** To evaluate the efficacy, safety and applicability of CAR-T cell therapy in the immunotherapy of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methodology:** This is a systematic review study guided by the PRISMA method. PubMed and VHL databases were used to search for phase I and II clinical trials, published between 2013 and 2023, with the descriptors “CAR-T cells” or “chimeric antigen receptor” and “immunotherapy” or “treatment”. and “acute lymphoblastic leukemia” and “B cells”. **Results:** 2,204 reports were identified. Of these, 13 met the eligibility criteria and were included in the study. High response rates have been observed, with complete and morphological remissions

ranging from 40-100%. Occurrence of cytokine release syndrome of any degree between 80-85%, severe syndrome of 16-26% and severe neurotoxic effects of 28-42% among patients, although immune-mediated and favorable to the safety of therapy. Conclusion: CAR-T cell immunotherapy demonstrated potent antileukemic activity, with a well-defined toxicity profile and favorable therapy safety, leading to the approval of a CAR-T cell product for the treatment of relapsed/refractory ALL-B.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia; CAR-T cells; Chimeric antigen receptor; Immunotherapy.

Resumen

Introducción: La terapia con células CAR-T para neoplasias hematológicas, especialmente células B, ha mostrado resultados prometedores y se ha convertido en una alternativa para la práctica clínica de la leucemia linfoblástica aguda. **Objetivo:** Evaluar la eficacia, seguridad y aplicabilidad de la terapia con células CAR-T en la inmunoterapia de la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). **Metodología:** Se trata de un estudio de revisión sistemática guiado por el método PRISMA. Se utilizaron las bases de datos PubMed y VHL para buscar ensayos clínicos de fase I y II, publicados entre 2013 y 2023, con los descriptores “Células CAR-T” o “receptor de antígeno quimérico” e “inmunoterapia” o “tratamiento” y “linfocitos linfoblásticos agudos”. **leucemia” y “células B”.** **Resultados:** se identificaron 2.204 informes. De estos, 13 cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en el estudio. Se han observado altas tasas de respuesta, con remisiones completas y morfológicas que oscilan entre el 40 y el 100%. Ocurrencia de síndrome de liberación de citoquinas de cualquier grado entre 80-85%, síndrome severo de 16-26% y efectos neurotóxicos severos de 28-42% entre los pacientes, aunque inmunomediados y favorables a la seguridad de la terapia. **Conclusión:** la inmunoterapia con células CAR-T demostró una potente actividad antileucémica, con un perfil de toxicidad bien definido y una seguridad terapéutica favorable, lo que llevó a la aprobación de un producto de células CAR-T para el tratamiento de la LLA-B recidivante/refractaria.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda; Células CAR-T; Receptor de antígeno quimérico; Inmunoterapia.

1. Introdução

A leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) é uma neoplasia maligna, causada por anormalidades genéticas adquiridas e que atingem a linhagem celular linfoide. Tais anomalias levam à formação de células blásticas linfóides não funcionais, cuja proliferação clonal é desordenada e resulta na tomada do tecido medular normal, o que acarreta distúrbios hematopoiéticos e repercussões sistêmicas importantes como a anemia, infecções recorrentes e hemorragias (Kaatsch, 2010; H. Inaba *et al.*, 2013).

Há um risco aumentado de desenvolvimento da leucemia linfoblástica aguda em crianças de até 5 anos, e em adultos após os 50 anos de idade (Hazin *et al.*, 2015).

A LLA-B é a neoplasia hematológica de maior prevalência em pacientes pediátricos, correspondendo a 26,8% dos casos de cânceres infantis e 78,6% das leucemias. Por outro lado, ainda que a maioria dos casos da LLA ocorram em crianças, os adultos é que representam o maior número de mortes pela doença, isso devido às características da própria doença nessas duas faixas etárias, e à resposta ao tipo de tratamento (INCA, 2020; American Cancer Society, 2021).

