

**AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA**

**Luíza Rocha Arêdes  
Vitória Taveira Cleveland**

**USO DE CAR-T CELL NO TRATAMENTO DA  
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:  
Revisão Descritiva**

**IPATINGA - MG**

**2024**

**Luíza Rocha Arêdes  
Vitória Taveira Cleveland**

**USO DE CAR-T CELL NO TRATAMENTO DA  
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:  
Revisão Descritiva**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Professora orientadora: Marita de Novais Costa Salles de Almeida.

**IPATINGA - MG**

**2024**

# USO DE CAR-T CELL NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: Revisão Descritiva

Luíza Rocha Arêdes<sup>1</sup>; Vitória Taveira Cleveland<sup>1</sup>; **Marita de Novais Costa Salles de Almeida<sup>2</sup>**

---

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

## Resumo

**Introdução:** a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é o tipo mais comum de leucemia em adultos, correspondendo a 36% do total de óbitos por leucemia no Brasil entre os anos de 2008 e 2017. A sobrevida global dos pacientes é de 30% em aproximadamente 5 anos, sendo menor em casos de LMA recidivada ou refratária (LAM R/R). **Objetivo:** analisar o uso de CAR-T cell no tratamento da LMA R/R. **Método:** revisão descritiva sobre o uso de CAR-T cell em pacientes com LMA R/R. Os dados utilizados foram levantados pelo PubMed, utilizando os seguintes descritores do MESH em Inglês: Acute Myeloid Leukemia, Adoptive Immunotherapy e Leukemia. Ao realizar a pesquisa avançada 645 artigos foram selecionados, com os filtros ensaio clínico e ensaio clínico randomizado e o recorte temporal 2020 a 2024; 12 artigos foram selecionados. Quatro artigos foram excluídos por não utilizar a terapia CAR-T no tratamento e três artigos foram excluídos por se tratar de terapia com CAR-T na Leucemia Linfoblástica Aguda. Portanto, foram utilizados 5 artigos para a discussão final. **Desenvolvimento:** vários alvos para as células CAR-T estão sendo estudados, o anti-CD33 tem a dificuldade de ser expresso também em células não neoplásicas, já o Anti-CLL1, marcador que pode ser fortemente expresso nos blastos mielóides, geralmente não apresenta expressão nas células malignas. Infusão de DB-NK-cell, extraída de doadores HLA – haploidêntico demonstrou atividade do tratamento com melhora de pacientes com doença no SNC. Infusão múltipla de CYAD-01 sem pré-condicionamento foi bem tolerada com atividade antileucêmica, embora sem durabilidade fora dos pacientes submetidos a transplante de célula-tronco hematopoiéticas (TCTH). **Conclusão:** A análise dos cinco artigos sobre pacientes em tratamento para LMA revela um quadro complexo, dos 65 pacientes que realizaram o tratamento presente nos estudos, 42 fizeram a infusão do CAR-T cell. Embora os resultados sugiram um aumento na expectativa de vida em meses para os pacientes tratados, é crucial considerar o contexto da gravidade das condições dos participantes.

**Palavras-chave:** Leucemia Mieloide Aguda. Terapia CAR com Células-T. Terapia por Receptor Antigênico Quimérico.

## Introdução

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é o tipo mais comum de leucemia em adultos, correspondendo a 36% do total de óbitos por leucemia no Brasil entre os anos de 2008 e 2017, segundo Melo (2020) e 1,2% de todos os quadros de câncer nos Estados Unidos em 2019, de acordo com Ko *et al.* (2023). A sobrevida global

desses pacientes é de 30% em aproximadamente 5 anos, sendo 50% nos mais jovens e 10% em pacientes com mais de 60 anos. A patogênese da LMA é complexa e o quadro clínico é de ampla gravidade (Shimony; Sthal; Stone, 2023).

O tratamento padrão é baseado em indução com quimioterapia, utilizando a combinação de citarabina e antraciclina. Caso o paciente apresente remissão, posteriormente, é realizada a terapia de consolidação com a quimioterapia ou o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Porém, se não houver remissão completa após 2 cursos do tratamento intensivo de indução, o paciente é portador da doença refratária, a qual corresponde a 10%-40% em pacientes com menos de 60 anos de idade e a 40%-60% em pacientes que possuem mais de 60 anos (Ko *et al.*, 2023).

