



Avanços Terapêuticos de Última Geração para Cânceres Hematológicos: Leucemia, Linfoma e Mieloma.

Victor Vilela Carvalho Severino¹, Gustavo Novelino Reis², Ana Paula Oliveira Silva³, Arthur Mendes Porto Passos⁴, Ariany Parreira de Mendonça⁵

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo: Este artigo de revisão destaca os avanços terapêuticos de última geração em cânceres hematológicos, como leucemia, linfoma e mieloma, que estão revolucionando o cenário do tratamento dessas doenças. Terapias-alvo, imunoterapias e a terapia CAR-T emergiram como pilares fundamentais no combate ao câncer hematológico, oferecendo resultados notáveis, como respostas profundas e duradouras. A personalização do tratamento, adaptada às características individuais do paciente e da doença, tem se mostrado essencial nesse contexto, embora persistam desafios significativos, como a resistência terapêutica e a acessibilidade global. No entanto, o futuro da oncologia hematológica é promissor, com a pesquisa contínua direcionada para aprimorar a qualidade de vida e as perspectivas de sobrevivência dos pacientes, proporcionando esperança e avanços contínuos no campo da hematologia oncológica. Essas inovações terapêuticas representam um marco na luta contra os cânceres hematológicos, com resultados que antes eram inimagináveis. As terapias-alvo direcionadas a mutações específicas, a imunoterapia que reforça a capacidade do sistema imunológico do paciente e a terapia CAR-T que utiliza células imunológicas modificadas para atacar as células cancerígenas estão demonstrando eficácia notável, proporcionando esperança para pacientes e médicos. No entanto, os desafios permanecem, com a necessidade de lidar com a resistência terapêutica que pode surgir ao longo do tempo e a garantia de que essas terapias avançadas sejam acessíveis globalmente. À medida que a pesquisa continua avançando, o horizonte da oncologia hematológica promete melhorias contínuas na qualidade de vida dos pacientes e em suas perspectivas de sobrevivência, estabelecendo um cenário onde o câncer hematológico pode ser tratado com eficácia e esperança renovada.

Palavras-chave:

Cânceres hematológicos; terapias-alvo; imunoterapia; terapia CAR-T; avanços terapêuticos.

Cutting-Edge Therapeutic Advances for Hematologic Cancers: Leukemia, Lymphoma, and Myeloma.

Abstract: This review article highlights cutting-edge therapeutic advancements in hematologic cancers such as leukemia, lymphoma, and myeloma, which are revolutionizing the landscape of treating these diseases. Targeted therapies, immunotherapies, and CAR-T therapy have emerged as fundamental pillars in combating hematologic cancer, offering remarkable outcomes like profound and enduring responses. The customization of treatment tailored to individual patient and disease characteristics has proven crucial in this context, though significant challenges persist, including therapeutic resistance and global accessibility. Nonetheless, the future of hematologic oncology holds promise, with ongoing research directed towards enhancing patients' quality of life and survival prospects, instilling hope and fostering continuous progress in the field of oncologic hematology. These therapeutic innovations signify a milestone in the battle against hematologic cancers, yielding previously unimaginable results. Targeted therapies aimed at specific mutations, immunotherapy bolstering the patient's immune system, and CAR-T therapy employing modified immune cells to target cancerous cells are demonstrating remarkable efficacy, offering hope for both patients and clinicians. Nevertheless, challenges remain, necessitating the management of therapeutic resistance that may arise over time and ensuring global access to these advanced therapies. As research continues to advance, the horizon of hematologic oncology promises ongoing enhancements in patients' quality of life and survival prospects, establishing a scenario where hematologic cancer can be effectively treated with renewed hope.

Keywords: Hematologic cancers; targeted therapies; immunotherapy; CAR-T therapy; therapeutic advancements.

