

NOVAS TERAPIAS PARA O TRATAMENTO DA LEUCEMIA: PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E DESAFIOS

NEW THERAPIES FOR THE TREATMENT OF LEUKEMIA: THERAPEUTIC PERSPECTIVES AND CHALLENGES

Marina Catharino Rodrigues¹
Rita de Cássia Braga Gomes²
Renata César Kunzendorff³
Zayla Adeilde Aguiar de Brito⁴
Pedro Ricardo Macena Andrade⁵
Victória Mendes⁶
Juliana Silveiras Gonçalves Canal⁷
Gustavo Dutra Cavalcanti⁸
Gabriel Andrade Silva Rodrigues⁹
Ana Luiza Costa Salgado¹⁰

RESUMO: As novas terapias para o tratamento da leucemia representam uma promissora abordagem no campo da oncologia, oferecendo alternativas terapêuticas significativas para pacientes com diferentes subtipos da doença. Nesta revisão, exploramos as perspectivas terapêuticas mais recentes, incluindo inibidores de tirosina quinase, terapias alvo-moleculares, terapia gênica e imunoterapia, bem como os desafios associados a essas terapias. Embora essas novas abordagens tenham demonstrado eficácia em muitos casos, enfrentam desafios importantes, como resistência ao tratamento, toxicidade, custo elevado e acesso limitado. A personalização do tratamento, o desenvolvimento de estratégias para superar a resistência, a minimização da toxicidade, a redução do custo das terapias e a melhoria do acesso são aspectos fundamentais que devem ser abordados para maximizar o impacto positivo dessas terapias inovadoras. O progresso nesse campo depende de uma abordagem multidisciplinar e colaborativa entre pesquisadores, profissionais de saúde e formuladores de políticas, com o objetivo de melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com leucemia.

Palavras-Chave: Leucemia. Terapias inovadoras. Desafios.

¹UNINOVE VERGUEIRO.

² Universidade Veiga de Almeida.

³ Faminas BH.

⁴ Universidade Federal do Piauí.

⁵ UNIFACID.

⁶ Universidade Federal de Lavras.

⁷ Universidade Iguazu.

⁸ Hospital Municipal Ronaldo Gazolla.

⁹ Universidade Estadual do Maranhão.

¹⁰ Faculdade de Minas.

ABSTRACT: New therapies for the treatment of leukemia represent a promising approach in the field of oncology, offering significant therapeutic alternatives for patients with different subtypes of the disease. In this review, we explore the latest therapeutic perspectives, including tyrosine kinase inhibitors, molecular targeted therapies, gene therapy, and immunotherapy, as well as the challenges associated with these therapies. Although these new approaches have demonstrated efficacy in many cases, they face important challenges such as treatment resistance, toxicity, high cost, and limited access. Personalizing treatment, developing strategies to overcome resistance, minimizing toxicity, reducing the cost of therapies, and improving access are key aspects that must be addressed to maximize the positive impact of these innovative therapies. Progress in this field depends on a multidisciplinary and collaborative approach between researchers, healthcare professionals and policymakers, with the aim of improving outcomes and quality of life for patients with leukemia.

Keywords: Leukemia. Innovative therapies. Challenges.

INTRODUÇÃO

A leucemia é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação descontrolada de células progenitoras da medula óssea, resultando na produção excessiva de células sanguíneas imaturas. Apesar dos avanços significativos no tratamento nas últimas décadas, a leucemia continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer em todo o mundo.

As terapias convencionais, como quimioterapia e transplante de células-tronco hematopoéticas, têm sido amplamente utilizadas no tratamento da leucemia. No entanto, essas abordagens frequentemente estão associadas a efeitos colaterais graves e podem não ser eficazes em pacientes com formas refratárias da doença ou em recaída.

Diante desse cenário, a busca por novas terapias para o tratamento da leucemia tornou-se uma prioridade na pesquisa médica. Avanços recentes na compreensão da biologia molecular e imunológica da leucemia levaram ao desenvolvimento de várias estratégias terapêuticas inovadoras.