Além disso, mesmo que ocorra a remissão completa da doença, o quadro pode retroceder e o paciente ter uma recidiva da doença, ocasionada em cerca de 40% dos pacientes, mesmo após o TCTH (Ko *et al.*, 2023).

Novos tratamentos estão sendo pesquisados e implementados em busca de melhorar o prognóstico da doença. Nesse cenário, há estudos com o uso das células – T dos receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cell) em pacientes com LMA refratária ou recidivante (R/R) (Gomes *et al.*, 2020).

As células CAR-T são linfócitos geneticamente modificados que atuam na eliminação de células tumorais malignas, as quais expressam os antígenos-alvo, através da ativação da coestimulação citoplasmática, secreção de citocinas, citólise das células tumorais e da promoção da proliferação das células T. Na terapia com CAR-T cell, as células T são coletadas do paciente, modificadas para incluir receptores antígenos específicos e, posteriormente, expandidas em laboratórios para serem transfundidas de volta para o paciente (Soares *et al.*, 2022).

Diante do potencial de gravidade e complicação da LMA, compreender as modalidades terapêuticas, seus fundamentos biológicos e os desafios associados em caso de doença recidivada e refratária é fundamental para proporcionar uma visão abrangente sobre as opções disponíveis. Assim, o objetivo do presente estudo é analisar o uso da CAR-T cell no tratamento da LMA R/R, por meio de uma revisão dos artigos que foram publicados nos últimos 4 anos.

## **Método**

Trata-se de uma revisão descritiva sobre o uso de CAR-T cell em pacientes com LMA R/R. Os dados utilizados foram levantados por meio de pesquisa na base de dados do PubMed, utilizando os seguintes descritores do MESH em Inglês: *Acute Myeloid Leukemia, Adoptive Immunotherapy e Leukemia*.

Ao realizar a pesquisa avançada no PubMed utilizando os descritores em inglês 645 artigos foram selecionados, com o filtro do tipo de artigo; ensaio clínico e ensaio clínico randomizado; 43 artigos foram selecionados; com o recorte temporal 2020 a 2024; 12 artigos foram selecionados. Os 1 artigos foram avaliados inicialmente pelo título e após pelo texto, quatro artigos foram excluídos por não utilizar a terapia CAR-T no tratamento e três artigos foram excluídos por se tratar de terapia com CAR-T na Leucemia Linfoblástica Aguda. Portanto, foram utilizados 5 artigos para a discussão e elaboração do quadro 2 “Artigos Selecionados com uso de CAR-T cell no tratamento de LMA R/R”, uma síntese dos estudos.

O estudo não foi submetido ao comitê de ética em pesquisa por se tratar de uma revisão descritiva, entretanto, foram respeitadas as normas vigentes no Brasil relacionadas à ética na pesquisa com seres humanos.

## **Desenvolvimento**

### **Definição**

A LMA é uma neoplasia maligna hematopoiética que afeta as células-tronco precursoras da linhagem mieloide, responsáveis pela produção de plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos (Pelcovits; Niroula, 2020).

### **Epidemiologia**

A LMA é o tipo mais comum de leucemia em adultos acima de 65 anos e raramente ocorre em crianças. Corresponde a 36% do total de óbitos por leucemia no Brasil entre os anos de 2008 e 2017 segundo Melo (2020) e a 1,2% de todos os quadros de câncer nos Estados Unidos em 2019 (Ko *et al.*, 2023).

A sobrevida global desses pacientes é de 30% em aproximadamente 5 anos, sendo 50% em pacientes mais jovens e 10% em pacientes com mais de 60 anos (Shimony; Sthal; Stone, 2023).

## Etiologia

Acredita-se que os fatores de risco que estão associados a LMA são: idade maior que 65 anos, terapia citotóxica, genética, distúrbios hematológicos anteriores, radiação ionizante e fatores ambientais, a exemplo do tabagismo e da exposição a longo prazo à pesticidas (Ko *et al.*, 2023).

## Fisiopatologia

O sistema hematopoiético desempenha um papel vital na sustentação da vida, pois é responsável pela formação, desenvolvimento e amadurecimento das células sanguíneas. Inicialmente, a hematopoiese ocorre na vesícula vitelínica, seguida pelo fígado fetal e, finalmente, na medula óssea, onde as células-tronco estão predominantemente localizadas. Essas células, por serem indiferenciadas, têm a capacidade de se transformar em vários tipos e linhagens celulares, dando origem às células sanguíneas linfóides e mielóides através de seus progenitores. Os blastos mielóides têm o potencial de se diferenciar em hemácias, plaquetas e leucócitos (Lopes *et al.*, 2022).

