



SINTOMA'26

14 A 16 DE MAIO | HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA **soho**
society of hematology oncology

APOIO
INSTITUCIONAL

Faculdade



GERENCIAMENTO
E PRODUÇÃO

RV+
EVENTOS

LLA Recidivada/Refratária: CAR-T, Anticorpos Biespecíficos de Nova Geração e Novos Alvos Terapêuticos

Victor Gottardello Zecchin

**Médico Titular - Serviço de TMO Pediátrico
A Beneficência Portuguesa de São Paulo**



A LLA recidivada é a quarta causa mais frequente de câncer infantil

Incidência

9,3

Casos por milhão de crianças ao ano

The Hidden Risk



15% das recidivas ocorrem em pacientes inicialmente caracterizados com aspectos favoráveis.

The Morbidity Barricier



Taxas de segunda remissão prejudicadas pelos altos índices de morte indutória devido à morbidade associada.

Protocolos Tradicionais de Quimioterapia para Primeira Recidiva

	Objective	Time period	Number of patients	Patient features	Number of HSCT	Event-free survival	Conclusion
ALL-REZ BFM 90	Addition of R3 block Methotrexate 1 g/m ² vs 5 g/m ²	1990-95	525	B: 428, T: 56 Early: 308 Late: 217 Marrow: 441 IEM: 84	117	10-year Overall: 30% (SE 2) Early: 17% (SE 3) Late: 43% (SE 4)	No benefit of R3 block or higher dose of methotrexate
DCOG Rel-ALL 98	Risk stratified therapy	1999-2006	158 (99 reported)	Early: 54 Late: 45 Marrow: 81 IEM: 18	44	5-year Early: 12% *Very late: 58%	Poor outcome for early relapse
COG AALL01P2	Development of active reinduction platform	2003-05	145 (124 reported)	B: 117, T: 7 Early: 69 Late: 55 Marrow: 124	Not reported	1-year Early: 36% (SE 6) Late: 80% (SE 4) MRD negative: 80% (SE 7) MRD positive: 58% (SE 7)	Tolerable and active platform
UK ALL R3	Idarubicin vs mitoxantrone in induction	2003-09	239 (212 randomised)	B: 188, T: 24 Early: 91 Late: 121 Marrow: 160 IEM: 52	98	3-year Overall: 50.3% (SE 7), Mitoxantrone: 64.6% (SE 9) Idarubicin: 35.9% (SE 10) Timing of relapse: not reported	Mitoxantrone is more effective than idarubicin

Chance de alcançar segunda remissão é de 67 a 90%

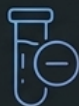
Entretanto, a SG em 5 anos fica ao redor de 30 a 50%

Fluxograma Para Tratamento de Primeira Recidiva



O TCTH é o ponto de convergência universal para a cura a longo prazo.
O desafio é a ponte molecular até lá.

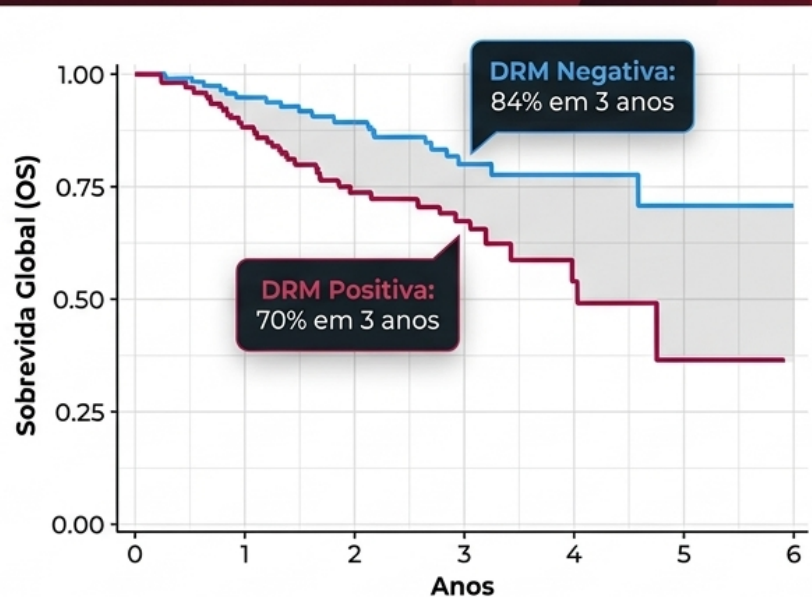
A sobrevida a longo prazo é ditada pela barreira da Doença Residual Mínima



Critério FORUM: **DRM negativa** definida como $<1 \times 10^{-4}$ por PCR ou $<0.01\%$ por citometria de fluxo.



A **nova geração de imunoterapias** atua como a ponte essencial para a **conversão de DRM** antes do resgate definitivo.