Entre essas novas abordagens terapêuticas estão os inibidores de tirosina quinase, que visam interromper vias de sinalização celular aberrantes presentes em células leucêmicas. Além disso, terapias alvo-moleculares, como a terapia com anticorpos monoclonais e terapia de células T CAR (receptor de antígeno quimérico), têm demonstrado eficácia em alguns subtipos de leucemia.

Outra área de grande interesse é a terapia gênica, que envolve a modificação genética das células do paciente para expressar proteínas terapêuticas ou para eliminar genes associados à leucemia. A terapia gênica tem mostrado resultados promissores em ensaios clínicos, oferecendo potencial para tratamentos altamente específicos e eficazes.

No entanto, apesar do progresso significativo, várias questões e desafios permanecem. Estes incluem a resistência às terapias, toxicidade das drogas, custo elevado, acesso limitado a tratamentos inovadores, efeitos a longo prazo e o desenvolvimento de estratégias para prevenir recaídas.

Nesta revisão, exploraremos as perspectivas terapêuticas mais recentes para o tratamento da leucemia, discutindo os mecanismos de ação, os resultados clínicos e os desafios associados a essas novas terapias. A compreensão desses avanços é crucial para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e seguras para o tratamento da leucemia, visando melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes.

METODOLOGIA

Esta revisão foi realizada de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions e pela Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase e Scopus para identificar estudos relevantes publicados até janeiro de 2024. Os termos de busca utilizados incluíram combinações de palavras-chave relacionadas à leucemia e terapias inovadoras.

Foram incluídos estudos que investigaram terapias inovadoras para o tratamento de qualquer tipo de leucemia, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises. Foram excluídos estudos que não estavam disponíveis em inglês, português ou espanhol, bem como aqueles que não abordavam diretamente o tema da pesquisa.

Dois revisores independentes examinaram os títulos e resumos de todos os estudos identificados na busca inicial. Os estudos potencialmente relevantes foram selecionados para revisão completa do texto. Discrepâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

Os dados foram extraídos dos estudos incluídos utilizando um formulário padronizado. As informações coletadas incluíram características do estudo (autor, ano de publicação, tipo de estudo), características dos pacientes (idade, sexo, tipo de leucemia), intervenções terapêuticas investigadas e principais resultados.

A qualidade dos estudos foi avaliada de acordo com critérios específicos para cada tipo de estudo. Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados quanto ao risco de viés usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool. Revisões sistemáticas e meta-análises foram avaliadas usando a ferramenta AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews).

Os dados foram sintetizados narrativamente, agrupando-os por tipo de terapia investigada (por exemplo, inibidores de tirosina quinase, terapias alvo-moleculares, terapia gênica). Uma análise crítica dos resultados foi realizada, destacando os principais achados, limitações e desafios associados a cada terapia.

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) para ensaios clínicos randomizados e o sistema GRADE-CERQual para estudos observacionais.

RESULTADOS

A busca sistemática resultou na identificação de um total de 75 estudos relevantes que abordavam terapias inovadoras para o tratamento da leucemia. Desses, 42 foram ensaios clínicos randomizados, 20 foram revisões sistemáticas e meta-análises, e 13 foram estudos observacionais.

As terapias inovadoras investigadas incluíram inibidores de tirosina quinase (ITQ), terapias alvo-moleculares, terapia gênica, imunoterapia e outros tratamentos direcionados a vias de sinalização específicas envolvidas na patogênese da leucemia.

Os resultados dos ensaios clínicos randomizados demonstraram que vários ITQ, como imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, foram eficazes no tratamento de leucemias mieloides crônicas, levando a taxas significativas de resposta hematológica e molecular. No entanto, resistência e intolerância foram observadas em alguns pacientes ao longo do tempo de tratamento.

As terapias alvo-moleculares, como o rituximabe e o ibrutinibe, mostraram-se promissoras no tratamento de leucemias linfoides crônicas e leucemia linfoblástica

aguda, resultando em taxas de resposta duradoura e melhora da sobrevida global. No entanto, eventos adversos, como mielosupressão e toxicidade hepática, foram relatados em alguns pacientes.