Em um indivíduo saudável, essas células trabalham de maneira ordenada, passando pelo processo de amadurecimento, divisão e apoptose. Após, são substituídas de maneira equilibrada por novas células funcionais. Quando ocorre mutações do DNA, as atividades das células tornam-se disfuncionais, ocasionando multiplicação irregular e reproduzindo suas funções de maneira falha. Vale ressaltar que, é preciso que apenas uma célula-tronco seja afetada para que ocorra replicação exacerbada de células cancerígenas (Lopes *et al.*, 2022).

O início da LMA ocorre a partir de mutações genéticas, que resultam em divisões mitóticas anormais de células que estão no estágio prematuro de sua maturação. Isso leva à anaplasia, um bloqueio no desenvolvimento celular que impede o amadurecimento adequado e prejudica a execução normal das atividades celulares. Como resultando, o clone neoplásico se multiplica de maneira descontrolada e se torna incapaz de desempenhar suas funções, não seguindo os mecanismos regulares de apoptose ou outros processos de reparo (BRASIL, 2022).

### Classificação

De acordo com o Sistema de Estadiamento Britânico-Americano-Francês (FAB), a LMA é classificada de M0 a M7, com relação ao desenvolvimento das células, conforme quadro 1 (Kerbaudy, 2020).

**QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

M0	Leucemia Mieloblástica Aguda Indiferenciada
M1	Leucemia Mieloblástica Aguda com maturação celular mínima
M2	Leucemia Mieloblástica Aguda com maturação
M3	Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)
M4	Leucemia Mielomonocítica Aguda (LMMA)
M5	Leucemia Mielomonocítica Aguda com eosinofilia
M6	Leucemia Monocítica Aguda, Leucemia Eritroide Aguda
M7	Leucemia Megacarioblástica Aguda

Os subtipos M0 a M5 se iniciam em formas imaturas dos glóbulos brancos, enquanto o M6 começa em formas imaturas dos glóbulos vermelhos e o M7 em formas imaturas das células produtoras das plaquetas(Kerbaudy, 2020).

### Manifestação Clínica

As manifestações clínicas que apontam a presença de LMA podem variar, sendo as mais comuns a anemia, manifestada por fadiga, palidez, manchas e equimose, as quais ocorrem devido a diminuição na síntese de hemácias e plaquetas; febres causadas pela baixa concentração leucocitária, cefaleia, linfonodomegalia e dor óssea. Além disso, o paciente com LMA pode apresentar

perda de peso, alterações articulares, hipertrofia gengival, hepatoesplenomegalia, entre outros. Devido a diminuição do número de glóbulos brancos, os portadores dessa doença possuem a imunidade comprometida, o que pode abrir caminho para o surgimento de infecções (Antunes *et al.*, 2020).

### Diagnóstico

O diagnóstico se inicia com a avaliação da história clínica e exame físico. O primeiro a ser realizado é o hemograma completo, o qual é responsável pela sondagem hematológica quanto à celularidade apresentada em cada uma das suas linhagens eritrocitárias, leucocitárias e megacariocíticas. Em seguida, o mielograma é utilizado para identificar e qualificar as células leucêmicas presentes da medula óssea, sendo o diagnóstico de LMA determinado pela presença de pelo menos 20% das células doentes e imaturas (blastos mieloides) na medula óssea (Reginato *et al.*, 2023)

### Tratamento

O tratamento da LMA se inicia a partir da estratificação de risco do enfermo e suas características citogenéticas e genéticas. Vários fatores podem contribuir para a elegibilidade do tratamento, como idade, status de desempenho, status funcional e presença de comorbidades, de acordo com Wheinstock, *et al* (2023). O tratamento padrão é baseado em indução com quimioterapia, usando a combinação entre citarabina e antraciclina (7+3), seguindo de 1 a 4 ciclos de consolidação com quimioterápicos ou TCTH (Kerbaux, 2020).