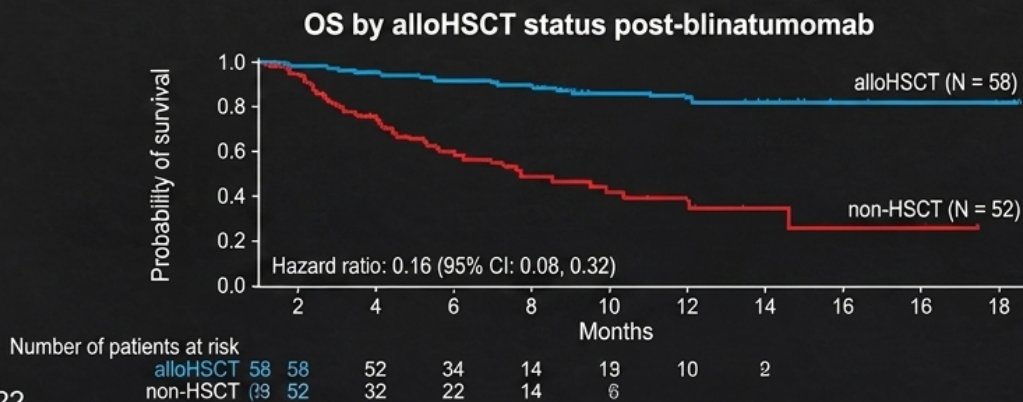
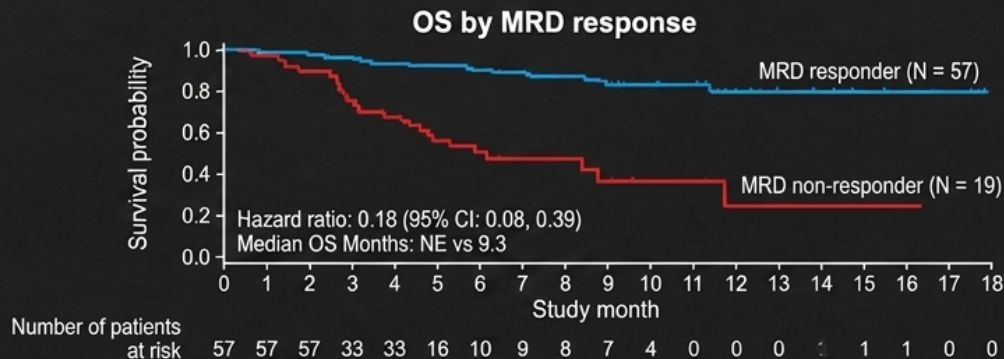
Target Wheel



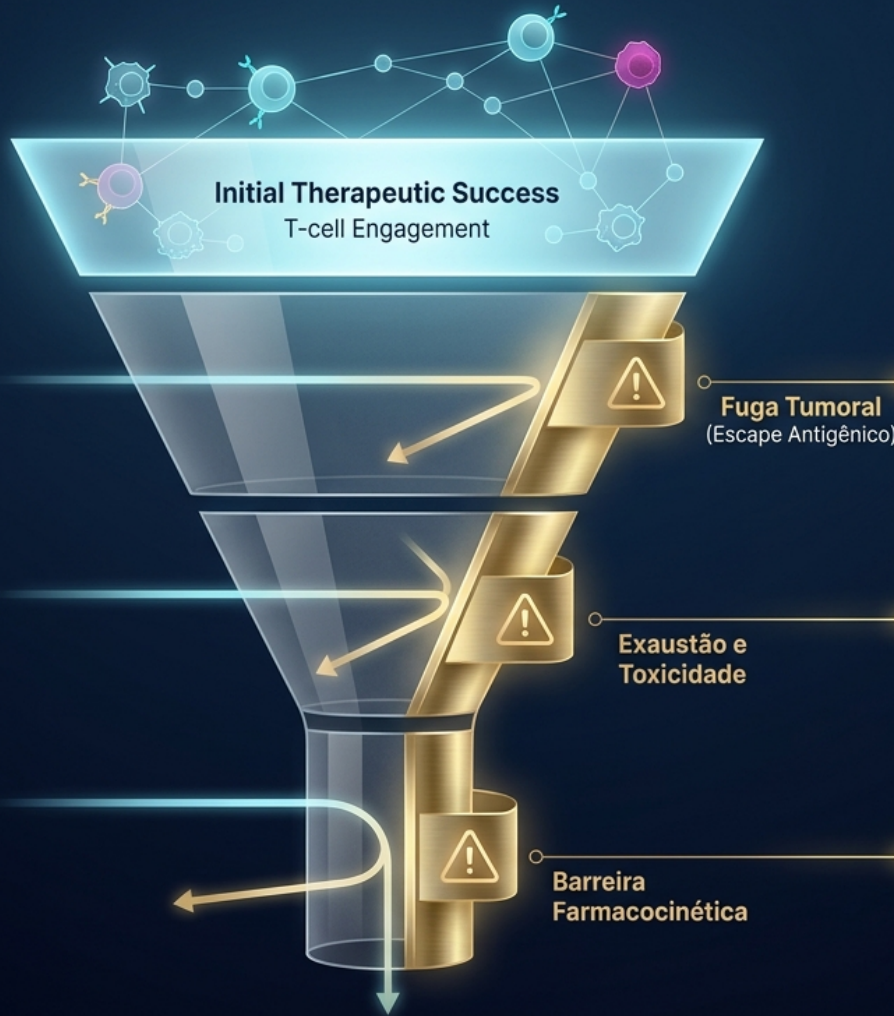
**A Mudança de Paradigma:
Da destruição em massa para o hackeamento de superfície.**

O Estudo RIALTO: Sobrevida Global por Resposta DRM e Status de TCTH

Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis.



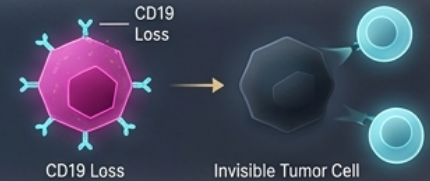
O Teto Terapêutico do Padrão Atual



O Blinatumomabe (CD19/CD3) revolucionou o tratamento da LLA B-celular recidivada/refratária, mas o acompanhamento a longo prazo revela barreiras biológicas intransponíveis para agentes de primeira geração.

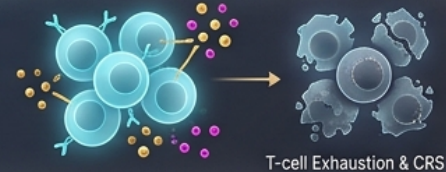
1. Fuga Tumoral (Escape Antigênico)

Perda ou regulação negativa do antígeno CD19, tornando o tumor invisível.



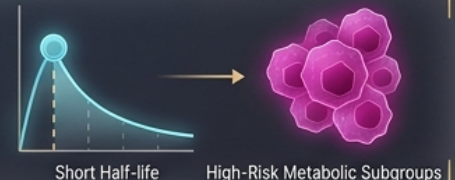
2. Exaustão e Toxicidade

Ativação excessiva de células T, resultando em Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e perda de eficácia a longo prazo.



