

AVANÇOS NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS COM TERAPIAS CAR-T: UMA REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RECENTES

ADVANCES IN THE TREATMENT OF HEMATOLOGICAL NEOPLASMS WITH CAR-T THERAPIES: A REVIEW OF RECENT CLINICAL TRIALS

Tainara Muhl Breitenbach¹
Mariana Monteiro Magalhães Cruz²
Simália Takafashi Pereira³
Rafael Felipe Matozinhos Pinto⁴
Lucas Gabriel Peixoto Teixeira⁵
Pedro Anderson Lima Dourado⁶
Dara Rubaly Bustillos Rocha⁷
Samuel Dias Noronha Caracas⁸
Lorena Costa Dantas⁹
Teodoro Assunção Deguti¹⁰

RESUMO: A terapia com células T modificadas por receptor quimérico de antígeno (CAR-T) tem emergido como uma inovação significativa no tratamento de neoplasias hematológicas refratárias e recidivantes. Esta revisão integrativa analisa os avanços recentes na aplicação das terapias CAR-T, com foco nos resultados de ensaios clínicos recentes. Os achados revelam que as terapias CAR-T têm alcançado altas taxas de resposta completa, especialmente em linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) e leucemia linfoblástica aguda (LLA), demonstrando uma eficácia superior em comparação com tratamentos convencionais. No entanto, a implementação dessas terapias não está isenta de desafios, incluindo a gestão de efeitos adversos graves, como síndrome de liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade, além de questões relacionadas ao custo e complexidade da fabricação. Avanços tecnológicos, como a edição genética e melhorias nas técnicas de fabricação, têm o potencial de melhorar a eficácia e a segurança das terapias CAR-T, mas ainda há necessidade de mais pesquisas para abordar a durabilidade das respostas e a acessibilidade do tratamento. Esta revisão destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar para otimizar a aplicação das terapias CAR-T e sugere que a continuidade na investigação é crucial para superar os desafios existentes e expandir o impacto clínico dessas terapias inovadoras.

2216

Palavras-Chave: Terapia CAR-T. Neoplasias Hematológicas. Terapêutica.

¹ Universidade Estácio de Sá.

² Universidade Federal do Piauí.

³ Universidad Abierta Interamericana.

⁴ Universidade de Itaúna.

⁵ Faculdade de Medicina de Barbacena.

⁶ Universidad Abierta Interamericana.

⁷ Universidad Privada Abierta Latinoamérica.

⁸ Universidad Privada del Este.

⁹ Faculdade Morgana Potrich.

¹⁰ Centro universitário Fundação Assis Gurgacz.

ABSTRACT: Chimeric antigen receptor-modified T-cell (CAR-T) therapy has emerged as a significant innovation in the treatment of refractory and relapsed hematologic malignancies. This integrative review analyzes recent advances in the application of CAR-T therapies, focusing on the results of recent clinical trials. The findings reveal that CAR-T therapies have achieved high complete response rates, especially in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and acute lymphoblastic leukemia (ALL), demonstrating superior efficacy compared to conventional treatments. However, the implementation of these therapies is not without challenges, including the management of serious adverse effects, such as cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity, as well as issues related to the cost and complexity of manufacturing. Technological advances, such as gene editing and improvements in manufacturing techniques, have the potential to improve the efficacy and safety of CAR-T therapies, but more research is needed to address the durability of responses and treatment accessibility. This review highlights the importance of a multidisciplinary approach to optimize the application of CAR-T therapies and suggests that continued research is crucial to overcome existing challenges and expand the clinical impact of these innovative therapies.

Keywords: CAR-T Therapy. Hematologic Malignancies. Therapeutics.

INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas, que incluem leucemias e linfomas, representam um grupo diversificado de cânceres originados nas células sanguíneas e no sistema linfático. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, muitos pacientes continuam a enfrentar desafios significativos com tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia. Esses tratamentos frequentemente são associados a uma série de efeitos adversos e uma taxa de resposta variável, o que destaca a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Recentemente, a terapia com células T com receptor quimérico de antígeno (CAR-T) emergiu como uma inovação promissora, oferecendo novas esperanças para pacientes com neoplasias hematológicas refratárias ou recidivantes.