A fase de indução é o estágio inicial do tratamento com quimioterapia. Nesse momento, o resultado esperado é a completa remissão da doença, a qual ocorre quando o paciente apresenta menos de 5% de blastos na medula óssea, a contagem de plaquetas, glóbulos brancos e glóbulos vermelhos voltam ao normal e o paciente não apresenta mais os sintomas. Após remissão completa, o paciente seguirá para a fase de consolidação com o objetivo de destruir qualquer residual de células leucêmicas presentes no corpo. Existem dois tratamentos básicos para a terapia de consolidação, sendo a quimioterapia e o transplante de medula óssea. Para pacientes com menor risco a quimioterapia pode ser eficaz, no entanto, pacientes com alto risco de recaída são raramente curados apenas com a quimioterapia e geralmente é indicado o transplante de medula óssea alogênico

(Kerbaudy, 2020).

Nos casos de LMA R/R as opções de tratamento são quimioterapia intensiva e transplante de medula óssea. Quando os pacientes não alcançam o objetivo esperado, as opções que podem ser realizadas são os estudos clínicos e os cuidados paliativos. Atualmente, a LMA é considerada um dos tipos de câncer mais difíceis de tratar e devido à isso diversos tratamentos e estudos clínicos estão sendo realizados com o intuito de aumentar a expectativa de vida dos pacientes que sofrem com a doença. Nesse cenário, há estudos com o uso das células – T dos receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cell) em pacientes com LMA R/R (Shimony; Sthal; Stone, 2023).

As células CAR-T são linfócitos geneticamente modificados que atuam na eliminação de células tumorais malignas, as quais expressam os antígenos-alvo. Na terapia com CAR-T cell, as células T são coletadas do paciente por meio do mecanismo de leucaférese, o qual possui o objetivo de isolar os linfócitos T. Posteriormente, as células T são modificadas através de um lentivírus para incluir receptores antígenos específicos, em seguida, são expandidas em laboratório para serem transfundidas de volta para o paciente (Soares *et al.*, 2022).

As imunoterapias com CAR-T cell estão tendo boas respostas no tratamento de alguns cânceres hematológicos e sólidos, a exemplo da leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfomas e mielomas, visto que seus antígenos específicos já foram encontrados. No entanto, os produtos CAR-T custam em torno de 500.000 dólares, demoram cerca de 30 dias para serem fabricados e apresentam efeitos citotóxicos como a síndrome de liberação de citocinas (CRS) (Gomes *et al.*, 2020).

A CRS é uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica que cursa com a ativação dos linfócitos T e produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , ITNF-gama, podendo ocorrer dias a semanas após a infusão das células CAR-T. Dessa forma, é fundamental avaliar e prevenir infecções sistêmicas, uma vez que os pacientes se apresentam com neutropenia febril, náuseas, vômitos e até mesmo evoluir para sepse (Cle *et al.*, 2021).

## **Discussão**

Analisando os artigos utilizando a CAR-T cell para tratamento de LMA R/R, percebemos que estamos diante de estudos de fase 1, que utilizam amostras pequenas para análise de segurança e avaliação de dose da droga para ser utilizada

em estudos de fase 2, portanto, inferimos que em breve teremos publicações robustas com resultados promissores com uso de CAR-T cell na LMA R/R.

O artigo de Tambaro, *et al* (2021) utilizou o anti-CD33 como alvo para a imunoterapia, é um marcador conhecido de células mieloides, a dificuldade é que as células do paciente não neoplásicas também expressão o CD33 o que aumenta a toxicidade do tratamento. Além disso, a coleta das células para serem tratadas foi feita de forma autóloga, portanto, muitos pacientes que foram selecionados para o estudo não tiveram condições clínicas de serem submetidos ao processo de aférese. A conclusão desse artigo foi que a dose utilizada foi pequena para atuar como antileucêmica e novos estudos devem ser realizados.

O artigo de Zhang (2021) e Jim (2022), utilizaram o anti-CLL1, marcador que pode ser fortemente expresso nos blastos mieloides, mas geralmente não possuem expressão nas células não malignas. A coleta das células T para o reparo do anti-CLL1 foi feito de forma autóloga, portanto, foram excluídos de ambos os trabalhos pacientes gravemente enfermos e com doenças infecciosas ativas. Zhang (2021) estudou pacientes pediátricos e Jim (2022) adultos, ambos os autores concluíram que através de dados de amostra pequena que os resultados encontrados são promissores e que os pacientes que obtiveram pior resposta teria relação com pouca expressão de CLL1 nos blastos leucêmicos, a maioria dos pacientes foram submetidos ao transplante alogênico posteriormente, sendo o tratamento com CAR-T cell uma terapia ponte para alcançar a remissão completa pré-TCTH.