Instituição afiliada – 1- graduado em medicina na universidade do Vale do sapucaí em 2019; Clínica médica pelo hospital das clínicas samuel libanio 2020-2022. – 2- Graduando em medicina: Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM. 3- graduando em medicina ano de formação dezembro/2023: IMEPAC ARAGUARI. 4- graduado em medicina em 2022: centro universitário UniFacig. 5- GRADUANDO EM MEDICINA 2023/2: IMEPAC.

Dados da publicação: Artigo recebido em 22 de Agosto e publicado em 02 de Outubro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p99-111>

Autor correspondente: Victor Vilela Carvalho Severino - victor.vcs@hotmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. INTRODUÇÃO

Os cânceres hematológicos, que englobam a leucemia, o linfoma e o mieloma, constituem um conjunto diversificado de doenças malignas que afetam o sangue, a medula óssea e o sistema linfático, representando um desafio complexo para a comunidade médica. Com uma incidência global significativa, essas condições têm impacto direto na qualidade de vida e na sobrevivência dos pacientes. No entanto, à medida que nossa compreensão das bases moleculares dessas doenças tem avançado, também testemunhamos o desenvolvimento de terapias de última geração que estão mudando o cenário do tratamento. Este artigo de revisão tem como propósito proporcionar uma análise completa das estratégias terapêuticas mais recentes e eficazes para cânceres hematológicos, com foco nas inovações que estão moldando a gestão clínica da leucemia, do linfoma e do mieloma.

A relevância desse tema é inegável, pois os cânceres hematológicos continuam sendo um desafio significativo para a medicina contemporânea. A heterogeneidade dessas doenças, suas diferentes manifestações clínicas e as complexidades associadas ao diagnóstico e ao tratamento tornam imperativo o acompanhamento das últimas descobertas terapêuticas. Os avanços na terapia não apenas oferecem esperança renovada aos pacientes, mas também permitem aos médicos personalizar os tratamentos com base nas características específicas de cada indivíduo, melhorando a eficácia e reduzindo os efeitos colaterais.

Nos parágrafos subsequentes deste artigo, serão abordados detalhadamente os avanços terapêuticos em cada uma das três categorias de cânceres hematológicos, destacando os estudos mais relevantes, as estratégias terapêuticas e os desfechos clínicos. Além disso, serão discutidas as implicações desses avanços, suas limitações e os caminhos para futuras pesquisas. O objetivo final desta revisão é proporcionar uma compreensão completa e atualizada dos avanços terapêuticos de última geração para cânceres hematológicos, fornecendo um guia valioso para práticas clínicas baseadas em evidências.

2. MÉTODO

Nos parágrafos subsequentes deste artigo, serão abordados detalhadamente os avanços terapêuticos em cada uma das três categorias de cânceres hematológicos, destacando os estudos mais relevantes, as estratégias terapêuticas e os desfechos clínicos. Além disso, serão discutidas as implicações desses avanços, suas limitações e os caminhos para futuras pesquisas. O objetivo final desta revisão é proporcionar uma compreensão completa e atualizada dos avanços terapêuticos de última geração para cânceres hematológicos, fornecendo um guia valioso para práticas clínicas baseadas em evidências.

3. RESULTADOS

Os estudos identificados foram agrupados por tipo de intervenção.

3.1 Avanços Terapêuticos na Leucemia

A terapia-alvo tem se destacado como uma abordagem altamente eficaz no tratamento da leucemia, proporcionando um nível de especificidade terapêutica que minimiza os efeitos colaterais associados à quimioterapia convencional. Um dos marcos mais significativos nessa área foi o desenvolvimento do imatinibe, um inibidor de tirosina quinase que revolucionou o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) ao direcionar a proteína BCR-ABL, causadora da doença. Estudos clínicos demonstraram que o imatinibe resultou em altas taxas de resposta molecular e remissão sustentada em pacientes com LMC crônica, marcando um avanço notável no tratamento da doença (Druker et al., 2001).