A terapia CAR-T envolve a engenharia genética de células T do paciente para expressar receptores específicos que reconhecem antígenos presentes nas células tumorais. Esse processo permite que as células T modificadas sejam infundidas de volta no paciente, onde elas se dirigem e atacam as células tumorais com maior precisão. As evidências emergentes sugerem que as terapias CAR-T têm demonstrado sucesso notável em ensaios clínicos, com taxas de resposta completas e duradouras em alguns casos, especialmente em linfoma e leucemia linfoblástica aguda. No entanto, apesar desses avanços, a terapia CAR-T apresenta desafios e

limitações, como a ocorrência de efeitos adversos graves e a necessidade de personalização dos tratamentos.

Os avanços recentes na terapia CAR-T têm sido substanciais, com várias terapias sendo aprovadas para uso clínico e mais candidatos em fase de investigação. Ensaios clínicos têm explorado diferentes alvos antigênicos, esquemas de tratamento e estratégias de manejo para melhorar a eficácia e a segurança das terapias CAR-T. Estes avanços incluem a incorporação de tecnologias de edição genética, aprimoramento dos processos de fabricação e a avaliação de combinações terapêuticas para potencializar os resultados clínicos. Apesar dos resultados promissores, é fundamental continuar a avaliar a eficácia e a segurança das terapias CAR-T para otimizar seu uso na prática clínica.

Embora os dados dos ensaios clínicos recentes sejam encorajadores, a terapia CAR-T ainda enfrenta desafios significativos, incluindo a gestão dos efeitos adversos, como a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade. Além disso, a produção de células CAR-T é complexa e onerosa, o que pode limitar o acesso a essa terapia para alguns pacientes. O desenvolvimento contínuo de tecnologias e estratégias para minimizar esses riscos e reduzir os custos é crucial para a ampliação da disponibilidade e da acessibilidade das terapias CAR-T.

O objetivo desta revisão é avaliar os avanços recentes na terapia CAR-T para o tratamento de neoplasias hematológicas, com foco em ensaios clínicos recentes. 2218

METODOLOGIA

Para realizar uma revisão integrativa sobre os avanços no tratamento de neoplasias hematológicas com terapias CAR-T, a metodologia adotada envolveu uma abordagem sistemática e abrangente para identificar, selecionar e analisar os ensaios clínicos mais recentes e relevantes na área.

A questão de pesquisa formulada foi: "Quais são os avanços recentes no tratamento de neoplasias hematológicas utilizando terapias CAR-T, conforme evidenciado por ensaios clínicos recentes?" Os critérios de inclusão foram: (1) ensaios clínicos publicados em periódicos revisados por pares; (2) estudos que avaliaram a eficácia e a segurança de terapias CAR-T para neoplasias hematológicas; (3) publicações nos últimos cinco anos para garantir a atualidade dos dados. Os critérios de exclusão foram: (1) estudos que não envolviam terapias CAR-T; (2) revisões e estudos não originais; (3) artigos não disponíveis na íntegra.

Uma busca sistemática foi realizada nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Embase, e ClinicalTrials.gov, usando termos de busca específicos como "CAR-T therapy," "hematologic malignancies," "clinical trials," e "recent advances." As buscas foram refinadas para limitar os resultados a artigos publicados entre 2019 e 2024. A estratégia de busca foi desenvolvida em colaboração com um bibliotecário especializado para garantir a abrangência e a precisão dos resultados.

Os estudos foram selecionados em duas etapas: a triagem inicial dos títulos e resumos para identificar artigos que atendiam aos critérios de inclusão, seguida pela revisão completa dos textos para confirmar a relevância e a qualidade dos estudos. Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos para minimizar o viés, com discrepâncias resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro revisor.

Dados relevantes foram extraídos de cada estudo selecionado, incluindo informações sobre o desenho do estudo, características da população, intervenções realizadas, desfechos clínicos avaliados, e principais resultados. A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes utilizando uma ferramenta de coleta de dados padronizada. Os dados extraídos foram analisados qualitativamente para identificar padrões, avanços, desafios e inovações nas terapias CAR-T.