O artigo de Silla (2021), utilizou a infusão de DB-NK-cell, extraída de doadores HLA -haploidêntico. Nesse estudo, 16 pacientes participaram no total, três tiveram as células manufaturadas, porém não receberam a infusão, um obteve remissão completa e dois evoluíram para óbito antes de iniciar a quimioterapia. Todos os outros 13 receberam fludarabina e citarabina por 4 dias e, posteriormente, a infusão com DB-NK-cell nos dias 0, 2, 4, 7, 9 e 11. Dez pacientes completaram as 6 infusões, não houve toxicidade limitadora de dose ou CRS. Como as células não foram coletadas de forma autóloga, havia na amostra pacientes com doenças infecciosas ativas, inclusive um paciente com micetoma de sistema nervoso central (SNC). Esse estudo demonstrou atividade do tratamento com melhora de pacientes com doença no SNC, os quatro pacientes com doença leucêmica em SNC na amostra apresentaram resposta, esses pacientes geralmente são excluídos dos estudos, por inacessibilidade da droga ao SNC.

**QUADRO 2 - ARTIGOS SELECIONADOS COM USO DO CAR-T CELL NO TRATAMENTO DA LMA R/R**

Autor/ Periódico/Ano	Título	N de pacientes e Idade	Método Utilizado	Resultado
TAMBARO, P.F.; et al. Springer Nature, 2021.	Autologous CD33-CAR-T cells for treatment of relapsed/refractory acute myelogenous leukemia.	10 Média: 30 (18-73)	Estudo de fase 1, para avaliação de tolerância e dose do CAR-T para a fase II. Coleta de aférese de 8 pacientes e em 4 foram produzidos CD33-CAR-T cell. Em 2 pacientes LMA progrediu e não conseguiram coleta de aférese.	3 pacientes receberam CD33-CAR-T cell. 1 paciente morreu antes de receber as células, 2 pacientes experimentaram CRS e 1 paciente desenvolveu ICANS. Não foi observada resposta anti-leucêmica, visto que os pacientes receberam apenas 1 pequena dose. Todos morreram devido a progressão da doença.
ZHANG, H.; et al. Clinical Cancer Research, 2021	Anti-CLL1 Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Children with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia.	4 Mediana: 8,4 (7,3-9,6)	Linfodepleção com ciclofosfamida + fludarabina por 3 dias antes da infusão das CLL-1 CAR-T cells.	3 pacientes apresentaram CRS, 1 paciente apresentou ICANS, não houve danos severos a órgãos. 3 pacientes apresentaram resposta completa 1 mês após infusão. Paciente 2 manteve 22.5% de blastos 2 semanas após infusão, devido a má resposta paciente evoluiu para óbito após 5 meses. Paciente 1 evoluiu para óbito 23 meses após por hemorragia, paciente 3 foi submetido a haplo-TCTH e faleceu 12 meses após infusão por microangiopatia trombótica. Paciente 4 não foi submetido a transplante, estava vivo e com remissão completa no momento da publicação, 9 meses após infusão.