Os protocolos convencionais para tratamento da LLA incluem especialmente a quimioterapia, que, embora leve à remissão completa em 80 - 95% dos casos, é um método não específico e de eficácia limitada, com alta probabilidade de recidiva e que desencadeia diversos efeitos colaterais. Além disso, em caso de doença refratária, as chances de cura são quase nulas (Kaatsch, 2010; Hoffbrand, 2013; Spector, 2013). Neste sentido, faz-se necessário o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a LLA, que levem à remissão duradoura, com menor efeito tóxico e reações facilmente reversíveis.

Uma estratégia revolucionária que começou a ser desenvolvida ainda nos anos 90, tem migrado dos laboratórios para a clínica, e mostrado resultados satisfatórios na terapia contra o câncer (Brentjens *et al.*, 2013; Gill & junho, 2015; Kochenderfer, 2017). Trata-se da terapia com células T do receptor quimérico de antígeno (CAR-T), que vem configurando-se como uma abordagem altamente promissora, com potencial de levar à remissão completa e à longo prazo em determinadas malignidades hematológicas, especialmente em neoplasias de células B, e com efeitos adversos relativamente controláveis (Maude *et al.*, 2014; Davila *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2015; Turtle *et al.*, 2016).

Na terapia com células CAR-T, os linfócitos T autólogos são levados ao laboratório, onde sofrem uma modificação genética que induz a expressão dos receptores de antígenos quiméricos (CAR's), os quais se constituem por um domínio extracelular ao reconhecimento de antígeno, um domínio que codifica uma região de dobradiça, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular, coestimulador. Os domínios adquiridos conferem às células T, uma capacidade de redirecionamento de sua especificidade, que resulta no reconhecimento e destruição de células oncogênicas, de forma altamente específica e eficiente (Grupp *et al.*, 2013; Sadelain *et al.*, 2013; Maude *et al.*, 2014; Maude *et al.*, 2018).

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada em conformidade com as recomendações Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Uma revisão sistemática de literatura (RSL) foi realizada de acordo com Tranfield, Denyer e Smart (2003) e Denyer e Tranfield (2006). A RSL, contrariamente das revisões de literatura tradicionais, tem como particularidades evitar que os resultados apontem para uma mesma vertente (Salim *et al.*, 2019).

A seleção de artigos científicos foi realizada por meio de busca nas bases de dados: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com a utilização de combinação dos seguintes descritores: “células CAR-T” ou “receptor quimérico de antígeno” e “imunoterapia” ou “tratamento” e “leucemia linfoblástica aguda” e “células B”. Na estratégia de busca, os estudos foram inicialmente avaliados com base no título e resumo, e então seguiram para a análise integral do texto, com seleção dos mais relevantes e que continham pelo menos uma das variáveis buscadas, por consenso entre os revisores.

Foram incluídos neste estudo, ensaios clínicos (de braço único, fase 1 e 2), envolvendo pacientes de diferentes faixas etárias, com leucemia linfoblástica aguda de células B, recidiva ou refratária, que receberam a terapia com células CAR-T. Os estudos selecionados foram publicados no período de janeiro de 2013 a junho de 2023, nos idiomas inglês e português. Não foram determinados critérios restritivos ao tamanho das amostras ou período de acompanhamento.

