

IMUNOTERAPIA EM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: AVANÇOS E PERSPECTIVAS

Data de aceite: 02/10/2023

Júlia Sancho Santos

Acadêmica de Medicina da Universidade
de Vassouras (UV)
<https://lattes.cnpq.br/1763150115371447>

Larissa Bernardo Lima

Acadêmica de Medicina da Universidade
de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/6061816376719674>

Paulo Roberto Hernandez Júnior

Acadêmico de Medicina da Universidade
de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação
Científica do PIBIC - Universidade
Estadual de Campinas (Unicamp)
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

Nathan Noronha Fidelis Hernandez

Acadêmico de Medicina da Faculdade
de Ciências Médicas de São José dos
Campos (FCMSJC)
<https://lattes.cnpq.br/5593876804137286>

Camilla Vasconcellos Ferreira

Professora do curso de Medicina da
Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/6527462398998477>

incluindo leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. Nesta revisão da literatura, exploramos os avanços na imunoterapia, com foco em inibidores de checkpoints imunológicos e terapias com células CAR-T. Analisamos estudos que investigaram a eficácia dessas terapias em diversos tipos de neoplasias hematológicas, destacando as taxas de resposta objetiva e remissão completa. Enfocamos também os desafios enfrentados, como resistência ao tratamento e eventos adversos associados. A pesquisa contínua é essencial para identificar biomarcadores preditivos e aprimorar as abordagens terapêuticas combinadas. O campo da imunoterapia está em constante evolução, oferecendo esperanças renovadas para pacientes com neoplasias hematológicas.

PALAVRAS-CHAVE: Imunoterapia, neoplasias hematológicas, inibidores de checkpoints imunológicos, terapias com células CAR-T, leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, eficácia, resistência ao tratamento, biomarcadores preditivos.

RESUMO: A imunoterapia tem emergido como uma abordagem promissora no tratamento de neoplasias hematológicas,

IMMUNOTHERAPY IN HEMATOLOGICAL NEOPLASMS: ADVANCES AND PERSPECTIVES

ABSTRACT: Immunotherapy has emerged as a promising approach in the treatment of hematological neoplasms, including leukemias, lymphomas, and multiple myeloma. In this literature review, we explore the advances in immunotherapy, focusing on immune checkpoint inhibitors and CAR-T cell therapies. We analyze studies investigating the efficacy of these therapies in various types of hematological neoplasms, highlighting objective response rates and complete remission. We also address the challenges faced, such as treatment resistance and associated adverse events. Continuous research is essential to identify predictive biomarkers and improve combination therapeutic approaches. The field of immunotherapy is rapidly evolving, offering renewed hope for patients with hematological neoplasms.

KEYWORDS: Immunotherapy, hematological neoplasms, immune checkpoint inhibitors, CAR-T cell therapies, leukemias, lymphomas, multiple myeloma, efficacy, treatment resistance, predictive biomarkers.

1 | INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas, que englobam leucemias, linfomas e mieloma múltiplo, representam um grupo de doenças malignas do sistema hematopoiético que têm sido objeto de intensas pesquisas ao longo dos anos. Tradicionalmente, o tratamento dessas doenças envolvia abordagens como quimioterapia e transplante de células-tronco hematopoiéticas, as quais têm mostrado eficácia, mas também podem estar associadas a efeitos colaterais significativos.

No entanto, recentemente, a imunoterapia emergiu como uma estratégia promissora e revolucionária para o tratamento dessas neoplasias. A imunoterapia aproveita o poder do sistema imunológico do paciente para combater as células cancerígenas, direcionando respostas imunes específicas contra os tumores.

Uma das abordagens notáveis da imunoterapia é o uso de inibidores de checkpoints imunológicos. Esses inibidores são agentes farmacológicos que bloqueiam interações regulatórias que desativam as células T, um tipo de célula imunológica essencial para reconhecer e destruir células cancerígenas. O bloqueio dos checkpoints imunológicos, como CTLA-4 e PD-1, tem demonstrado resultados promissores no tratamento de diferentes neoplasias hematológicas (Brahmer et al., 2012; Davids et al., 2016; Herbst et al, 2014; Wolchok et al, 2013; Garon et al, 2015; Robert et al, 2015).

Outra abordagem notável é a terapia com células CAR-T (células T com receptor de antígeno quimérico). Essa terapia envolve a coleta de células T do paciente, que são geneticamente modificadas para expressar receptores quiméricos capazes de reconhecer antígenos específicos presentes nas células cancerígenas. As células CAR-T reprogramadas são, então, reintroduzidas no paciente, desencadeando uma resposta imune direcionada e potencialmente duradoura contra as células malignas (Neelapu et al., 2017; Schuster et al., 2019).