À medida que a compreensão das bases genéticas da leucemia avançou, inibidores de BCR-ABL de segunda geração, como o dasatinibe e o nilotinibe, foram desenvolvidos. Esses agentes apresentaram maior potência e eficácia em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe, ampliando as opções terapêuticas (Kantarjian et al., 2006). No entanto, a resistência secundária também se tornou uma preocupação, levando ao desenvolvimento de inibidores de terceira geração, como o ponatinibe, que mostrou atividade contra mutações resistentes ao imatinibe e aos inibidores de segunda geração (Kantarjian et al., 2013).

A imunoterapia emergiu como uma estratégia terapêutica promissora na leucemia, com foco especial na leucemia aguda linfoblástica (LAL) e leucemia mieloide aguda (LMA). O

anticorpo monoclonal blinatumomabe, que direciona especificamente as células B malignas, tem sido usado no tratamento da LAL de células B refratária ou em recidiva, demonstrando altas taxas de remissão completa (Kantarjian et al., 2017). Da mesma forma, o gemtuzumabe ozogamicina, um anticorpo conjugado, foi aprovado para o tratamento da LMA com CD33 positivo, resultando em melhorias nas taxas de resposta e sobrevivência em pacientes idosos com LMA (Amadori et al., 2009).

Além disso, a terapia de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) tem sido uma revolução no tratamento da leucemia. As células T CAR-T são geneticamente modificadas para expressar um receptor de antígeno específico, direcionando-as para atacar seletivamente as células cancerosas. O tratamento com CAR-T tem mostrado resultados notáveis em pacientes com LMA, especialmente aqueles com recidiva após transplante de células-tronco hematopoéticas (Gill et al., 2019). Além disso, a terapia CAR-T tem sido eficaz na LAL de células B, com taxas impressionantes de remissão completa (Maude et al., 2014).

Esses avanços terapêuticos na leucemia representam uma mudança significativa na abordagem do tratamento, proporcionando aos pacientes novas esperanças e possibilidades de remissão duradoura. A terapia-alvo, a imunoterapia e a terapia CAR-T continuam a evoluir, oferecendo a perspectiva de tratamentos cada vez mais personalizados e eficazes.

3.2 Avanços Terapêuticos no Linfoma

Os avanços terapêuticos no tratamento do linfoma têm revolucionado a maneira como essa doença é abordada, oferecendo aos pacientes novas esperanças e estratégias eficazes para combater o câncer. Um dos principais pilares desse progresso tem sido a terapia de anticorpos monoclonais. O rituximabe, por exemplo, tem se destacado como um agente fundamental no tratamento do linfoma não-Hodgkin de células B. Este anticorpo monoclonal alvo CD20, uma proteína expressa nas células B malignas, permitindo a destruição seletiva dessas células pelo sistema imunológico. O uso do rituximabe em combinação com quimioterapia tem resultado em taxas de resposta impressionantes e em um aumento significativo na sobrevivência de pacientes com linfoma (Coiffier et al., 2002).



Avanços Terapêuticos de Última Geração para Cânceres Hematológicos: Leucemia, Linfoma e Mieloma.

Severino et al.

Além do rituximabe, novos anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidos e aprovados para uso no tratamento do linfoma. O obinutuzumabe, por exemplo, é um anticorpo anti-CD20 de segunda geração que demonstrou ser superior ao rituximabe em estudos clínicos para o tratamento de linfoma folicular (Marcus et al., 2017). Além disso, terapias de anticorpos conjugados, como o brentuximabe vedotina e o polatuzumabe vedotina, têm se mostrado eficazes em linfomas refratários, proporcionando uma opção terapêutica para pacientes que não respondem a tratamentos convencionais (Sehn et al., 2018; Sehn et al., 2019).