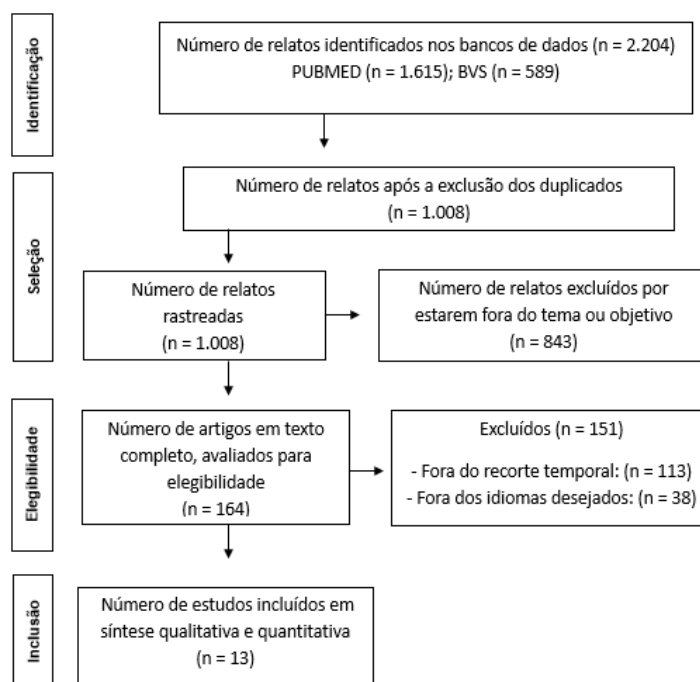
Foram excluídos, artigos que divergiram ao objetivo proposto por este estudo, publicados em idiomas que não sejam inglês e português, artigos que abordaram outros tipos de malignidades hematológicas, e que fugiram ao período de publicação estabelecido, entre janeiro de 2013 e junho de 2023. Foram excluídos também, estudos de revisão bibliográfica e de metanálise.

Os estudos selecionados foram analisados com base nas seguintes variáveis: resultado de eficácia da terapia com células CAR-T na LLA-B recidiva/refratária; período de acompanhamento; resultado de segurança; eventos adversos e limitações da terapia.

3. Resultados e Discussão

Foram identificados um total de 2.204 relatos nas bases de dados, sendo 1.265 encontrados no PubMed e 589 na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Após a eliminação das duplicatas e inclusão dos relatos que atenderam aos critérios de elegibilidade, 164 artigos foram selecionados para avaliação do texto integral. Destes, 151 foram excluídos, 113 por estarem fora do recorte temporal e 38 devido ao idioma, resultando em 13 artigos selecionados para a revisão sistemática, conforme mostrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma representando o processo de seleção das referências incluídas na revisão sistemática.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Dentre os 13 artigos selecionados, foi observado que doze tratavam-se de ensaios clínicos e um estudo de revisão sistemática, todos publicados entre janeiro de 2013 e junho de 2023. Em relação ao idioma, 12 artigos foram publicados em inglês e 1 em português, sendo 12 extraídos do PubMed e 1 da BVS. O resumo com as informações dos 10 principais artigos selecionados, está disposto no Quadro 1.

Quadro 1 - Resumo das informações dos artigos incluídos na revisão sistemática.

AUTORES/ANO	TÍTULO/ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO
Brentjens, RJ; Davila, ML; Riviere, I; et. al, 2013.	CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leucemia	Ensaio Clínico	Tratar 5 indivíduos com LLA-B recidivante, com células T autólogas expressando um receptor de antígeno quimérico de sinalização dupla (CAR) CD19/CD28ζ específico para CD3, denominado 19-28z
Turtle, CJ; Hanafi, LA; Berger, C; et. al, 2016.	CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult patients with B-cell ALL	Ensaio Clínico	Avaliar a atividade de células CD19 CAR-T que foram fabricadas a partir de subconjuntos definidos de células T CD4 e CD8, administradas em uma composição CD4:CD8 definida, em adultos com LLA-B refratária, após quimioterapia de linfodepleção.
Curran, KJ; Margossian, SP; Kernan, NA; et. al, 2019.	Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL	Ensaio Clínico Multicêntrico	Determinar a toxicidade, viabilidade e resposta da terapia com células T CAR (19-28z) em pacientes pediátricos/adultos jovens com R/R B-ALL
Park, JH; Rivière, I; Gonen, M; et. al, 2018.	Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia	Ensaio Clínico	Avaliar a segurança e eficácia da terapia com células T CAR 19-28z em pacientes com LLA-B recidivante, que foram tratados com células T CAR específica para CD19
Dai, H; Wu, Z; Jia, H; et. al, 2020.	Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leucemia	Ensaio Clínico	Avaliar a segurança e a viabilidade da terapia autóloga com células T CD19/CD22 CAR em pacientes adultos com LLA-B recidivante/refratária