3. Barreira Farmacocinética

Meia-vida curta exigindo infusão contínua e falha no controle de subgrupos de altíssimo risco metabólico.



Síntese: Os 3 Eixos de Evolução dos BsAbs

Para curar a LLA infantil refratária, a nova geração de anticorpos foi engenheirada em três eixos vitais:

A Próxima
Geração



Eixo 1: Bloqueio Duplo
contra Fuga Imune
(CD19/CD22/CD3)



Eixo 2: Novos Alvos de
Alto Risco (1B7/CD3 para
TSLPR)



Eixo 3: Novos Efetores
Imunológicos (CD19-TCR $\gamma\delta$)

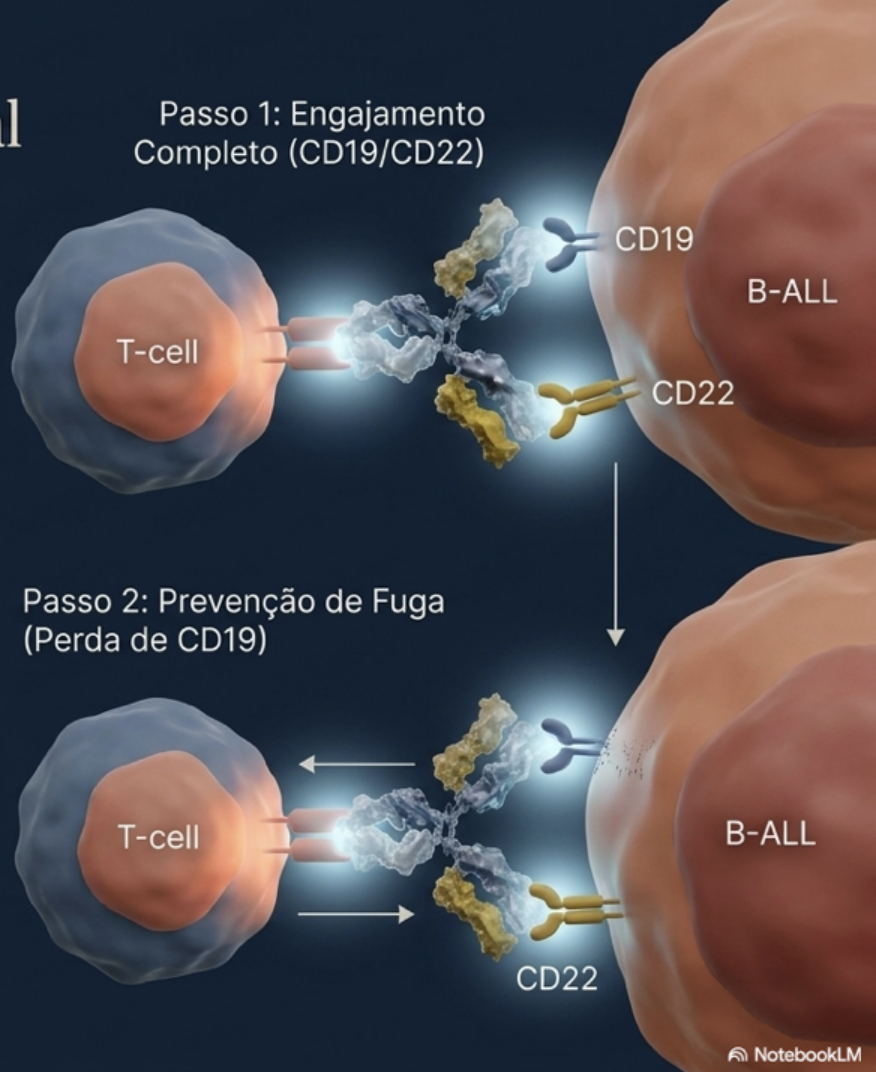
Eixo 1 - Prevenindo a Fuga Tumoral

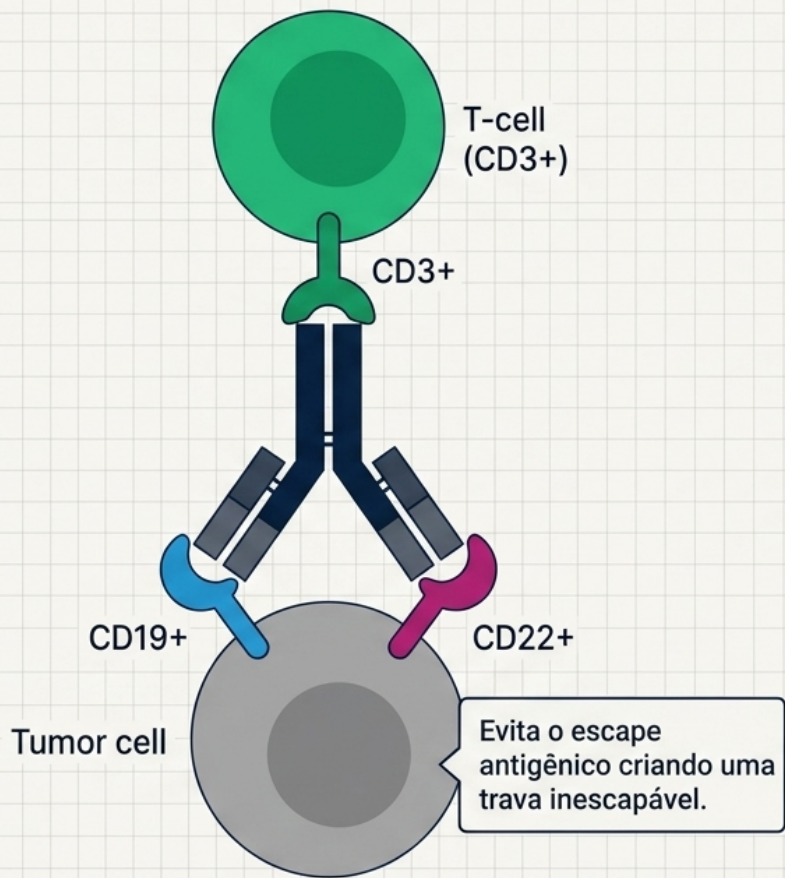
A Inovação: Anticorpo triespecífico CD19/CD22/CD3.