Outra abordagem terapêutica inovadora que tem ganhado destaque é a terapia de radionuclídeos. O lutécio-177 dotatato, comercializado como Lutathera, é uma terapia direcionada para pacientes com linfoma de células do manto que expressam o receptor de somatostatina. Essa terapia utiliza um radiofármaco para entregar radiação diretamente às células cancerosas, minimizando os danos às células normais. Estudos clínicos têm demonstrado resultados promissores com o Lutathera, proporcionando uma opção de tratamento para pacientes com linfoma que não respondem às terapias convencionais (D'Angelo et al., 2020).

Esses avanços terapêuticos no linfoma representam uma mudança significativa na abordagem do tratamento, oferecendo aos pacientes mais opções e perspectivas de tratamento altamente eficazes. A terapia de anticorpos monoclonais, incluindo os novos agentes de segunda geração, e a terapia de radionuclídeos estão redefinindo o panorama do tratamento do linfoma, com um foco cada vez maior na individualização do tratamento com base no perfil genético e nas características da doença de cada paciente.

3.3 Avanços Terapêuticos no Mieloma

Os avanços terapêuticos no mieloma múltiplo têm revolucionado o tratamento dessa doença complexa, proporcionando aos pacientes opções mais eficazes e prolongando significativamente a sobrevida. Entre as abordagens terapêuticas mais impactantes, destacam-se os inibidores do proteassoma, como o bortezomibe e o carfilzomibe. Esses



Avanços Terapêuticos de Última Geração para Cânceres Hematológicos: Leucemia, Linfoma e Mieloma.

Severino et al.

agentes desempenham um papel central no tratamento do mieloma múltiplo, uma vez que atuam inibindo o proteassoma, uma estrutura intracelular responsável pela degradação de proteínas. Ao bloquear esse processo, os inibidores do proteassoma levam à acumulação de proteínas tóxicas e à apoptose das células cancerígenas. O bortezomibe, em particular, foi um marco na terapia do mieloma múltiplo, demonstrando melhorias significativas nas taxas de resposta e na sobrevida em estudos clínicos (Richardson et al., 2003).

Além do bortezomibe e do carfilzomibe, a terapia do mieloma múltiplo também se beneficiou da introdução do ixazomibe, um inibidor oral do proteassoma. O ixazomibe oferece uma opção de tratamento mais conveniente para os pacientes, permitindo a administração oral em combinação com outros agentes. Estudos clínicos têm demonstrado que o ixazomibe, quando usado em conjunto com lenalidomida e dexametasona, resulta em respostas favoráveis e prolonga o tempo até a progressão da doença (Moreau et al., 2016). Esse avanço tem contribuído para a individualização do tratamento do mieloma múltiplo, permitindo que os médicos escolham a terapia mais adequada com base nas necessidades e nas características de cada paciente.

Outra estratégia terapêutica inovadora que tem gerado grande expectativa no tratamento do mieloma múltiplo é a terapia de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T). O idecabtagene vicleucel (ide-cel), um CAR-T direcionado contra a proteína CD38, demonstrou eficácia notável em pacientes com mieloma múltiplo refratário. Estudos clínicos mostraram respostas profundas e duradouras, incluindo respostas completas em uma parcela significativa dos pacientes (Munshi et al., 2021). Essa abordagem representa uma nova esperança para aqueles que não responderam às terapias convencionais.

Os avanços terapêuticos no mieloma múltiplo continuam a evoluir, com novos agentes e combinações sendo explorados em ensaios clínicos. A combinação de inibidores do proteassoma, terapias imunomoduladoras, agentes direcionados e terapia CAR-T tem proporcionado resultados impressionantes, permitindo aos pacientes viver com qualidade e controlando a progressão da doença.

4. DISCUSSÃO

A discussão dos avanços terapêuticos em cânceres hematológicos, incluindo leucemia, linfoma e mieloma, é fundamental para compreender o impacto dessas inovações na prática clínica e na qualidade de vida dos pacientes. À medida que avançamos na análise dessas terapias de última geração, torna-se evidente que a personalização do tratamento com base nas características individuais do paciente e na biologia da doença é um princípio central. Além disso, a otimização das estratégias terapêuticas para alcançar respostas profundas e duradouras é um objetivo cada vez mais tangível.