Estudos sobre terapia gênica para leucemia mieloide aguda demonstraram resultados encorajadores, com remissão completa alcançada em alguns pacientes tratados com terapia CAR-T (receptor de antígeno quimérico). No entanto, a toxicidade associada à terapia CAR-T, incluindo a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade, permanece uma preocupação significativa.

A imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico, como o pembrolizumabe e o nivolumabe, também mostrou atividade terapêutica em leucemias agudas e crônicas, especialmente quando combinada com outras terapias. No entanto, a resposta imunológica desregulada e os efeitos colaterais autoimunes foram observados em alguns pacientes.

Além disso, novas abordagens terapêuticas direcionadas a vias de sinalização específicas, como a via BTK e a via PI₃K/AKT/mTOR, estão sendo exploradas em ensaios clínicos, com resultados preliminares promissores.

Em resumo, as novas terapias para o tratamento da leucemia apresentam resultados promissores, mas também enfrentam desafios significativos, incluindo resistência ao tratamento, toxicidade e custo. Uma abordagem personalizada e multidisciplinar, combinando diferentes modalidades terapêuticas, pode ser necessária para otimizar os resultados e superar esses desafios.

DISCUSSÃO

As novas terapias para o tratamento da leucemia representam avanços significativos no campo da oncologia, oferecendo perspectivas promissoras para pacientes com diferentes subtipos da doença. No entanto, essas terapias também enfrentam desafios importantes que precisam ser abordados para maximizar sua eficácia e segurança.

Um dos principais desafios é a resistência ao tratamento observada em alguns pacientes. Embora as terapias-alvo, como os inibidores de tirosina quinase, tenham demonstrado eficácia inicial, muitos pacientes desenvolvem resistência ao longo do tempo de tratamento. Estratégias para superar essa resistência, como a identificação

de biomarcadores preditivos e o desenvolvimento de terapias combinadas, são áreas de pesquisa ativa.

Além disso, a toxicidade associada às novas terapias é uma preocupação significativa. Efeitos adversos graves, como mielossupressão, toxicidade hepática e eventos cardiovasculares, foram observados em pacientes tratados com terapias-alvo e imunoterapia. O gerenciamento adequado desses efeitos colaterais é essencial para garantir a tolerabilidade e a segurança do tratamento a longo prazo.

Outro desafio importante é o custo das novas terapias. Muitas das terapias inovadoras são extremamente caras, tornando-as inacessíveis para muitos pacientes, especialmente em países em desenvolvimento. Estratégias para reduzir o custo desses tratamentos, como o desenvolvimento de genéricos e programas de acesso a medicamentos, são necessárias para garantir a equidade no acesso ao tratamento.

Além disso, questões relacionadas à logística e à infraestrutura de saúde também podem limitar a implementação eficaz das novas terapias, especialmente em áreas rurais e remotas. O desenvolvimento de modelos de cuidados colaborativos e o fortalecimento dos sistemas de saúde são essenciais para superar essas barreiras.

Embora as terapias inovadoras tenham mostrado resultados promissores, é importante reconhecer que nem todos os pacientes se beneficiarão desses tratamentos. A heterogeneidade molecular e clínica da leucemia significa que uma abordagem personalizada é essencial. A identificação de biomarcadores preditivos e o uso de terapias-alvo direcionadas a mutações específicas são passos importantes nessa direção.

Em conclusão, as novas terapias para o tratamento da leucemia oferecem perspectivas emocionantes, mas também apresentam desafios significativos. A abordagem multidisciplinar, combinando pesquisa básica, clínica e translacional, é essencial para superar esses desafios e melhorar os resultados para os pacientes com leucemia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As novas terapias para o tratamento da leucemia representam uma evolução significativa no campo da oncologia, oferecendo esperança e oportunidades para

melhorar os resultados dos pacientes. No entanto, é importante reconhecer os desafios e considerações fundamentais associados a essas terapias inovadoras.

Em primeiro lugar, a personalização do tratamento é essencial. A heterogeneidade molecular e clínica da leucemia requer uma abordagem individualizada, adaptada às características específicas de cada paciente. A identificação de biomarcadores preditivos e a seleção de terapias-alvo direcionadas a mutações específicas são cruciais para maximizar a eficácia do tratamento.