O Mecanismo: Liga-se simultaneamente a dois antígenos tumorais distintos, criando um sistema de trava dupla.

O Impacto Clínico: Elimina células B-ALL primárias independentemente da densidade do antígeno. Previne ativamente a recaída imunológica causada pela perda do CD19, com potente sinalização do TCR e perfil de citotoxicidade superior *in vivo*.

Zhao et al., Blood, 2022.

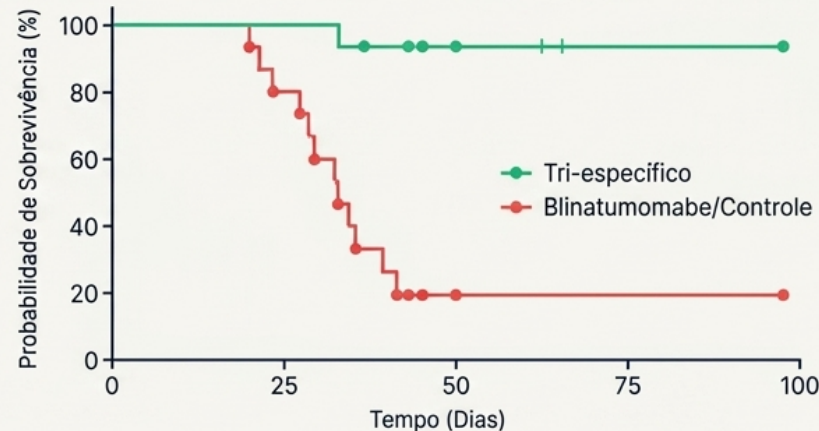




Zhao e cols. Blood. 2022

Antecipando o Escape Antigênico: Biespecíficos de Nova Geração

Moléculas tri-específicas (CD19/CD22/CD3) demonstram citotoxicidade superior ao Blinatumomabe em modelos pré-clínicos.



Ao alvejar dois antígenos simultaneamente, a via de escape por downregulation de CD19 é fechada.

Meckler et al. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2023

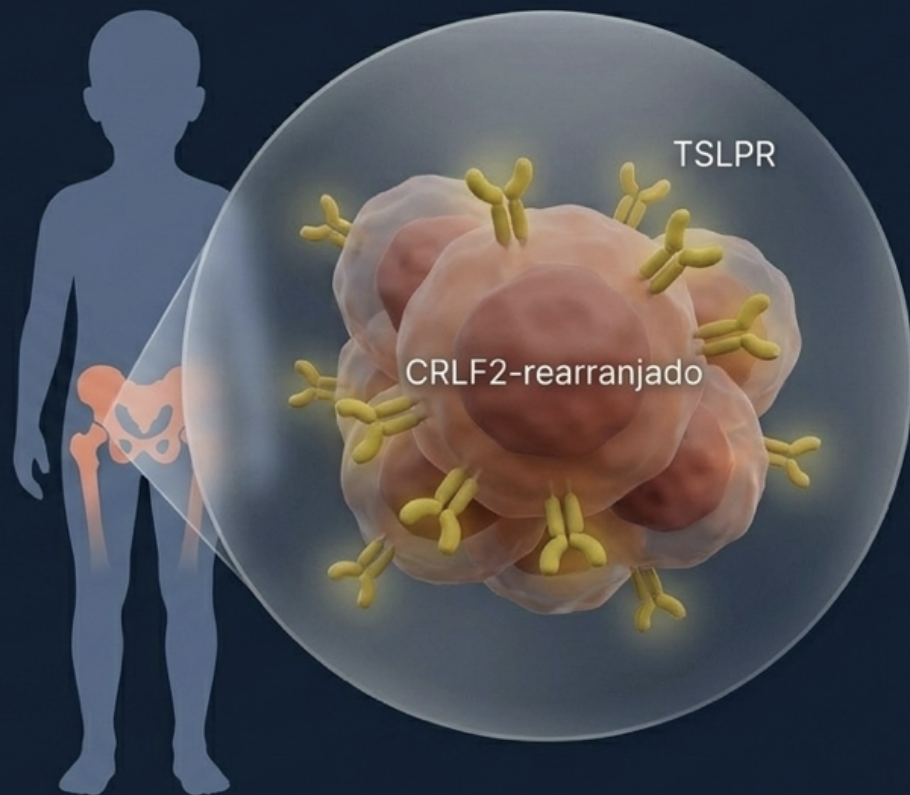
Eixo 2 - Mirando a LLA Ph-like Letal

O Alvo: Pacientes pediátricos com LLA Ph-like (CRLF2-rearranjado) possuem superexpressão de TSLPR e enfrentam uma sobrevida de apenas 20% em 5 anos.

A Inovação: 1B7/CD3 — um novo BsAb engenheirado para redirecionar as células T especificamente contra o receptor TSLPR.

O Impacto Clínico: Demonstrou ativação potente das células T e remissão tumoral dose-dependente em modelos derivados de pacientes (PDX). Possui meia-vida prolongada e dose máxima tolerada promissora (≤ 1 mg/kg em primatas).