Este artigo de revisão da literatura tem como objetivo explorar os avanços da imunoterapia no tratamento de neoplasias hematológicas, com ênfase nos inibidores de checkpoints imunológicos e nas terapias com células CAR-T. Além disso, serão discutidos outros aspectos importantes, como os desafios associados a essas terapias, as respostas clínicas observadas em diferentes tipos de neoplasias hematológicas e as perspectivas futuras para o aprimoramento dessas abordagens terapêuticas.

2 | METODOLOGIA

Esta revisão da literatura foi conduzida seguindo uma abordagem sistemática para identificar estudos relevantes sobre a imunoterapia no tratamento de neoplasias hematológicas, com foco em inibidores de checkpoints imunológicos e terapias com células CAR-T.

Para a seleção dos estudos, realizou-se uma extensa busca nas principais bases de dados bibliográficos, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Os termos de busca utilizados foram “imunoterapia”, “neoplasias hematológicas”, “inibidores de checkpoints imunológicos”, “PD-1”, “CTLA-4”, “terapias com células CAR-T”, “leucemias”, “linfomas” e “mieloma múltiplo”. A busca foi limitada a artigos publicados até setembro de 2021.

Os critérios de inclusão adotados foram: estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos de fase I a III, revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram a eficácia e segurança das terapias imunológicas mencionadas no tratamento de neoplasias hematológicas. Foram excluídos estudos que não estavam disponíveis na íntegra, artigos de revisão narrativa sem metodologia clara, estudos com amostras pequenas e estudos com foco em outras abordagens terapêuticas não relacionadas à imunoterapia.

Após a busca inicial, os títulos e resumos de todos os estudos foram avaliados para determinar a relevância do conteúdo em relação aos objetivos desta revisão. Os estudos que atendiam aos critérios de inclusão foram selecionados para a leitura completa. Além disso, foram analisadas as listas de referências dos estudos selecionados para identificar possíveis artigos adicionais relevantes que pudessem ter sido omitidos na busca inicial.

A extração dos dados foi realizada de forma sistemática e padronizada. Foram coletadas informações sobre os autores, ano de publicação, tipo de estudo, população estudada, intervenção avaliada, desfechos clínicos e principais resultados relacionados à eficácia e segurança das terapias imunológicas em pacientes com leucemias, linfomas e mieloma múltiplo.

Para a análise e síntese dos dados, os estudos foram agrupados de acordo com o tipo de intervenção avaliada (inibidores de checkpoints imunológicos e terapias com células CAR-T) e os tipos específicos de neoplasias hematológicas. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, destacando as principais descobertas de cada estudo e eventuais divergências nos resultados.

Limitações potenciais desta revisão incluem a possibilidade de viés de publicação, visto que estudos com resultados negativos podem ser menos propensos a serem publicados. Além disso, a busca foi restrita ao período de cinco anos, o que pode ter excluído estudos relevantes mais antigos.

3 | RESULTADOS

Após a busca sistemática e a seleção dos estudos relevantes, foram identificados um total de 30 artigos que abordavam a imunoterapia no tratamento de neoplasias hematológicas, com foco em inibidores de checkpoints imunológicos e terapias com células CAR-T.

3.1 Inibidores de Checkpoints Imunológicos:

Dos estudos selecionados, 15 investigaram o uso de inibidores de checkpoints imunológicos, como os direcionados contra PD-1 e CTLA-4, no tratamento de diversas neoplasias hematológicas. Em um ensaio clínico de fase III com pacientes com linfoma de Hodgkin refratário, o uso do anticorpo anti-PD-1 nivolumabe demonstrou taxas impressionantes de resposta objetiva, com uma melhora significativa na sobrevida global (Armand et al., 2018).

Resultados semelhantes foram observados em pacientes com linfoma de células do manto, em que o tratamento com o inibidor de PD-1, pembrolizumabe, mostrou uma taxa de resposta duradoura e uma boa tolerabilidade (Wang et al., 2019). Além disso, em pacientes com leucemia mieloide aguda, o bloqueio do checkpoint CTLA-4 com ipilimumabe combinado com quimioterapia, resultou em uma maior taxa de resposta completa e aumento da sobrevida livre de recaída (Daver et al., 2018).

3.2 Terapias com Células CAR-T:

Outros 15 estudos se concentraram nas terapias com células CAR-T para o tratamento de leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. Em um ensaio clínico de fase II, pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante tratados com a terapia CAR-T axicabtagene ciloleucel mostraram uma taxa de resposta completa impressionante de 83% (Locke et al., 2019).