Córdoba, S; Onuoha, S; Thomas, S; et. al, 2021.	CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial	Ensaio Clínico	Avaliar a incidência de toxicidade, remissão morfológica, duração da aplasia de células B e a sobrevida global e livre de eventos, da terapia com AUTO-3 (tratamento com células T CAR bi específicas) em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA-B recidivante ou refratária
Santomasso, BD; Parque, JH; Salloum, D; et. al, 2018.	Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia	Ensaio Clínico	Análise da neurotoxicidade em uma grande coorte de pacientes adultos com LLA-B recidivante, tratados com células T CAR 19-19z específicas de CD28
Maude, SL; Frey, N; Shaw, AP et al, 2014.	Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia	Ensaio Clínico Multicêntrico	Avaliação da segurança e viabilidade da terapia com células T (CTL019) em pacientes adultos e pediátricos com cânceres CD19+ recidivados e refratários
Maude, SL; Laetsch, TW; Buechner, J; et. al, 2018.	Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia	Ensaio Clínico	Avaliar a eficácia de tisagenlecleucel em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA de células B recidivante ou refratária CD19+
Roddie, C; Dias, J, O'Reilly, MA; et. al, 2021.	Durable Responses and Low Toxicity After Fast Off-Rate CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Therapy in Adults With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	Ensaio Clínico	Avaliar a segurança e viabilidade da fabricação de um novo CD19 CAR (AUTO1), bem como a eficácia, persistência do CAR T, incidência e duração da aplasia de células B e sobrevida livre de eventos

Fonte: Elaborado pelos autores.

3.1 Discussão

3.1.1 Resposta à terapia com células CAR-T na LLA-B

Brentjens *et al.*, (2013), em um ensaio clínico envolvendo 5 pacientes com LLA-B recidivante à quimioterapia de resgate e não tratados com transplante halogênico de células tronco hematopoiéticas (alo-TCTH), utilizando um protocolo com células T autólogas 19-28z e condicionamento prévio com ciclofosfamida, demonstrou eficácia à terapia com células CAR-T, evidenciando uma rápida erradicação tumoral, com remissão completa morfológica em 40% (2, de 5 pacientes) e doença residual mínima negativa (DRM-) em 100% dos pacientes. Resultados expressivos também foram evidenciados por Turtle *et al.*, (2016), utilizando células CAR-T de composição definida (CD4+:CD8+), em 29 adultos com LLA-B recidivante/refratária, não havendo a detecção leucêmica por morfologia na medula óssea de 100% dos pacientes, além da não detecção leucêmica por citometria de fluxo de alta resolução em 27 dos 29 pacientes (93%), após a infusão de células CAR-T.

Ensaio mais atuais, utilizando CAR's de dupla especificidade também têm mostrado viabilidade e eficiência clínica na terapia da leucemia. Dai *et al* (2020) avaliou a eficácia da terapia com um CAR biespecífico para CD19 e CD22, e observou uma atividade citolítica robusta contra as células tumorais, em 6 pacientes adultos com LLA-B recidiva/refratária, tendo obtido remissão completa e doença residual mínima negativa em 100% dos pacientes. Achados semelhantes também foram descritos por Córdoba *et al* (2021), utilizando células T autólogas expressando CAR's CD19/CD22 em 15 pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA-B, tendo observado uma taxa de remissão molecular completa de 80% (12 de 15 pacientes) em 1 mês e de 86% (13 de 15 pacientes) em 2 meses, com taxas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos, em 1 ano, de 60% e 32%, respectivamente.

Em todos os ensaios, seja com os receptores quiméricos de antígenos monoespecíficos (C19) ou de dupla especificidade (CD19/CD22), os resultados demonstraram a factibilidade da terapia com células CAR-T, evidenciando uma potente atividade antileucêmica em paciente adultos e pediátricos com LLA-B recidiva/refratária, sem toxicidades limitantes (Bretjens *et al.*, 2013; Turtle *et al.*, 2016; DAI *et al.*, 2020; Cordoba *et al.*, 2021).