Receptor da Linfopietina Estromal Tímica

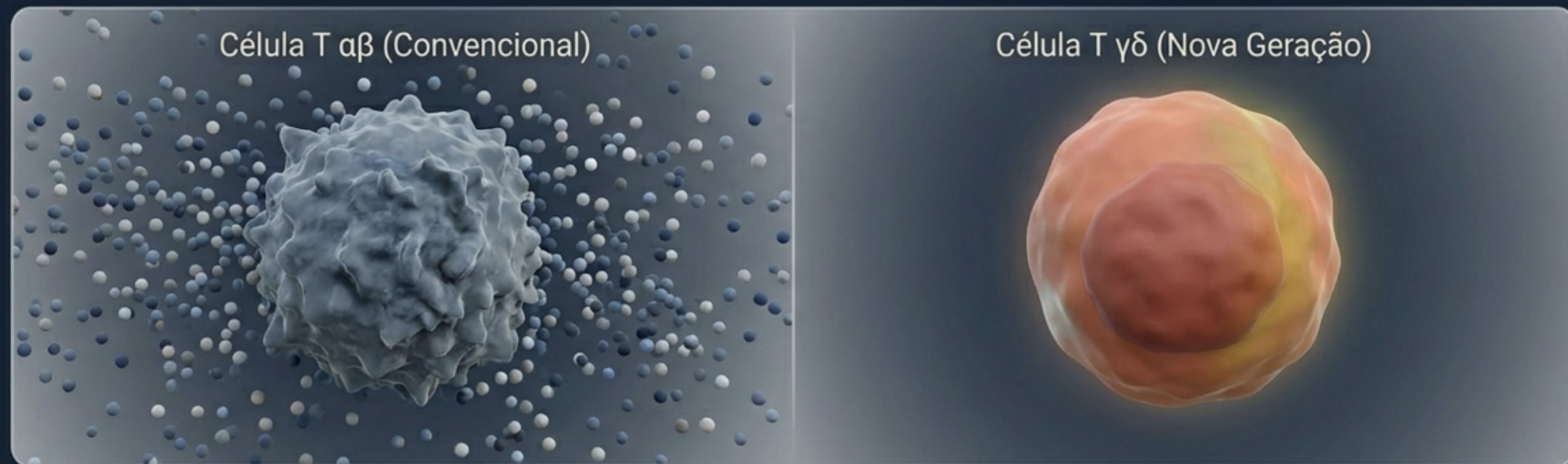


Eixo 3 - Mudando o Efetor Imunológico

O Desafio: Terapias baseadas em CD3 causam exaustão rápida das células T convencionais e alto risco de CRS.

A Inovação: Anticorpo biespecífico ligando CD19 ao TCR $\gamma\delta$.

O Impacto Clínico: As células T $\gamma\delta$ possuem potentes propriedades inatas antitumorais e não causam doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD). O engajamento do TCR $\gamma\delta$ reduz significativamente a exaustão celular e mitiga a toxicidade em tratamentos prolongados.



Matriz de Síntese: A Próxima Geração

Terapia	Célula Alvo	Célula Efetora	Vantagem Principal	Fase Atual
Blinatumomab	CD19	Célula T (CD3)	Pioneiro, aprovado p/ DRM pediátrica	Clínico (Aprovado)
CD19/CD22/CD3	CD19 + CD22	Célula T (CD3)	Supera perda de antígeno	Pré-clínico avançado
1B7/CD3	TSLPR	Célula T (CD3)	Foco em LLA Ph-like letal	Pré-clínico (Sucesso In Vivo)
CD19-TCR $\gamma\delta$	CD19	Célula T $\gamma\delta$	Evita exaustão e GVHD	Pré-clínico

O Desafio Molecular: LLA com Rearranjo KMT2A



gr
m
p
s
ic

População Alvo

Altamente prevalente na LLA no lactente (menores de 1 ano). Presente em até 10% de todas as leucemias agudas.

al
tre
ad
in

Fenótipo Clínico

Doença agressiva associada a severa hiperleucocitose e alto grau de envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC).

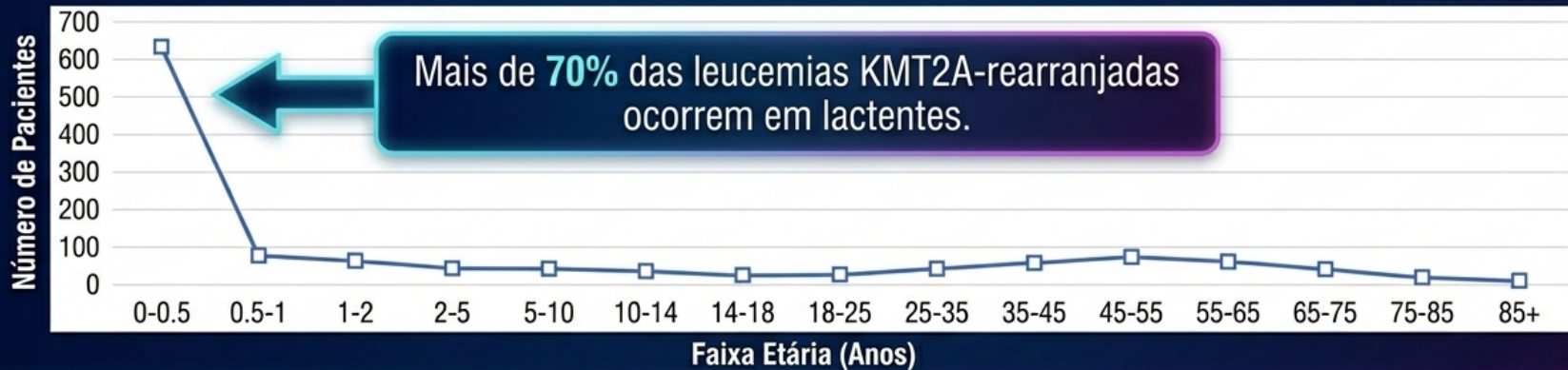
g
s
do

Prognóstico Histórico

Taxas historicamente baixas de sobrevida livre de eventos; notória pela rápida resistência à quimioterapia convencional e recaída precoce.

w

A Singularidade do KMT2A (MLL)



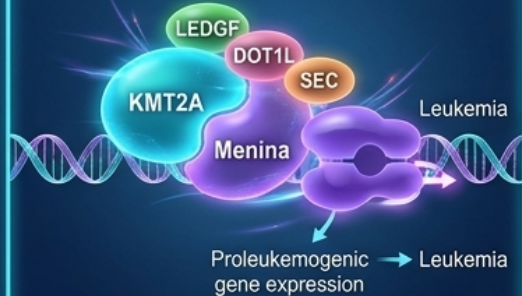
A Biologia do Alvo:



- Envolve translocações complexas com mais de 90 parceiros de fusão (como AFF1, MLLT3).
- O complexo pró-leucemogênico sequestra a maquinaria de transcrição. A solução não é matar a célula, mas desligar o complexo.