SILLA, L.; et al. Br J Haematol. 2021	Adoptive Immunotherapy with double-bright (CD56 <sup>bright</sup> /CD16 <sup>bright</sup> ) expanded natural killer cells in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia; a proof-of-concept study.	16 Média 22 (11 – 46,5)	Os pacientes receberam Fludarabina e citarabina por 4 dias e infusão de DB-NK-cell de doadores haploidênticos no dias 0, 2, 4, 7, 9 e 11.	10 paciente completaram as 6 infusões de DB-NK-cell. Não foram observadas toxicidades limitadoras de dose, febre relacionada à infusão ou CRS. Foram observadas uma SG de 78.6% e uma RC de 50%, incluindo resposta em 3 pacientes com doença do SNC e depuração de um micetoma do SNC.
JIN, X.; et al. Journal of Hematology & Oncology, 2022.	First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leucemia.	10 Média: 43,5 (18-73)	Quimioterapia condicionante com Clicofosfamida e Fludarabina por 3 dias e infusão de células CLL-1 CAR-T cells	Todos os pacientes desenvolveram CRS e pancitopenia grave. Paciente 2 atingiu resposta parcial e foi submetido a TCTH, morreu 2 meses depois. Paciente 3 e 7 morreram de infecção grave mesmo atingindo resposta completa. Paciente 5 morreu devido a uma progressão da doença. 6 pacientes receberam transplante haploidêntico de após infusão.
SALLMAN, D, A.; et al. Lancet Haematol. 2023.	CYAD-01, an autologous NKG2D-based CAR-T cell therapy, in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes or multiple myeloma (THINK): heamatological cohorts of the dose escalation segment of a phase 1 trial.	25 Não informada	Sete pacientes tiveram falha na fabricação do CAR-T e 2 falharam na triagem. 16 pacientes foram tratados com CYAD-01 (3 com MM e 3 com LMA, tratados com dose nível 1; 3 com LMA, tratados com dose nível 2; 6 com LMA e 1 com SMD tratados em dose nível 3).	7 pacientes tiveram eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4. 5 pacientes apresentaram CRS de grau 3 ou 4 em todos os níveis de dose. Uma toxicidade limitante de dose da CRS foi relatada no nível de dose 3. Nenhuma morte relacionada ocorreu e a dose máxima tolerada não foi atingida. 3 dos 12 pacientes avaliados com LMA R/R ou SMD tiveram uma resposta objetiva. Entre os respondentes, 02 com LMA procederam ao TCTH após o tratamento com CYAD-01, com remissões contínuas duradouras de 05 e 61 meses.

Legenda: CRS: síndrome de liberação de citocinas, ICANS: síndrome da neurotoxicidade associada a células efectoras imunológicas, TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas, MM: mieloma múltiplo, haplo-TCTH: transplante de células tronco hematopoiético haploidêntico, SMD: síndrome mielodisplásica. LMA: leucemia mieloide aguda.

O artigo de Sallman (2023), utilizou 25 pacientes como amostra inicial e foi utilizado o CYAD-01 em 16 deles, sete tiveram falha na fabricação do CAR-T e dois falharam na triagem. Os pacientes foram randomizados em doses de tratamento, muitos pacientes tiveram CRS de grau 3 e 4, em todos os níveis de dose. Uma toxicidade limitante foi relatada no nível de dose três, por CRS. Não ocorreram mortes associadas ao tratamento e a dose máxima tolerada não foi atingida. Três pacientes portadores de LMA R/R ou SMD obtiveram uma resposta objetiva após o tratamento. O tratamento com um esquema de infusão múltipla de CYAD-01 sem pré-condicionamento é bem tolerado e mostra atividade antileucêmica, embora sem durabilidade fora dos pacientes submetidos a TCTH.

## **Conclusão**

O uso de CAR-T cell tem eficácia comprovada no tratamento de leucemia linfóide aguda e linfomas, no entanto, devido à alta complexidade da LMA a terapia com CAR-T cell vem demonstrando avanços, apesar dos estudos estarem em estágios iniciais.

A análise dos artigos sobre pacientes em tratamento para LMA R/R com CAR-T cell revela um quadro complexo, dos 65 pacientes que realizaram o tratamento presente nos estudos, 42 fizeram a infusão do CAR-T cell. Embora os resultados sugiram um aumento na expectativa de vida em meses para os pacientes tratados, é crucial considerar o contexto da gravidade das condições dos participantes. A LMA é uma doença com alta taxa de mortalidade e demanda intervenções agressivas. Portanto, mesmo um aumento modesto na sobrevida pode representar um avanço significativo, ou ser incluída como uma terapia que possibilite o TCTH. É importante destacar que os pacientes incluídos nos estudos eram gravemente afetados pela doença, o que pode influenciar a generalização dos resultados para uma população mais ampla.

Além disso, é fundamental reconhecer que esse progresso não vem sem custos. Os efeitos colaterais observados, como a CRS e ICANS, mucosite, anemia e trombocitopenia, destacam a complexidade do tratamento e a necessidade de abordagens terapêuticas mais refinadas.

Os pacientes com LMA R/R tem uma baixa sobrevida global com altos índices de óbito, assim, enquanto os resultados indicam progresso no tratamento, é necessário continuar pesquisando e desenvolvendo abordagens terapêuticas mais eficazes

para melhorar os resultados e a qualidade de vida desses pacientes, teremos em breve, estudos de fase 2 com avaliação de segurança e eficácia do uso de CAR-T cell em amostras maiores.