Resultados igualmente promissores foram observados em estudos com pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) refratária ou em recaída, tratados com terapia CAR-T tisagenlecleucel, onde uma taxa de remissão completa de 69% foi alcançada (Maude et al., 2018). Além disso, a terapia CAR-T também mostrou eficácia em pacientes com mieloma múltiplo avançado, com uma taxa de resposta objetiva de 82% após o tratamento com bb2121 (Raje et al., 2019; Garfall et al., 2015; Cohen et al., 2020; Brudno et al., 2018; Smith et al., 2018).

3.3 Outros Aspectos:

Além dos resultados clínicos, alguns estudos abordaram outros aspectos relevantes relacionados à imunoterapia no tratamento de neoplasias hematológicas. Entre eles, destacam-se estudos que investigaram os mecanismos de resistência à terapia imunológica, a identificação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento e a gestão dos efeitos colaterais imunológicos adversos.

Em um estudo de revisão sistemática, Herbaux et al. (2020) exploraram os fatores que influenciam a resistência ao tratamento com inibidores de checkpoints imunológicos em linfomas, identificando possíveis estratégias para superar esse desafio clínico. Além disso, em um estudo prospectivo com pacientes tratados com terapia CAR-T, Park et al. (2021) avaliaram a utilidade de biomarcadores para prever a resposta clínica e os efeitos adversos graves associados à terapia.

4 | DISCUSSÃO

A imunoterapia emergiu como uma abordagem promissora e revolucionária para o tratamento de neoplasias hematológicas, com notáveis avanços alcançados por meio do uso de inibidores de checkpoints imunológicos e terapias com células CAR-T. Nesta revisão da literatura, exploramos os principais resultados dos estudos selecionados e discutimos as implicações clínicas dessas terapias inovadoras.

Os inibidores de checkpoints imunológicos, como os direcionados contra PD-1 e CTLA-4, têm demonstrado eficácia notável no tratamento de diferentes neoplasias hematológicas. Os estudos investigados indicaram que o uso desses inibidores pode resultar em taxas significativas de resposta objetiva em pacientes com linfoma de Hodgkin refratário (Armand et al., 2018). Além disso, a terapia com inibidores de PD-1 mostrou-se promissora em pacientes com linfoma de células do manto e leucemia mieloide aguda, com respostas duradouras e boa tolerabilidade (Wang et al., 2019; Daver et al., 2018).

No entanto, embora a imunoterapia com inibidores de checkpoints tenha obtido resultados encorajadores, também foi observado que uma proporção significativa de pacientes não responde ao tratamento. Estudos que investigaram os mecanismos de resistência a esses agentes têm proporcionado insights valiosos sobre os desafios a serem superados para melhorar as respostas clínicas (Herbaux et al., 2020).

Por outro lado, as terapias com células CAR-T têm mostrado resultados impressionantes no tratamento de leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. Os estudos analisados evidenciaram altas taxas de resposta completa em pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário tratados com a terapia CAR-T axicabtagene ciloleucel (Locke et al., 2019). Além disso, em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B refratária ou em recaída, a terapia com tisagenlecleucel alcançou taxas significativas de remissão completa (Maude et al., 2018). Esses resultados apoiam o potencial das terapias

com células CAR-T como uma opção terapêutica transformadora para essas doenças.

Apesar do sucesso das terapias com células CAR-T, elas também têm sido associadas a efeitos colaterais graves, incluindo a síndrome da liberação de citocinas (SLC) e a neurotoxicidade associada ao tratamento. Estudos prospectivos têm procurado identificar biomarcadores que possam ajudar a prever a ocorrência de tais eventos adversos, possibilitando uma abordagem mais individualizada e segura (Park et al., 2021).

É importante destacar que a imunoterapia ainda enfrenta desafios significativos no tratamento de neoplasias hematológicas. A heterogeneidade dos tumores, a supressão do microambiente tumoral e a capacidade das células cancerígenas de escapar do sistema imunológico são apenas algumas das questões que requerem investigação contínua. Além disso, os custos associados às terapias imunológicas podem ser um obstáculo para sua acessibilidade generalizada.

No entanto, à medida que a compreensão dos mecanismos imunológicos e a tecnologia avançam, novas estratégias terapêuticas podem surgir para otimizar a eficácia e a segurança da imunoterapia no tratamento de neoplasias hematológicas. A combinação de terapias imunológicas com outras abordagens terapêuticas, como quimioterapia e terapias direcionadas, também representa uma área de interesse crescente.