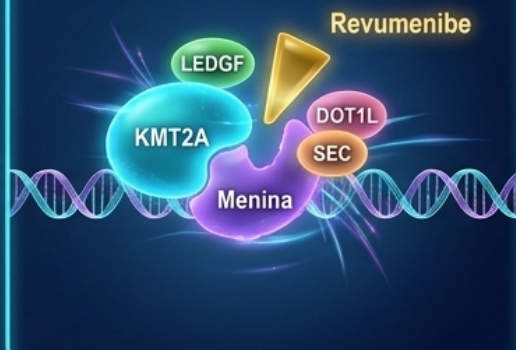
Diagrama Funcional de 3 Passos: O Mecanismo de Ação dos Inibidores de Menina

Passo 1: A Fusão



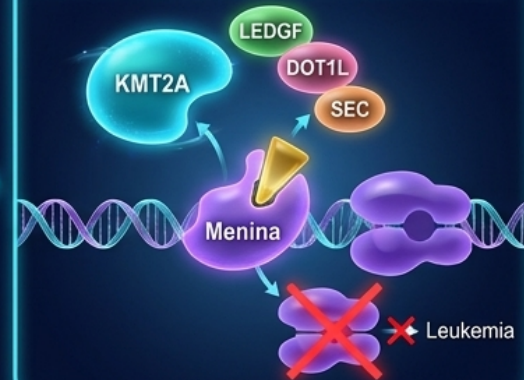
Proteína de fusão KMT2A ligada fisicamente à proteína Menina, ativando genes pró-leucemogênicos (HOXA, MEIS1).

Passo 2: A Inserção



O inibidor de Menina (Revumenibe) atua como uma cunha molecular, ligando-se ao bolso da Menina.

Passo 3: A Desestabilização



O complexo é fisicamente rompido. A transcrição leucêmica é instantaneamente interrompida.

FICHA DE STATUS CLÍNICO



O Ensaio: AUGMENT-101, Fase 2



- Pacientes com Leucemia Aguda R/R com rearranjo KMT2A (idade \geq 30 dias).



- Taxa de Remissão: 22,8% em pacientes primariamente refratários e politratados.



*Outros estudos em desenvolvimento relatam remissões de até 62%.

A Tática Clínica: A Ponte



- Mediana de duração da remissão: 6 a 8 meses.



- Isso fornece a janela imunológica perfeita e de baixa toxicidade para realizar a ponte terapêutica até o Transplante de Células-Tronco (TMO).



A Revolução Celular: Terapia CAR-T

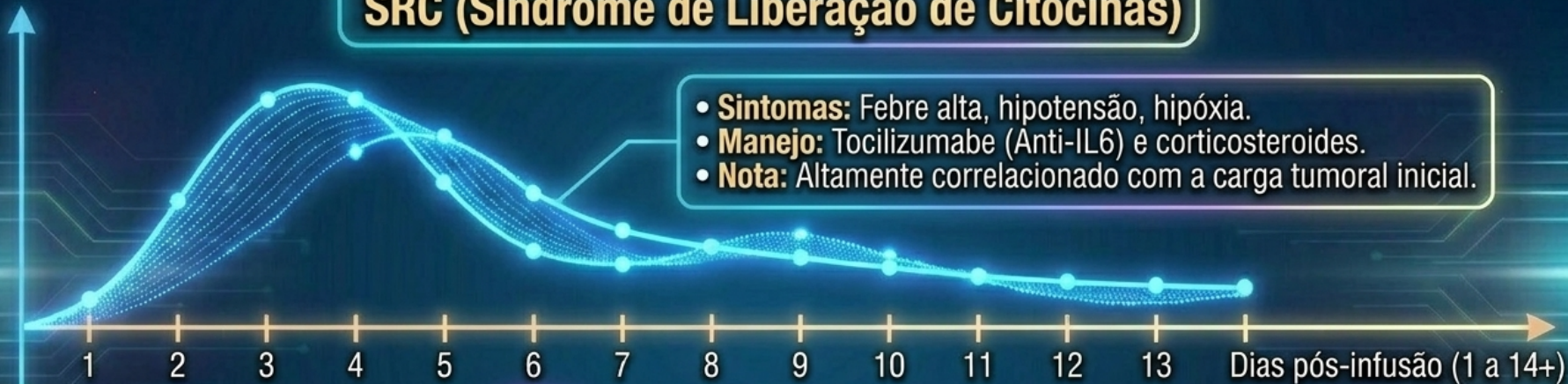
(Chimeric Antigen Receptor T-cell)



Manejo de Toxicidade Imunomediada (SRC e ICANS)

SRC (Síndrome de Liberação de Citocinas)

- **Sintomas:** Febre alta, hipotensão, hipóxia.
- **Manejo:** Tocilizumabe (Anti-IL6) e corticosteroides.
- **Nota:** Altamente correlacionado com a carga tumoral inicial.



- **Sintomas:** Confusão, afasia, tremores, convulsões.
- **Manejo:** Corticosteroides de ação rápida com penetração no SNC.
- **Nota:** Fisiopatologia distinta da SRC; Tocilizumabe possui baixa penetração na barreira hematoencefálica.

ICANS (Neurotoxicidade)

Indicações clínicas precisas para o Tisagenlecleucel

ch

Pacientes pediátricos e adultos jovens (até 25 anos)

ec

kh

LLA de precursor B com refratariedade primária.

ec

kh

LLA de precursor B em recidiva refratária.

ec

kh

LLA de precursor B a partir da segunda recidiva.

ec

kh

LLA de precursor B em recidiva após TCTH alogênico.

ec

k

Pacientes de muito alto risco com indicação de TCTH, mas inelegíveis por razões médicas.

gir

cl

O CAR-T atua tanto como ponte de resgate quanto como terapia definitiva pós-transplante.