3.1.2 Toxicidade e segurança da terapia com células CAR-T

A terapia com células CAR-T tem um perfil definido de toxicidade, tendo como principais efeitos adversos, a síndrome de liberação de citocinas (SCR) leve, moderada ou grave, e a neurotoxicidade que pode levar a encefalopatia, afasia,

delírios, tremor, convulsões e até casos raros de edema cerebral, que, no entanto, são imunomediados e favoráveis à segurança da terapia para uso em ambiente clínico (Brudno *et al.*, 2016; Ruella *et al.*, 2016; Gust *et al.*, 2017).

Park *et al* (2018) avaliou o perfil de segurança da terapia com células T autólogas expressando o CAR 19-28z, em pacientes adultos com LLA-B recidiva, e observou a ocorrência da síndrome de liberação de citocinas de qualquer grau em 45 de 53 pacientes (85%) e grave em 14 pacientes (26%), efeitos neurotóxicos de grau 2 em 1 paciente (2%) e grave em 22 pacientes (42%). Um paciente morreu por falência de múltiplos órgãos e síndrome de liberação grave de citocinas no 5º dia de tratamento e foi considerado como não tendo tido resposta. Em um seguimento mediano de 29 meses, a sobrevida mediana livre de eventos foi de 6,1 meses, e a sobrevida global mediana foi de 20,1 meses.

Em contraste, Curran *et al* (2019), em um ensaio clínico multicêntrico com 25 pacientes pediátricos/adultos jovens com LLA-B recidiva/refratária, observou a ocorrência da síndrome de liberação de citocinas de qualquer grau em 80% dos pacientes (20 de 25), síndrome grave em 16% (4 de 25 pacientes) e neurotoxicidade grave (grau ≥ 3) em 28% (7 de 25 pacientes). Um paciente morreu por choque séptico refratário de *Stenotrophomonas* no dia +17 de tratamento, após síndrome de liberação de citocinas grau 4 e neurotoxicidade que estava em melhora clínica.

Em ambos os ensaios, sugeriu-se a correlação entre a alta carga de doença pré-tratamento e uma maior probabilidade de desenvolvimento da síndrome de liberação de citocinas e efeitos neurotóxicos, bem como uma menor sobrevida a longo prazo, nos pacientes com maior carga de doença pré-tratamento em relação aos pacientes com menor carga da doença. Apesar da ocorrência de duas mortes, em todos os demais casos, as toxicidades foram de fácil reversão utilizando glicocorticóides ou tocilizumabe, com ou sem associação, reforçando o perfil de toxicidade reversível da terapia com células CAR-T para pacientes pediátricos/adultos jovens com LLA-B recidiva/refratária, bem como a segurança da terapia (Park *et al.*, 2018; Curran *et al.*, 2019).

Corroborando aos achados, Santomasso *et al* (2018) avaliou a ocorrência da neurotoxicidade após terapia com células CAR T 19–19z em uma grande coorte de pacientes adultos com LLA-B recidiva, e não foi observado neurotoxicidade fatal em nenhum dos 53 pacientes, apesar da ocorrência de neurotoxicidade de qualquer grau em 33 dos 53 pacientes (62,3%). Onze dos 53 pacientes (20,8%) desenvolveram sintomas neurológicos leves (9 graus 1, 2 grau 2) e 22 pacientes (41,5%) desenvolveram neurotoxicidade grave (grau ≥ 3), havendo uma correlação significativa da neurotoxicidade com a presença e gravidade da síndrome de liberação de citocinas, por outro lado, imunomediadas.