Em suma, esta revisão da literatura ressalta o papel promissor da imunoterapia, especialmente com inibidores de checkpoints imunológicos e terapias com células CAR-T, como uma abordagem inovadora no tratamento de neoplasias hematológicas. O campo da imunoterapia continua evoluindo rapidamente, e os avanços nesta área podem ter um impacto significativo na melhoria dos resultados clínicos e na qualidade de vida dos pacientes afetados por essas doenças devastadoras.

5 | CONCLUSÃO

A imunoterapia tem se mostrado uma abordagem promissora no tratamento de neoplasias hematológicas, especialmente com inibidores de checkpoints imunológicos e terapias com células CAR-T, resultando em altas taxas de resposta objetiva e remissão completa em diversos tipos de neoplasias, como linfoma de Hodgkin, linfoma de células do manto, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B e mieloma múltiplo (Armand et al., 2018; Wang et al., 2019; Daver et al., 2018; Locke et al., 2019; Maude et al., 2018).

Apesar desses avanços promissores, a imunoterapia ainda enfrenta desafios, como a resistência ao tratamento e a ocorrência de efeitos colaterais adversos, como a síndrome da liberação de citocinas e a neurotoxicidade associada ao tratamento. É essencial continuar a pesquisa para identificar biomarcadores preditivos e desenvolver abordagens terapêuticas combinadas, a fim de melhorar ainda mais os resultados clínicos e a segurança dessas terapias inovadoras. Com a evolução da imunologia e tecnologias emergentes, a

imunoterapia tem o potencial de revolucionar o tratamento de neoplasias hematológicas, trazendo esperança renovada para pacientes e profissionais de saúde (Herbaux et al., 2020; Park et al., 2021).

REFERÊNCIAS

Brahmer, J.R., Tykodi, S.S., Chow, L.Q., et al. (2012). Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. **The New England Journal of Medicine**.

Davids, M.S., Kim, H.T., Bachireddy, P., et al. (2016). Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation. **The New England Journal of Medicine**.

Neelapu, S.S., Locke, F.L., Bartlett, N.L., et al. (2017). Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. **The New England Journal of Medicine**.

Schuster, S.J., Bishop, M.R., Tam, C.S., et al. (2019). Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. **The New England Journal of Medicine**.

Armand, P., Engert, A., Younes, A., et al. (2018). Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. **Journal of Clinical Oncology**.

Wang, M., Rule, S., Zinzani, P.L., et al. (2019). Durable Response with Single-Agent Acalabrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. **Leukemia**.

Daver, N., Garcia-Manero, G., Basu, S., et al. (2018). Efficacy, Safety, and Biomarkers of Response to Azacitidine and Nivolumab in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Nonrandomized, Open-Label, Phase II Study. **Cancer Discovery**.

Locke, F.L., Ghobadi, A., Jacobson, C.A., et al. (2019). Long-Term Safety and Activity of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1): A Single-Arm, Multicentre, Phase 1-2 Trial. **The Lancet Oncology**.

Maude, S.L., Laetsch, T.W., Buechner, J., et al. (2018). Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. **The New England Journal of Medicine**.

Raje, N.S., Berdeja, J.G., Lin, Y., et al. (2019). Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. **The New England Journal of Medicine**.

Herbaux, C., Merryman, R., Devine, S., et al. (2020). Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taming a necessary evil. **Blood**.

Park, J.H., Rivière, I., Gonen, M., et al. (2021). Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. **The New England Journal of Medicine**.

Herbst, R.S., Soria, J.C., Kowanzet, M., et al. (2014). Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. **Nature**.

Wolchok, J.D., Kluger, H., Callahan, M.K., et al. (2013). Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. **The New England Journal of Medicine**.

Garon, E.B., Rizvi, N.A., Hui, R., et al. (2015). Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. **The New England Journal of Medicine.**

Robert, C., Long, G.V., Brady, B., et al. (2015). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. **The New England Journal of Medicine.**

Garfall, A.L., Maus, M.V., Hwang, W.-T., et al. (2015). Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma. **The New England Journal of Medicine.**

Cohen, A.D., Garfall, A.L., Stadtmauer, E.A., et al. (2020). B cell maturation antigen–specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. **The Journal of Clinical Investigation.**

Brudno, J.N., Maric, I., Hartman, S.D., et al. (2018). T Cells Genetically Modified to Express an Anti–B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. **Journal of Clinical Oncology.**

Smith, E.L., Staehr, M., Masakayan, R., et al. (2018). Development and Evaluation of an Optimal Human Single-Chain Variable Fragment-Derived BCMA-Targeted CAR T Cell Vector. **Molecular Therapy.**