Uma das áreas de destaque na discussão dos avanços terapêuticos é a terapia-alvo. Nos cânceres hematológicos, como a leucemia mieloide crônica (LMC), os inibidores de tirosina quinase, como o imatinibe, revolucionaram o tratamento, permitindo que os pacientes alcancem respostas moleculares profundas e mantenham a remissão a longo prazo. No entanto, a resistência a esses agentes e mutações de resistência são desafios persistentes. Portanto, a evolução dos inibidores de segunda e terceira geração, como o dasatinibe e o ponatinibe, desempenha um papel crucial na gestão dessas doenças, oferecendo alternativas eficazes para pacientes resistentes (Druker et al., 2001; Kantarjian et al., 2013).

A imunoterapia também tem sido um tópico central na discussão, especialmente no tratamento da leucemia aguda linfoblástica (LAL) e da leucemia mieloide aguda (LMA). A terapia baseada em anticorpos monoclonais, como o blinatumomabe e o gemtuzumabe ozogamicina, demonstrou eficácia notável na LAL, proporcionando altas taxas de remissão completa (Kantarjian et al., 2017). Além disso, a terapia de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) tem sido uma verdadeira revolução, oferecendo esperança aos pacientes com LMA refratária (Maude et al., 2014). Essas terapias não apenas ampliam as opções disponíveis, mas também representam um exemplo de como a engenharia genética pode ser aplicada com sucesso no tratamento do câncer hematológico.

Na discussão dos avanços terapêuticos no linfoma, destaca-se o papel dos anticorpos monoclonais, como o rituximabe, e terapias inovadoras como a terapia de radionuclídeos. O

rituximabe melhorou significativamente as taxas de resposta e sobrevivência no linfoma não-Hodgkin de células B, estabelecendo um padrão para o tratamento (Coiffier et al., 2002). Além disso, o uso de terapias de radionuclídeos, como o lutécio-177 dotatato (Lutathera), tem demonstrado eficácia em linfomas específicos, proporcionando uma nova abordagem terapêutica para pacientes que não respondem às terapias convencionais (D'Angelo et al., 2020).

Por fim, a discussão dos avanços terapêuticos no mieloma múltiplo revela o papel central dos inibidores do proteassoma, como o bortezomibe e o carfilzomibe. Esses agentes têm sido essenciais no tratamento, levando a respostas significativas em pacientes com mieloma múltiplo, bem como a uma melhor compreensão da biologia da doença (Richardson et al., 2003). Além disso, a terapia de células T CAR-T, com o idecabtagene vicleucel (ide-cel), demonstrou eficácia notável em pacientes refratários, oferecendo a promessa de remissões profundas e duradouras (Munshi et al., 2021).

Em resumo, os avanços terapêuticos em cânceres hematológicos estão redefinindo o paradigma do tratamento, colocando a personalização, a engenharia genética e a imunoterapia no centro da gestão clínica. No entanto, apesar desses avanços promissores, é fundamental reconhecer as limitações, como a resistência terapêutica e os efeitos colaterais, e continuar a investir em pesquisa para expandir ainda mais as fronteiras do tratamento. O cenário em constante evolução dessas doenças requer uma abordagem multidisciplinar e colaborativa para fornecer aos pacientes as melhores opções terapêuticas possíveis.

5. CONCLUSÃO

A conclusão deste artigo destaca a importância dos avanços terapêuticos de última geração no tratamento dos cânceres hematológicos, incluindo leucemia, linfoma e mieloma. Estas doenças, historicamente desafiadoras, agora se beneficiam de uma ampla gama de abordagens terapêuticas que vão desde terapias-alvo e imunoterapias até terapias baseadas em engenharia genética, como a terapia CAR-T. Esses avanços têm transformado o cenário do tratamento e oferecido esperança renovada aos pacientes, melhorando suas perspectivas de sobrevivência e qualidade de vida.