Em estudo mais recente, Córdoba *et al* (2021) também avaliou a incidência de toxicidade, desta vez, em um ensaio clínico utilizando células CAR-T biespecíficas anti-CD19/anti-CD22 em pacientes adultos e pediátricos com LLA-B, e obteve achados semelhantes, com toxicidades de grau 3-5 observada em 60% (9 de 15 pacientes), e síndrome de liberação de citocinas em 80% (12 de 15 pacientes), porém, de caráter leve em todos os casos (grau 1 em 11 pacientes; grau 2 em 1 paciente) e sem óbitos em decorrência dos eventos adversos à terapia. Apenas 2 pacientes necessitaram de tocilizumabe para mediação da toxicidade e nenhum paciente precisou de internação em terapia intensiva, em decorrência da síndrome de liberação de citocinas. Os achados reforçam ainda mais o perfil de segurança favorável à terapia com células CAR-T em pacientes adultos e pediátricos com LLA-B recidiva/refratária.

3.1.3 Aplicabilidade da terapia com células CAR-T

Os diversos ensaios clínicos com células T autólogas modificadas pelo receptor quimérico de antígeno CD19-específico e taxas elevadas de respostas clínicas em malignidades hematológicas de células B, levaram à aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, do primeiro produto de células CAR-T a ser comercializado, para o tratamento da LLA-B recidiva/refratária. Originalmente concebido e construído na Filadélfia (Universidade da Pensilvânia), o CTL019 ou

tisagenlecleucel mostrou resultados impressionantes na LLA refratária/recidiva, desde a sua primeira descrição e continua a evidenciar resultados promissores (Grupp *et al.*, 2013; Neelapu, 2017 *et al.*, 2017; Maude *et al.*, 2018).

Maude *et al.*, (2014), em um ensaio clínico piloto no Hospital Infantil da Filadélfia e no Hospital da Universidade da Pensilvânia, avaliou a viabilidade da terapia com o tisagenlecleucel (CTL019) em 30 pacientes adultos e pediátricos, e observou a remissão completa em 27 pacientes (90%), incluindo 15 pacientes com transplante prévio de células tronco e 2 pacientes com doença refratária ao blinatumomab. Um mês após a infusão, 90% (27 de 30 pacientes) estavam em remissão morfológica completa e 81% (22 de 27 pacientes) eram MRD negativos por citometria de fluxo. A remissão sustentada foi alcançada com uma taxa de sobrevida livre de eventos em 6 meses de 67% ([IC] de 95% = 51 a 88) e uma taxa de sobrevida global de 78% (IC 95% = 65 a 95).

Corroborando aos achados, Maude *et al* (2018) em um estudo global multicêntrico de fase II avaliou a eficácia do tisagenlecleucel em 75 pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA-B recidiva/refratária e mostrou uma taxa de remissão global, em 3 meses, de 81%, com todos os pacientes que tiveram uma resposta ao tratamento, apresentando status negativo para doença residual mínima (DRM-). Aos 12 meses, a taxa de sobrevida livre de eventos foi de 50% e a sobrevida global de 76%. Além disso, foi observada a persistência do CTL019 por +20 meses, com uma duração mediana de 168 dias.

Em ambos os ensaios, nenhuma morte foi associada à terapia com o tisagenlecleucel, mesmo com a ocorrência da síndrome de liberação de citocinas de qualquer grau em 100% (30 de 30 pacientes) e síndrome grave em 27% (8 de 30 pacientes) (Maude *et al.*, 2014). A síndrome de liberação de citocinas ocorreu em 77% dos pacientes, 48% dos quais receberam tocilizumabe e eventos neurológicos ocorreram em 40% dos pacientes, que foram tratados com cuidados de suporte, e nenhum edema cerebral foi relatado (Maude *et al.*, 2018).

Por outro lado, ainda que resultados promissores e revolucionários tenham sido observados na terapia com o tisagenlecleucel, é preciso levar em consideração, outros pontos inerentes à terapia, como o seu desenvolvimento e custos, além do perfil único de toxicidade. O custo anunciado pela Novartis para uma única infusão é de US\$475.000, em comparação à estimativa para o transplante halogênico de células-tronco que gira em torno de US\$200.000, o que gerou inúmeras críticas a este custo, além disso, esse número não integra as despesas adicionais durante a terapia, como aférese, infusão de células, manejo de complicações, permanência em unidade de terapia intensiva e uso de tocilizumabe (MajhaiL *et al.*, 2013; Prasad, 2018).