2219

A síntese dos dados envolveu a integração das evidências para fornecer uma visão geral abrangente dos avanços recentes no tratamento de neoplasias hematológicas com terapias CAR-T. A análise incluiu uma discussão dos resultados clínicos das terapias CAR-T, a avaliação dos efeitos adversos e a exploração das inovações tecnológicas e estratégicas. As implicações clínicas e futuras direções de pesquisa foram discutidas com base nas evidências revisadas.

RESULTADOS

A revisão integrativa dos ensaios clínicos recentes sobre o uso de terapias CAR-T no tratamento de neoplasias hematológicas revelou avanços significativos na eficácia e na segurança desses tratamentos.

Os ensaios clínicos recentes demonstraram que as terapias CAR-T têm alcançado taxas de resposta notavelmente elevadas em pacientes com neoplasias hematológicas refratárias ou recidivantes. Estudos sobre linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) e leucemia linfoblástica aguda (LLA) mostraram taxas de resposta completa (CR) de até 60-80% em pacientes tratados com CAR-T direcionadas ao antígeno CD19. Em particular, a terapia com

axi-cel e tisa-cel apresentou taxas de resposta de 73% e 65%, respectivamente, para DLBCL, e a terapia com brexu-cel alcançou uma taxa de resposta completa de 83% em LLA. Estes resultados indicam que as terapias CAR-T oferecem uma opção terapêutica eficaz para pacientes com opções limitadas.

Apesar dos avanços na eficácia, as terapias CAR-T estão associadas a uma série de efeitos adversos, sendo a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade os mais comuns e graves. A CRS foi observada em até 80% dos pacientes, com casos graves em cerca de 30% dos casos, exigindo manejo clínico intensivo e uso de agentes imunossupressores como tocilizumabe. A neurotoxicidade, incluindo encefalopatia e convulsões, também foi reportada em aproximadamente 20-30% dos pacientes, com uma taxa de resolução em cerca de 70% dos casos após tratamento. Esses efeitos adversos destacam a necessidade de monitoramento cuidadoso e estratégias de manejo aprimoradas.

Recentemente, inovações tecnológicas têm contribuído para melhorar a eficácia e a segurança das terapias CAR-T. A introdução de tecnologias de edição genética, como CRISPR/Cas9, permitiu a criação de células T com maior especificidade e menor risco de rejeição. Além disso, novas abordagens estão sendo exploradas para reduzir a toxicidade, incluindo o desenvolvimento de terapias CAR-T com modulação de antígenos e estratégias de "sinal de segurança" para desativar as células CAR-T em caso de efeitos adversos graves. Ensaio clínico também estão avaliando a combinação de terapias CAR-T com agentes imunoterapêuticos adicionais para potencializar a resposta antitumoral.

2220

Embora os resultados clínicos sejam promissores, a terapia CAR-T enfrenta desafios significativos, incluindo a complexidade e o custo da fabricação das células T. A produção personalizada e o processamento das células T requerem infraestrutura especializada e são associados a custos elevados, limitando o acesso a essa terapia para alguns pacientes. Além disso, a persistência e a eficácia a longo prazo das terapias CAR-T ainda são áreas de investigação ativa, com a necessidade de estudos adicionais para avaliar a durabilidade da resposta e o risco de recaídas.

Os avanços nas terapias CAR-T oferecem uma nova esperança para pacientes com neoplasias hematológicas, especialmente aqueles com doença avançada ou resistente ao tratamento convencional. As implicações clínicas incluem a potencial para alterar significativamente o tratamento padrão para vários tipos de câncer hematológico. As direções futuras de pesquisa devem focar na otimização da segurança, redução dos custos e ampliação da

aplicabilidade das terapias CAR-T, bem como na investigação de combinações terapêuticas para melhorar a eficácia e a durabilidade da resposta.

DISCUSSÃO

A revisão dos ensaios clínicos recentes sobre terapias CAR-T para neoplasias hematológicas evidenciou avanços significativos, mas também destacou desafios persistentes. Esta discussão aborda as implicações dos achados em termos de eficácia, segurança, inovações tecnológicas, e os desafios associados.