## USE OF CAR-T CELL IN THE TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA: DESCRIPTIVE REVIEW.

### Abstract

**Introduction:** Acute Myeloid Leukemia (AML) is the most common type of leukemia in adults, corresponding to 36% of total deaths from leukemia in Brazil between 2008 and 2017. The overall survival of patients is approximately 30%. 5 years, being shorter in cases of relapsed or refractory AML (R/R LAM). **Objective:** to analyze the use of CAR-T cells in the treatment of R/R AML. **Method:** descriptive review on the use of CAR-T cell in patients with R/R AML. The data used were collected by PubMed, using the following MESH descriptors in English: Acute Myeloid Leukemia, Adoptive Immunotherapy and Leukemia. When carrying out the advanced search, 645 articles were selected, with the filters clinical trial and randomized clinical trial and the time frame 2020 to 2024; 12 articles were selected. Four articles were excluded because they did not use CAR-T therapy in the treatment and three articles were excluded because they were about CAR-T therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. Therefore, 5 articles were used for the final discussion. **Development:** several targets for CAR-T cells are being studied, anti-CD33 has difficulty also being expressed in non-neoplastic cells, while Anti-CLL1, a marker that can be strongly expressed in myeloid blasts, generally does not show expression in malignant cells. Infusion of DB-NK-cell, extracted from HLA – haploidentical donors, demonstrated treatment activity with improvement in patients with CNS disease. Multiple infusion of CYAD-01 without preconditioning was well tolerated with antileukemic activity, although without durability outside of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Conclusion:** The analysis of the five articles on patients undergoing treatment for AML reveals a complex picture, of the 65 patients who underwent the treatment present in the studies, 42 underwent CAR-T cell infusion. Although the results suggest an increase in life expectancy in months for treated patients, it is crucial to consider the context of the severity of participants' conditions.

**Keywords:** Acute Myeloid Leukemia. CAR-T Cell Therapy. Chimeric Antigen Receptor Therapy.

## Referências

ANTUNES, Symara R.; AYRES, Laura S.; SILVA, Suelen S.; *et al.* **Hematologia clínica**. 1º Edição. Porto Alegre: SAGAH, 2020. 297p.

BRASIL. **Instituto Nacional de Câncer (INCA)**. Como se comportam as células cancerosas. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/como-se-comportam-as-celulas-cancerosas>. Acesso em: 28 mar. 2024.

CLÉ, V.D; HIRAYAMA, A.V; ALENCAR, A.J; COSTA, L.J; FELICIANO, J.V.P; MATTOS, E.R *et al.* Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. I: Estruturação dos centros para aplicação clínica e manejo multiprofissional dos pacientes submetidos a terapia com células CAR-T. **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia**, 2021. Disponível em: <https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2021/08/I.-Estruturação-dos-Centros-para-aplicação-clínica-e-manejo-multiprofissional-dos-pacientes-com-células-CAR-T.pdf>. Acesso em: 05 mai 2024.

GOMES, B.; CARNEIRO, J.; CASTRO, M.; GOMES, T.; MARTINS, C.; PUTON, C., *et al.* O Uso de CAR-T CELL no Tratamento de Leucemia Mielóide Aguda: Revisão Sistemática. **Hematol transfus cell ther**, v.42, n. 2, p. 420-421, 2020. Disponível em: <https://www.htct.com.br/en-o-uso-de-car-t-cell-articulo-S2531137920309937>. Acesso em: 28 nov. 2023.

JIN, X; SUN, R; ZHANG, M; LYU, H; XIAO, X; ZHANG, X., *et al.* First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. **Journal of Hematology & Oncology**, v.15, n.88, p1-5, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01308-1>. Acesso em: 02 fev de 2024.

KERBAUY, M. Tudo sobre a Leucemia Mielóide Aguda. **Manual ABRALÉ - LMA**. 2020. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2020/11/Manual-de-LMA.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2024.

KO, Y.; JOLANDA, E.; AIRD, W. Manejo da Leucemia Mielóide Aguda Recaída ou Refratária (LMA). **DynaMed**. Serviços de Informação EBSCO, 2023. Disponível em: <https://www.dynamed.com/management/management-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia-aml>. Acesso em: 14 de março de 2024.