Tisagenlecleucel: Resultados do Estudo ELIANA



Foco: Crianças e Adultos Jovens (AYA) com LLA-B R/R

81%

Taxa de Resposta Global (ORR) em uma população multirrefratária.

100%

Dos pacientes que responderam alcançaram status de DRM Negativa.

66%

Sobrevida Global (OS) observada no marco de 24 meses.

40-50% dos pacientes que respondem inicialmente apresentam nova recidiva após (tanto CD19 positivo como, mais comumente, CD19 negativo); além disso, cerca de 20% dos pacientes são primariamente refratários a CAR T.

O ALGORITMO DE DECISÃO: QUEM PRECISA DE TCTH PÓS-CAR-T?



WAIT AND WATCH

- Idade > 1a
- Sem rearranjo KMT2A
- DRM negativa no D28
- Aplasia B > 6 meses

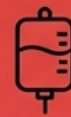
Recomenda-se monitoramento.



MONITORAMENTO ATIVO / RESGATE

- Aplasia B precoce
- Alta carga tumoral
- Papel do TCTH é ambíguo

Avaliar individualmente.



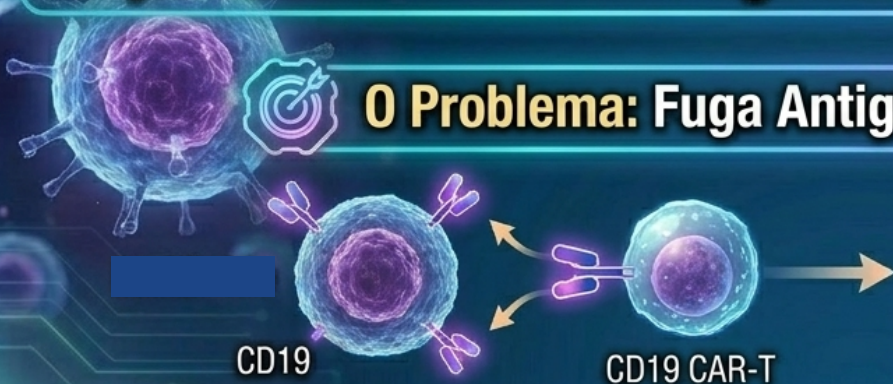
CONSOLIDAÇÃO COM TCTH

- DRM+ no D28
- Perda precoce da Aplasia B (< 3 meses)

TCTH fortemente recomendado.

Superando Barreiras: Fuga Antigênica e Inovações CAR-T

O Problema: Fuga Antigênica (Antigen Escape)



Perda ou mutação do epítipo CD19 leva à recaída após terapia inicial bem-sucedida.

As Soluções de Próxima Geração



CAR-T Biespecífico



Construções duplas focando simultaneamente em CD19 e CD22 para prevenir a fuga celular. Resultados iniciais demonstram até 86% de Remissão Completa.



Células “Off-the-Shelf”

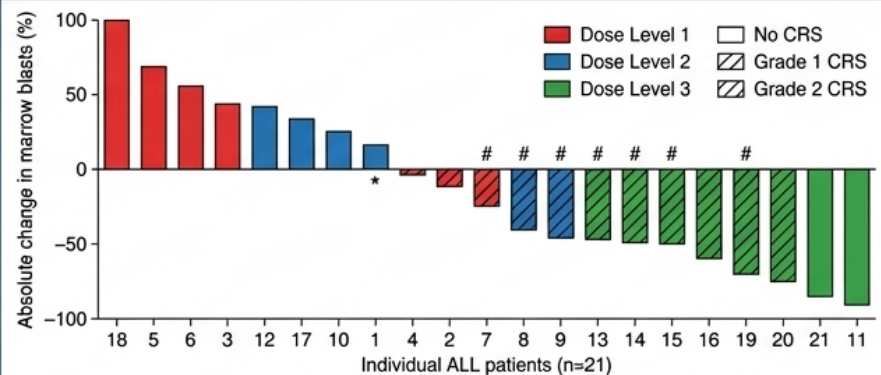


Terapias alogênicas universais (ex: UCART19 editado com TALEN), eliminando o longo tempo de manufatura celular e permitindo tratamento imediato.

Fechando as Rotas de Fuga do Antígeno com a Fronteira do CAR-T Duplo

CD22-CAR T em LLA pré B (Estudo fase 1)

- 21 crianças e adultos - 17 receberam CAR T CD19 previamente.
- Mediana idade 19 anos (7-30).
- 73% (11/15) dos pacientes que receberam dose de CD22-CAR T $\geq 1 \times 10^6$ /kg alcançaram remissão.
- Mediana de duração de remissão 6 meses.