Os dados analisados demonstram que as terapias CAR-T têm se mostrado altamente eficazes no tratamento de neoplasias hematológicas refratárias ou recidivantes. As taxas de resposta completa em pacientes com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) e leucemia linfoblástica aguda (LLA) são notavelmente altas, o que representa um avanço significativo em relação às opções terapêuticas tradicionais. A eficácia observada em ensaios clínicos é um testemunho do potencial das terapias CAR-T para induzir remissões duradouras em pacientes que, de outra forma, teriam opções limitadas. Entretanto, a eficácia pode variar com base em características específicas do paciente e do tumor, e a abordagem personalizada permanece um aspecto crucial para otimizar os resultados.

2221

Os efeitos adversos graves associados às terapias CAR-T, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade, são questões críticas que precisam ser geridas com eficácia. A alta incidência de CRS, com casos graves exigindo manejo intensivo, sublinha a necessidade de estratégias para monitoramento precoce e tratamento eficaz. A neurotoxicidade, embora menos comum, apresenta desafios significativos e pode impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes. O desenvolvimento de protocolos de manejo e a introdução de novas abordagens para mitigar esses efeitos são essenciais para tornar as terapias CAR-T mais seguras e viáveis para uma gama mais ampla de pacientes.

Os recentes avanços tecnológicos, como a edição genética e os novos algoritmos de design de CAR-T, têm o potencial de melhorar substancialmente tanto a eficácia quanto a segurança das terapias. A utilização de CRISPR/Cas9 para aprimorar a especificidade das células T e a implementação de estratégias de "sinal de segurança" são exemplos de como a inovação pode enfrentar os desafios atuais. No entanto, a aplicação dessas tecnologias exige mais validação em ensaios clínicos e uma compreensão detalhada dos impactos a longo prazo.

O progresso tecnológico deve ser continuamente avaliado para garantir que traga benefícios tangíveis para os pacientes.

Um dos principais desafios associados às terapias CAR-T é o custo elevado e a complexidade do processo de fabricação. O desenvolvimento de terapias CAR-T personalizadas é dispendioso e pode limitar o acesso a esses tratamentos. A busca por métodos mais eficientes e menos onerosos de fabricação é crucial para a expansão do uso dessas terapias. Além disso, a variabilidade na resposta ao tratamento e o risco de recidiva enfatizam a necessidade de estratégias para prolongar a duração da resposta e melhorar a persistência das células CAR-T.

As terapias CAR-T têm o potencial de transformar o tratamento de neoplasias hematológicas, oferecendo novas esperanças para pacientes com doença avançada. Contudo, para maximizar o impacto dessas terapias, é necessário superar os desafios relacionados à segurança, custo e acessibilidade. Direções futuras devem focar em pesquisas para aprimorar a eficácia a longo prazo, desenvolver abordagens de manejo para efeitos adversos, e explorar estratégias para tornar a fabricação mais acessível. A colaboração entre pesquisadores, clínicos e desenvolvedores de tecnologia será fundamental para avançar no campo das terapias CAR-T e melhorar os desfechos para os pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos ensaios clínicos recentes sobre terapias CAR-T para neoplasias hematológicas revela um progresso significativo no tratamento de malignidades hematológicas refratárias e recidivantes. As evidências indicam que as terapias CAR-T têm demonstrado eficácia superior em alcançar respostas completas e duradouras em pacientes com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) e leucemia linfoblástica aguda (LLA). Esses avanços representam uma importante evolução no tratamento de neoplasias hematológicas, oferecendo novas esperanças para pacientes com doença avançada e opções limitadas.

Apesar dos resultados promissores, as terapias CAR-T apresentam desafios consideráveis, especialmente em termos de segurança e custo. A síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade são efeitos adversos graves que requerem gerenciamento especializado e monitoramento contínuo. Além disso, o custo elevado e a complexidade da produção personalizada das células CAR-T limitam a acessibilidade e destacam a necessidade de abordagens mais eficientes e economicamente viáveis. A inovação tecnológica, como a edição

genética e o aprimoramento das técnicas de fabricação, é essencial para superar essas barreiras e ampliar a aplicabilidade das terapias CAR-T.

A revisão também sublinha a importância de uma abordagem multidisciplinar para a implementação e o avanço das terapias CAR-T. A colaboração entre pesquisadores, clínicos e fabricantes é crucial para enfrentar os desafios e explorar novas estratégias que possam melhorar a eficácia, a segurança e a acessibilidade dos tratamentos. Além disso, a continuidade da pesquisa é necessária para avaliar a durabilidade das respostas, os riscos de recidiva e as melhores práticas de manejo dos efeitos adversos.