Outro fator importante, é que os pacientes elegíveis para essa nova terapia necessitam enfrentar obstáculos como: barreiras geográficas, tendo em vista que há menos de 40 centros nos EUA, autorizados a administração da terapia e o tempo necessário para fabricar essas células, o que pode impedir que pacientes com uma doença mais agressiva recebam a terapia (FDA, 2017).

4. Conclusão

Os achados promissores da terapia com células CAR-T têm consolidado essa abordagem, que até pouco tempo esteve restrita ao ambiente laboratorial, como verdadeira alternativa para o tratamento clínico da leucemia linfoblástica aguda de células B, recidiva/refratária à quimioterapia convencional. A potente atividade antileucêmica dessa terapia configura-se pelas elevadas taxas de remissão, completa e à longo prazo, em pacientes adultos e pediátricos, além de um perfil favorável de segurança, já que as toxicidades são bem definidas e acilmente reversíveis no ambiente clínico, pelo uso de tocilizumabe ou glicocorticóides, quando necessário.

Tais resultados levaram à aprovação pelo Food and Drug Administration dos EUA, do tisagenlecleucel, primeiro produto de células CAR-T a ser comercializado para tratamento da LLA-B recidiva/refratária, cuja eficácia também tem sido

surpreendente, ainda que por outro lado, o alto custo para uma única infusão e a disponibilidade de poucos centros especializados sejam obstáculos.