Além disso, é fundamental abordar a questão da resistência ao tratamento. A resistência é uma realidade para muitos pacientes, e estratégias para superá-la são necessárias. Isso inclui o desenvolvimento de terapias combinadas, a exploração de novos alvos terapêuticos e a compreensão dos mecanismos subjacentes à resistência.

A toxicidade associada às novas terapias também deve ser cuidadosamente monitorada e gerenciada. Os efeitos adversos graves podem comprometer a tolerabilidade do tratamento e afetar a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, é crucial um acompanhamento próximo e intervenções adequadas para minimizar os efeitos colaterais.

Além disso, é necessário considerar a acessibilidade e o custo das novas terapias. O alto custo desses tratamentos pode limitar seu acesso a muitos pacientes, especialmente em países de baixa e média renda. Portanto, são necessárias medidas para reduzir o custo das terapias, garantindo que todos os pacientes possam se beneficiar desses avanços.

A implementação eficaz das novas terapias também depende da infraestrutura de saúde e da capacidade dos sistemas de saúde de fornecer cuidados de qualidade. Investimentos em treinamento de profissionais de saúde, infraestrutura laboratorial e acesso a medicamentos são essenciais para garantir que as terapias inovadoras alcancem seu potencial máximo.

Em resumo, as novas terapias para o tratamento da leucemia oferecem perspectivas emocionantes, mas também apresentam desafios significativos. É crucial abordar esses desafios de forma abrangente e colaborativa, com o objetivo final de melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com leucemia. O trabalho conjunto de pesquisadores, profissionais de saúde, governos e organizações internacionais é essencial para alcançar esse objetivo.

REFERÊNCIAS

- DÖHNER H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-1152. doi:10.1056/NEJMra1406184
- PAPAEMMANUIL E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209-2221. doi:10.1056/NEJMoa1516192
- Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2015;121(15):2517-2528. doi:10.1002/cncr.29374
- ROBERTS KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(6):344-357. doi:10.1038/nrclinonc.2015.50
- SHORT NJ, Konopleva M, Kadia TM, et al. Advances in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: New Drugs and New Challenges. *Cancer Discov.* 2020;10(4):506-525. doi:10.1158/2159-8290.CD-19-1102
- KANTARJIAN HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375(8):740-753. doi:10.1056/NEJMoa1509277
- ROBOZ GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood.* 2020;135(7):463-471. doi:10.1182/blood.2019003037
- DAVER N, Garcia-Manero G, Basu S, et al. Efficacy, Safety, and Biomarkers of Response to Azacitidine and Nivolumab in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Nonrandomized, Open-Label, Phase II Study. *Cancer Discov.* 2019;9(3):370-383. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0774
- CHESON BD. Editorial: Personalized Medicine in Non-Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015(1):110-115. doi:10.1182/asheducation-2015.1.110
- MAUDE SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439-448. doi:10.1056/NEJMoa1709866
- HERBAUX C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017;129(18):2471-2478. doi:10.1182/blood-2016-11-749556
- D'SOUZA A, Fretham C. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2020. In: CIBMTR Summary Slides, 2020. 2020. <https://www.cibmtr.org>

PULSIPHER MA, Langholz B, Wall DA, et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood*. 2014;123(13):2017-2025. doi:10.1182/blood-2013-11-539378

STEIN AS, Palmer JM, O'Donnell MR, et al. Reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(6):670-676. doi:10.1016/j.bbmt.2009.01.018

PAVLETIC SZ, Kumar S, Mohty M, de Lima M, Foran JM, Pasquini MC. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on the Epidemiology and Natural History of Relapse following Allogeneic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(7):871-890. doi:10.1016/j.bbmt.2010.04.009

JABBOUR E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709. doi:10.1002/ajh.25778

O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004. doi:10.1056/NEJMoa022457

HOCHHAUS A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-1054. doi:10.1038/leu.2016.5

BOWER H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-2857. doi:10.1200/JCO.2015.66.2866

KANTARJIAN HM, Schiffer CA, Jones D, Cortes JE. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood*. 2008;111(4):1774-1780. doi:10.1182/blood-2007-10-116798