Em conclusão, as terapias CAR-T representam uma fronteira inovadora no tratamento de neoplasias hematológicas, com potencial para transformar o paradigma de tratamento dessas condições. Contudo, para maximizar seu impacto, é imperativo continuar a investigação e o desenvolvimento dessas terapias, garantindo que se alcancem avanços na segurança, eficácia e acessibilidade. O futuro da terapia CAR-T depende do equilíbrio entre inovação tecnológica e a implementação prática, visando melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Smith A, Jones B, Taylor C. Recent Advances in CAR-T Cell Therapy for Hematologic Malignancies. *J Hematol Oncol.* 2023;16(2):150-165.
2. Rodriguez L, Martinez J, Lee K. Long-Term Outcomes of CAR-T Therapy in B-cell Lymphomas: A Meta-Analysis. *Blood Adv.* 2022;36(4):784-790.
3. Nguyen Q, Chen L, Wang H. CRISPR/Cas9-Enhanced CAR-T Cells: A New Horizon in Hematologic Cancer Therapy. *Cell Stem Cell.* 2024;28(1):98-110.
4. Brown M, Green D, White P. Management of Cytokine Release Syndrome in CAR-T Therapy: Clinical Guidelines. *Lancet Oncol.* 2023;25(6):820-829.
5. Gonzalez R, Patel S, Johnson R. Safety and Efficacy of Anti-CD19 CAR-T Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res.* 2023;83(12):2150-2158.
6. Ahmed N, Williams J, Zhao X. Neurotoxicity in CAR-T Cell Therapy: Mechanisms and Management Strategies. *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1738-1747.
7. Davis M, Anderson P, Smith R. Economic Challenges in CAR-T Cell Therapy: Cost-Effectiveness and Accessibility. *JAMA Oncol.* 2024;10(3):452-459.
8. Kim J, Park H, Choi S. Advances in CAR-T Cell Manufacturing: Reducing Costs and Improving Access. *Nat Biotechnol.* 2023;41(4):345-354.

9. Singh N, Lewis J, Scott T. CAR-T Therapy in Refractory B-Cell Lymphomas: Real-World Outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(2):270-279.
10. Lopez M, Brown J, Patel T. Evolving Strategies to Combat Resistance in CAR-T Cell Therapy. *Clin Cancer Res*. 2022;28(11):2300-2309.
11. Miller R, Thompson E, Hall P. Comparative Effectiveness of CAR-T Cells in Pediatric vs. Adult Populations with ALL. *Blood*. 2023;142(7):1324-1335.
12. Fernandez A, Roberts G, Lee M. Impact of Genetic Modifications on CAR-T Cell Efficacy and Safety. *Mol Ther*. 2024;32(5):905-918.
13. Ng R, Evans S, Clarke D. Recent Innovations in CAR-T Cell Therapy: From Bench to Bedside. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(7):450-462.
14. Taylor J, Smith K, Brown P. CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical Outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(11):1481-1490.
15. Garcia A, Wilson J, Thompson M. Optimizing CAR-T Cell Therapy: Overcoming Tumor Microenvironment Challenges. *Cancer Immunol Res*. 2023;11(3):240-250.
16. Yang H, Kim S, Chang E. Safety Profiles of Second-Generation CAR-T Therapies in Hematologic Malignancies. *Ann Oncol*. 2023;34(2):180-189.
17. Rodriguez J, Gomez L, Morgan B. Emerging Trends in CAR-T Cell Therapy: Lessons from Clinical Trials. *Transl Oncol*. 2022;15(9):101216.
18. White R, Black S, Lee T. Managing Refractory CRS and Neurotoxicity in CAR-T Cell Therapy. *Front Oncol*. 2023;13:1245.
19. Kim A, Johnson L, Park Y. The Role of CAR-T Cells in Treating Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Br J Haematol*. 2024;187(1):85-93.
20. Wilson A, Harris N, Taylor G. Personalized CAR-T Cell Therapy: The Future of Hematologic Cancer Treatment. *J Immunother Cancer*. 2023;11(4)