Referências

- American Cancer Society. (2021). Cancer Facts & Figures, <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>.
- Administração de alimentos e medicamentos dos EUA. (2017). Documento informativo da FDA: Reunião do Comitê Consultivo de Medicamentos Oncológicos; BLA 125646; Tisagenlecleucel, Novartis Pharmaceuticals Corporation, <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM566166.pdf>. Acesso em 20/05/2023.
- Brentjen, R. J., Davila, M. L., Riviere, I., Park, J., et al. (2013). As células T direcionadas para CD19 induzem rapidamente remissões moleculares em adultos com leucemia linfoblástica aguda refratária à quimioterapia. *Science Translational Medicine*, 5177.
- Brudno, J. N., & Kochenderfer, J. N. (2016). Toxicidades de células T receptoras de antígenos quiméricos: reconhecimento e manejo. *Sangue*, 26(127), 30-3321.
- Davila, M.L., Rivière, I., Wang, X. et al. (2014). Gerenciamento de eficácia e toxicidade da terapia com células T CAR 19-28z na leucemia linfoblástica aguda de células B. *Science Translational Medicine*, 6(224), 25-224.
- Denyer, D., & Tranfield, D. (2006). Using qualitative research synthesis to build an actionable knowledge base. *Management Decision*, 44,213-227. DOI: 10.1108 / 00251740610650201.
- Gill, S., & Junho, C. H. (2015). Tornando-se viral: Terapia com células T do receptor de antígeno quimérico para malignidades hematológicas. *Immunological Reviews*, 1(263), 68-89.
- Grupp, S.A., Kalos, M., Barrett, D. et al. (2013). Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New England of Journal Medicine*, 16(386), 1509-1518.
- Gust, J., Hay, K.A., Hanafi, L.A. et al. (2017). Ativação Endotelial e Ruptura da Barreira Hematoencefálica na Neurotoxicidade após Imunoterapia Adotiva com Células CAR-T CD19. *Câncer Discovery*, 7(12), 1404-1419.
- Hazin, I., Garcia, D., Gomes, E., Leite, D., Balaban, B., Guerra, A. et al. (2015). Desempenho intelectual pós tratamento de câncer: um estudo com crianças. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 3(28), 565-73.
- Hofbrand, A.V., & Moss, P.A.H. (2013). Fundamentos em Hematologia. (6a ed.), Artmed, 454.
- Houot, R., Schultz, L.M., Marabelle, A., & Kohrt, H. (2015). T-cell-based immunotherapy: adoptive cell transfer and checkpoint inhibition. *Cancer Immunol Research*, 3(10), 1115-22.
- Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). (2019). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. INCA, <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
- Inaba, H., Greaves, M., & Mullighan, C.G. (2013). Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 381(9881), 1943-55.
- Kaatsch, P. (2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews* 4(36), 277-85.
- Kochenderfer, J. N., Dudley, M. E., Feldman, S. A. et al. (2012). Depleção de células B e remissões de malignidade juntamente com toxicidade associada a citocinas em um ensaio clínico de células T transduzidas por receptor de antígeno quimérico anti-CD19. *Sangue*, 119, 2709-2720.
- Lee, D. W., Kochenderfer, J. N., Stetler-Stevenson, M. et al. (2015). Células T expressando receptores de antígeno quimérico CD19 para leucemia linfoblástica aguda em crianças e adultos jovens: um estudo de fase 1 de aumento de dose. *Lancet*, 385(9967), 517-528.
- Majhail, N. S., Mau, L. W., Denzen, E. M., Arneson, T. J. (2013). Custos do transplante autólogo e alogênico de células hematopoéticas nos Estados Unidos: um estudo utilizando um grande banco de dados privado de sinistros. *Transplante de Medula Óssea*, 2(48), 294-300.
- Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J. et al. (2018). Tisagenlecleucel em crianças e adultos jovens com leucemia linfoblástica de células B. *New England Journal of Medicine*, 5(378), 4-439.
- Maude, S. L., Frey, N., Shaw, P. A. et al. (2014). Células T do receptor de antígeno quimérico para remissões sustentadas na leucemia. *New England Journal of Medicine*, 16(371), 1507-1517.
- Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., et al. (2017). Axicabtagene ciloleucel CAR terapia de células T em linfoma refratário de grandes células B, 26(377), 2531-2544.
- Prasad, V. (2018). Imunoterapia: Tisagenlecleucel – a primeira terapia de células CAR-T aprovada: implicações para pagadores e formuladores de políticas. *Nat Rev Clin Oncol*, 1(15), 11-12.
- Riddell, S. R., Maloney, D. G., & Turtle, C. J. (2017). Ativação Endotelial e Ruptura da Barreira Hematoencefálica na Neurotoxicidade após Imunoterapia Adotiva com Células CAR-T CD19. *Câncer Discovery*, 7(12), 1404-1419.

- Ruella, M., Kenderian, S. S., Shestova, O., Klichinsky, M., Melenhorst, J. J., Wasik, M. A., et al. (2017). *Leucemia*, 19(31), 1-246.
- Sadelain, M., Brentjens, R., & Rivière, I. (2013). Os princípios básicos do design do receptor de antígeno quimérico. *Câncer Descoberta*, 3, 388-398.
- Salim, N., Rahman, M. N. A., & Wahab, D. A. (2019) A systematic literature review of internal capabilities for enhancing eco-innovation performance of manufacturing firms. *Journal of Cleaner Production*, 209, 1445-1460. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.11.105>
- Scheurer, M. E., & Spector, L. G. (2018). Epidemiologia do Câncer Infantil. *Pediatria de Rudolph*. 26. Ed: Colina McGraw, <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2126&ionid=172502659>
- Tranfield, D., Denyer, D., & Smart, P. (2003). Towards a methodology for developing evidence-informed management knowledge by means of systematic review. *British Journal Management*, 14,207-222. <https://doi.org/10.1111/1467-8551.00375>
- Turtle, C. J., Hanafi, L. A., Berger, C. et al. (2016). Células CD19 CAR-T de CD4(+): composição CD8(+) definida em pacientes adultos com LLA de células B. *Journal of Clinical Investigation*, 6(126), 12123-2138.
- Zhao, Z., Chen, Y., Francisco, N. M., Zhang, Y., Wu, M. (2018). The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(8), 539-51.