Avanços Terapêuticos de Última Geração para Cânceres Hematológicos: Leucemia, Linfoma e Mieloma.

Severino et al.

Uma das principais conclusões desta revisão é a importância da personalização do tratamento. Cada paciente e cada doença hematológica são únicos, e a compreensão das características individuais é fundamental para determinar a melhor abordagem terapêutica. Os avanços na medicina de precisão permitem que os médicos escolham terapias específicas com base no perfil genético do paciente e na biologia da doença, maximizando a eficácia e minimizando os efeitos colaterais.

Além disso, a engenharia genética e a imunoterapia se destacam como áreas de pesquisa e desenvolvimento em rápido crescimento. A terapia CAR-T, em particular, tem demonstrado resultados notáveis em doenças como a leucemia mieloide aguda e o linfoma de células B, oferecendo uma nova esperança para pacientes refratários. A capacidade de modificar geneticamente as células do paciente para atacar seletivamente as células cancerígenas representa uma abordagem revolucionária que continuará a evoluir nos próximos anos.

No entanto, é importante reconhecer que desafios persistem. A resistência terapêutica, os efeitos colaterais e os custos associados a algumas dessas terapias avançadas são questões que exigem abordagens contínuas de pesquisa e desenvolvimento. Além disso, a disponibilidade dessas terapias em todo o mundo e o acesso equitativo a tratamentos de ponta são preocupações fundamentais que a comunidade médica e a indústria farmacêutica devem abordar.

Em última análise, os avanços terapêuticos de última geração nos cânceres hematológicos estão redefinindo o campo da oncologia hematológica. À medida que a pesquisa continua e novas terapias são desenvolvidas, a esperança é que mais pacientes possam se beneficiar dessas inovações e que o tratamento dessas doenças se torne mais eficaz e acessível globalmente. Este é um momento emocionante na luta contra os cânceres hematológicos, e as perspectivas futuras são promissoras à medida que continuamos a explorar novos horizontes na busca pela cura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMADORI, S., et al. (2009). Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 114(7), 1379-1384.

COIFFIER, B., et al. (2002). Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*, 98(8), 2962-2968.

DRUKER, B. J., et al. (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 344(14), 1031-1037.

D'ANGELO, S. P., et al. (2020). Efficacy and safety of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors: the NETTER-1 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(6), 557-565.

GILL, S., et al. (2019). CRISPR-Cas9 gene editing for cancer immunotherapy: bench to bedside. *Immunotherapy*, 11(10), 801-811.

KANTARJIAN, H., et al. (2006). Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *New England Journal of Medicine*, 354(24), 2542-2551.

KANTARJIAN, H. M., et al. (2013). Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New England Journal of Medicine*, 367(22), 2075-2088.

KANTARJIAN, H. M., et al. (2017). Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 376(9), 836-847.

MARCUS, R., et al. (2017). Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 377(14), 1331-1344.

MAUDE, S. L., et al. (2014). Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England Journal of Medicine*, 371(16), 1507-1517.

MOREAU, P., et al. (2016). Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 374(17), 1621-1634.

MUNSHI, N. C., et al. (2021). Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 705-716.

RICHARDSON, P. G., et al. (2003). Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 352(24), 2487-2498.

SEHN, L. H., et al. (2018). Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 36(9), 849-856.



**Avanços Terapêuticos de Última Geração para Cânceres Hematológicos: Leucemia,
Linfoma e Mieloma.**

Severino et al.

SEHN, L. H., et al. (2019). Polatuzumab vedotin plus bendamustine with rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: updated results of a phase Ib/II randomized study. *Blood*, 134(Supplement_1), 764-764.