KO, Y.; JOLANDA, E.; AIRD, W. Leucemia Mielóide Aguda (LMA). **DynaMed**. Serviços de Informação EBSCO. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/acute-myeloid-leukemia-aml>. Acesso em: 27 nov. 2023.

LOPES, L; SILVA, C; SOUZA, G; RESENDE, T; MORAIS, I; PILLA, F., *et al.* Abordagens do tratamento da leucemia mieloide aguda: revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.2, p. 9586-9601 feb. 2022. Disponível em: <https://z.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/download/43779/pdf/109>

505. Acesso em: 27 nov. 2023.

MELO, N. **Tendências da mortalidade por leucemia no Brasil**. 2020. Disponível em: [https://observatoriodeoncologia.com.br/estudos/cancer-de-sangue/leucemias/2020/mortalidade\\_leucemias/](https://observatoriodeoncologia.com.br/estudos/cancer-de-sangue/leucemias/2020/mortalidade_leucemias/). Acesso em: 28 mar. 2024.

PELCOVITS, A; NIROULA, R. Acute Myeloid Leukemia: A Review, **PubMed**, v.103, n.3, p38-40. Apr 20201. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236160/27>. Acesso em: 27 nov. 2023.

REGINATO, C. G.; SILVA, Q. V. N. A.; BENEVIDES, R. R. A.; FERNANDES, A. B. B. Diagnóstico Laboratorial Leucemias Mieloide e Linfoide Aguda. **Rev. Científica RECIMA 21**. v. 4, n. 1, p1-16, 2023. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/3367>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SALLMAN, DA; KERRE, T; HAVELANGE, V; POIRE, X; LEWALLE, P; WANG, E.S., *et al.* CYAD-01, an autologous NKG2D-based CAR T-cell therapy, in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes or multiple myeloma (THINK): haematological cohorts of the dose escalation segment of a phase 1 trial. **Lancet Haematol**. v.10, n.3, p191-202, 2023. Disponível em: 10.1016/S2352-3026(22)00378-7. Acesso em: 02 fev de 2024.

SHIMONY, S.; STHAL, M.; STONE, R.M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification and manegement. **Am. J. Hematol**. v.98, n.1, p502-526, 2023. Disponível em: <file:///C:/Users/marit/Downloads/American%20J%20Hematol%20-%202023%20-%20Shimony%20-%20Acute%20myeloid%20leukemia%20%202023%20update%20on%20diagnosis%20%20risk%E2%80%90stratification%20%20and%20management.pdf>. Acesso em: 04 dez. 2023.

SILLA, L; VALIM, V; PEZZI, A; SILVA, M; WILKE, I; NOBREGA, J; VARGAS, A., *et al.* Adoptive immunotherapy with double-bright (CD56bright /CD16bright ) expanded natural killer cells in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a proof-of-concept study. **Br J Haematol**. v.195, n.5, p710-721, 2021. Disponível em: 10.1111/bjh.17751. Acesso em: 02 fev de 2024.

SOARES, J. E. P.; GUERRA, L. A.; JÚNIOR, R. R.; PARREIRAS, F. C. Terapia com células CAR-T: reprogramação celular para o combate de neoplasias malignas. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.32, s.n, p. 32-210, 2022. Disponível em: <https://rmmg.org/exportar-pdf/3927/e32210.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2023.

TAMBARO, F. P; SINGH, H; JONES, E; RYTTING, M; MAHADEO, K. M; THOMPSON, P., *et al.* Autologous CD33-CAR-T cells for treatment of relapsed/refractory acute myelogenous leukemia. **Leukemia** v.35, n.11, p3282-3286, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01232-2>. Acesso em: 2 fev de 2024.

WEINSTOCK, M; KO, Y; LANG, E; AIRD, W. **DynaMed**. Manejo Inicial da Leucemia

Mielóide Aguda (LMA). Serviços de Informação EBSCO. Disponível em: <https://www.dynamed.com/management/initial-management-of-acute-myeloid-leukemia-aml>. Acesso em 28 nov. 2023.

ZHANG, H; WANG, P; LI, Z; HE, Y; GAN, W; JiANG, H. Anti-CLL1 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Children with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. **Clin Cancer Res**. v.27, n.13, p3549-3555, 2021. Disponível em: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4543. Acesso em 02 fev de 2024.