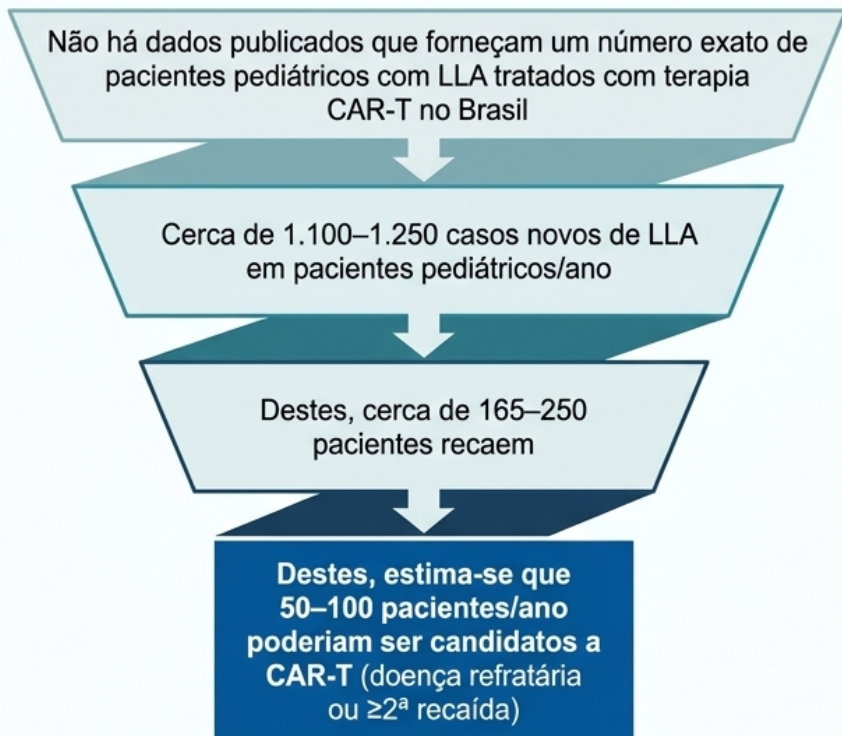


Estratégias CAR-T de duplo alvo

Sequencial	Coadministração	Isolado
CAR-T sequencial CD19 → CD22 (fase 2): 81 crianças (mediana 8 anos), SLE em 18 meses foi de 79% e a SG de 96%, com taxa de recidiva antígeno-negativa de apenas 4% — significativamente inferior à observada com CAR-T de agente único. (Pan et al., 2023)	Coadministração de CAR-T CD19 + CD22 (fase 2): 225 pacientes pediátricos (≤ 20 anos), RC 99% (todos DRM negativos). A SLE em 12 meses foi de 85% nos pacientes submetidos a TCTH após e 69,2% nos demais. (Wang et al., 2022)	CAR-T anti-CD22 isolado (fase 1): 58 pacientes (87,9% pós-terapia anti-CD19), a taxa de RC foi de 70%, com SLD mediana de 6 meses (duração limitada de resposta); 33% das recidivas foram CD22 negativas. (Shah et al., 2020)

O Cenário do CAR-T no Brasil: A Matemática da Demanda Frente às Barreiras de Acesso

A Demanda



As Barreiras

Entretanto, múltiplas barreiras limitam severamente o acesso real:



Custo elevado: o tisagenlecleucel comercial custa ~US\$ 475.000 por infusão, e o reembolso pelo SUS e operadoras de saúde permanece um desafio crítico



Infraestrutura limitada: poucos centros no Brasil possuem capacidade de manufatura e administração de CAR-T

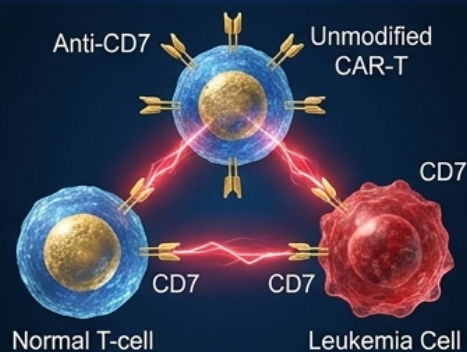


Disparidades regionais: a maioria dos recursos concentra-se no Sudeste, enquanto regiões como Norte e Nordeste têm acesso muito restrito

As iniciativas acadêmicas brasileiras de manufatura de CAR-T point-of-care representam uma das estratégias mais promissoras para ampliar o acesso a essa terapia no país.

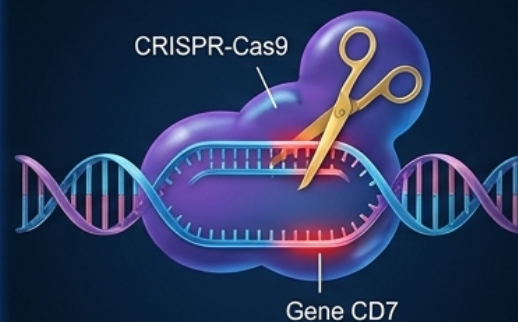
A Engenharia do CAR-T na LLA-T Exige a Edição Genética Contra o Fratricídio

O Paradoxo do Fratricídio



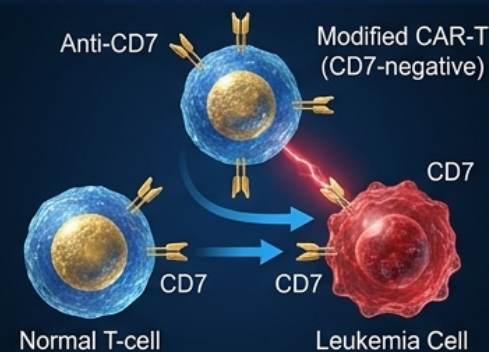
Um linfócito T normal e um leucêmico compartilham os mesmos marcadores. Um CAR-T não modificado ataca a si mesmo antes de chegar ao tumor.

A Tesoura Genética









O sistema CRISPR-Cas9 atua, deletando o gene do receptor CD7 do CAR-T fabricado em laboratório.

A Célula Furtiva (Stealth Mode)



O CAR-T modificado agora é invisível para seus irmãos. Ele caça implacavelmente as células leucêmicas positivas sem autodestruição.

Síntese: A transição da intensidade para a **precisão**

	Passado	Futuro
Estratégia de Resgate	 <p>Quimioterapia Intensiva (Alta morbidade).</p>	 <p>Terapias-alvo e Biespecíficos (Redução de toxicidade).</p>
Conversão de DRM	 <p>Limite terapêutico atingido rápido.</p>	 <p>Engenharia Celular e Epigenética como pontes eficazes.</p>
Foco no Transplante	 <p>Transplante em pacientes debilitados.</p>	 <p>TCTH alogênico de forma mais racional, em hospedeiros preservados.</p>

Melhorar a sobrevida não é apenas matar a célula leucêmica, mas preservar a qualidade de vida a longo prazo do paciente pediátrico.

Obrigado!

Victor Gottardello Zecchin

victor.zecchin@bp.org.br

